



Diabetes mellitus en el escenario ambulatorio

Miguel Ángel López Ramírez.

Médico general Fundación Universitaria San Martín.

Docente Universitario FUSM.

Objetivos:

- Enfoque clínico y práctico de diabetes mellitus de tipo II.
- Aspectos claves en el tratamiento.
- Conclusiones.

Contexto clínico

- Es un complejo clínico que se caracteriza por la hiperglicemia y las consecuencias de este.
- Es una condición crónica; se asocia normalmente a sobrepeso u obesidad, resistencia a la insulina o alteraciones en la secreción de insulina.
- Se asocia a enfermedades cardiovasculares y diversas complicaciones micro y macrovasculares.

Presentación clínica

- El 40% de los pacientes son asintomáticos y se diagnostican en los programas de riesgo cardiovascular, tamizajes frecuentes o hallazgos en laboratorios incidentales.
- El 60% de los pacientes, pueden cursar con síntomas de glucotoxicidad (poliuria, polidipsia, polifagia).
- Escaso porcentaje, debuta con una crisis diabética.

¿A quién debo tamizar?

Sobrepeso (IMC >25) más una de las siguientes:

- Antecedentes familiares de primer grado de consanguinidad con diabetes.
- Historia de enfermedad cardiovascular.
- Hipertensión arterial.
- Trastornos del colesterol (HDL <35 y/o TG >250).
- Historia de síndrome de ovario poliquístico.
- Sedentarismo.
- Signos de resistencia a la insulina: acantosis nigricans.

¿A quien tamizar?

- Pacientes con prediabetes.
- Historia de diabetes gestacional.
- Adultos mayores de 35 años de edad.
- Personas con VIH.
- Si el resultado es normal, se podría repetir en un intervalo mínimo de 3 años.

¿Qué prueba debo elegir?

Glucosa en ayunas

- Mayor o igual a 126mg/dl.
- Requiere al menos 8 horas de no tener una ingesta calórica.
- Sensibilidad cercana al 50%.
- Especificidad del 95%.

Factores que intervienen; ayunos prolongados, ejercicio, estrés agudo.

Hemoglobina glicada

- Promedio de glicemia en los últimos 3 meses.
- Valores por encima de 6,5%.
- Prediabetes 5.7 a 6.4%.
- No requiere preparación específica.
- Sensibilidad del 47% especificidad del 79%.

Falsamente baja:

- Pérdida reciente de sangre.
- Enfermedad renal crónica.
- Anemias hemolíticas.
- Embarazo.
- Pacientes que reciben terapia antirretroviral.

Falsamente elevada:

- Recambio de glóbulos rojos.
- Déficit de hierro y anemia.
- Enfermedad renal crónica.
- Anemias aplásicas.
- Uso de EPO.
- Hemolisis.
- Hiperbiloirrubinemia.
- Hipertrigliceridemia.
- Desnutrición.
- Bariantes de hemoglobina.



Diagnóstico de diabetes

Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

- Requiere preparación.
- Carga con 75 gramos de glucosa.
- Valores por encima de 200mg/dl.
- Entre 140 a 199 se considera prediabetes.

Diagnóstico de diabetes

- Síntomas de hiperglicemia asociado a una glicemia en sangre $>200\text{mg/dl}$.
- Si cursa con crisis diabética no requieren pruebas confirmatorias.
- Requiere 2 pruebas alteradas.

Tipos de diabetes

- Diabetes mellitus de tipo I.
- Diabetes LADA (diabetes latente autoinmune del adulto).
- Diabetes Mellitus de tipo II..
- Diabetes monogénicas(juveniles).
Asociadas a afectaciones del gen MODY.

Clinical features distinguishing type 1 diabetes, type 2 diabetes, and monogenic diabetes*

| Clinical features | Type 1 diabetes mellitus | Type 2 diabetes mellitus | Monogenic diabetes |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Age of diagnosis (years) | Majority <25, but may occur at any age | Typically >25 but incidence is increasing in adolescents, paralleling increasing rates of obesity in children and adolescents [¶] | <25 |
| Weight | Usually thin, but with obesity epidemic overweight and obesity at diagnosis becoming more common | >90% at least overweight | Similar to general population |
| Autoantibodies | Present | Absent | Absent |
| Insulin dependent | Yes | No | No |
| Insulin sensitivity | Normal when controlled | Decreased | Normal (may be decreased if obese) |
| Family history of diabetes | Infrequent (5 to 10%) | Frequent (75 to 90%) | Multigenerational, ie, ≥ 3 generations |
| Risk of diabetic ketoacidosis | High | Low | Low |

Monogenic diabetes*: More commonly identified gene mutations

| Type | Genetic defect | Frequency | Beta cell defect | Clinical features | Risk of microvascular disease | Optimal treatment |
|------|-------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 1 | Hepatocyte nuclear factor-4-alpha | <10% | Reduced insulin secretory response to glucose | Normal renal threshold for glucose | Yes | Sulfonylureas |
| 2 | Glucokinase | 15 to 31% | Defective glucokinase molecule (glucose sensor), increased plasma levels of glucose are necessary to elicit normal levels of insulin secretion | Mild, stable, fasting hyperglycemia, often diagnosed during routine screening. Not progressive. | Generally no | Diet |
| 3 | Hepatocyte nuclear factor-1-alpha | 52 to 65% | Abnormal insulin secretion, low renal threshold for glucose | Low renal threshold for glucose, +glycosuria | Yes | Sulfonylureas |
| 4 | Insulin promoter factor 1 | Rare | Reduced binding to the insulin gene promoter, reduced activation of insulin gene in response to hyperglycemia | Rare, pancreatic agenesis in homozygotes, less severe mutations result in mild diabetes | Yes | |
| 5 | Hepatocyte nuclear factor-1-beta | Rare | | Pancreatic atrophy, renal dysplasia, renal cysts, renal insufficiency, hypomagnesemia | Yes | Insulin |
| 6 | Neurogenic differentiation factor-1 | Rare | Pancreatic development | | Yes | Insulin |

* Formerly called maturity onset diabetes of the young (MODY).

Peptido C

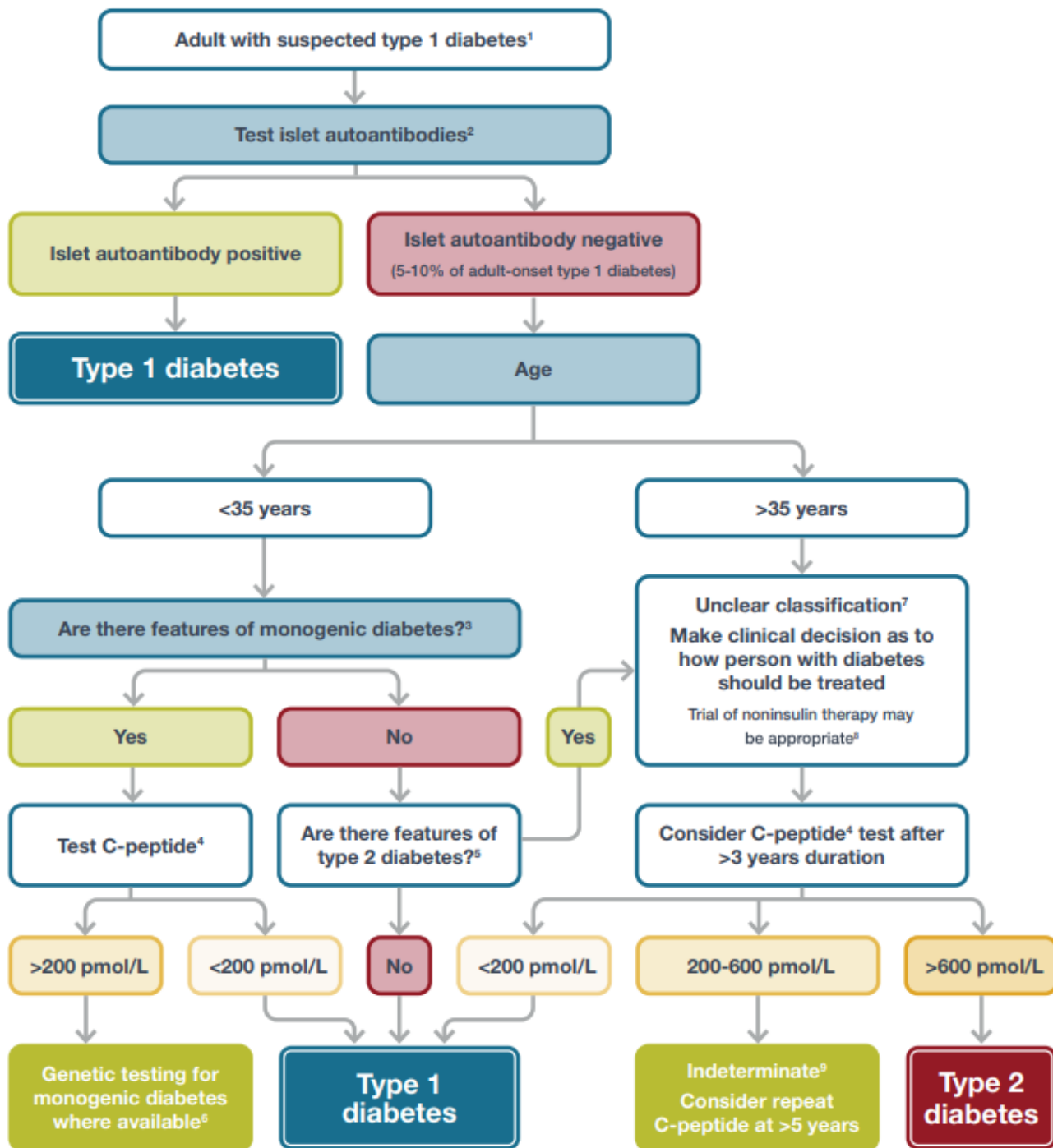
- El péptido C es una cadena peptídica de 31 aminoácidos que forma parte de la proinsulina.
- La proinsulina se almacena en los islotes pancreáticos, de acuerdo a los estímulos es liberada como insulina.
- El péptido C se libera, luego de la liberación de insulina.

Anticuerpos GADA

- Anticuerpos anti-descarboxilada del ácido glutámico.
- Útiles para diferenciar diabetes monogénicas vs. LADA.
- Se puede establecer el diagnóstico en las fases tempranas de la diabetes mellitus de tipo I.

¿Para qué nos sirve?

- Evaluar la función de las células Beta en el páncreas.
- Valores de referencia entre 0.2 y 0.6
- En el contexto de diabetes; la hiperglicemia con péptido C <0.2 hace el diagnóstico.
- Si el paciente tiene diagnóstico de diabetes, es joven, no tiene FR, antecedentes familiares de diabetes y péptido C >0.6 , enfoca el diagnóstico de Diabetes monogénica.





Enfoque terapéutico

Cuáles son las necesidades de mi paciente:

- ¿Mi paciente tiene sobrepeso?
- ¿Mi paciente tiene enfermedad renal crónica?
- ¿Mi paciente tiene riesgo cardiovascular?

Biguanidas

Metformina

- Dosis entre 500mg a 2000mg diarios.
- Mecanismo de acción:
- Disminuye la hemoglobina glicada entre 1.0 a 1.5%
Pérdida de peso 5%.
- Efectos secundarios:
 - Gastrointestinales son los principales
 - Deficiencia de vitamina B12
 - Anemia.

Enfermedad renal: sin ajuste hasta 45mil/min.

30-45mil/min ---> Evaluar riesgo beneficio, si tiene enfermedad renal preexistente, no usar.

Descontinuar si TFG <30mil/min.

ISGLT2

Dapagliflozina: dosis de 10mg

Empagliflozina: dosis de 25mg (10mg)

- Mecanismo de acción: inhibidor de cotrasportador Sodio-Glucosa.
- Efectos adversos:
 - Infecciones uro-genitales recurrentes.
 - Nefritis intersticial, elevación de Cr.
 - Hipotensión (4-6mmhg de PAS).
 - Cetoacidosis euglicémica.
 - Efectos gastro intestinales.

- Reducción de peso 5-10%.
- Reducción de hemoglobina glicada: 0.5% a 1%.
- Es la opción indicada en pacientes que tengan riesgo cardiovascular.
- Enfermedad renal crónica, seguro incluso en TFG <30mil/min.

GLP1

Semaglutide: dosis de 0.25mg semanal por 4 semanas, luego 0.5mg semanal , máximo 1mg semanal.

Liraglutide: dosis de 0.6mg diarios por 1 semana, luego 1,2mg cada día.

Mecanismo de acción: agonista selectivo del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa, disminuye la secreción inadecuada de glucagón y retarda el vaciamiento gástrico; También actúa en las áreas del cerebro involucradas en la regulación del apetito y la ingesta calórica.

Efectos secundarios:

- Lesión renal aguda
- Retinopatía diabética
- Síntomas gastro intestinales.
- Cáncer de tiroides.

Reducción de peso >10%.

Reducción de hemoglobina glicada 1%.

No requiere ajuste por enfermedad renal.



DPP-4

Linagliptina: dosis de 5mg diarios.

Vildagliptina : dosis de 50mg diarios.

Sitagliptina: dosis de 100mg diarios (ajuste renal).

Mecanismo de acción: inhibe la enzima DPP4, lo que produce niveles prolongados de incretinas activas. Las incretinas, regulan la homeostasis de la glucosa, aumentan la síntesis y liberación de insulinas en los islotes pancreáticos . Disminuyen la producción hepática de glucagón y la síntesis de glucagón pancreática.

Efectos secundarios:

- Artralgias.
- Falla cardíaca.
- Hipersensibilidad.
- Síntomas respiratorios.
- Elevación del ácido úrico.
- Pancreatitis. (Vigilar los niveles de lipasa).



DPP4

- Reducción de hemoglobina glicada en promedio 1%.

A excepción de la Sitagliptina; los demás no requieren ajuste de dosis renal

Metas de tratamiento:

Table 6.3—Summary of glycemic recommendations for many nonpregnant adults with diabetes

| | |
|---------------------------------------------|--------------------------------|
| A1C | <7.0% (<53 mmol/mol)*† |
| Preprandial capillary plasma glucose | 80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L) |
| Peak postprandial capillary plasma glucose‡ | <180 mg/dL* (<10.0 mmol/L) |

*More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individuals. †CGM may be used to assess glycemic status as noted in Recommendation 6.5b and Fig. 6.1. Goals should be individualized based on duration of diabetes, age/life expectancy, comorbid conditions, known CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, and individual patient considerations (per Fig. 6.2). ‡Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in people with diabetes.

Table 6.5—Assessment of hypoglycemia risk among individuals treated with insulin, sulfonylureas, or meglitinides

Clinical/biological risk factors

Major risk factors

- Recent (within the past 3–6 months) level 2 or 3 hypoglycemia
- Intensive insulin therapy*
- Impaired hypoglycemia awareness
- End-stage kidney disease
- Cognitive impairment or dementia

Other risk factors

- Multiple recent episodes of level 1 hypoglycemia
- Basal insulin therapy*
- Age ≥ 75 years†
- Female sex
- High glycemic variability‡
- Polypharmacy
- Cardiovascular disease
- Chronic kidney disease (eGFR < 60 mL/min/1.73 m² or albuminuria)
- Neuropathy
- Retinopathy
- Major depressive disorder

Social, cultural, and economic risk factors

Major risk factors

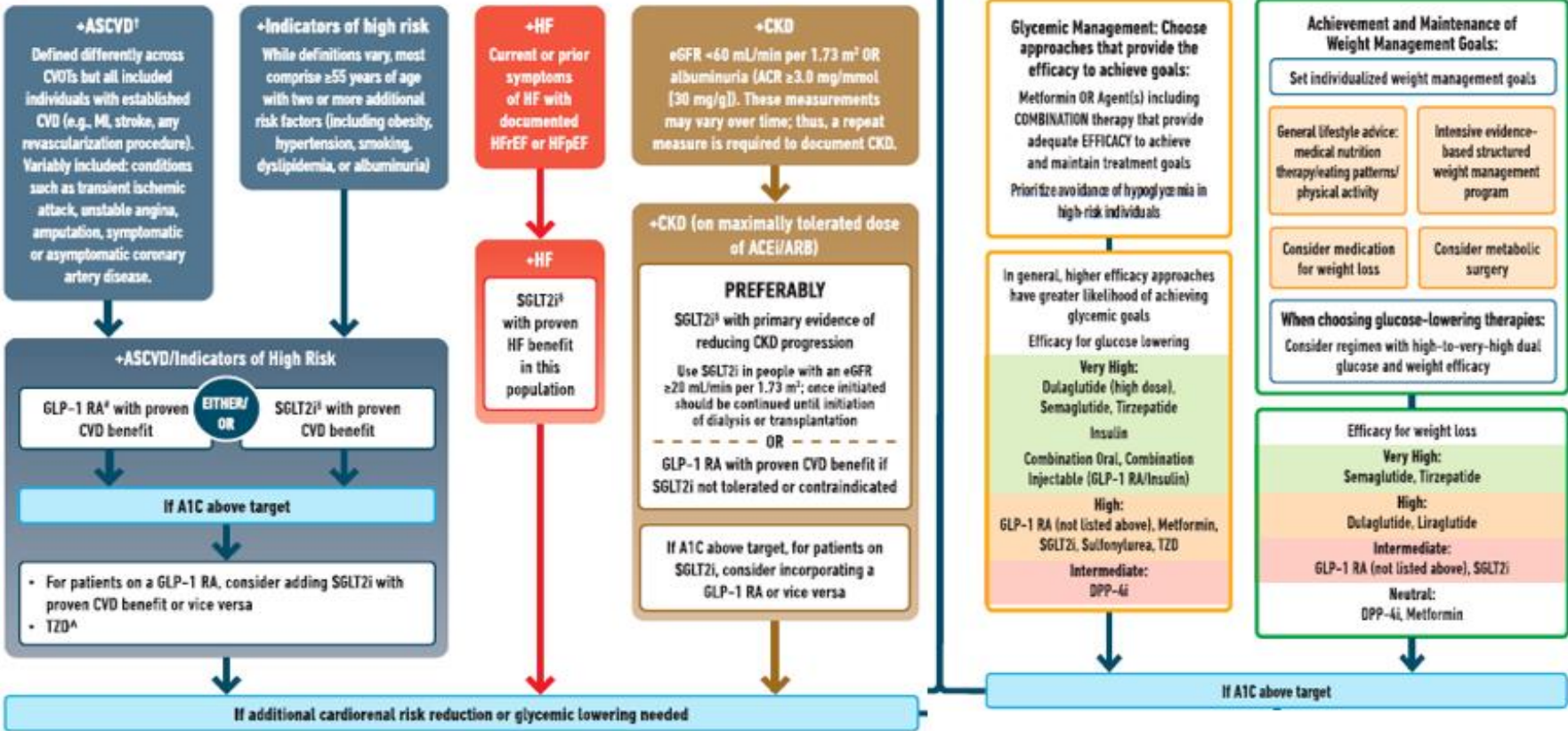
- Food insecurity
- Low-income status§
- Homelessness
- Fasting for religious or cultural reasons

Other risk factors

- Low health literacy
- Alcohol or substance use disorder

Goal: Cardiorenal Risk Reduction in High-Risk Individuals with Type 2 Diabetes (in addition to comprehensive CV risk management)*

Goal: Achievement and Maintenance of Glycemic and Weight Management Goals



First-line therapy is metformin and comprehensive lifestyle (including weight management and physical activity)

Indicators of high-risk or established ASCVD, CKD, or HF[†]

Consider independently of baseline A1C, individualized A1C target, or metformin use[‡]

+ASCVD/Indicators of high risk

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥ 55 years with coronary, carotid, or lower-extremity artery stenosis $> 50\%$, or LVH)

either/or

- GLP-1 RA with proven CVD benefit Δ
- SGLT2i with proven CVD benefit Δ

If A1C above target

If further intensification is required or patient is unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV benefit and/or safety:

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit and vice versa Δ
- TZD \diamond
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin \S
- SU Υ

+HF

Particularly HFrEF (LVEF $< 45\%$)

SGLT2i with proven benefit in this population^{†, ††, **}

+CKD

DKD and albuminuria^{††}

Preferably SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression

or

SGLT2i with evidence of reducing CKD progression in CVOTs^{†, ††, †††}

or

GLP-1 RA with proven CVD benefit Δ if SGLT2i not tolerated or contraindicated

If A1C above target

For patients with T2D and CKD^{††} (eg, eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) and thus at increased risk of cardiovascular events

either/or

- GLP-1 RA with proven CVD benefit Δ
- SGLT2i with proven CVD benefit $\Delta, **$

No

To avoid therapeutic inertia, reassess and modify treatment regularly (3 to 6 months)

If A1C above individualized target, proceed as below

Compelling need to minimize hypoglycemia

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------|------------------------------|
| DPP-4i | GLP-1 RA | SGLT2i | TZD |
| If A1C above target | If A1C above target | If A1C above target | If A1C above target |
| SGLT2i or TZD | SGLT2i or TZD | GLP-1 RA or DPP-4i or TZD | SGLT2i or DPP-4i or GLP-1 RA |
| If A1C above target | | | |
| Continue with addition of other agents as outlined above | | | |
| If A1C above target | | | |
| Consider the addition of SU Υ or basal insulin: <ul style="list-style-type: none"> Choose later-generation SU with lower risk of hypoglycemia Consider basal insulin with lower risk of hypoglycemia$\Delta\Delta$ | | | |

Compelling need to minimize weight gain or promote weight loss

either/or

- GLP-1 RA with good efficacy for weight loss $\diamond\diamond$
- SGLT2i

If A1C above target

SGLT2i

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss $\diamond\diamond$

If A1C above target

If quadruple therapy required, or SGLT2i and/or GLP-1 RA not tolerated or contraindicated, use regimen with lowest risk of weight gain

preferably

DPP-4i (if not on GLP-1 RA) based on weight neutrality

If DPP-4i not tolerated or contraindicated or patient already on GLP-1 RA, cautious addition of:

- SU Υ
- TZD \diamond
- Basal insulin

Cost is a major issue^{§§, ¶¶}

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SU Υ | TZD $\Upsilon\Upsilon$ |
| If A1C above target | |
| TZD $\Upsilon\Upsilon$ | SU Υ |
| If A1C above target | |
| Insulin therapy basal insulin with lowest acquisition cost or Consider other therapies based on cost | |

Indicaciones de insulina

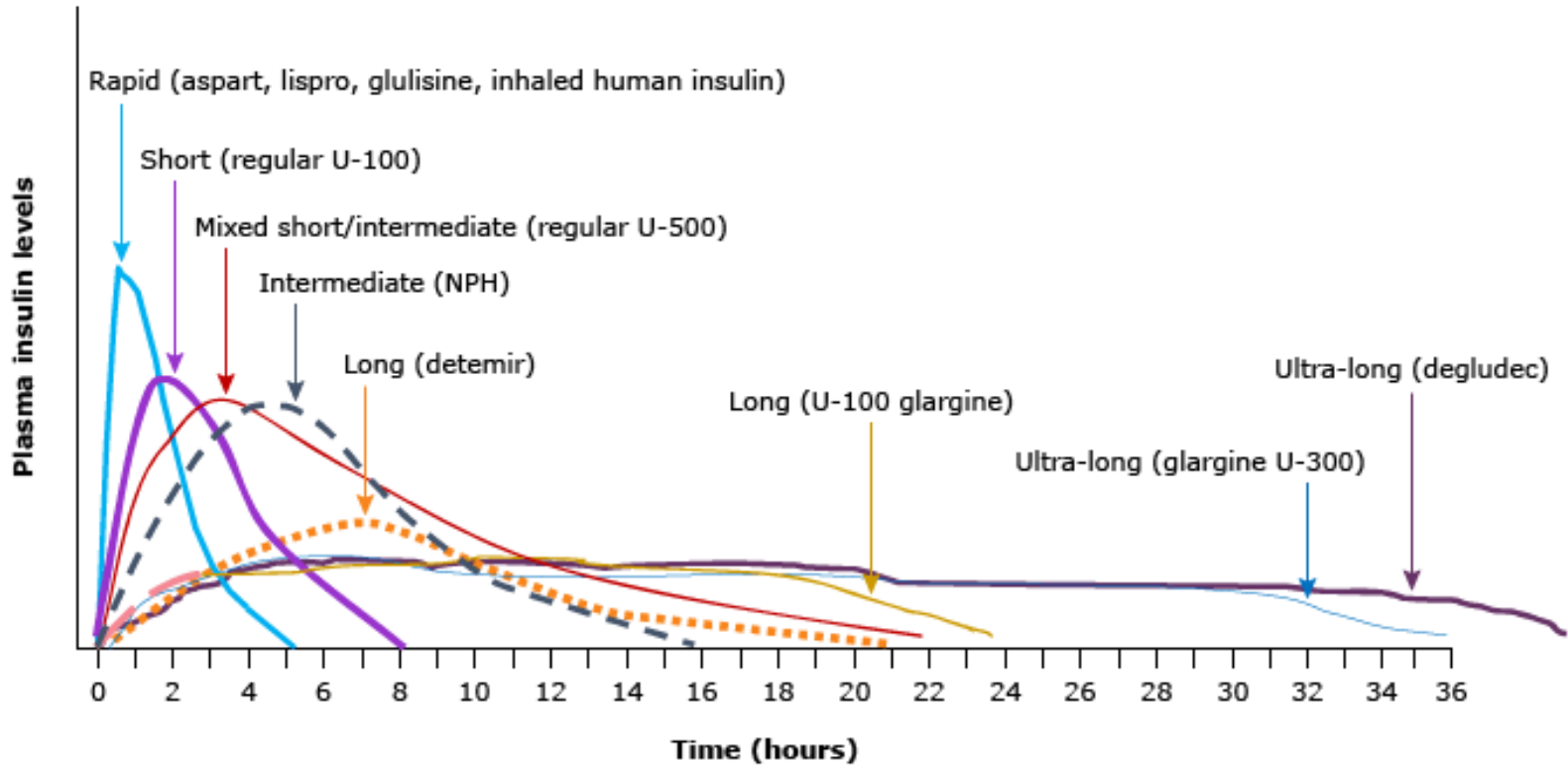
-Se indica en pacientes con muy mal control metabólico.
Hemoglobinas.

Antidiabéticos combinados, persistencia de hemoglobina glicada por fuera de la meta.

Hemoglobina glicada $>10\%$ de entrada.

Escenarios de pacientes hospitalizados con diabetes.

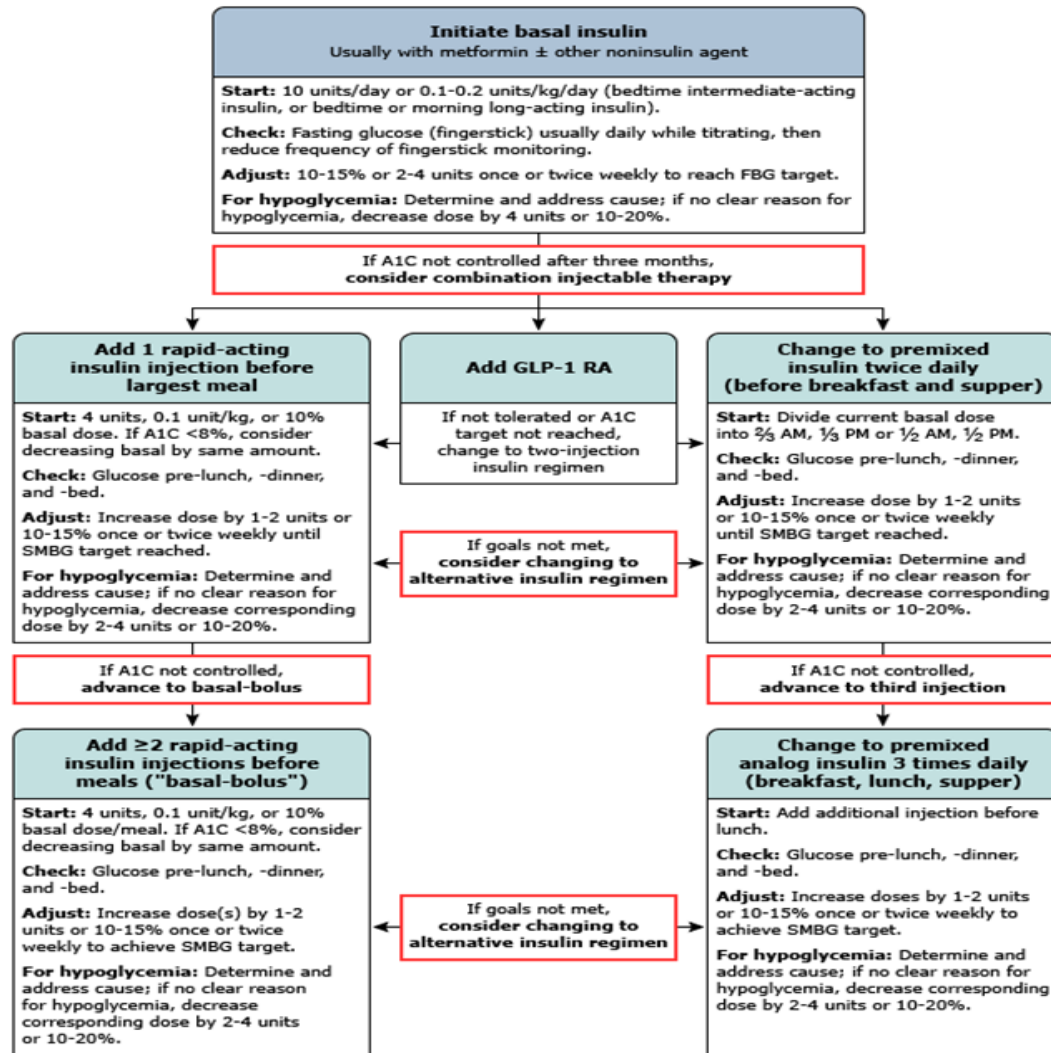
Pharmacokinetic profile of currently available single insulin products



La tendencia es usar menos la insulina

- Las insulinas favorecen la ganancia de peso.
- No hay ensayos clínicos que evidencien un impacto de las insulinas sobre el riesgo cardiovascular. (Tampoco lo empeoran).
- Efectos secundarios graves como la hipoglucemia.
- Titular lentamente, tener especial atención con los pacientes que tienen enfermedad renal crónica.

Combination injectable therapy for type 2 diabetes mellitus



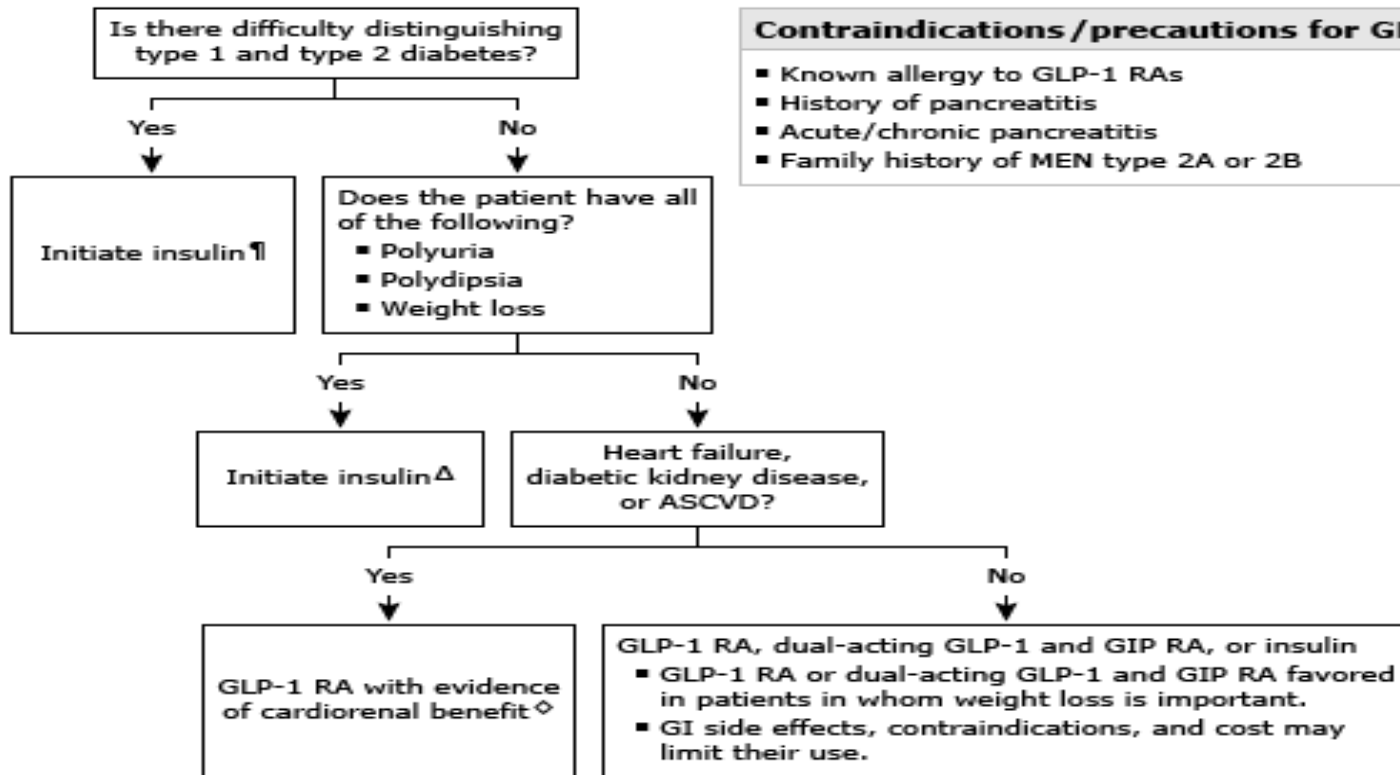
FBG: fasting blood glucose; A1C: glycated hemoglobin; SMBG: self-monitoring of blood glucose; GLP-1 RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

Insulinas de larga acción: degludec o glargina.

- Se inicia titulación; 0.2UI/kg día.
- Se evalúan metas de glicemia, se evalúan preprandiales.

Insulinas de corta acción: Glulisina, Lispro

- Se inicia titulación; 10% de la dosis diaria de la basal.



Contraindications /precautions for GLP-1 RAs:

- Known allergy to GLP-1 RAs
- History of pancreatitis
- Acute/chronic pancreatitis
- Family history of MEN type 2A or 2B