

Diabetes Mellitus

Daniel Oswaldo Andino Rodríguez, Eduardo Josué Hernández Hernández, Génesis Saraí Henríquez Pérez, Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorto, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Enrique Espinal Soriano, Oliver Andrés Castellanos Ayala, Noldin Arnaldo Chinchilla Santos, Angela Miguel Navarro, Peggy Rebecca Hernández Miralda, Olga Stefany Alemán Arguijo, Merlyn Enrique Lara Cartagena, Eliana Briyith Ruiz Padilla, Julio César Anariba Ulloa

Resumen

El metabolismo de glucosa es un proceso complejo e indispensable en el ser humano, depende de reacciones catabólicas y anabólicas reguladas por distintas hormonas y enzimas, entre estas, destaca la insulina. Esta última es una hormona anabólica sintetizada y secretada por las células beta pancreáticas, su principal función la ejerce en músculo estriado y adipocitos, debido a que en estas localizaciones se depende de insulina para que la glucosa ingrese a la célula. De esta manera, la glucosa ingresada sufre cambios a fin de generar energía o almacenarla para el ayuno. Procesos fisiopatológicos que desencadenen falta o resistencia a la insulina alteraran gravemente el metabolismo de la glucosa. La diabetes mellitus son un conjunto de enfermedades que tienen en común la hiperglucemia; la hay de tipo 1, tipo 2, gestacional y otros tipos de diabetes, dependiendo de la etiología. Su cuadro clínico inicial es caracterizado por poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, visión borrosa y acantosis nigricans. Es una enfermedad crónica que debe ser manejada de manera integral e individualizada, dando el protagonismo a la educación del paciente sobre su patología. Lo anterior busca evitar complicaciones crónicas que además de afectar la calidad de vida, son también las responsables de una mayor morbimortalidad.

Palabras clave:

Diabetes Mellitus; Endocrinología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Distinguir entre los diferentes procesos y hormonas involucradas en el metabolismo de macromoléculas.
- Categorizar las alteraciones fisiopatológicas debido a la falta y/o resistencia a la insulina.
- Establecer las características fisiopatológicas y clínicas de las alteraciones micro y macrovasculares de órganos afectados por diabetes mellitus.
- Contrastar la importancia de los componentes del abordaje terapéutico integral del paciente diabético.

CÓMO CITAR

Andino Rodríguez, D. O., Hernández Hernández, E. J., Henríquez Pérez, G. S., Suazo Barahona, R. D., Ramírez Osorto, L. J., Ávila Godoy, K. J., Caceres Carranza, F. J., Ramos Baca, G. H., Espinal Soriano, E., Castellanos Ayala, O. E., Chinchilla Santos, N. A., Navarro, A. M., Hernández Miralda, P. R., Alemán Arguijo, O. S., Lara Cartagena, M. E., Ruiz Padilla, E. B., y Anariba Ulloa, J. C. (2024). Diabetes Mellitus. En L. J. Ramírez Osorto, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 161-185). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.195.c301>

INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, siendo esta el resultado de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas. La hiperglicemia crónica en diabetes es asociada con alteraciones vasculares de pequeño y gran tamaño que irrigan ojos, riñones, nervios, corazón, con el subsecuente fallo de múltiples órganos. Afecta a personas de todos los grupos etarios y todos los estratos sociales.

La diabetes mellitus es una pandemia cuya morbimortalidad aumenta cada año. La importancia se ve potenciada debido a que se considera que la mitad de quienes la padecen aún no se han diagnosticado. Además, afecta la calidad de vida, y aumenta los gastos en salud sobre una enfermedad que es altamente prevenible y tratable. La importancia de entender esta enfermedad se basa en que pueden conocerse los factores más efectivos para su prevención, reducir los costos hospitalarios y domiciliarios, proveer de métodos diagnósticos más eficaces y asegurar un apego al tratamiento para prevenir complicaciones. La educación sobre el tema es la mejor herramienta para lograr estos objetivos.

BASES ANATÓMICAS

Páncreas

Posee dos componentes estructuralmente distintos (ver figura 8-1):

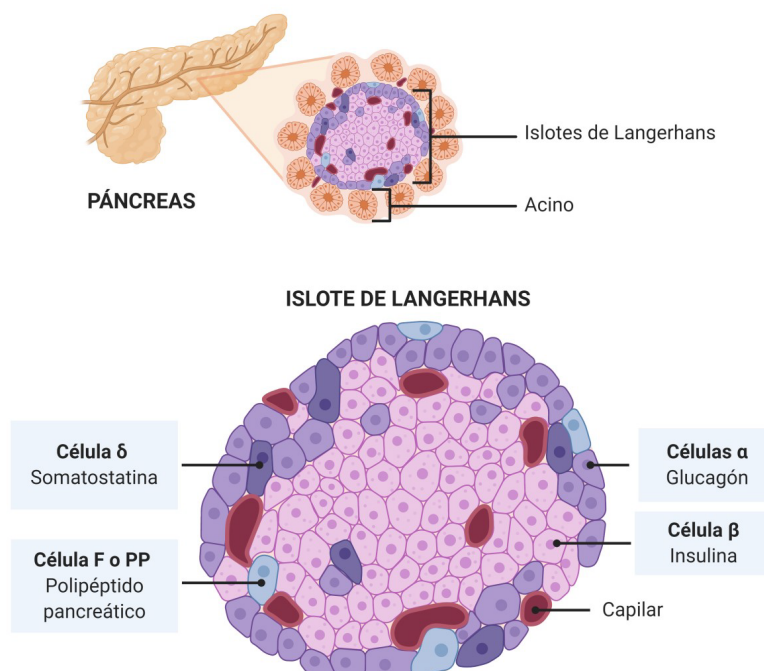


Figura 8-1 Islote de Langerhans.

El páncreas se divide en una porción endocrina y una exocrina. La función exocrina del páncreas se lleva a cabo en los acinos pancreáticos; los productos generados permitirán la digestión de alimentos para su posterior absorción. Patologías del páncreas exocrino como pancreatitis, neoplasias, fibrosis quística o hemocromatosis, pueden general diabetes, se clasifican como otros tipos específicos de diabetes. La porción endocrina ocurre en los islotes de Langerhans, donde a partir de censado de glucosa por los GLUT-2, la célula β responde aumentando o disminuyendo la producción de insulina para mantener la homeostasis de glucosa. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

- **Exocrino:** su unidad morfofuncional, los acinos pancreáticos, sintetizan y secretan enzimas hacia el duodeno que son indispensables para la digestión en el intestino.
- **Endocrino:** su unidad morfofuncional, los islotes de Langerhans, sintetizan y secretan hormonas hacia el torrente sanguíneo, estas, entre otras cosas, regularán el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas en el organismo. Las células beta dentro del islote secretan insulina; en contraste, las células alfa secretan glucagón.^{2,4,6}

Insulina

Síntesis: Comienza cuando hay glucemia mayor a 70mg/100dL, el núcleo activa la transcripción. Se sintetiza dentro del retículo endoplásmico rugoso una molécula de preproinsulina, inmediatamente, ésta se convierte en proinsulina que viaja en vesículas transportadoras hasta el aparato de Golgi donde es empaquetada en forma de gránulos secretores.

¿SABÍAS QUE..

El péptido C es menos sensible a la degradación hepática, por eso constituye un marcador muy útil de la secreción de insulina y permite diferenciar las insulinas exógenas de las endógenas durante la hipoglucemia.

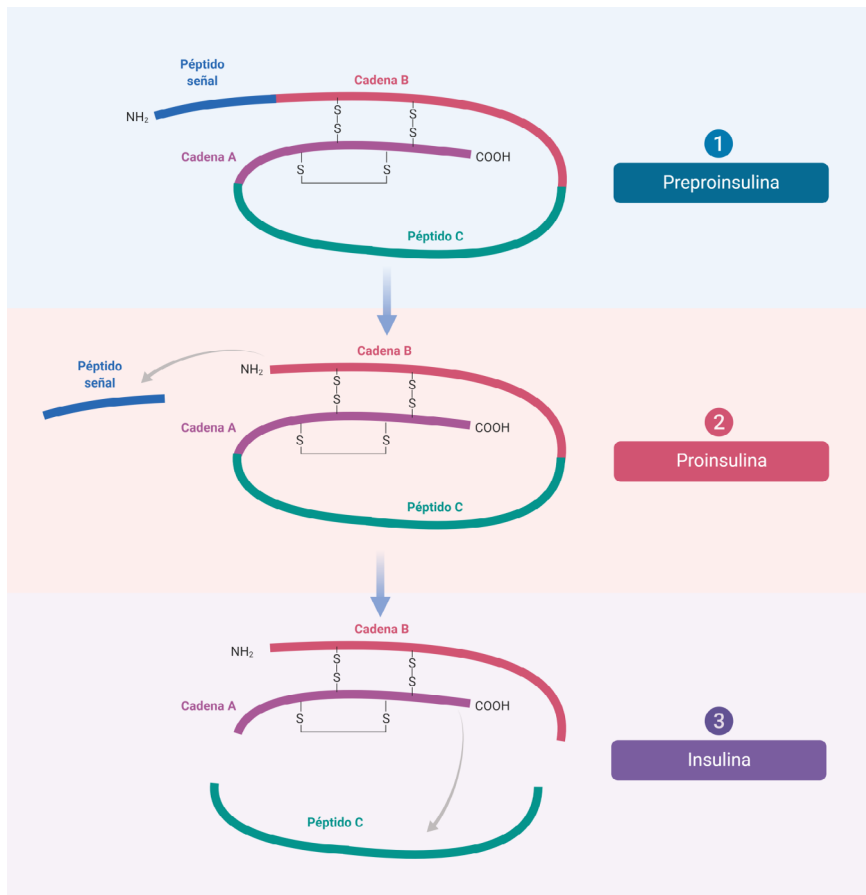


Figura 8-2 Síntesis de insulina.

Al igual que otros péptidos, la insulina se sintetiza como prohormona, esta última pasa a convertirse en prohormona y generará la hormona con actividad biológica que viaja en el torrente sanguíneo a órganos diana. La insulina parte de un péptido de señal, una cadena A y B, y un péptido C. La preproinsulina contiene las cuatro estructuras, una vez se escinde el péptido de señal, recibe el nombre de proinsulina. Esta última, al liberar el péptido C y dejar las cadenas A y B unidas entre sí a partir de puentes disulfuro, constituye la estructura de la insulina. El péptido C, un polipéptido de 31 aminoácidos, se utiliza en la valoración de la función de la célula β, debido a que no sufre degradación hepática y permite conocer la producción endógena de insulina. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

¿SABÍAS QUE..

Aunque su función no esté de del todo clara, hay estudios que han demostrado una correlación negativa entre los niveles de amilina y el desarrollo de diabetes y/o síndrome metabólico.

La ruptura de un fragmento de proinsulina genera Péptido C en conjunto con la cadena A y B de insulina unidas por puentes de disulfuro (ver figura 8-2).^{1,2,4,5,6,7,8,9,10}

Secreción: La glucosa es la principal fuente de energía del cerebro y glóbulos rojos. La absorción de glucosa comienza por la digestión de polisacáridos por acción de la amilasa salival y pancreática, luego por disacaridasas intestinales y finalmente se da la absorción en la mucosa entérica por proteínas transportadoras de sodio-glucosa (SGLT-1).

La glucosa es el principal regulador de la secreción de insulina en las células β pancreáticas. Al elevarse la glucemia postprandial, la glucosa ingresa a la célula β pancreática a través del GLUT-2 (ver tabla 8-1).

TABLA 8-1 TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

GLUT	TEJIDO	CARACTERÍSTICAS
1	Ampliamente distribuido	Alta afinidad por glucosa
2	Riñón, hígado, intestino, células β pancreáticas	Baja afinidad por glucosa
3	Cerebro	Alta afinidad por glucosa
4	Músculo estriado, adipocitos	Dependiente de insulina
5	Enterocito, músculo esquelético, testículo, riñón	Afinidad por fructosa
6	Leucocitos, cerebro	Afinidad por glucosa
7	Hígado	Transporta a organelos

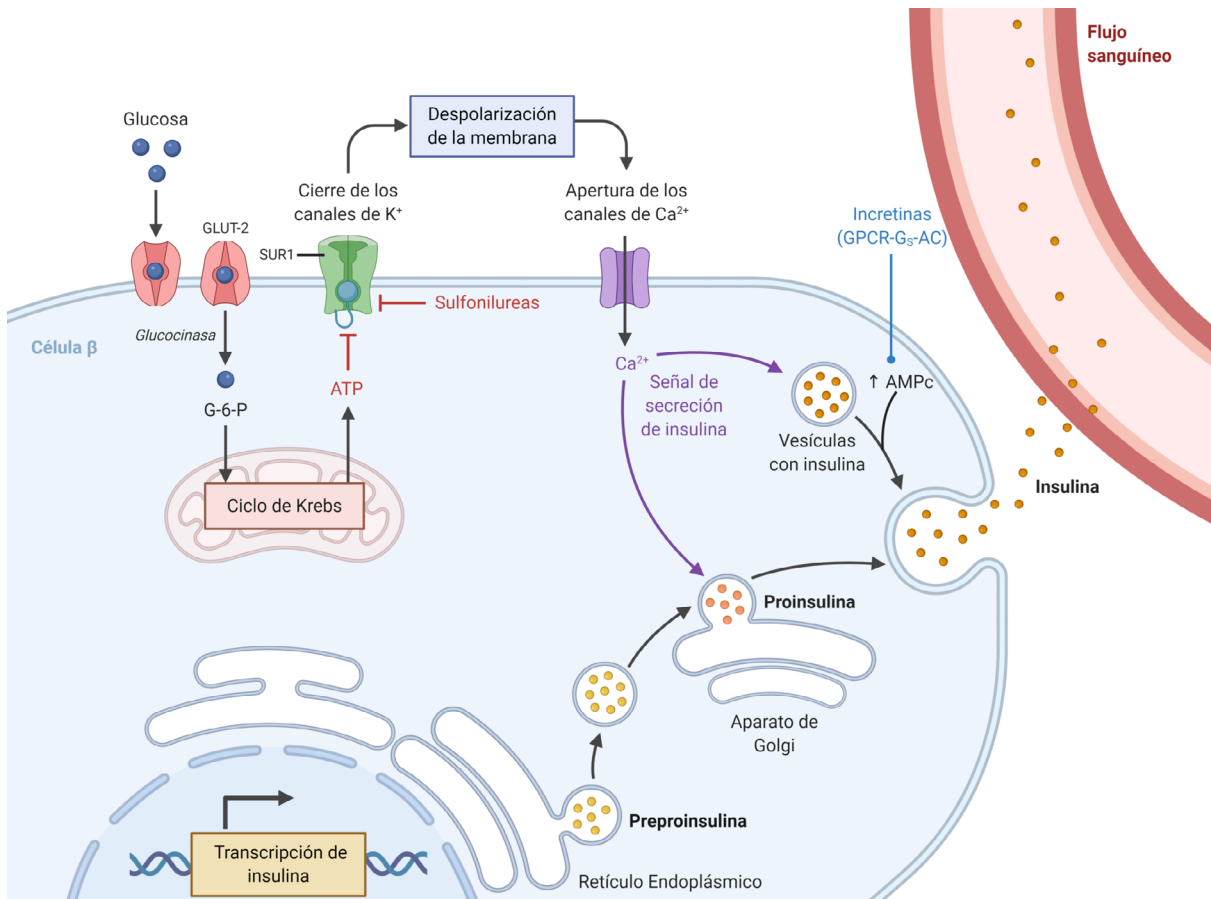


Figura 8-3 Mecanismo de secreción de insulina.

El principal estímulo para la producción de insulina son los niveles aumentados de glucosa plasmática. La glucosa entra a la célula β a partir de GLUT-2, la fosforilación de la glucosa en la posición 6 por la glucocinasa impide que esta salga de la célula. La glucosa es metabolizada y genera ATP; el ATP inhibe los canales de K+ localizados en la membrana celular. Estos canales de K+ también son inhibidos por las sulfonilureas (gliburida, glimepirida), específicamente en el complejo SUR. La modificación del K+ intracelular permite la despolarización celular con la consecuente entrada de Ca2+. El aumento del Ca2+ intracelular junto con la elevación del AMPc son señales para la liberación de vesículas de insulina. Las incretinas estimulan el aumento de AMPc. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

Se fosforila a glucosa-6-fosfato por acción de la glucocinasa y entra en glucólisis hasta formar ATP que inhibe los canales de potasio de la célula. La suspensión del paso de potasio hacia el espacio extracelular, permite la despolarización de la membrana celular (ver figura 8-3).

Simultáneamente, los canales de calcio dependientes de voltaje dejan entrar calcio a la célula. Este paso ayuda a fusionar los gránulos secretores maduros a la membrana plasmática logrando así la exocitosis de insulina, péptido C y amilina hacia el líquido extracelular. ^{1,2,4,5,6,7,8,9,10}

Una vez que la insulina ha sido liberada de la célula β, sigue su recorrido a través de los vasos sanguíneos cercanos hasta ingresar a la circulación enterohepática. Al llegar al hígado, ocurre la degradación del 50% de insulina sintetizada. El remanente continúa el retorno venoso hacia el corazón hasta terminar en la irrigación sistémica alcanzando sus células diana. ^{1,2,4,5,6,7,8,9,10}

Función: la insulina facilita indirectamente la entrada de glucosa en tejidos a través del GLUT-4 (ver

figura 8-4). El receptor insulínico, que pertenece a la subfamilia de receptores tirosincinasa, atraviesa la membrana y sobresale en el interior de la célula.

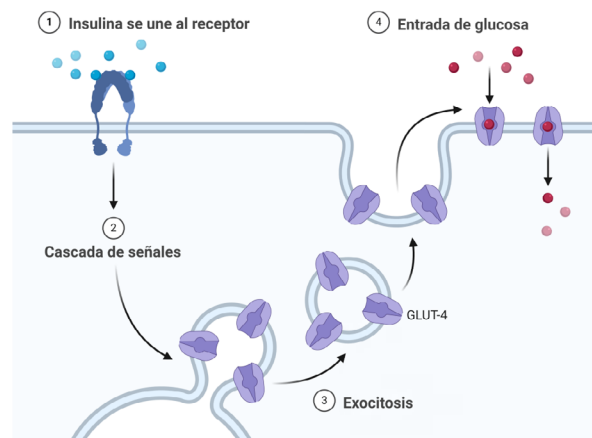


Figura 8-4 Translocación de GLUT-4.

Una vez que la insulina se une al receptor y se generan las señales ilustradas en la figura 8-5, se promueve la exocitosis de GLUT-4 hacia la membrana celular para favorecer la entrada de glucosa a la célula y disminuir la glicemia. Los GLUT-4 se expresan en tejidos diana de la insulina (músculo esquelético, tejido adiposo). Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

Cuando la insulina entra en contacto con el receptor hay autofosforilación de la subunidad β, que posteriormente fosforila a los sustratos del receptor de insulina (IRS). Se activa la cinasa de fosfatidilinositol 3' (ver figura 8-5) que impulsa indirectamente el movimiento de las vesículas que contienen el GLUT-4 hacia la membrana celular.^{1,2,4,5,6,7,8,9,10}

Glucólisis (GL)

Se produce en el citoplasma a partir de la división de glucosa, y es un proceso independiente de la concentración de oxígeno presente. Da como resultado dos moléculas de piruvato que pueden penetrar la mitocondria, descarboxilarse y generar AcetilCoA, y así, en presencia de oxígeno, entrar en el Ciclo de Krebs para producir energía.^{2,3,4,5}

BASES FISIOLÓGICAS

Metabolismo de macromoléculas

El metabolismo es la característica de todos los seres vivos definida como el conjunto de reacciones químicas producidas en el entorno intracelular, catalizadas por diversas enzimas que sobrellevan a la modificación de macro y micromoléculas en energía o en reservas de la misma.^{1,2,3,4,5}

Gluconeogénesis (GNG)

Si el ayuno es prolongado, comienza la síntesis de glucosa a partir de otros precursores, como lactato (producto del metabolismo anaeróbico), glicerol (proveniente de ácidos grasos) y alanina (aminoácido).^{1,2,3,4}

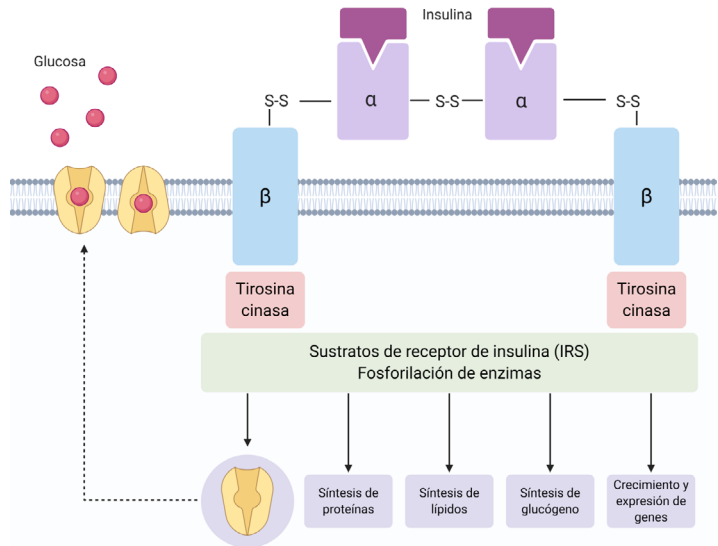


Figura 8-5 Receptor de insulina.

El receptor de insulina es un receptor acoplado a tirosinacinas, consta de dos subunidades α y dos β, unidas extracelularmente por puentes disulfuro. Para que las funciones de la insulina se establezcan, es necesario que el receptor tirosinacinas actúe en sustratos de receptor de insulina (IRS) y se fosforilen enzimas involucradas en todos los procesos. La unión de la insulina al receptor pone en marcha una cascada de señales que, entre otras funciones, promueve las vías anabólicas de las macromoléculas (síntesis de proteínas, síntesis de lípidos y glucogenogénesis), estimula el crecimiento y la expresión de genes.

TABLA 8-2 REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE MACROMOLÉCULAS POR INSULINA Y GLUCAGÓN								
	GL	GNG	GGNG	GGNL	LG	LL	SP	PL
INSULINA	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓
GLUCAGÓN	↑	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑

Glucogenogénesis (GGNG)

Si la glucosa absorbida por el intestino excede las necesidades metabólicas celulares, esta es almacenada por el tejido muscular y hepático para tener energía de reserva durante el ayuno. Cuando la glucosa producida no es suficiente, se obtiene energía tan pronto como se producen cuerpos cetónicos, residuos de la lipólisis.^{2,3,4}

Glucogenólisis (GGNL)

La enzima glucosa-6-fosfatasa permite el consumo de glucosa a partir de glucógeno almacenado en el músculo, de la misma manera que permite que la glucemia retorne a valores óptimos al posibilitar la liberación de glucosa tan pronto es liberada de su forma previa como glucógeno.^{1,2,3,4}

Síntesis Proteica (SP)

Las proteínas están compuestas por veinte o más aminoácidos unidos por enlaces peptídicos, y sus diferentes componentes son originadas a partir de la transcripción de ADN en ARN, con su respectiva traducción y síntesis en los ribosomas. ^{1,2,3,4}

Proteólisis (PL)

Después del ayuno prolongado, hay un cese de la síntesis de proteínas, catabolismo de proteínas preexistentes con liberación de aminoácidos libres hacia el plasma, estos últimos entrarán en gluconeogenia para reabastecer el suministro de glucosa. ^{2,3,4}

Lipogénesis (LG)

Al mismo tiempo que el exceso de glucosa es almacenado en forma de glucógeno, este monosacárido también es precursor de lípidos, siguiendo con lipoproteínas, que inmediatamente van a depositar su contenido dentro de un adipocito. ^{2,3,4}

Lipólisis (LL)

Los triglicéridos dentro de los adipocitos son excarcelados, y posteriormente, el glicerol y ácidos

grasos son liberados al torrente sanguíneo por separado. ^{1,2,3,4}

Homeostasis de glucosa

La homeostasis es la capacidad que poseen los organismos de mantener la constancia del medio interno. Es por eso que cada sustancia que realiza una función importante en el cuerpo debe de ser regulada por diferentes enzimas, sustancias u hormonas, incluido el metabolismo de glucosa.

La homeostasis de glucosa es un balance entre la producción de glucosa hepática y captación en la periferia del organismo. Es un proceso regulado por diferentes hormonas, de las que destacan dos hormonas principales: la insulina (hormona anabólica) y el glucagón (hormona catabólica), ambas sintetizadas y secretadas en el páncreas (ver tabla 8-2 y figura 8-6). ^{1,3,4}

¿SABÍAS QUE..

Según cifras del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), durante el año 2012, únicamente un 30% de casos de DM1 estaban diagnosticados. ^{1,2,8,11,12}

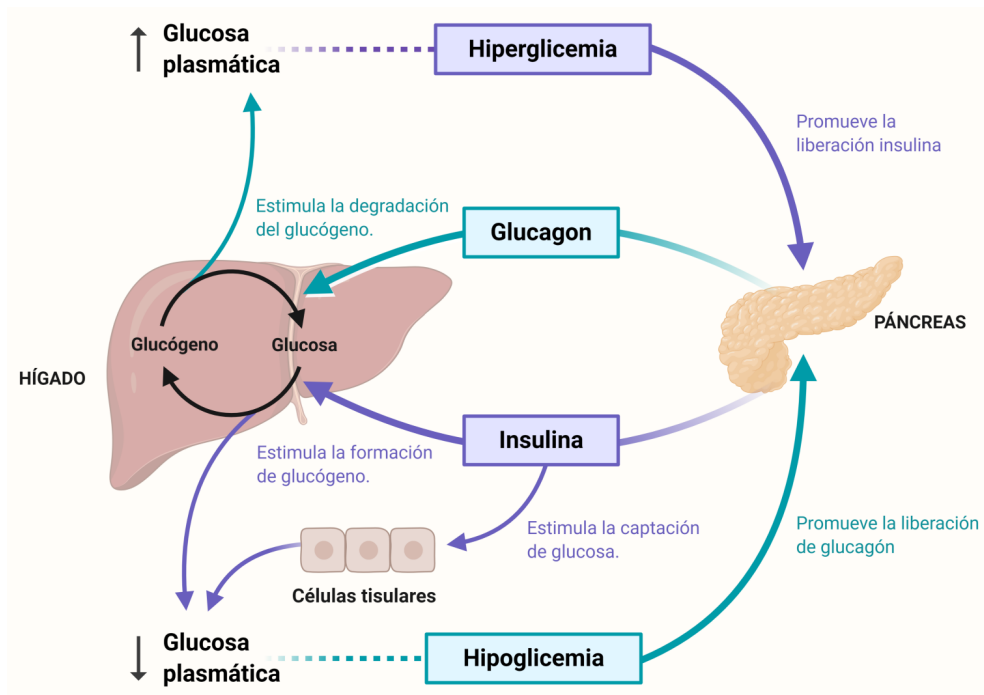


Figura 8-6 Homeostasis de la glucosa.

El control de la glicemia corre a cargo, en su mayoría, de la insulina. La insulina se secreta del páncreas y actúan en órganos diana como el hígado. La principal hormona contrarreguladora es el glucagón, producido en las células α del páncreas. Los efectos del glucagón y los estímulos para su liberación son los opuestos a la insulina; la hipoglicemia favorece su liberación y su función es aumentar los niveles plasmáticos de glucosa. Este equilibrio entre la insulina y las hormonas contrarreguladoras (también catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento) permite mantener la homeostasis de glucosa. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

No se considera que haya una diferencia establecida entre las células β de alguien sano y las de alguien que padece DM1. Las hipótesis incluyen el proceso autoinmunitario desencadenado por infecciones virales en sujetos con ciertos polimorfismos del Antígeno Humano Leucocitario.^{1,2,8,13,14}

Fisiopatología

Los islotes de Langerhans experimentan inflamación y posterior atrofia luego de un proceso denominado insulinitis, en el que la formación de metabolitos del óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos directos de los linfocitos T CD8+ conlleva al daño de la célula β con respecto de los otros tipos celulares. Finalmente, los islotes se atrofian.¹

Se han identificado las siguientes anomalías, tanto en la división humoral como en la celular del sistema inmunitario:

- Autoanticuerpos contra células de los islotes.
- Linfocitos activados en los islotes.
- Linfocitos T que proliferan cuando son estimulados.
- Liberación de citocinas en el seno de la insulinitis: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma e interleucina (IL-1).¹

Las anomalías están asociadas a una predisposición genética o desencadenantes tales como infecciones virales. El proceso autoinmunitario se dirige contra la proinsulina, insulina, ácido glutámico descarboxilasa (GAD), ICA-512/IA-2 (homóloga de tirosinas fosfatasas) y un transportador de zinc específico de las células β (ZnT-8).

La DM1 se caracteriza por el catabolismo debido al déficit de insulina. Hay un incremento de la glucosa plasmática, degradación de lípidos y proteínas.¹

La hiperglicemia se establece por tres mecanismos:

- Alteración del transporte de glucosa al interior de la célula
- Glucogenólisis
- Gluconeogénesis, principalmente a partir

de aminoácidos de estructuras proteicas; se produce pérdida de la masa muscular y se observa pérdida de peso.

Manifestaciones Clínicas

La DM1 se manifiesta clínicamente hasta que se ha destruido el 80% de las células β .

La deficiencia de insulina es el principal mecanismo productor de la DM1, esta deficiencia es lo que origina las características clínicas:

- Poliuria: La glucosa sufre filtración glomerular y es reabsorbida en su totalidad en el túbulo contorneado proximal por transportadores SGLT-1 y SGLT-2 cuando la concentración de glucosa plasmática es menor de 200 mg/100 ml. La velocidad de reabsorción de glucosa alcanza un máximo de 375 mg/min. Sobrepasado el umbral de reabsorción, el exceso de glucosa es excretado en la orina, y debido a que es osmóticamente activa, genera poliuria.^{1,2,8,15,17}

¡RECUERDA!

La poliuria es un término que hace referencia a una micción mayor de 1 ml/kg/hr.

- Polidipsia: La hiperglucemia dentro del tubo produce hiperosmolaridad tubular, que conlleva a deshidratación hiperosmótica a expensas de las altas concentraciones de glucosa y de la dilución de la sangre al perder mayor cantidad de agua que de solutos, sobre todo de sodio. Dicha cualidad plasmática es estímulo suficiente para el centro de la sed ubicado en el hipotálamo lateral, generando polidipsia.^{1,2,8,15,17}
- Polifagia: El apetito es influido por muchos factores que se integran en el cerebro, en particular en el hipotálamo. La insulina aumenta la producción de leptina, y tiene efecto anorexígeno al disminuir la expresión de neuropéptido (NPY) en el núcleo arqueado hipotalámico. En consecuencia, al existir insulina en menor cantidad, dicho mecanismo no se desarrolla, desencadenando así, polifagia.^{1,2,8,15,17,18}

- **Visión Borrosa:** Se debe a las altas concentraciones de sorbitol y glucosa en el cristalino, seguidos de su efecto osmótico. Esto, además de aumentar el grosor del lente, altera la transparencia del mismo, lo que distorsiona la interpretación de la imagen por la retina.^{1,2,8,15,17,19}

DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

Fisiopatología

Los mecanismos involucrados en la DM2 incluyen:¹

- Alteración en la secreción de insulina
- Resistencia a la insulina
- Producción incrementada de glucosa hepática
- Metabolismo anormal de lípidos
- Leve inflamación sistémica

En la DM2 las concentraciones de insulina suelen encontrarse incrementadas, lo que se conoce como hiperinsulinemia; esto debido a una resistencia a la insulina que genera aumento compensatorio de la producción de las células β del páncreas.^{1,2}

Se entiende por resistencia a la insulina a la incapacidad de esta hormona para ejercer sus efectos en los tejidos diana (músculo, hígado y tejido adiposo).¹

La resistencia a la insulina es la principal causa del incremento de la glicemia y es la característica más importante de la DM2.

La resistencia a la insulina afecta tanto la utilización como el almacenamiento de carbohidratos, lo que eleva la glicemia y contribuye al incremento compensador de secreción de insulina.²

Los tejidos blancos regulan a la baja el número de receptores de insulina en respuesta a la hiperinsulinemia crónica y, el aumento de las reservas de grasa disminuye la utilización de glucosa mediada por insulina en el hígado y el músculo esquelético.^{1,2,6,8,26}

La falta de sensibilidad del hígado a la insulina origina la sobreproducción hepática de glucosa; este incremento es responsable de las cifras elevadas de glucosa plasmática en ayunas en estos pacientes.

Manifestaciones clínicas

Además de poliuria, polidipsia y polifagia, pueden presentar:^{1,2,8,15,17,18}

- **Pérdida de peso:** es secundaria al aumento en la lipólisis, que puede verse opacado por la ingesta crónica secundaria a la polifagia.^{1,2,8,15,17,18}
- **Acantosis nigricans:** es dermatosis caracterizada por hiperqueratosis, papilomatosis e hiperpigmentación simétrica en pliegues. La fisiopatología se atribuye a la activación del receptor de factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1), proliferación de queratinocitos y fibroblastos dérmicos por hiperinsulinemia.³³

TABLA 8-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

PARÁMETRO
Síntomas de diabetes más glucemia al azar ≥ 200 mg/dl
Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl
Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $> 6.5\%$
Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia a la glucosa.

Diagnóstico

OTROS TIPOS DE DIABETES

Un porcentaje bajo del número total de casos de diabetes corresponde a variedades específicas del trastorno que se relacionan con ciertas condiciones o síndromes. La diabetes puede desarrollarse cuando existe enfermedad pancreática o se extirpa tejido pancreático, así como en los trastornos endocrinos como el síndrome de Cushing, por efecto farmacológico o genético; algunos casos específicos son:

Diabetes pancreatogénica

Se caracteriza por la pérdida estructural y funcional de la secreción de insulina, en contexto

de una disfunción pancreática exocrina. También se denomina “diabetes tipo 3c” o “pancreopriva”. Esta puede ser por pancreatitis (aguda o crónica), trauma o pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, etc.^{13, 26, 37}

¿SABÍAS QUE..

El trasplante de células madre hepáticas muestra hallazgos prometedores en el tratamiento de DM tipo 1, ya que actúa como fuente de células madre pancreáticas (ambos tejidos derivan del endodermo).

Diabetes insípida

La disminución del 75% o más de la secreción o la acción de la ADH suele culminar en diabetes insípida, un síndrome caracterizado por la producción de volúmenes anormalmente altos de orina diluida. El volumen de orina durante 24 horas rebasa los 40 mL/kg de peso corporal y la osmolaridad es menor a 300 mOsm/L. Esta puede ser de origen central (hipofisaria) o nefrogénica.¹

¡RECUERDA!

La diabetes insípida comparte manifestaciones clínicas con la DM como la poliuria y polidipsia, pero su etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento es muy diferente.

Diabetes gestacional

El embarazo es considerado como un estado resistente a la insulina. Esto con el fin de que sea el embrión y luego feto, quienes obtengan prioridad en el consumo de glucosa. La diabetes gestacional se reconoce por primera vez durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, manifestandose algunas complicaciones.^{1, 8, 26, 38, 39} (Ver tabla 8-4)

TABLA 8-4 COMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES DE LA DM GESTACIONAL	
MATERNAS	FETALES
Desarrollo de DM tipo 2 en los 10-20 años posparto	Muerte intrauterina

TABLA 8-4 COMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES DE LA DM GESTACIONAL

MATERNAS	FETALES
Preeclampsia	Morbilidad neonatal (hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, policitemia, dificultad respiratoria).
Desgarro perineal	Macrosomía
Polihidramnios	Desarrollo de DM tipo 2 y síndrome metabólico a lo largo de su vida
Eclampsia	Malformaciones congénitas
Mayor número de cesáreas	Prematuridad y RCIU

COMPLICACIONES DE LA DIABETES

Complicaciones agudas

Las 3 complicaciones agudas principales de la diabetes son: cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) e hipoglucemia. Todas son condiciones que ponen en riesgo la vida, y demandan un reconocimiento y tratamiento inmediatos. Estas complicaciones generan un número significativo de hospitalizaciones y consumo de recursos en salud.

Hipoglucemia. Esta se define como la disfunción cognitiva con una concentración de glucosa sanguínea menor de 60 mg/dl; ocurre generalmente en individuos que reciben inyecciones de insulina, pero la hipoglucemia prolongada también puede ser producida por algunos fármacos hipoglucemiantes orales. Los signos y síntomas se dividen según la estimulación del sistema nervioso autónomo y según los niveles de glucosa. (Ver tabla 8-5)

TABLA 8-5 MANIFESTACIONES DE HIPOGLICEMIA

GLICEMIA	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
54 mg/dl	Taquicardia, palpitaciones, sudoración o temblor, náuseas, hambre.
50 mg/dl	Irritabilidad, confusión, visión borrosa, fatiga, cefalea, dificultad para hablar.
≤30 mg/dl	Pérdida de la conciencia, crisis epilépticas.

Cetoacidosis diabética (CD). Es el resultado directo de un desbalance entre el valor de insulina y glucagón; la hiperglucemia es secundaria a la liberación de hormonas catabólicas como glucagón, hormona del crecimiento, catecolaminas y esteroides, que en última instancia conduce a la formación de cuerpos cetónicos por lipólisis excesiva. (Ver figura 8-7). Suele desarrollarse en un plazo de 24 horas, y es frecuente edema cerebral en niños, complicación sumamente grave.^{1,23,24,25}

Las 3 anomalías metabólicas principales en la CD son la hiperglucemia, la cetosis y la acidosis metabólica:

1. La carencia de insulina conduce a la movilización de los ácidos grasos a partir del tejido adiposo como consecuencia de la falta de supresión de la actividad de la lipasa de los adipocitos, que degrada los triglicéridos para obtener ácidos grasos y glicerol.
2. El aumento de las concentraciones de ácidos grasos conduce a la síntesis de cetonas en el hígado. La acidosis metabólica se debe al exceso de cetoácidos.

3. El estrés, como la inflamación, incrementa la liberación de hormonas gluconeogénicas y predispone al individuo al desarrollo de cetoacidosis.
4. La elevación de cetoácidos, hace necesario el amortiguamiento con iones bicarbonato. Esto conduce a una disminución marcada de las concentraciones séricas de bicarbonato.
5. Las concentraciones séricas de potasio pueden ser normales o altas, a pesar de su disminución por la poliuria y el vómito prolongados
6. La hiperglucemia genera diuresis osmótica, deshidratación y pérdida crítica de electrolitos.
7. La hiperosmolaridad de los líquidos extracelulares por la hiperglucemia determina un desplazamiento del agua y del potasio desde el compartimiento intracelular hasta el extracelular.
8. La concentración extracelular de sodio con frecuencia es baja o normal, este efecto de dilución se conoce como pseudohiponatremia.

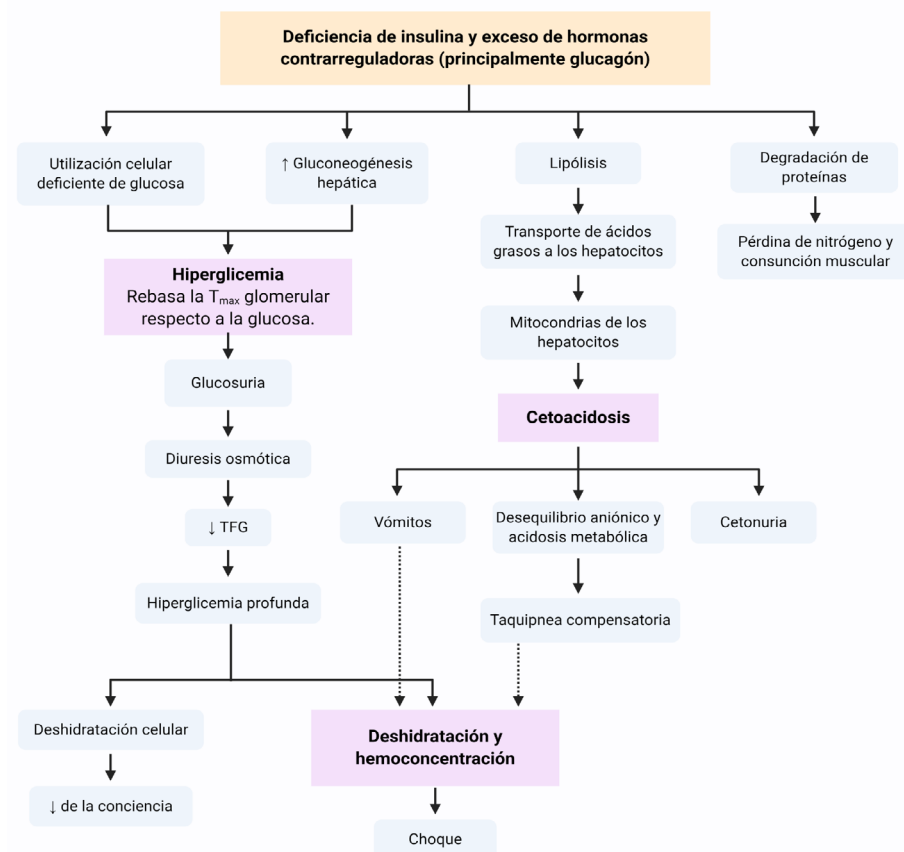


Figura 8-7 Fisiopatología de la Cetoacidosis diabética (CD).

La CD se relaciona con concentraciones muy bajas de insulina y en extremo elevadas de glucagón, catecolaminas y otras hormonas contrarreguladoras. El aumento de las concentraciones del glucagón y las catecolaminas conduce a la movilización de los sustratos para la gluconeogénesis y la cetogénesis en el hígado. Un grado de gluconeogénesis que rebasa al que se requiere para aportar glucosa al cerebro y a otros tejidos dependientes de este azúcar induce un aumento de la glucemia. La movilización de ácidos grasos libres (AGL) a partir de las reservas de triglicéridos en el tejido adiposo determina una síntesis acelerada de cetonas y cetosis (SNC, sistema nervioso central). Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

Coma o estado hiperosmolar hiper-glucémico (EHH): El EHH se caracteriza por hiperglucemia (glucosa en sangre >600 mg/dl [33,3 mmol/l]), hiperosmolalidad (osmolaridad plasmática >320 mOsm/l) y deshidratación, ausencia de cetoacidosis y depresión del sensorio. La patogenia del EHH involucra: (Ver figura 8-8)

1. La insuficiencia de insulina, la limitación de la utilización de la glucosa, la hiperglucagonemia y el aumento de la liberación hepática de glucosa, promueven la aparición del EHH.
2. Cuando existe glucosuria masiva se presenta una pérdida de agua obligada. La deshidratación suele ser más grave que la CD.

3. Al tiempo que se contrae el volumen plasmático se desarrolla insuficiencia renal, y la limitación resultante de las pérdidas renales de glucosa conduce al desarrollo de niveles de glucemia crecientes e intensificación del estado hiperosmolar.
4. El incremento de la osmolaridad en el suero tiene como efecto la atracción de agua a partir de los cuerpos celulares, lo que incluye a las células cerebrales.

Las manifestaciones más prominentes son debilidad, deshidratación, poliuria y sed excesiva. Pueden presentarse signos neurológicos que incluyan hemiparesia, convulsiones y coma.

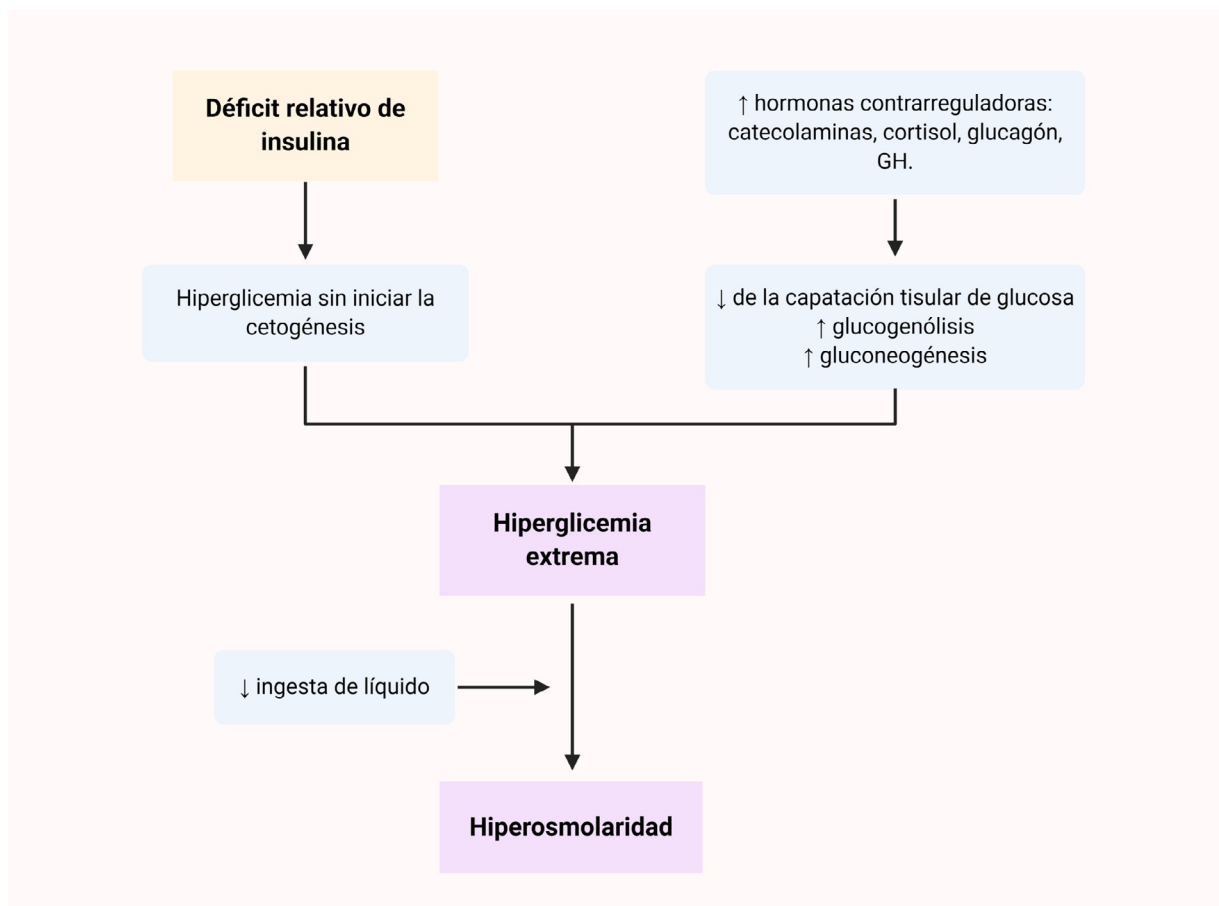


Figura 8-8 Fisiopatología del Estado hiperosmolar hiper-glucémico (EHH).

La deficiencia relativa de insulina y el aporte insuficiente de líquidos son las causas del mismo. La resistencia a la insulina aumenta la producción de glucosa por parte del hígado y altera la utilización de glucosa por el músculo esquelético, la hiperglucemia induce diuresis osmótica, provocando disminución del volumen intravascular exacerbado aún más por el aporte insuficiente de líquidos. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

Complicaciones crónicas

Las complicaciones crónicas de la diabetes se manifiestan a los diez años de hiperglucemia sostenida. Se dividen en vasculares y no vasculares. Asimismo, las complicaciones vasculares se dividen en microvasculares y macrovasculares.^{1,4,8,14,29} (Ver tabla 8-6)

La hiperglucemia crónica, dislipidemias e hipertensión son los principales factores de riesgo asociados a la aparición de estas complicaciones. El daño se genera por la exposición del endotelio a hiperglicemia crónica, con la subsiguiente formación de la placa ateromatosa que generará isquemia y necrosis del tejido durante su evolución. También interviene la afectación de los siguientes mecanismos moleculares:

- Glucosilación de proteínas: Períodos mantenidos de hiperglucemia alteran la estructura físico-química de las proteínas que conlleva a alteraciones morfofuncionales. Entre ellos, el colágeno que pierde elasticidad; lipoproteínas aumentan su capacidad de oxidación; así como, componentes proteicos de vasos que engrosan y alteran integridad de membrana basal.
- Activación de proteína cinasa C: Inhibe la sintasa endotelial de óxido nítrico (ON), disminuyendo así el ON. Dicho evento, propicia la vasoconstricción.

- Aumento de formación de estrés oxidativo: Los productos finales del metabolismo de hidratos de carbono poseen efectos prooxidantes.
- Aumento en el flujo de la vía de la hexosamina: El producto final de la vía de hexosaminas es uridina, que activa la expresión de factores de crecimiento como factor de crecimiento transformante TFG-B que aumenta fibroblastos y células de músculo liso.^{1,16,45,46}

MANEJO INTEGRAL DEL PACIENTE DIABÉTICO

Las metas terapéuticas individuales deben tomar en consideración:

Prevención: La prevención primaria consiste, en el fomento de la salud con la adherencia a los estilos de vida saludable. La protección específica radica en la identificación de manera precoz de las personas que presentan factores de riesgo asociadas a diabetes como HTA, obesidad, dislipidemia y tabaquismo en el caso de DM2.^{24,48,49,50}

¿SABÍAS QUE..

Los trastornos psiquiátricos clínicamente significativos como ansiedad, depresión o trastornos alimenticios son considerablemente más prevalentes en personas con diabetes que en aquellos que no la poseen.

TABLA 8– 5 COMPLICACIONES CRONICAS EN LA DIABETES

COMPLICACIÓN		DESCRIPCIÓN
COMPLICACIONES VASCULARES		
Microvasculares	Oftalmopatía	Incluyen alteraciones del cristalino, aumento de presión intraocular, córnea y globo ocular. La que mayormente destaca es la retinopatía diabética en dos etapas: no proliferativa y proliferativa. La no proliferativa se caracteriza por áreas algodonosas, edema macular y microaneurismas. La retinopatía proliferativa, por un proceso de neovascularización para permitir el aporte necesario para la supervivencia del tejido retiniano, pero al mismo tiempo, dañando la retina por superposición. ^{1,6,8,21,30,41,43,45,47}
	Neuropatía	Se pierden fibras nerviosas tanto mielinizadas como no mielinizadas debido a lesión directa de la mielina y de la irrigación. Hay pérdida de la sensibilidad, parestesia o parálisis, parestesias, disestesias o dolor excesivo, si es nervio somático. Si el nervio es autónomo presentan anhidrosis o alteraciones en la peristalsis. Entre las alteraciones, los más frecuentes son, neuropatía periférica, y gastroparesia diabética. ^{1,6,8,21,30}
	Nefropatía crónica	Entre el 20-40% de los diabéticos desarrollan nefropatía diabética. La diabetes es la principal causa de nefropatía crónica. El glomérulo es el primero en sufrir el daño. Es por esto, que comienza a filtrar proteínas, función previamente evitada por la perjuria del mismo al sistema tubular. El primer hallazgo de daño renal es la microalbuminuria. ^{41,43,45,47}

Macrovasculares	Coronariopatía	La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en el paciente diabético y se debe fisiopatológicamente a la creación de placas ateromatosas en las arterias coronarias.
	Arteriopatía periférica	Afectación arteriosclerótica más temprana, extensa y difusa; mayor presencia de factores de riesgo concomitantes; presencia de isquemia silente o de menor expresión clínica.
	Enfermedad vascular cerebral	La predisposición a la formación de ateromas intracraneales y engrosamiento de capa vascular íntima y la media, además de estenosis carotídea significativa son los principales factores etiopatológicos ^{1,8,21}
Otras	Gastrointestinal	Síndrome de vaciado gástrico lento secundario gastroparesia diabética, o diarrea.
	Uropatía	Incapacidad para sentir la vejiga llena, tenesmo vesical, incontinencia e infecciones recurrentes de las vías urinarias.
	Disfunción sexual	Disfunción eréctil y eyaculación retrógrada, debido a neuropatía autónoma diabética.
COMPLICACIONES NO VASCULARES		
Dermatopatías		Xerosis, prurito, cicatrización lenta, ulceraciones cutáneas, dermopatía diabética (pápulas pretibiales pigmentadas), Bullosa diabeticorum (erosiones en la región pretibial), Vitiligo (DM1), Acantosis nigricans, esclerodermia, lipoatrofia en sitios de inyección de insulina.
Alteraciones respiratorias		Caracterizado por elasticidad, volumen pulmonar y transferencia de gases disminuida; membrana alveolo-capilar engrosada, infiltrado inflamatorio, edema, hemorragia y congestión ^{1,4}
Alteraciones del sistema inmune		La hiperglucemia facilita el crecimiento de microorganismos, además, hay una disminución de procesos leucocitarios de rodamiento, adhesión y migración al foco de infección ^{1,8,30} .
Pie diabético		La neuropatía, anhidrosis, vasculopatía arterial periférica; producen resequedad cutánea y posteriormente fisuras. La cicatrización disfuncional, las deficiencias inmunitarias y el medio de cultivo con altas concentraciones de glucosa permiten que se desarrolle con gran facilidad infecciones y ulceraciones ^{1,11,34}

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

La American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) han señalado la necesidad de individualización del control y de los objetivos de los pacientes con diabetes, cada persona tiene unas características y por ello hay que ajustar las cifras de control que mejor se adapten. (Ver tabla 8-6)

TABLA 8-6 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN ADULTOS	
PARÁMETRO	META
HbA1c	< 7.0 %
Glucosa plasmática capilar en fase preprandial	80-130 mg/dL
Glucosa plasmática capilar en fase posprandial	< 180 mg/dL
Presión arterial	< 130/90 mmHg

Antidiabéticos Orales

Fármacos que aumentan la sensibilidad de tejidos a la insulina.

Biguanidas

De los antidiabéticos orales, actualmente, la metformina es el único fármaco perteneciente a la familia de las biguanidas.¹

¿SABÍAS QUE..

Las biguanidas disponibles anteriormente, fenformina y buformina, fueron retiradas del mercado en los años de 1970 debido a los índices inaceptables de acidosis láctica.

Mecanismo de acción: En general, la metformina ejerce sus efectos antidiabéticos al disminuir la producción hepática de glucosa y mejora ligeramente su utilización periférica.

Esto ocurre al aumentar el AMP intracelular y activar la cinasa de proteína dependiente de AMP, lo que es un estímulo para la producir un aumento de la captación de glucosa hepática, reducir el metabolismo no oxidativo de glucosa y la gluconeogénesis hepática, disminuyendo así la glicemia.

Efectos adversos: La metformina provoca inhibición de la cadena de fosforilación oxidativa, lo que produce acumulación de NADH al interior de la mitocondria, lo que secundariamente inhibe al ciclo de Krebs. Esto estimula a la enzima lactato deshidrogenasa a generar lactato y la consiguiente acidosis láctica. Puede producir manifestaciones gastrointestinales relacionadas con la inhibición de la absorción gastrointestinal de glucosa además de malabsorción de vitamina B12.⁵⁴

¡RECUERDA!

Al no estimular la liberación de insulina u otras hormonas, en estado normoglicémico la metformina no ejerce mucho efecto sobre la glucosa en sangre; por tal razón, rara vez provoca hipoglucemia.

Contraindicaciones: La metformina se elimina a través de excreción renal, por lo que, en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) <45 mL/min, se debe realizar ajuste de dosis, y en pacientes con TFG < 30 mL/min, su uso está contraindicado.^{54,55}

Glitazonas

Las tiazolidinedionas o glitazonas reducen la resistencia a la insulina mediante la unión al receptor nuclear PPAR- γ receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma). Incluyen: rosiglitazona y pioglitazona.⁵⁴

Mecanismo de acción: El receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma. PPAR- γ se expresan fundamentalmente en el tejido adiposo y, en menor medida, en las células del músculo cardiaco, esquelético y células β pancreáticas. La respuesta de estos receptores es la diferenciación adipocítica, provocando aumento de la sensibilización a la insulina

o incrementando la captación de glucosa.⁵⁴

Reacciones adversas: El aumento de peso y el edema es el más común, el aumento de peso se asocia a los efectos sobre la adiposidad corporal. El edema se da por retención de volumen corporal por mecanismos no del todo dilucidados.⁵⁴

Contraindicaciones: Debido a su efecto productor de edema, se contraindica en pacientes con insuficiencia cardiaca. También está contraindicado en pacientes con hepatopatías, debido a que su metabolismo es principalmente hepático.⁵⁴

Fármacos Secretagogos de Insulina

Los secretagogos de insulina incluyen fármacos orales que afectan al conducto de potasio sensible a ATP (KATP) y medicamentos que intensifican las señales del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), de administración parenteral.¹

Moduladores de los canales KATP

Mecanismo de Acción: Los moduladores de los canales de K⁺ sensibles a ATP se dividen sulfonilureas y no sulfonilureas (metiglinidas). Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina al unirse al complejo (SUR), un sitio específico del canal KATP de las células β , inhibiendo su actividad. En cambio, las metiglinidas cumplen la misma acción pero en un sitio diferente a las sulfonilureas. La inhibición del canal KATP provoca la despolarización de la membrana celular y la cascada de eventos que conducen a la secreción de insulina.⁵⁴

Los moduladores de los canales de KATP comprenden:

- **Sulfonilureas:** incluyen glibenclamida, glimepirida, glibornurida. Reducen tanto la glucosa en ayunas como la postprandial, en general, aumentan la insulina de manera inmediata y por tanto deben tomarse poco antes de las comidas.⁵⁴
- **No sulfonilureas:** a este grupo pertenecen la metiglinida, rapeglinida, nateglinida.⁵³

Reacciones adversas: Los moduladores de los canales KATP, tienen el potencial de provocar hipoglucemia profunda y persistente, y esta se relaciona con factores como: retraso en las comidas,

aumento en la actividad física, consumo de alcohol o insuficiencia renal.¹ Las sulfonilureas se asocian a aumento de peso, debido al incremento de las concentraciones de insulina y mejor control glicémico.⁵⁴

Contraindicaciones: debido a su metabolización, estos fármacos están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática o renal, en el caso de las sulfonilureas, estas no se recomiendan en pacientes con TFG < 60 ml/min, y las no sulfonilureas, como la repaglinida, deben de recibir ajuste de dosis en pacientes con TFG < 30 ml/min.⁵⁵

Agonistas del receptor GLP-1 (incretinas)

Las incretinas son hormonas gastrointestinales que se liberan después de la ingesta de alimentos y estimulan la secreción de insulina. Algunos ejemplos de agonistas del receptor GLP-1 incluye a la liraglutida, semaglutida, exenatida.^{1,55}

Mecanismo de Acción: A niveles suprafisiológicos amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa, inhiben la liberación de glucagón, retrasan el vaciamiento gástrico, disminuyen el consumo de alimentos y normalizan la secreción de insulina postprandial y en ayuno.^{1,54}

Reacciones adversas: El uso de agonistas del receptor GLP-1 se asocia a mayor riesgo de tumores de células C tiroideas, y están contraindicados en personas con carcinoma medular de la tiroides o neoplasia endocrina múltiple.^{1,53}

Contraindicaciones: El uso de exenatida no está recomendado en pacientes con TFG < 30 ml/min, y el uso de liraglutida no está recomendado en pacientes con TFG < 60 ml/min.⁵⁵

Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa IV (DPP-4)

La DPP-4 es una enzima ampliamente distribuida en todo el organismo que participa de forma vital en la inactivación de GLP-1. Los fármacos inhibidores de DPP-4 se utilizan en terapia combinada junto a la metformina para reducir los niveles de glucosa séricos y lograr los objetivos de HbA1c.^{1,54,56}

Dentro de esta familia: alogliptina, linagliptina, sitagliptina, saxagliptina, entre otros.¹

Mecanismo de acción: Inhiben de forma competitiva la enzima DPP-4, aumentando los niveles plasmáticos de GLP-1, por tanto, intensifican el efecto de las incretinas.¹

Efectos Adversos: la FDA (Food and Drug Administration) advirtió que raramente ocasionaba un dolor extremo en las articulaciones.⁵⁴ Hay una posible asociación con angioedema inducida por la combinación con IECAs.¹

Contraindicaciones: a excepción la linagliptina, requieren ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal crónica. La sitagliptina y alogliptina requieren ajuste de dosis en pacientes con TFG < 50 ml/min, mientras que la saxagliptina requiere ajuste de dosis en pacientes con TFG < 30 ml/min.

Otros Antidiabéticos Orales

Inhibidores del SGLT2 (Glucosúricos)

Estos fármacos, junto a los agonistas del GLP-1, son los de elección cuando un paciente con diabetes tipo 2 cursa con una enfermedad cardiovascular aterosclerótica o tiene factores de alto riesgo (enfermedad renal crónica y/o insuficiencia cardíaca).⁵⁶

El SGLT2 es un cotransportador de sodio glucosa localizado exclusivamente en la porción proximal del túbulo renal, que se encarga de la reabsorción tubular de estos elementos en un 80-90%.^{1,7} Pertenecen a esta familia: canaglifozina, dapaglifozina y empaglifozina.^{1,54}

Mecanismo de Acción: Estos agentes bloquean el transporte de glucosa en el túbulo proximal por inhibición del transportador SGLT2 y así reducen la glucosa en sangre, promoviendo la excreción de glucosa en la orina (glucosuria). Es independiente de la insulina.^{1,54}

Efectos Adversos: Incremento en las infecciones del tracto urinario bajo y aumento de las infecciones micóticas genitales, diuresis ligera, signos de hipotensión, aumento en la tendencia a hiperkalemia y combinado con otros hipoglicemiantes puede potenciar la hipoglicemia. (^{1,55} Goodman)

Contraindicaciones: Experiencia clínica limitada e insuficiencia renal moderada.¹

Inhibidores de la Glucosidasa Alfa

Estos fármacos reducen la hiperglucemia postprandial y no afectan la utilización de glucosa ni la secreción de insulina. Son utilizados como terapia complementaria.¹

La ascarbosa, el miglitol y la voglibosa son ejemplos de esta familia.^{1, 54}

Mecanismo de Acción: Reducen la absorción intestinal del almidón, la dextrina y los disacáridos, al inhibir la acción de la alfa glucosidasa en el borde en cepillo de las células intestinales. También aumentan la liberación de la hormona GLP-1 en la circulación, promoviendo la secreción de insulina.⁵³

- **Efectos Adversos:** Malabsorción, flatulencia, diarrea, distensión abdominal, aumento de transaminasas hepáticas.⁵⁴
- **Contraindicaciones:** Insuficiencia renal crónica fase 4 y enfermedad hepática.⁵⁴

Agonista de la Amilina

Esta familia es utilizada como terapia coadyuvante a la insulina exógena en el tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1. El fármaco prototipo es la pramlintida.

La amilina es una hormona peptídica cosecretada con la insulina por las células beta pancreáticas en respuesta a la ingesta de alimentos.⁷

- **Mecanismo de acción:** El fármaco se une al receptor de amilina activándolo, y produciendo una reducción en la secreción de glucagón, retarda el vaciado gástrico y fomenta una sensación de saciedad.^{1, 7, 54}
- **Efectos Adversos:** Náuseas, junto con la terapia de insulina provoca hipoglucemia.
- **Contraindicaciones:** Pacientes con gastroparesia u otro trastorno de la motilidad gastrointestinal.

TABLA 8- ANTIDIABÉTICOS ORALES.

FAMILIAS	EJEMPLOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS	CONTRAINDICACIONES
Biguanidas	Metformina	↓ GNG, ↓ LG, ↑ sensibilidad a insulina, ↑ expresión de GLUT-4, ↓ absorción intestinal de glucosa, ↓ ácidos grasos libres en 10-30%. ↓ HbA1c en 1-2%	Alteraciones gastrointestinales ↓ Vitamina B12 Acidosis Láctica	Insuficiencia Renal o Hepática, Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), acidosis, hipoxemia grave, infecciones graves.
Sulfonilureas	Gliburida, Glimepirida	Agonista canal KATP en células β pancreáticas ↑ sensibilidad a insulina ↓ HbA1c en 1-2%	Hipoglucemia, ganancia de peso, ictericia, agranulocitosis, dermatosis	Insuficiencia hepática o renal, embarazo y lactancia.
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona, pioglitazona.	Activa receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma en tejido adiposo. Dicha activación: ↑ expresión GLUT-4, ↓ GNG, ↓ LG, ↓ HbA1c en 0.5-1.4%.	Ganancia de peso, edema.	Hepatopatía, insuficiencia cardíaca congestiva embarazo y lactancia.
Inhibidor de α-glucosidasa	Acarbosa, miglitol, voglibosA	Inhibición α-glucosidasas intestinal, reduciendo la absorción de almidón, dextrina y disacáridos.	Malabsorción, alteración gastrointestinal.	Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática, antecedente de obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, ICC.
Inhibidores del SGLT2	Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina	Inhibe la reabsorción de glucosa a nivel renal, lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa.	ITU, fracturas por desbalance de PTH y vitamina D, cetoacidosis diabética.	Insuficiencia Renal

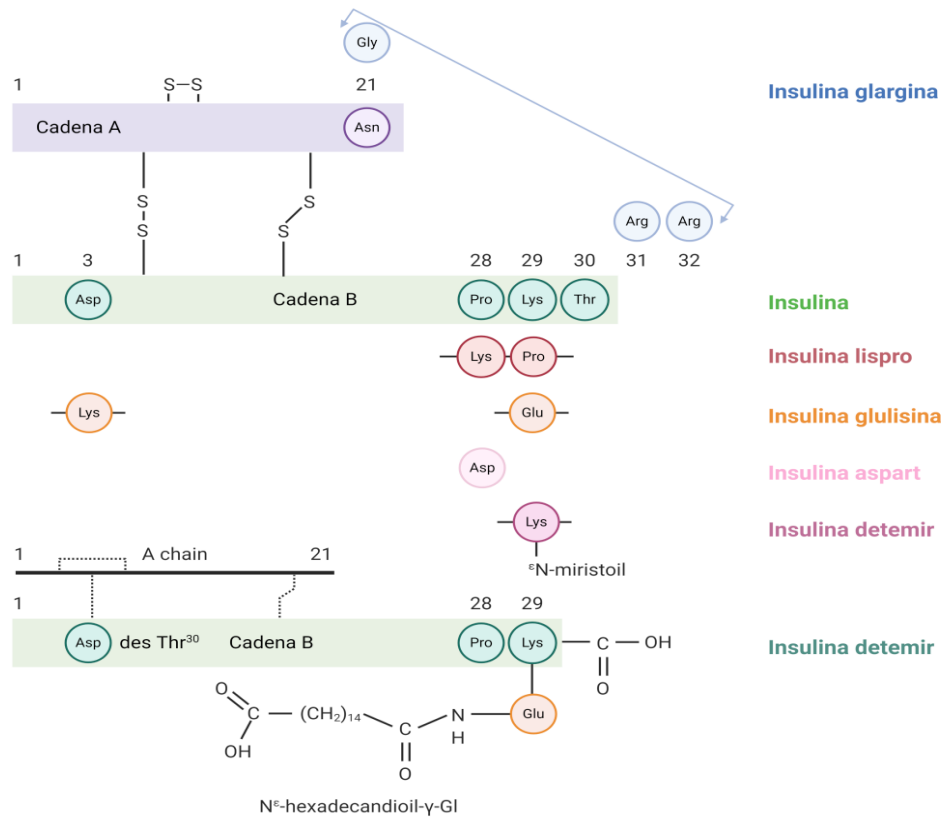


Figura 8-9 Análogos de insulina.

Las modificaciones en la estructura de aminoácidos puede modificar las características farmacocinéticas de la insulina. Estos cambios dan como resultado inicio de acción más rápido, más fijación a la albúmina y mayor duración de la acción. Autor: Luis José Ramírez.

Preparados de insulina

La insulina es la base del tratamiento en todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en muchos de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.⁵⁴

Los preparados de insulina se obtienen mediante tecnología de ADN recombinante, se han hecho modificaciones para mejorar sus propiedades farmacocinéticas pero que manteniendo su funcionalidad.⁷ La mayoría de las insulinas se formulan en concentraciones de 100 U/L.¹

Todos los preparados de insulina se administran generalmente por vía subcutánea, aunque a veces se usa la vía intravenosa, no se utiliza la vía oral porque son destruidas en el aparato digestivo.⁷

Formulaciones de insulina

En función de la duración de su acción, las insulinas se clasifican en preparados de acción corta y preparados de acción prolongada. Dentro de las insulinas de acción corta se distingue los análogos de acción ultrarrápida e insulina regular.

Preparados de insulina de acción corta

Análogos de insulina de acción ultrarrápida

Incluyen la insulina lispro, aspart e insulina glulisina. Estos análogos se inyectan por vía subcutánea, se absorben rápidamente y deben inyectarse 15 minutos o menos antes de una comida.

En la insulina lispro los aminoácidos 28 y 29 (lisina y prolina) de la cadena B se han invertidos, la insulina aspart se forma por sustitución de prolina por ácido aspártico de la posición 28, y, la insulina glulisina se obtiene al sustituir la lisina de la posición 29 por ácidos aspártico y la asparagina por lisina en la posición 3. (Ver figura 8-9). Todas estas modificaciones reducen la tendencia a agregarse y absorberse más rápido, llevando al control glucémico rápidamente.

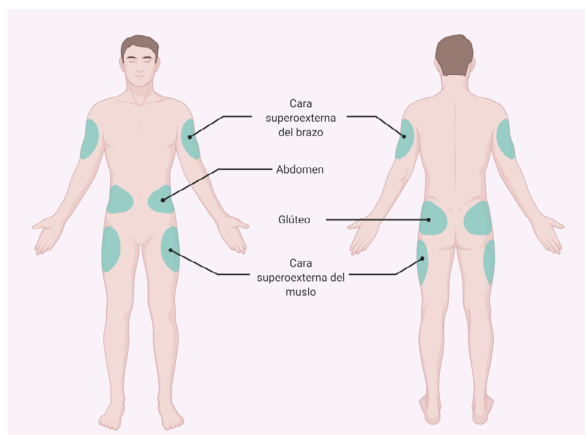


Figura 8-10 Sitios de inyección de insulina.

Los sitios de aplicación son usualmente caras laterales de brazo, abdomen y muslo superior, vía subcutánea. Se deben evitar zonas con evidencia clínica de lipohipertrofia, inflamación, edema o infección. Luis José Ramírez, adaptado en BioRender.

Insulina regular

También se denomina soluble o cristalina. Este preparado debe inyectarse 30 a 45 minutos antes de las comidas. Cuando hay preparados con concentraciones de 100 U/ML pueden administrarse por vía intravenosa o intramuscular.^{7,54}

Preparados de insulina de acción prolongada

Análogos de insulina de acción intermedia

Incluyen la insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn) y NPL (neutral protamine lispro). La insulina NPH es una suspensión que se obtiene al añadir zinc y protamina a la insulina, de este modo el inicio, el pico y la duración de acción se prolonga; su inicio de acción es alrededor de una hora posterior a la aplicación y puede durar hasta 20 a 24 horas. La insulina NPL tiene características similares a la NPH.^{7,54}

Análogos de insulina de acción prolongada

La insulina glargina se obtiene mediante al agregar dos residuos de arginina en el extremo carboxiterminal de la cadena B y la sustitución de asparagina por glicina en la posición 21 en la cadena A, todas estas modificaciones dan lugar a menor solubilidad a pH fisiológico. (Ver figura 8-9). Dado el pH ácido, no permite mezclarse con insulinas de acción corta que tienen un pH neutro.

La insulina detemir posee una cadena lateral de ácidos grasos (ácido mirístico) que prolonga su acción al retrasar su absorción y prologar su acción; al ser inyectada por vía intravenosa, se une a la albúmina por medio de la cadena lateral.

La absorción de insulina glargina y detemir son similares, y a menudo se requiere que la insulina detemir sea administrada dos veces al día.^{1,7,54}

Regímenes de insulina

El objetivo del tratamiento con insulina es lograr glucemias lo más próximo a la normalidad, con niveles de hemoglobina glucosilada menores al 7.0%, ya que se ha documentado que esto reduce las complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas. Para la mayoría de los pacientes, la terapia de sustitución con insulina incluye insulina de acción prolongada e insulina de acción corta; la primera proporciona la dosis basal de insulina y la segunda cubre las necesidades posprandiales.^{1,7,54}

Habitualmente los pacientes con obesidad y los adolescentes requieren mayores dosis de insulina, debido a la resistencia de los tejidos a la insulina. Un problema que presentan los regímenes actuales es que exponen a dosis inferiores de las fisiológicas al hígado, ya que ninguna dosificación de insulina reproduce la secreción fisiológica por parte del páncreas.^{1,54}

Como parte del tratamiento con inyecciones de los preparados de insulina, pueden surgir alergias producto de la desnaturalización de moléculas de insulina y sensibilidad a algunos componentes de los preparados, como el zinc o protamina; también ocurre lipohipertrofia que se deduce es producto de los efectos lipogénicos de la insulina.⁵⁴

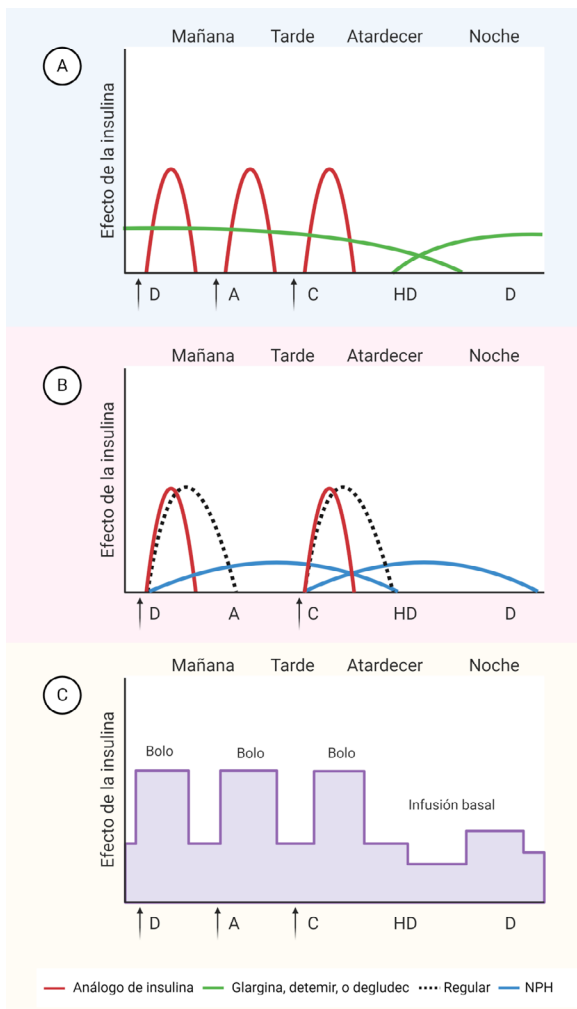


Figura 8-11 Regímenes de insulina.

A Administración de una insulina de acción prolongada para proporcionar insulina basal y un análogo de insulina de acción corta antes del desayuno (D), almuerzo (A) y cena (C). B Régimen de insulina menos estricto con inyección de insulina NPH dos veces al día que brinda insulina basal e insulina regular o un análogo de insulina proporcionando cobertura de insulina a la hora de la comida. C Nivel de insulina alcanzado después de la administración subcutánea de insulina (análogo de insulina de acción corta) mediante una bomba de insulina programada para proveer diferentes índices basales. HD: hora de dormir, NPH: protamina neutra de Hagedorn. Autor: Luis José Ramírez.

Ideas clave

- La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando ésta no es utilizada por el organismo de manera eficaz, provocando así las manifestaciones clásicas de polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso.
- El páncreas endocrino está formado células beta secretoras de insulina y amilina que reducen la concentración de glucosa en la sangre almacenándola en forma de glucógeno; células alfa secretoras de glucagón que contribuye al mantenimiento de la glicemia por medio de la gluconeogénesis.
- La insulina cumple funciones anabólicas; y el glucagón, con funciones catabólicas; son las principales hormonas encargadas de la homeostasis de la glucosa; ambas son secretadas por el páncreas y con funciones antagónicas entre sí.
- La insulina se sintetiza a partir de su precursor la preproinsulina en las células β pancreáticas.
- Las alteraciones metabólicas debido a la falta y/o resistencia a la insulina por Diabetes Mellitus Tipo I y II serían el aumento en el uso de la grasa con fines energéticos y el descenso de las proteínas e incremento de aminoácidos en el plasma.
- La Diabetes Mellitus tipo 1 se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas. La Diabetes Mellitus tipo 2 por su parte, se caracteriza por una menor secreción de insulina, resistencia a dicha hormona, producción excesiva de glucosa y metabolismo anormal de la grasa.
- La diabetes se subdivide en dos tipos; la diabetes mediada por procesos inmunes o tipo 1-A, que desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza por una infiltración linfocítica de las células de los islotes de Langerhans (insulitis), luego de la destrucción de las células beta, el proceso inflamatorio remite y los islotes quedan atróficos y desaparecen los inmunomarcadores.
- La diabetes puede desarrollarse cuando existe enfermedad pancreática, así como en trastornos endocrinos, por efecto farmacológico o genético; incluso puede desarrollarse diabetes gestacional o diabetes insípida.
- La hiperglicemia sostenida asociada a la diabetes mellitus, constituye una disfunción metabólica implicada en la etiopatogenia de importantes alteraciones micro y macrovasculares a nivel multisistémico como ser: neuropatía diabética, insuficiencia renal, retinopatías, coronariopatías, entre otras con alta prevalencia, que no solo deterioran la calidad de vida del paciente, sino que propician elevadas tasas de mortalidad.
- La glucosuria obliga a la expulsión de orina hiposódica (diuresis osmótica), además, trastornos en la capacidad de concentración urinaria y esto contribuir aún más a la pérdida de agua.
- Los criterios diagnósticos de la diabetes se basan en: síntomas de DM más concentración de glucemia al azar mayor o igual a 200 mg/dl, glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl, concentración de Hemoglobina glicosilada (HbA1C) mayor al 6.5% y glucosa plasmática a las 2 horas mayor o igual a 200 mg/dL durante una prueba de tolerancia a la glucosa.
- Para brindar un tratamiento óptimo de la diabetes, es necesario realizar un abordaje integral del paciente, siendo el principal componente el control estricto de la glucemia y la autovigilancia de la misma; seguido del estilo de vida, que incluye: orientación nutricional, dietética y psicosocial.
- Los fármacos utilizados para el control de la diabetes se denominan Antidiabéticos Orales; los más utilizados para el manejo ambulatorio son las Sulfonilureas como la Glibenclamida, y las Biguanidas como la Metformina, las Tiazolidinedionas, los Inhibidores de la Glucosidasa Alfa, y las insulinas.
- Las insulinas se clasifican según su velocidad de absorción y tiempo; en insulinas de acción rápidas e intermedias; se ha agregado la denominación de ultrarrápidas y basales o de acción prolongada.

Autoevaluación del conocimiento

1. ¿Qué es la diabetes mellitus?
2. ¿En qué consiste la síntesis y secreción de insulina?
3. ¿Cuál es el papel del péptido C en el estudio de la diabetes?
4. ¿Dónde están ubicados los transportadores de glucosa?
5. ¿Qué factores inducen la gluconeogénesis y el glucólisis?
6. ¿Cómo se clasifica la diabetes mellitus?
7. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos productores de DM tipo 1?
8. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos productores de DM tipo 2?
9. ¿Qué es la insulinitis?
10. ¿Cómo se explica la aparición de la acantosis nigricans en los pacientes diabéticos?
11. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de la diabetes?
12. ¿En qué consiste la diabetes gestacional y qué complicaciones materno-fetales genera?
13. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico implicado en el Estado hiperosmolar hiperglucémico?
14. ¿Cómo se genera la acidosis diabética?
15. ¿Cómo se clasifican las complicaciones vasculares en la diabetes?
16. ¿Cuáles son las complicaciones no vasculares de la diabetes?
17. ¿Qué alteraciones intervienen en la producción del pie diabético?
18. ¿Cuáles son las medidas no farmacológicas esenciales en el tratamiento de la diabetes?
19. ¿Cuáles son los valores metas para el control de la enfermedad?
20. ¿Cómo se clasifican los antidiabéticos orales según su mecanismo?
21. ¿Cuáles son las características de cada preparado de insulina?

Casos clínicos

CASO CLÍNICO 1

Una mujer de 53 años acude al médico por dolor en el tobillo. Se torció el tobillo derecho a posición varo cuando caminaba sobre un terreno irregular el día anterior. Puede soportar peso en el tobillo y caminar. La paciente bebe de 8 a 10 cervezas por semana y no fuma ni consume drogas ilícitas. Maneja su hipertensión arterial, previamente diagnosticada, con lisinopril. Su temperatura es de 36,9 ° C, la frecuencia cardíaca es de 84 latidos por minuto y la presión arterial es de 132/80 mm Hg. El pie está caliente al tacto y tiene la piel seca. Los pulsos pedales son palpables, pero ligeramente disminuidos en el tobillo derecho. A la exploración física ha disminuido la sensibilidad al tacto ligero en las caras plantar y dorsal del dedo gordo del pie. Tiene un rango completo de movimiento con 5/5 de fuerza en flexión y extensión del dedo gordo del pie.

1. En este contexto, ¿a qué podría ameritar la disminución de la sensibilidad?

Debido a este hallazgo, usted indica una serie de exámenes laboratoriales y obtiene los siguientes resultados:

Resultados de Laboratorio			
Hemoglobina	15.1 g/dL	K ⁺	4.0 mEq/L
Hemoglobina A1c	6.8%	Cl ⁻	101 mEq/L
Leucocitos	7,200/mm ³	Glucosa en ayunas	189 mg/dL
Volumen corpuscular medio	82 μm ³	BUN	24 mg/dL
Na ⁺	135 mEq/L	Creatinina	1.3 mg/dL

2. ¿Qué diagnóstico presentaría esta paciente?

3. ¿Cuál es la característica fisiopatológica de esta enfermedad?

CASO CLÍNICO 2

Un niño de 12 años es llevado al médico debido a una mayor frecuencia de micción durante el último mes. También se ha estado despertando con frecuencia durante la noche para orinar. Durante los últimos 2 meses, ha perdido 3,2 kg de peso. No hay antecedentes personales o familiares de enfermedades graves. Los signos vitales están dentro de los límites normales. El examen físico no muestra anomalías. Las concentraciones séricas de electrolitos, creatinina y osmolaridad se encuentran dentro del rango de referencia. Los estudios de orina muestran:

Resultados de Laboratorio	
Sangre	negativo
Proteínas	negativo
Glucosa	1+
Esterasa leucocitaria	Negativa
Osmolaridad	620 mOsmol/kg H ₂ O

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

2. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico productor principal?

3 ¿Cuál sería la familia de fármacos indicada?

CASO CLÍNICO 3

Un hombre de 39 años acude al médico por haber orinado con frecuencia durante los últimos 2 meses. Ha estado orinando de 8-10 veces durante el día y de 2 a 3 veces durante la noche. Dice que está bebiendo mucha agua. No tiene antecedentes de enfermedades graves y no toma medicamentos. Refiere antecedentes familiares de diabetes mellitus. Los signos vitales están dentro de los límites normales. El examen físico no muestra anomalías. Los estudios de laboratorio muestran hipernatremia leve y osmolaridad plasmática alta.

Resultados de Laboratorio	
Hemoglobina	14.3 g/dL
Na ⁺	149 mEq/L
K ⁺	3.9 mEq/L
Cl ⁻	102 mEq/L
Glucosa	90 mg/dL
Osmolaridad	306 mOsmol/kg H ₂ O

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

2. ¿Qué otros hallazgos esperaría encontrar?

3 ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico productor principal ?

REFERENCIAS

- Harrison. and Jameson, L., 2018. Harrison Principios De Medicina Interna. 20th ed. México D. F., [etc.]: McGraw-Hill
- Guyton, A. and Hall, J., 2016. Guyton & Hall, Tratado De Fisiología Médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier España
- Feduchi and biasco. Bioquímica: Conceptos Esenciales. 2da Edición. Panamericana, México.
- Ross and Pawlina. Histología: Texto y Atlas. Correlación con biología molecular y celular. 7ma Edición. Wolters Kluwer, México.
- Ovelar JD. Factores de riesgo asociados al mal control meta-bólico en pacientes con diabetes mellitus tratados con insu-lina. Revista Nacional; Itauguá, Paraguay. [Internet]. Scielo. 2016 [Consultado 26 Mar 2020].

6. Ganong and Barrett. Fisiología Médica. 26ava Edición. McGraw Hill & Lange, México.
7. Velasquez and Lorenzo. Farmacología Básica y Clínica. 18a-va Edición. Panamericana. México.
8. Gardner and Shoback. Endocrinología básica y clínica. 9na Edición. MCGraw Hill & Lange. México.
9. Cervantes RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células beta pan-creáticas. Rev. Endocrinol. Nutr. [Internet]. 2013 [Consultado 26 Mar 2020]; 21(3):98-106. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>.
10. González and Hernández. Principios de Bioquímica clínica y patología molecular. Elsevier, España.
11. Naranjo Hernández Y. La diabetes mellitus: un reto para la Salud Pública [Internet]. Scielo.sld.cu. 2020 [citado 12 de abril 2020]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000100001
12. Martín I, López S, Garicano E, García B, Blumenfeld J. Detección de la alteración del metabolismo glucídico y resistencia a la insulina en una muestra piloto infantil: Aproximación metabólica [Internet]. Madrid; 2019 [citado 19 abril 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v21n3/2389-7066-reus-21-03-191.pdf>
13. Ochoa C, Lasprilla JD, Escobar AF, Jaramillo C. Trasplante de células madres como terapia en diabetes mellitus tipo 1. Rev. Esp. Endocrinol. Pediatr [Internet]. 2018 [Consultado 26 Mar 2020]; 9(2):26-37. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E28/P1-E28-S1715-A482.pdf>.
14. De Medeiros TD, Pereira AT, Da Silva FS, Bortolin RH, Meira KV, Bento João Da Graça BJ, et al. Ethanol extract of *Cissampelos sympodialis* ameliorates lung tissue damage in streptozotocin-induced diabetic rats. Braz. J. Pharm. Sci. vol.56; São Paulo, Brasil. [Internet] Scielo. 2020 [Consultado 26 Mar 2020].
15. Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/53_3/diabetes_mellitus.pdf
16. Hernández García F, Robaina Castillo JI, Vásquez Almoguera E. Estrés Oxidativo y diabetes mellitus, un acercamiento al tema. Revista Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2017 [citado el 11 de abril del 2020]; 13 (2): 169-185. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/262/334>
17. Souza Maria Amélia de, Freitas Roberto Wagner Junior Freire de, Lima Luciane Soares de, Santos Manoel Antônio dos, Zanetti Maria Lúcia, Damasceno Marta Maria Coelho.
18. Calidad de vida relacionada con la salud de los adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. Rev. Latino-Am. Enfermería [Internet]. 2019 [citado 2020 Abr 20]; 27: e3210. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2961.3210>.
19. Fisiología del Apetito y el Hambre. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6194254.pdf>
20. Wiechers, 2004. Oftalmología en la práctica de la medicina general. Cuarta edición, McGraw Hill education, México. pp 160,161.
21. Musso CA, Capurro LI, Mingote EV, Forti LU, Guaita MS. Nueva generación de insulinas: glargina U300: Resumen de evidencia clínica. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2019 ago. [citado 2020 Abr 13]; 79(4): 241-250.
22. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Becerra A, Ortega E, Obaya J et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2018). Clínica e Investigación en Arteriosclerosis [Internet]. 2018 [citado 2020 Abr 13];30(3):137-153.
23. Apaolaza P, Soto N, Codner E. De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial. Revista Médica de Chile [Internet]. 2017 [citado el 11 de abril del 2020]; 145: 630-640. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n5/art11.pdf>
24. Méndez Y, Barrera M, Ruiz M, Masmela K, Parada Y, Peña C et al. Complicaciones agudas de la Diabetes mellitus, visión práctica para el médico en urgencias: Revisión de tema [Internet]. Pesquisa.bvsalud.org. 2020 [citado 12 de abril 2020]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-980386>
25. Di LorenziBruzzone Roberto Milton, Bruno Lorena, Pandolfi Marcelo, Javiel Gerardo, Goñi Mabel. Hipoglucemia en pacientes diabéticos. 2017 [Internet]. [citado 13 de abril de 2020] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26445/rmu.2.3.3>.

26. Torres Jumbo RF, Acosta Navia MK, Rodríguez Avilés DA, Barrera Rivera MK. Complicaciones agudas de diabetes tipo 2. RECIMUNDO [Internet]. 6 mar 2020 [citado 13 abr 2020]; 4(1(Esp): 46-7. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/782>
27. Rivas-Alpizar E, Zerquera-Trujillo G, Hernández-Gutiérrez C, Vicente-Sánchez B. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la atención primaria de salud. Revista Finlay [Internet]. 2017 [citado 13 abril 2020]; 1(3): 229-250. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?l-DARTICULO=70165>
28. Casals Cristina, Casals Sánchez José-Luis, Suárez-Cadenas Ernesto, Aguilar Trujillo M^a Pilar, Estébanez Carvajal Francisca María, Vázquez Sánchez M^a Ángeles. Fragilidad en el adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el control glucémico, perfil lipídico, tensión arterial, equilibrio, grado de discapacidad y estado nutricional. Nutr. Hosp. [Internet]. 2018 ago. [citado 2020 Abr 14]; 35(4): 820-826. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000800011&lng=es.
29. Martínez Roberto, Soler José, Gonzáles Juan, Górriz José Luis. ¿Serán las nuevas moléculas efectivas en protección renal y cardiovascular en la diabetes mellitus y la enfermedad renal diabética? 2019. [Internet] [citado 13 de abril de 2020] [Citado 13 de abril de 2020] Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-seran-las-nuevas-moleculas-efectivas-articulo-S0211699518301176#bibliografia>
30. Orozco D, Mata M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J, Miranda C. Abordaje de la adherencia en diabetes mellitus tipo 2: situación actual y propuesta de posibles soluciones [Internet]. España; 2016 [citado 19 abril 2020].
31. Villarroel LM, Candia MM, Ramírez DA. Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis. Acta médica, Grupo Ángeles vol.15 no.3; Ciudad de México D.F., México. [Internet] Scielo. 2020 [Consultado 26 Mar 2017]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032017000300207&lang=es
32. González Casanova JM, Machado Ortiz FO, Casanova Moreno MC. Pie diabético: una puesta al día. Univ. Méd. Pina-reña [Internet]. 2019 [citado 13 abril 2020]; 15(1): 134-147.
33. Reyes-Sanamé FA, Pérez-Álvarez MA, Figueredo EA, Ramírez-Estupiñan M, Jiménez-Rizo Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. Correo científico médico [internet]. 2016 [citado 13 abril 2020]; 20(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-43812016000100009&script=sci_arttext&lng=pt
34. Arenas. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento, 6ta edición. McGraw Hill. <https://access-medicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1538§ionid=102307945>
35. Litwak L, Querzoli I, Musso C, Dain A, Houssay S, Costa Gil J. Monitoreo continuo de glucosa: Utilidad e indicaciones [Internet]. Scielo.org.ar. 2018 [citado el 13 April 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000100007&lang=pt
36. Cos Ana Isabel de, Gutiérrez-Medina Sonsoles, Luca Bogdana, Galdón Alba, Chacín Juan Simon, Mingo Maria Luisa de et al. Recomendaciones para la práctica clínica en diabetes y obesidad. Los acuerdos de Madrid. Documento consensuado por los grupos de trabajo de las sociedades científicas: SENDIMAD, SOMAMFYC, SEMG Madrid, SEMERGEN Madrid y RedGDPS. Nutr. Hosp. [Internet]. 2018 Ago [citado 2020 Abr 13] 35(4): 971-978. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000800032 &lng=es
37. Orozco Beltrán Domingo. Nuevas opciones farmacológicas para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2018 [citado 2020 Abr 14]; 11(3): 122-124. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699695X2018000300122&lng=es
38. Schwartz and Brunicardi. Principios de Cirugía. 9na Edición. McGraw Hill, México.
39. Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández Peredo AR, Martínez-López MA et al. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. Med Int Méx [Internet]. 2017 ene [citado 2020 Abr 13] ;33(1):91-98. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n1/0186-4866-mim-33-01-00091.pdf>
40. ARIAS MARIO, MONTEIRO LARA J, ACUÑA-GALLARDO STEP-HANIE, VARAS-GODOY MANUEL, RICE GREGORY E, MONCKEBERG MAX et al. Vesículas extracelulares como predictores tempranos

- de diabetes gestacional. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2019 Dic [citado 2020 Abr 13]; 147(12): 1503-1509. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019001201503&lng=es
41. Pilar Hevia. Educación en diabetes. *Rev. Med. Clin. Condes* [internet]. 2016 [citado 13 abril 2020]; 27(2): 271-276. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300165>
 42. Retinopatía Diabética: Prevalencia y factores de riesgo asociados. [Internet]. *Cuorpomedico.hdosdemayo.gob.pe*. 2020 [citado 12 de abril 2020]. Disponible en: <http://cuorpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/download/30/24>
 43. Duran-Agüero Samuel, Landaeta-Díaz Leslie, Cortes Lilia Yadira. Consumo de lácteos y asociación con diabetes e hipertensión. *Rev. chil. nutr.* [Internet]. 2019 Dic [citado 2020 Abr 13]; 46(6): 776-782. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182019000600776&lng=es.
 44. Pinilla-Roa, Análida Elizabeth, Barrera Perdomo, María del Pilar. Prevención en diabetes mellitus y riesgo cardiovascular enfoque médico y nutricional. 2018. [Internet] [citado 13 de abril de 2020] Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=70908914>
 45. Petermanna F, Díaz-Martínez X, Garrido-Méndez A, María Leivad A, Adela Martínez M, Salasf C, Poblete-Valderramag F, Celis-Morales C. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y actividad física en personas con antecedentes familiares de diabetes. *Gaceta Sanitaria*. [Internet]. 2019. [citado 2020 Abr 05].
 46. Díaz Casasola L, Luna Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. *Medicina e Investigación* [Internet]. 2016 [citado el 11 de abril del 2020]; 4 (1): 52-57. Disponible en: <http://www.rmi.diauaemex.com/pdf/2016/enero/12-Espacio%20acad%C3%A9mico%20Estudiantil.pdf>
 47. González-Robledo G, Jaramillo Jaramillo M, Comín-Colet J. Diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Elsevier. [Internet]. 2019. [citado 2020 Abr 05].
 48. Cardenas Monzón L, Negrin-Caceres Y. Influencia de la diabetes mellitus en la superficie ocular. *Revista cubana de oftalmología*. [Internet]. 2019. [citado 2020 Abr 05]. Disponible en: http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view-File/798/pdf_24
 49. Lahsen M Rodolfo, Liberman G Claudio. PREVENCIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2. *Rev. chil. nutr.* [Internet]. 2003 Ago [citado 2020 Abr 19]; 30(2): 80-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182003000200002>
 50. Di LorenziBruzzone Roberto Milton, Bruno Lorena, Pandolfi Marcelo, Javiel Gerardo, Goñi Mabel. Hipoglucemia en pacientes diabéticos. 2017 [Internet]. [citado 13 de abril de 2020] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26445/rmu.2.3.3>
 51. García B. Hernán. Risk factors and prevention in diabetes mellitus type 1: an update. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2001 Jul [citado 2020 Abr 19]; 72(4): 285-291.
 52. Lagos María Elena, Salazar Alide, Sáez Katia. Perfil de usuarios con diabetes e hipertensión arterial y su relación con indicadores de resultado clínicos. *Rev Chil Cardiol* [Internet]. 2018 Dic [citado 2020 Abr 13]; 37(3): 161-169.
 53. Celis-Morales Carlos, Petermanna-Rocha Fanny, Leiva Ana, Troncoso Claudia, Garrido-Méndez Alex, Alvarez Cristian. Revertir la diabetes mellitus Tipo 2 a través de la pérdida de peso corporal no es una misión imposible. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2018 Nov [citado 2020 Abr 13]; 146(11): 1362-1364.
 54. Muñoz G, Degen C, Schröder J, Toro P. Diabetes mellitus y su asociación con deterioro cognitivo y demencia. *Rev. Med. Clin. Condes*. [Internet]. 2016 [Consultado 26 Mar 2020]; 27(2):266-270.
 55. Goodman L, Bunton L, HilalDandan R, Knollmann B, Gilman A, Gilman A et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2019.
 56. Dominijanni S, Cipriani S, Malaguti M, Triolo L, Ansali F, Floccari F. Antidiabetic Medication in Patients with Chronic Kidney Disease: What's New?. *Nephrology @ Point of Care*. 2017;3(1):napoc.5000210.
 57. Vijan S. Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2019;171(9):ITC65.