



**UNIVERSIDAD DEL SURESTE
CAMPUS COMITAN
MEDICINA HUMANA**



INSULINA, GLUCAGON Y DIABETES

RICARDO ALONSO GUILLEN NARVAEZ

5-A

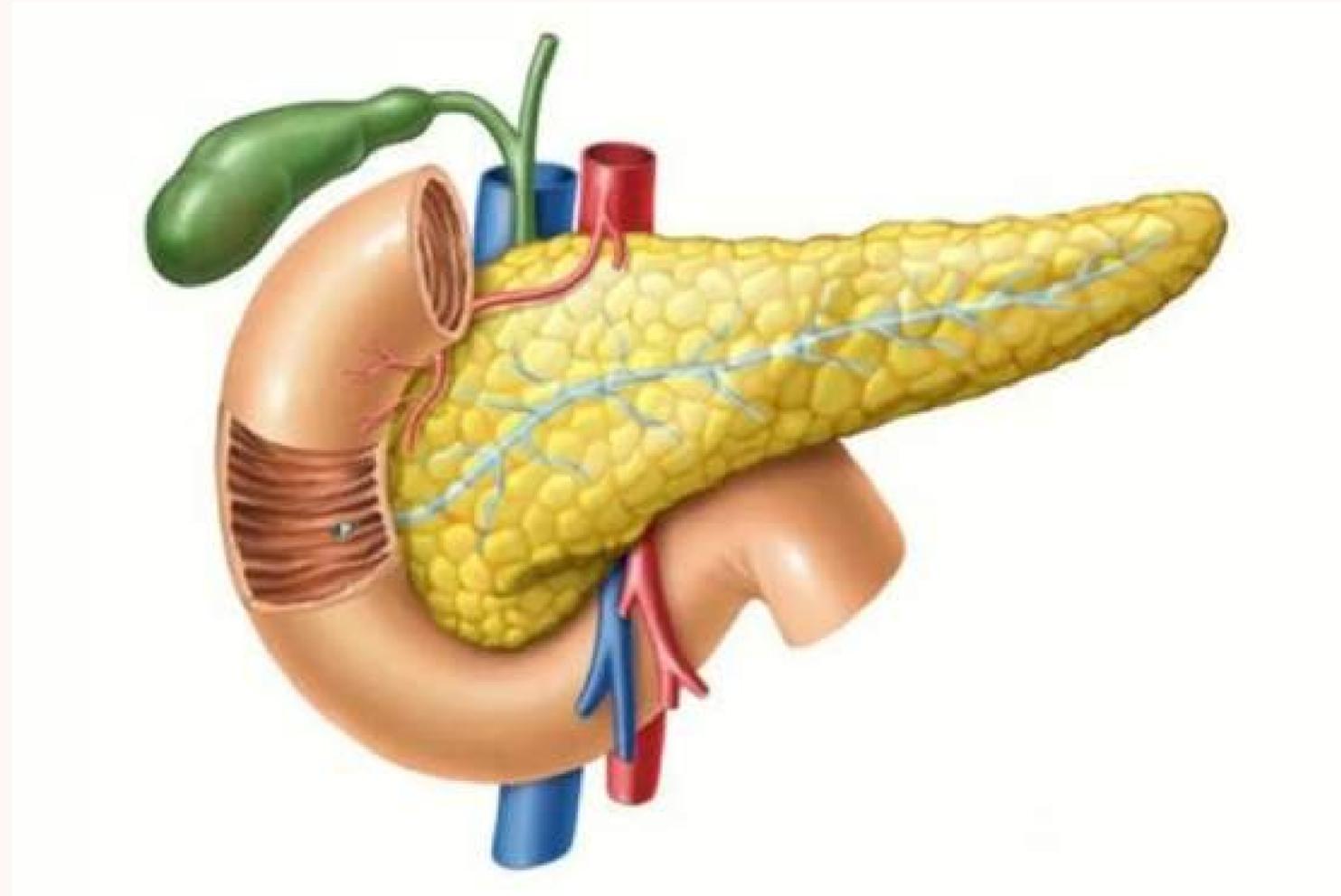
DR. ALEXANDRO ALBERTO TORRE GUILLEN

PASIÓN POR EDUCAR

PASIÓN POR EDUCAR

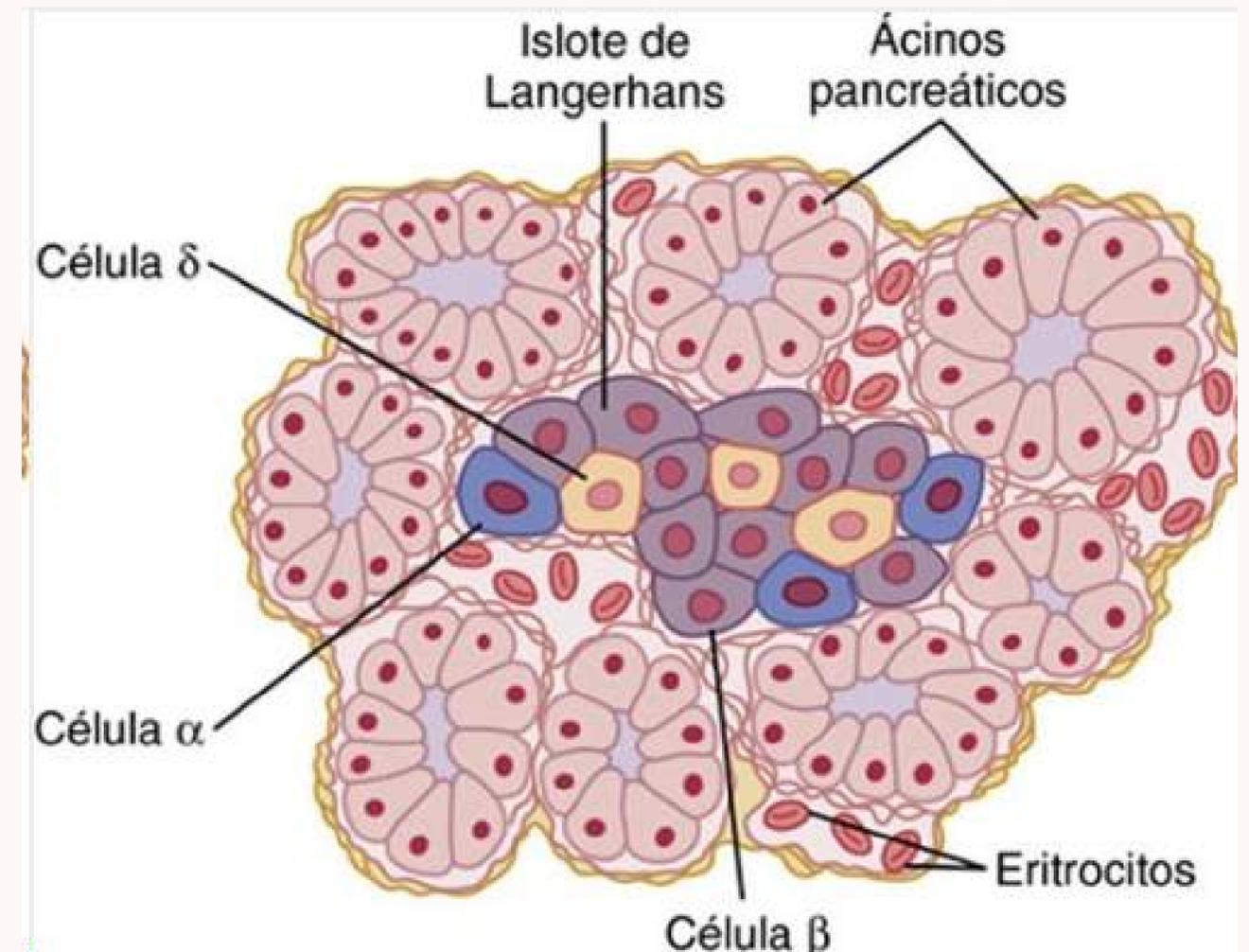
COMITAN DE DOMINGUENZ CHIAPAS A 26 DE SEPTIEMBRE 2024

Todo comienza aquí.



Anatomía y Fisiología del Páncreas.

- Ácinos: Secretan Jugos Digestivos al Duodeno.
- Islotes de Langerhans: Secretan Insulina y Glucagón de forma directa a la sangre.
 - Amilina.
 - Somatostatina.
 - Péptido Pancreático.



Islotes de Langerhans.

•El ser humano cuenta con 1 a 2 Millones de Islotes de Langerhans.

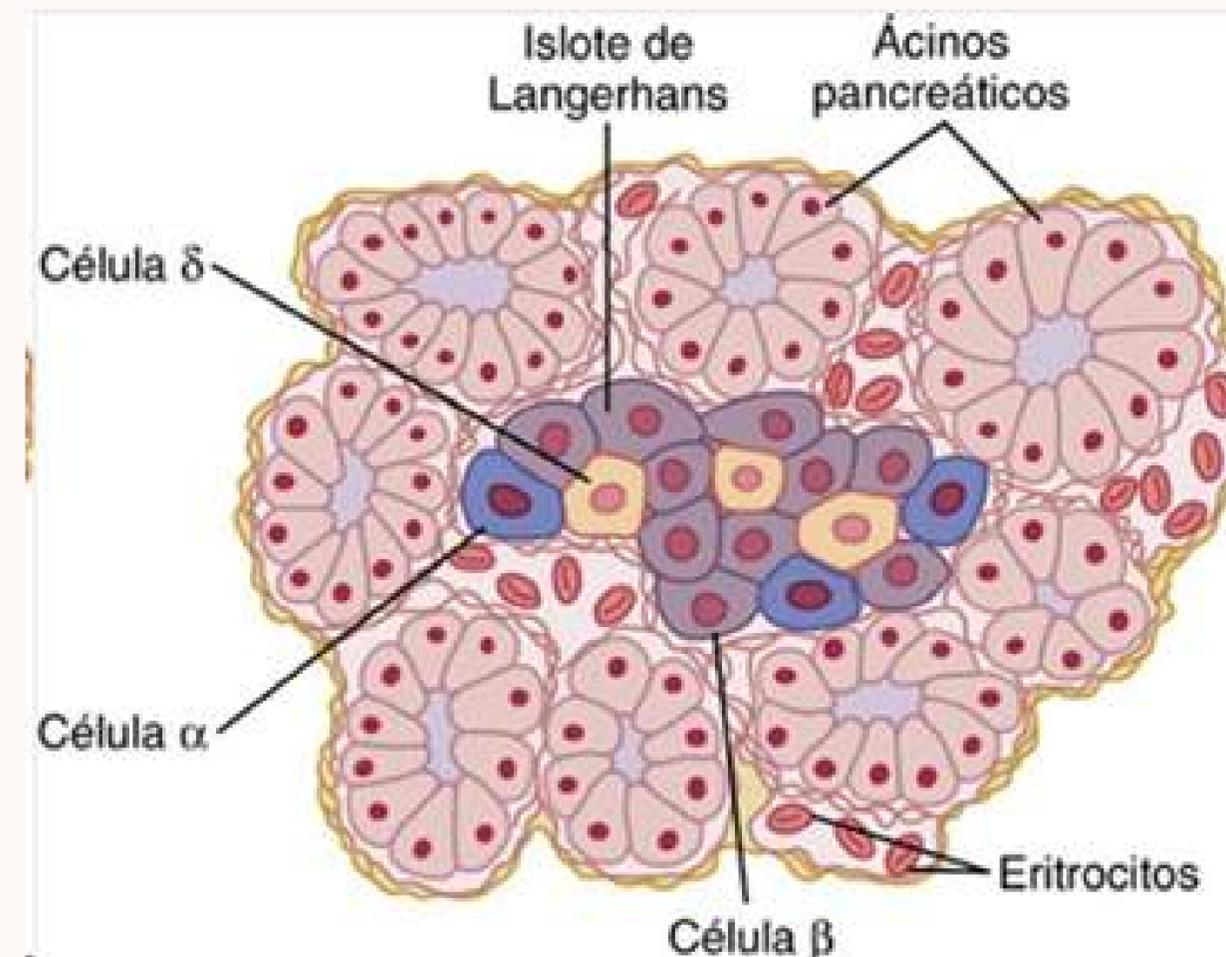
Se componen de 3 Células.

Alfa 60%: Secreta Glucagón.

Beta 25%: Secreta Insulina y Amilina.

Delta 10%: Secretan Somatostatina.

Células PP: Es incierta “Secreta Polipéptido Pancreático”.





Las Células de Langerhans Facilitan la comunicación intercelular y la comunicación directa de la secreción de hormonas.

- Insulina inhibe la secreción de Glucagón.

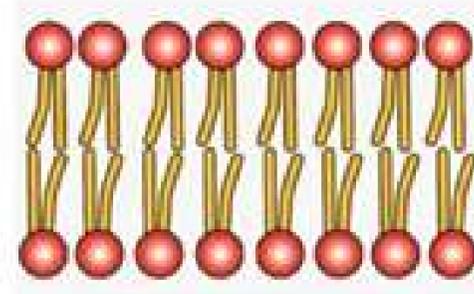
- Amilina inhibe la secreción de la insulina y la Somatostatina y Glucagón.



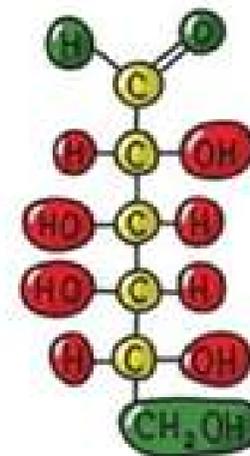
La insulina y sus efectos metabólicos.

La insulina ejerce efecto dentro del metabolismo de:

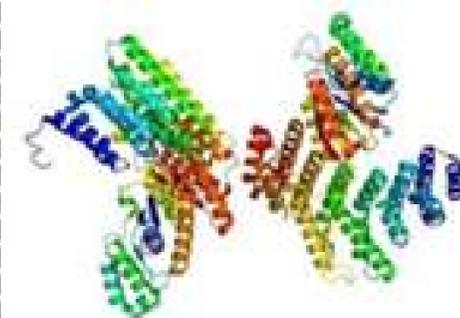
- Hidratos de Carbono.
- Lípidos.
- Proteínas.



Lípidos



Carbohidratos



Proteínas

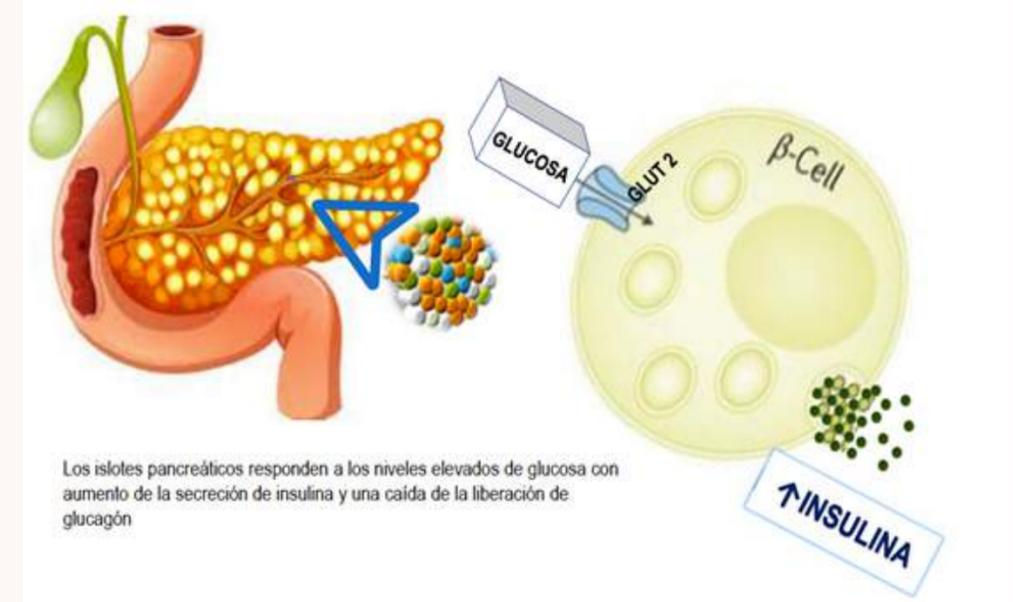
La insulina.

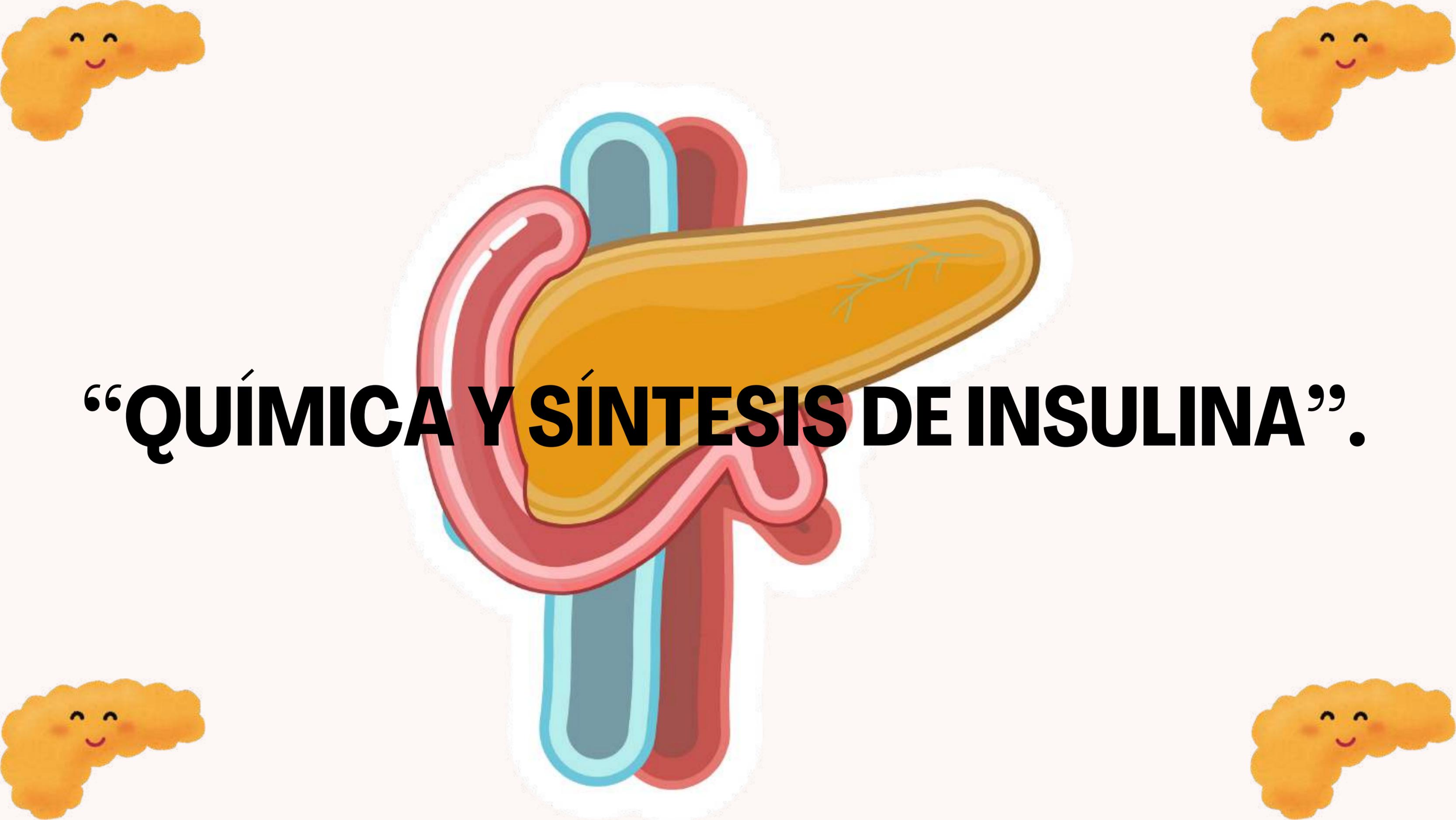
Es una hormona asociada a la abundancia de energía.

• Cuando el régimen de alimentación tiene alimentos suficientes, en especial de Hidratos de Carbono Aumenta la secreción de Insulina.

Almacenamiento del exceso de energía.

- Exceso de Carbohidratos se almacena en Hígado y Músculos.
- Todo el exceso de HC que no se puede almacenar como Glucógeno se convierte bajo el estímulo de insulina en grasas y se almacena en tejido adiposo.

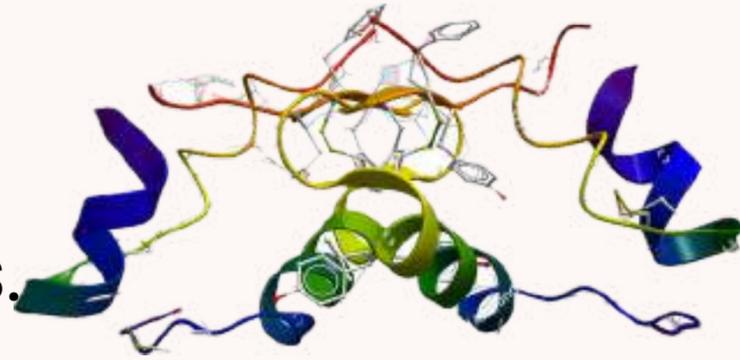




“QUÍMICA Y SÍNTESIS DE INSULINA”.

“GENERALIDADES”.

- P.M= 5808 daltons.
- 2 Cadenas de aa.
- Sintetizada en las Cél. “B” Pancreáticos.



Preproinsulina (R.E + Ribosomas)
P.M=11.500 daltons.

Proinsulina (R.E Escinde)
P.M=9.000 daltons.

Péptido “A, B y C”.

- Escinde en el A.D.G. para la formación de **Insulina**.
- Unión de cadenas “A y B” por enlaces de disulfuro.

+

Péptido “C”

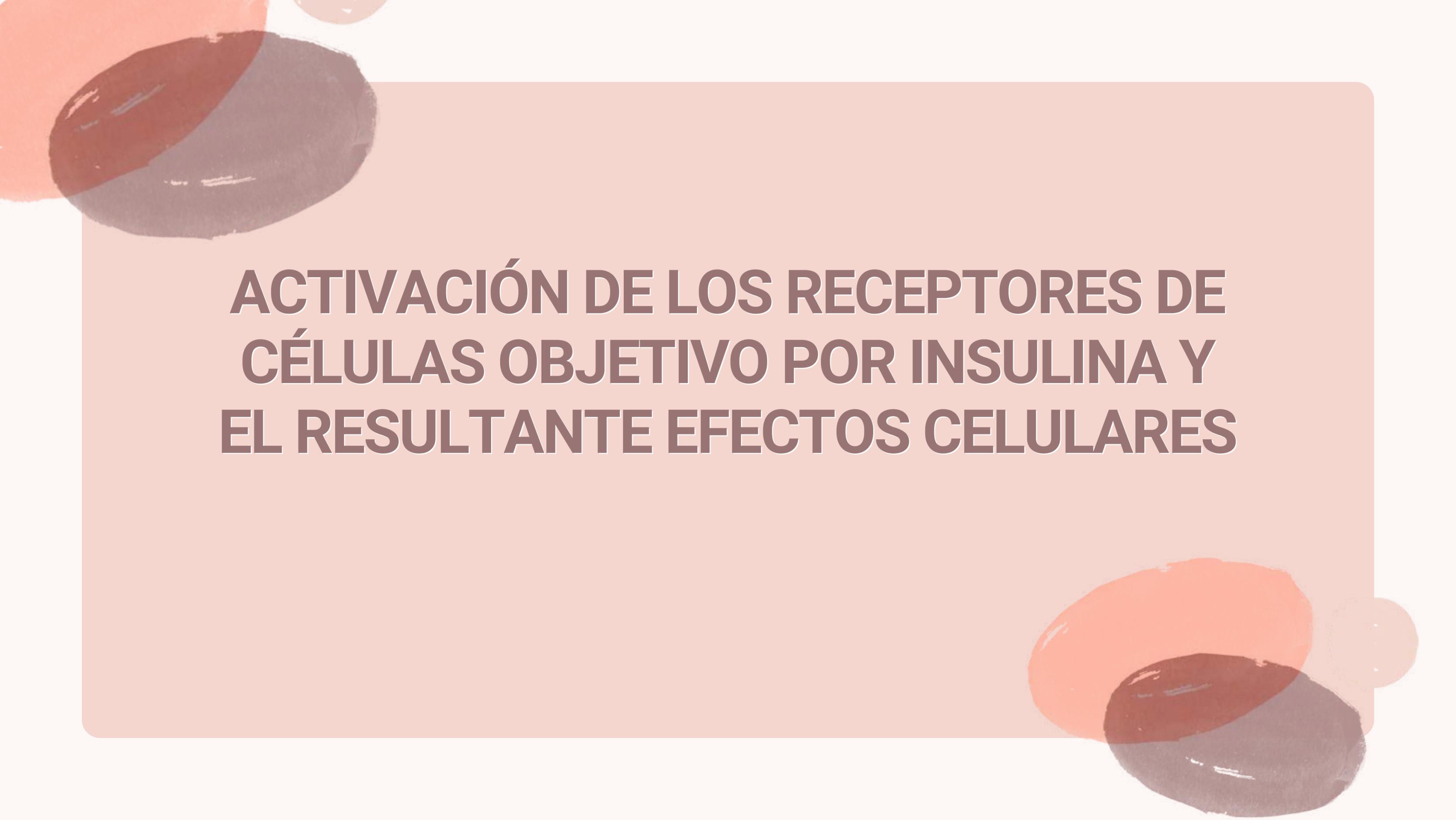
5-10% en Gránulos Equimolares.

Radioinmunoensayo en Pacientes con Diabetes Tratados con Insulina.

Pacientes con DT1 tienen precaria Síntesis de Péptico C.



- Semivida de 10-15 minutos.
- Eliminación Hepática(**insulinaasa**).
- < eliminación Renal y Muscular.(plasma)



ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DE CÉLULAS OBJETIVO POR INSULINA Y EL RESULTANTE EFECTOS CELULARES

RECEPTOR DE LA INSULINA



Receptor ligado a enzimas

2

Subunidades alfa que se encuentran completamente fuera de la membrana celular

2

Subunidades beta que penetran a través de la membrana

Autofosforilación

ACTIVATE



Tirosina quinasa

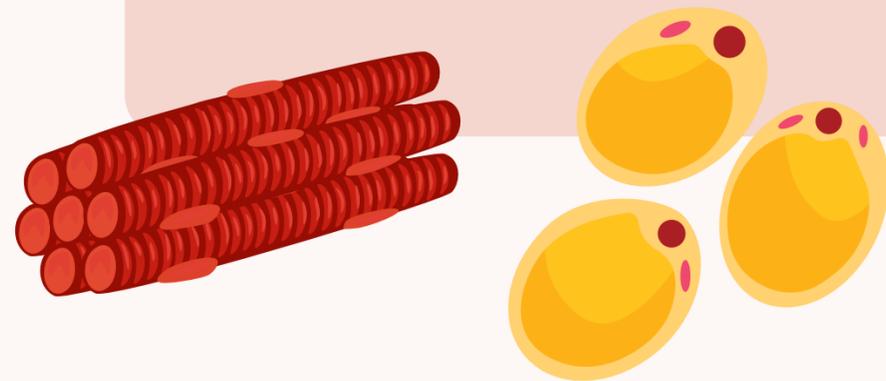
Causa la fosforilación.
Sustratos del receptor de
insulina (IRS)

La insulina dirige para producir
el deseado efectos sobre el
metabolismo de carbohidratos,
grasas y proteínas

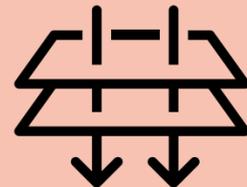


PRINCIPALES EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN CON INSULINA

De la unión de la insulina a sus receptores, incrementa la captación de glucosa 80%



Membrana celular se hace



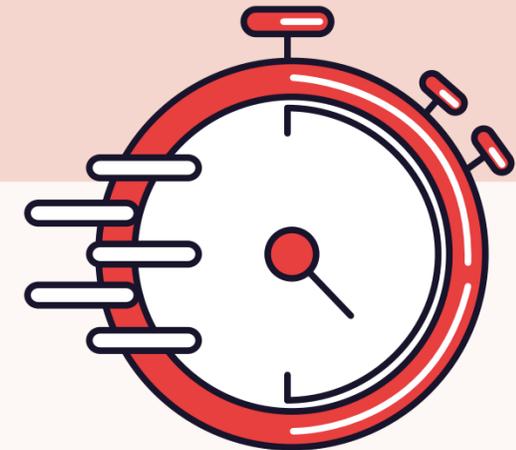
Aminoácidos, iones de potasio y fosfato



Transporte

Cambios en la velocidad del ARNm dentro de los Ribosomas

Cambios de velocidad de Transcripción del ADN del nucleo celular



Efecto de la Insulina sobre los HC.

- Favorece el metabolismo y captación muscular de la Glucosa.
- La principal fuente de energía para los músculos no es la Glucosa son los Ácidos Grasos.
- Las células musculares en reposo son muy permeables a la glucosa

Necesidad muscular
de Glucosa.

Ejercicio moderado e intenso.

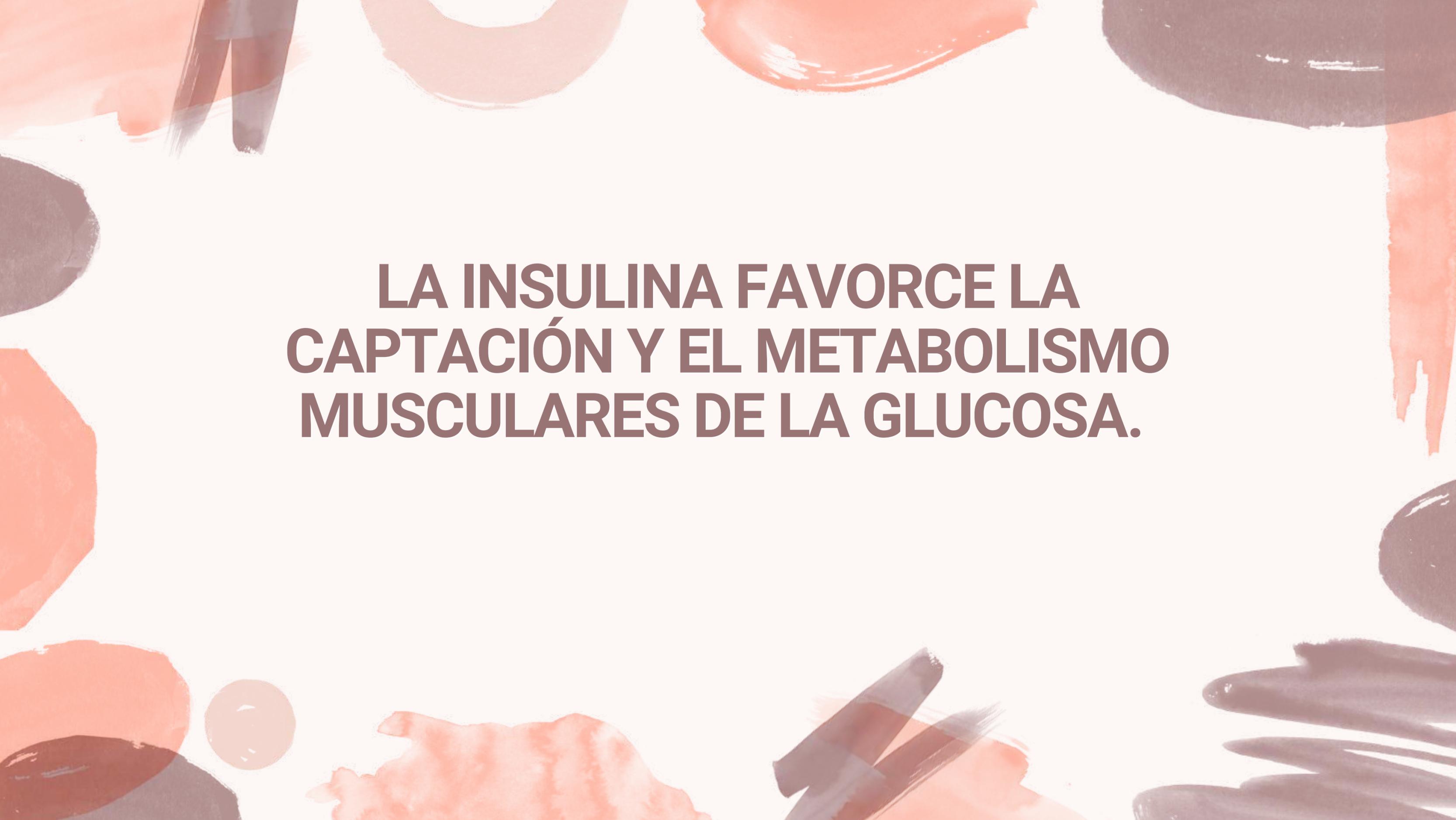
No se necesita mucha cantidad
de insulina

El músculo se hace permeable a la
glucosa por contracción.

Horas después de las
comidas.

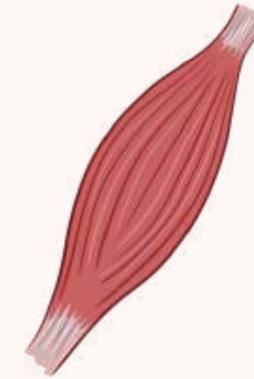
Se eleva la cantidad de glucosa
en sangre

El páncreas secreta demasiada
insulina para cubrir sus
necesidades.



**LA INSULINA FAVORCE LA
CAPTACIÓN Y EL METABOLISMO
MUSCULARES DE LA GLUCOSA.**

ENERGIA UTILIZADA POR EL TEJIDO DEPENDE DE ÁCIDOS GRASOS

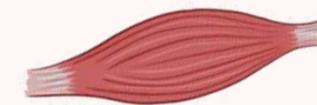


● Razón de la dependencia

Membrana muscular en reposo es solo ligeramente permeable a la glucosa



La cantidad de insulina secretada entre comidas es demasiado escasa para una entrada de glucosa dentro de las Células



2 situaciones en las que el músculo consume mucha glucosa

1

EJERCICIO MODERADO O INTENSO

NO requiere grandes cantidades de insulina porque la contracción muscular aumenta la translocación de transportador de glucosa 4 (GLUT 4)

● *Facilita la difusión de la glucosa al interior de la célula.*

2

USO DE GRANDES CANTIDADES DE GLUCOSA POR PARTE DE LOS MÚSCULOS

La insulina adicional provoca un transporte rápido de glucosa al interior de las células musculares, lo que hace que utilicen la glucosa sobre los ácidos grasos



ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO EN EL MÚSCULO

SI LOS MÚSCULOS NO SE EJERCITAN
DESPUÉS DE UNA COMIDA

La glucosa se transporta
en abundancia a las
células musculares

Mayor parte de la glucosa se
depositara en forma de
glucógeno muscular

- 2% al 3%.



EL GLUCÓGENO

UTIL PARA PERÍODOS CORTOS DE USO DE
ENERGÍA EXTREMA POR PARTE DE LOS
MÚSCULOS



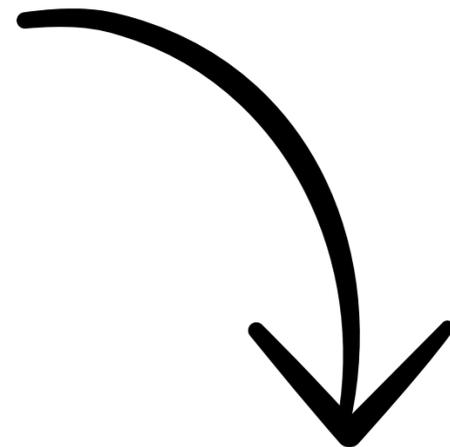
A TRAVÉS DEL GLUCOLÍTICO

Proporcionar energía
anaeróbica durante unos
minutos

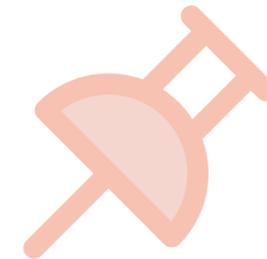
EFECTO CUANTITATIVO DE LA INSULINA PARA FACILITAR EL TRANSPORTE DE GLUCOSA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA DE LAS CÉLULAS MUSCULARES

- SE DEMUESTRA MEDIANTE LOS RESULTADOS EXPERIMENTALES

.. La curva inferior etiquetada como "control" muestra la concentración de glucosa libre medida dentro de la célula



Lo que demuestra que la concentración de glucosa se mantuvo casi cero a pesar del aumento de la concentración de glucosa extracelular hasta 750 mg / 100 ml



POR EL CONTRARIO, LA CURVA ETIQUETADA COMO "INSULINA" DEMUESTRA QUE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA INTRACELULAR SE ELEVÓ HASTA 400 MG / 100 ML CUANDO SE AÑADIÓ INSULINA



ESTÁ CLARO QUE LA INSULINA PUEDE INCREMENTAR LA VELOCIDAD DE TRANSPORTE DE GLUCOSA AL INTERIOR DE LA CÉLULA MUSCULAR EN REPOSO EN AL MENOS 15 VECES.



Facilita la captación, el almacenamiento y utilización de Glucosa por el Hígado

- Después de una comida toda la glucosa absorbida se deposita como glucógeno en el Hígado
- Cuando hay inanición y la glucemia empieza a descender, la insulina disminuye con rapidez.

El glucógeno hepático se transforma de nuevo en glucosa

Sino se realiza ejercicio después de una comida.

- La cantidad de glucosa en sangre se acumulará en músculo como Glucógeno
- Estará como reserva para procesos de Inanición.
- **Transporte de la Glucosa a la membrana Celular.**

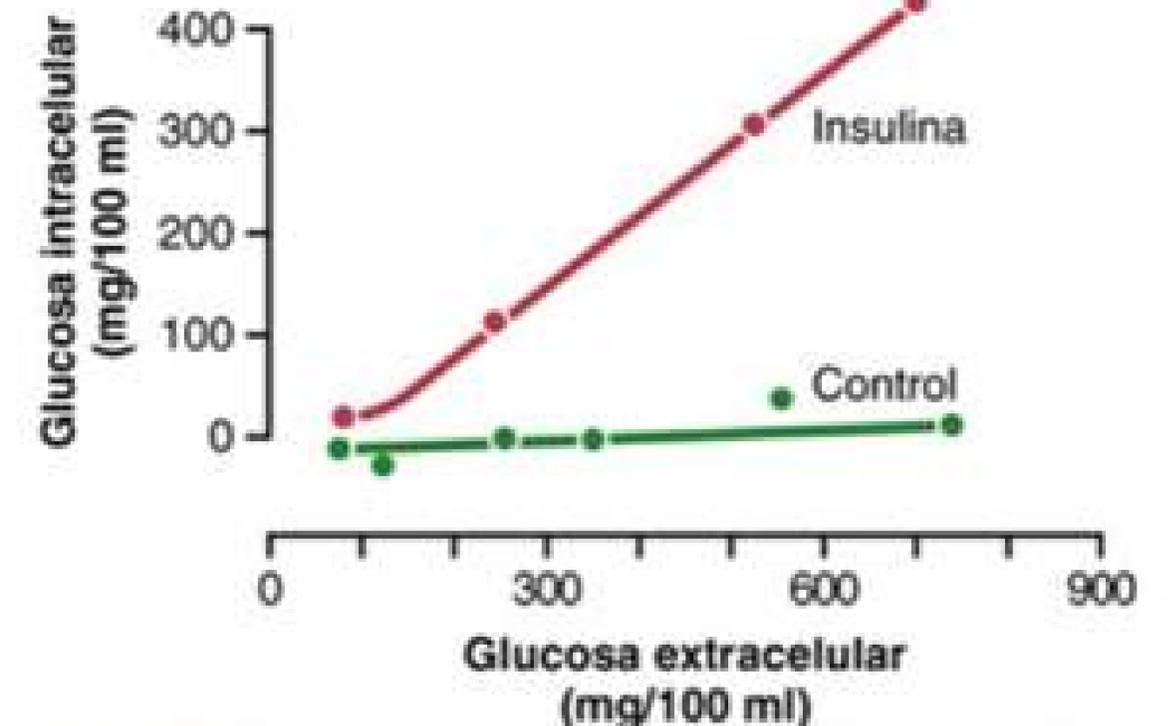


FIGURA 75-4 Efecto favorecedor de la insulina sobre la entrada de glucosa en la célula muscular. Obsérvese que, cuando falta insulina (control), la concentración intracelular de glucosa permanece casi nula, a pesar de la elevada concentración de glucosa extracelular. (Cesa de Beerman M. The Biochemical Basis of Human Disease, 1994.)

¿Cómo se da el depósito de Glucosa en el Hígado?

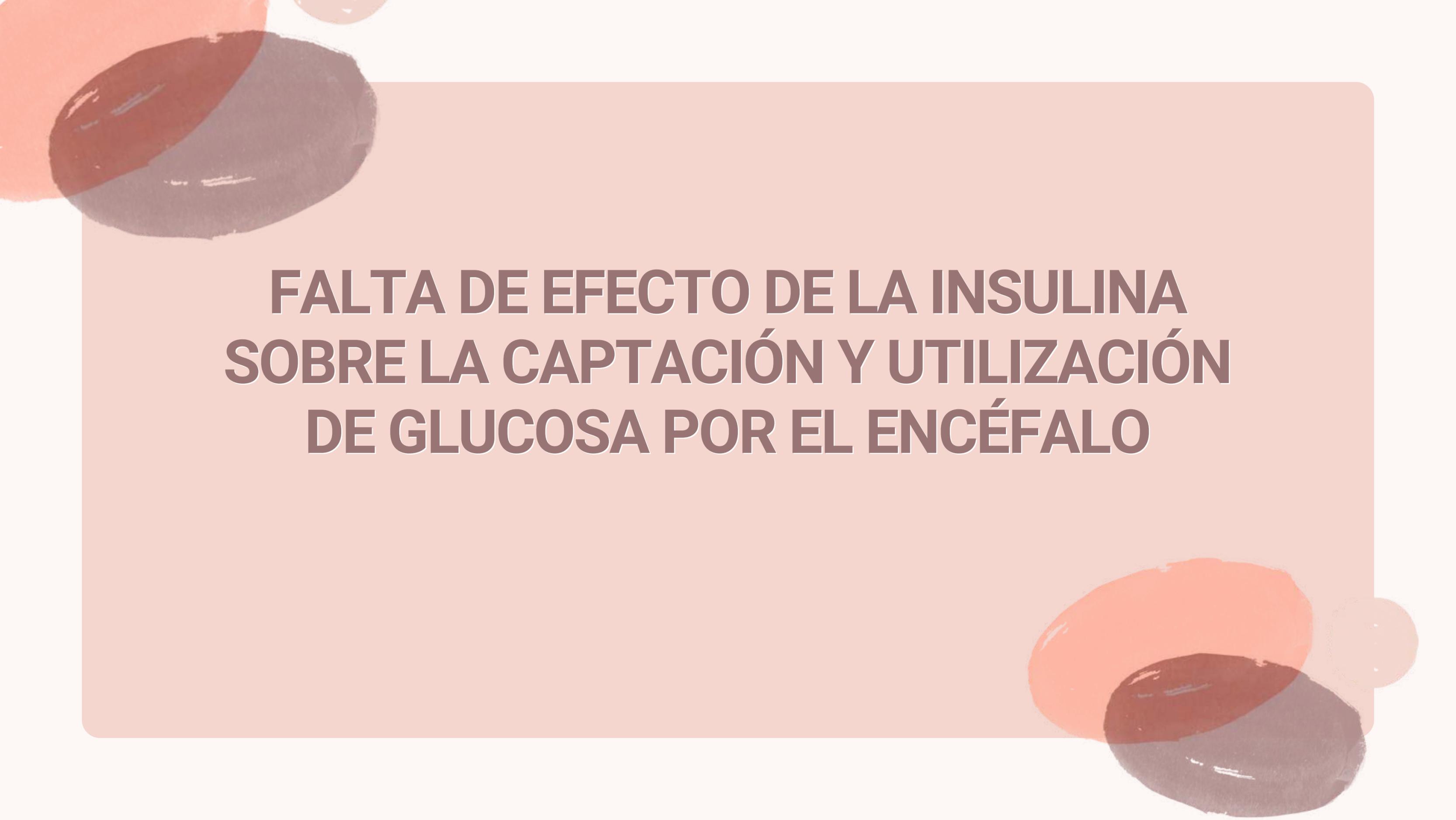
1. Inactiva la Fosforilasa Hepática= Enzima encargada de degradar Glucógeno a Glucosa.
2. Aumenta la captación de Glucosa sanguínea por el Hepatocito
 - Incrementa la enzima Glucocinasa encargada de la fosforilación inicial de la Glucosa.
 - La Glucosa en estado fosforilado que atrapada transitoriamente en Hepatocito y no puede salir de la célula.
3. La insulina fomenta la actividad de Enzimas que sintetizan Glucógeno = Glucógeno Sintasa.

Hígado libera Glucosa en Inanición.

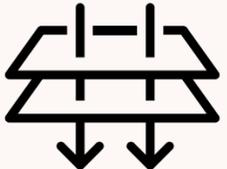
1. ↓ De Glucosa reduce la secreción de Insulina del Páncreas.
2. Nula producción de Insulina interrumpe síntesis de Glucógeno.
3. La falta de Insulina activa la Enzima Fosforilasa que convierte Glucosa a Glucosa-6-Fosfato.
4. Se activa la Enzima Glucosa Fosfatasa que separa a la Glucosa del Grupo Fosfato para que se difunda libremente en sangre.

Favorece la conversión de exceso de Glucosa en Ácidos Grasos.

- Cuando la cantidad de Glucosa sobrepasa la que entra en el Hepatocito à Se convierte en Ácidos Grasos Libres.
- Estos se Empaquetan en Triglicéridos en Lipoproteínas VLDL para su transporte en sangre.
-
- Inhibe la Gluconeogénesis.



**FALTA DE EFECTO DE LA INSULINA
SOBRE LA CAPTACIÓN Y UTILIZACIÓN
DE GLUCOSA POR EL ENCÉFALO**

CÉLULAS ENCEFÁLICAS SON  A LA GLUCOSA Y PUEDEN USAR SIN INTERMEDIACIÓN DE LA INSULINA



Uso de energía **SOLO** glucosa

- Mantener la Glucemia por encima de valores críticos

Hasta límites de 20 a 50 mg/100 ml

Sintomas de **SOCK HIPOGLUCÉMICO**

- Irritabilidad Nerviosa

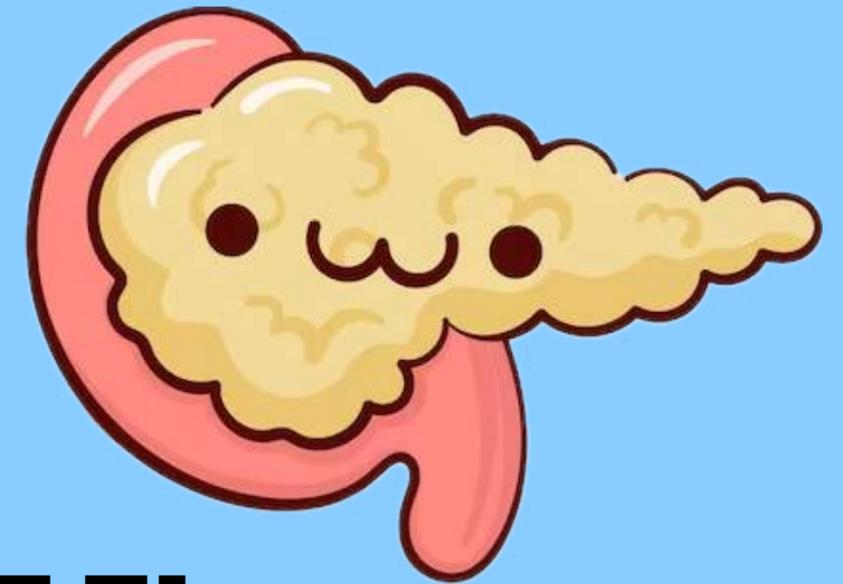


- Lipotimia

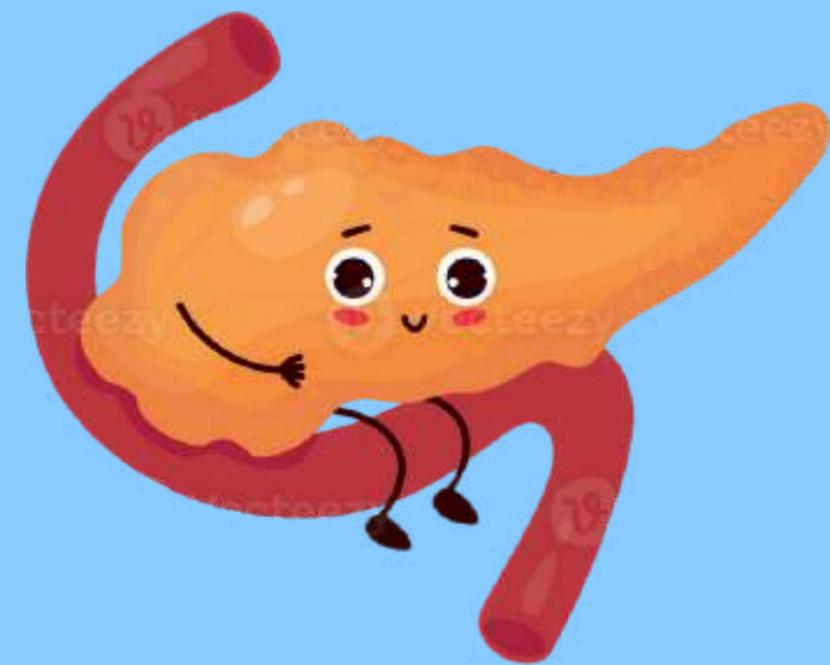
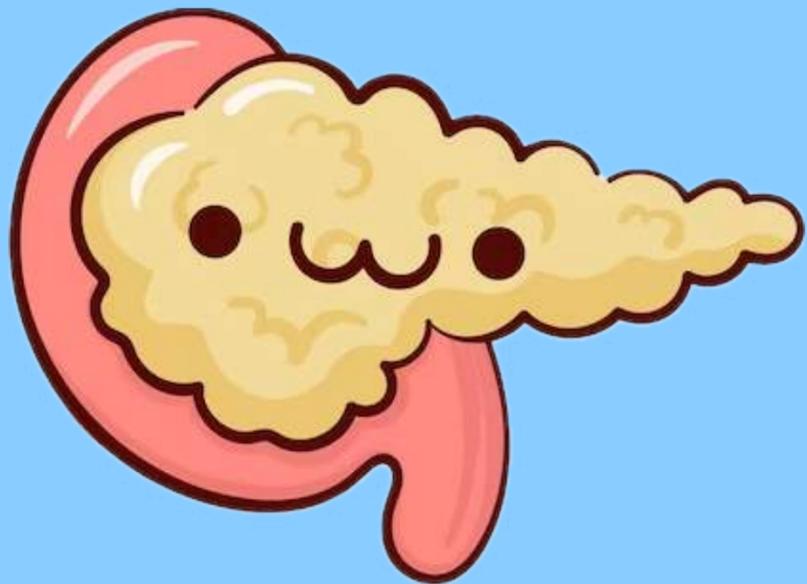


- Crisis convulsivas



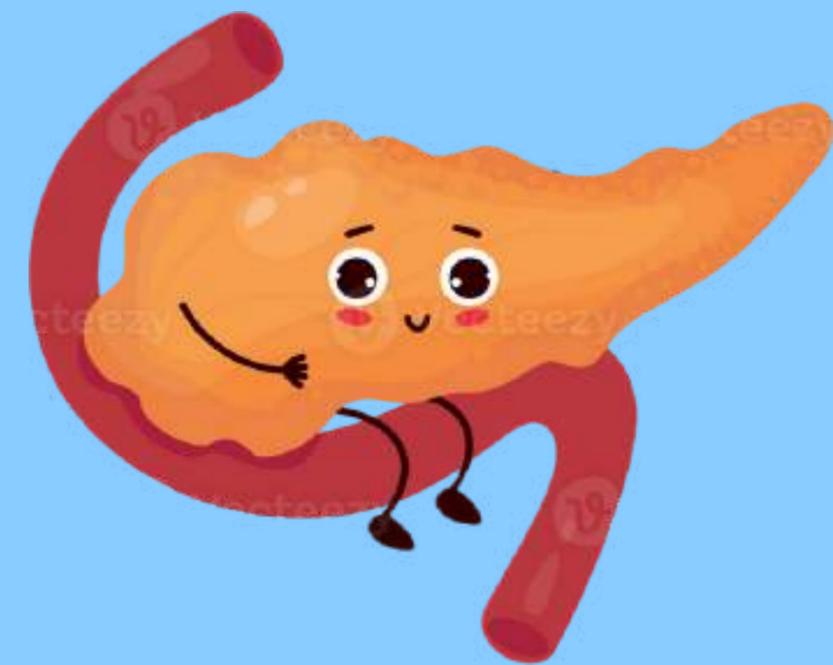
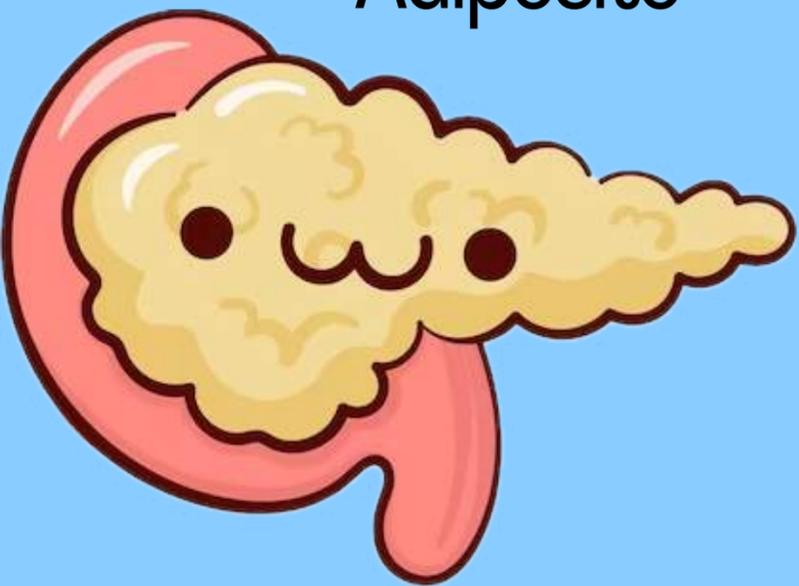


“EFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO DE HC EN OTRAS CÉLULAS”.



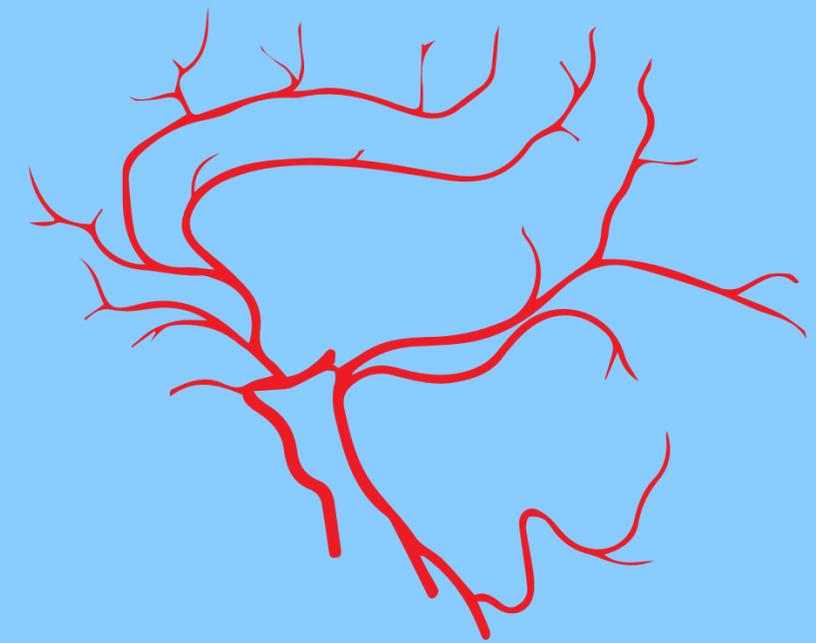
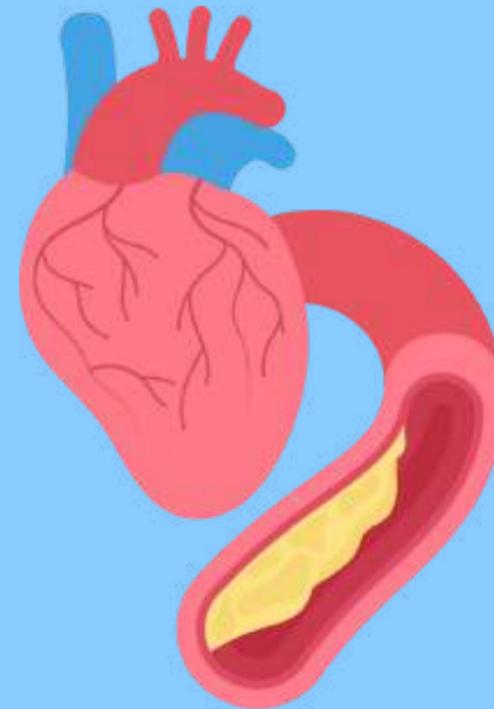
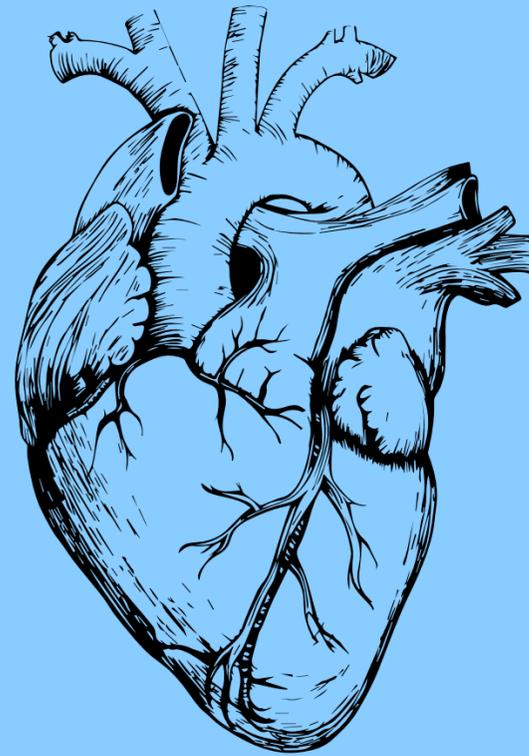
“EFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO DE HC EN OTRAS CÉLULAS”.

- Transporte de glucosa(excepto por las Células nerviosas).
- Afecta el Transporte y Utilidad en Miocitos.
- Adiposito --> Gliserol de la Mol. de Grasa.(deposito de grasas).



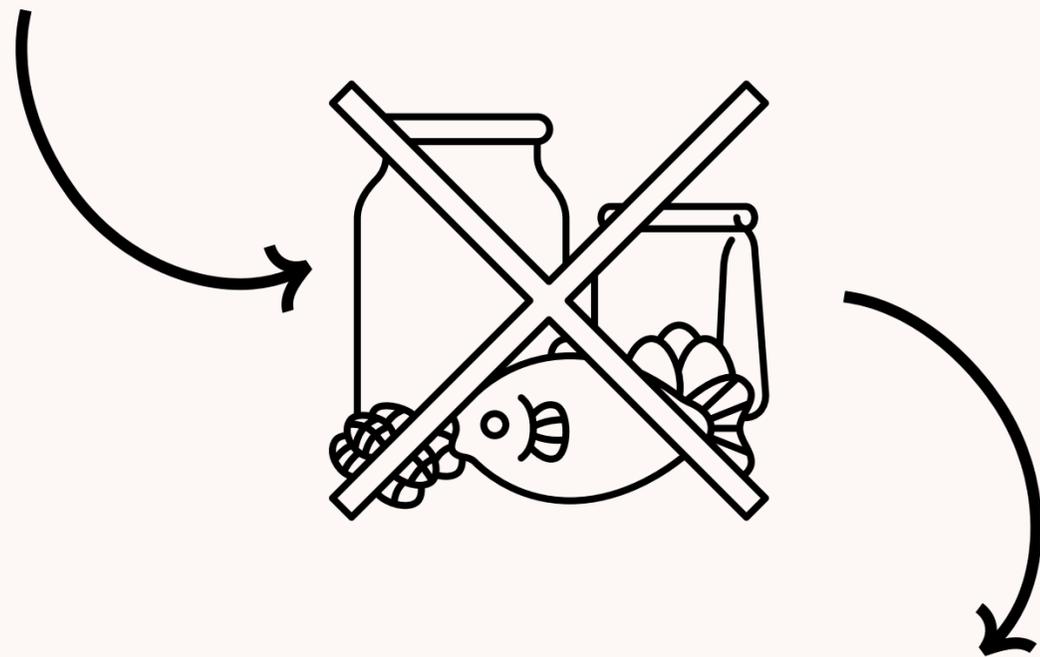
“EFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO DE LAS GRASAS”.

- Ateroesclerosis(Déficit de Insulina Extrema).
- Ataques cardiacos.
- Accidentes Vasculares.
- EVC.

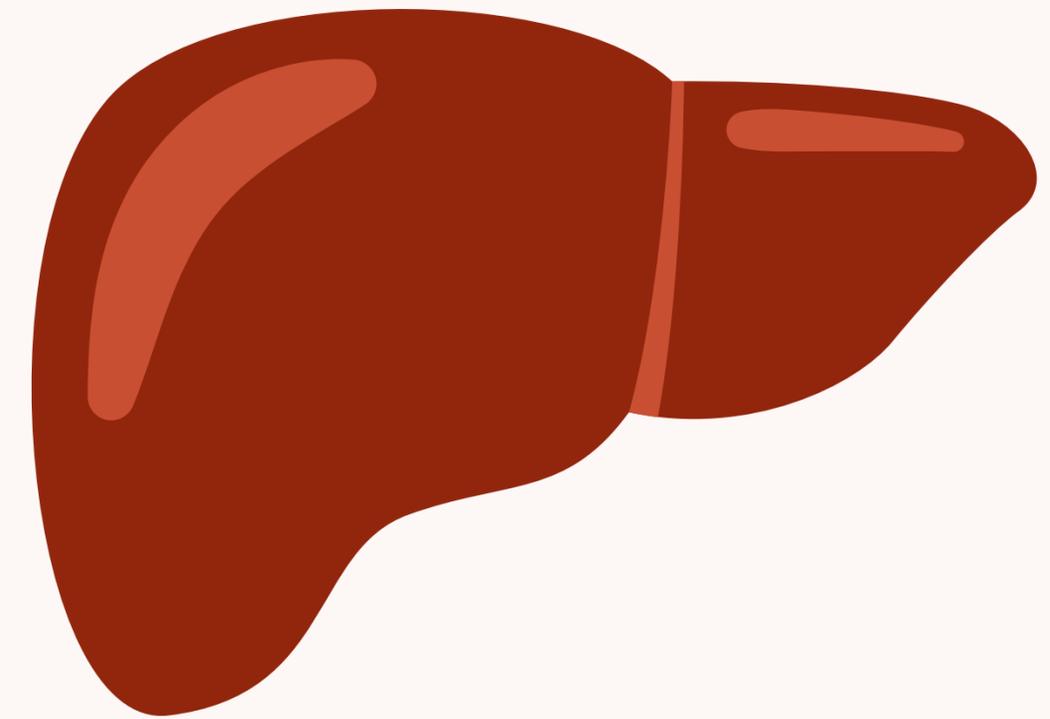


¿INSULINA E HIGADO?

Almacenamiento rapido en el hígado en forma de glucógeno.



Glucógeno hepático se divide nuevamente en glucosa

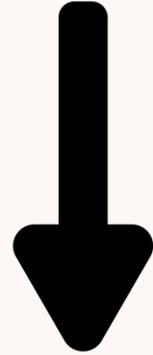


Cuando sales al trabajo sin desayunar y se te baja la glucosa

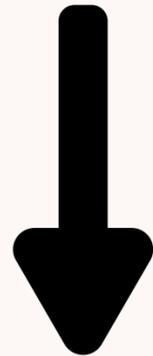


¿INSULINA E HIGADO?

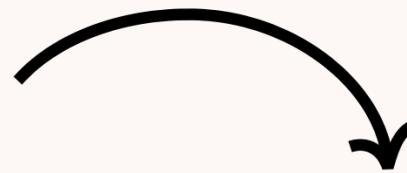
inactiva la fosforilasa hepática



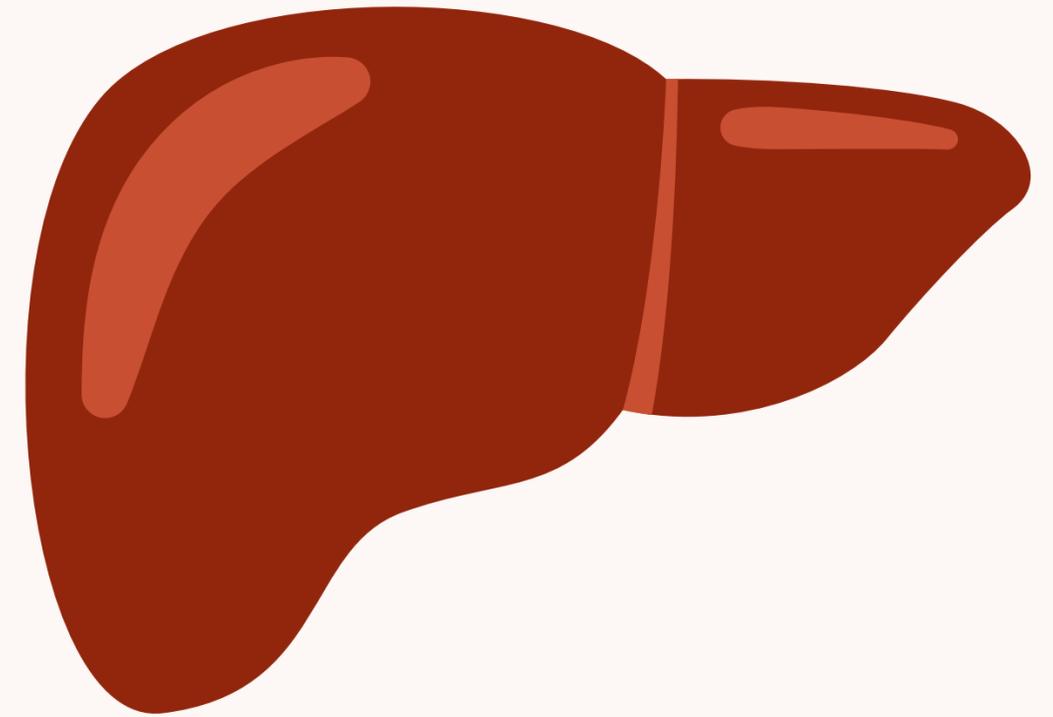
Mejora la absorción de glucosa



Aumenta las actividad enzimática



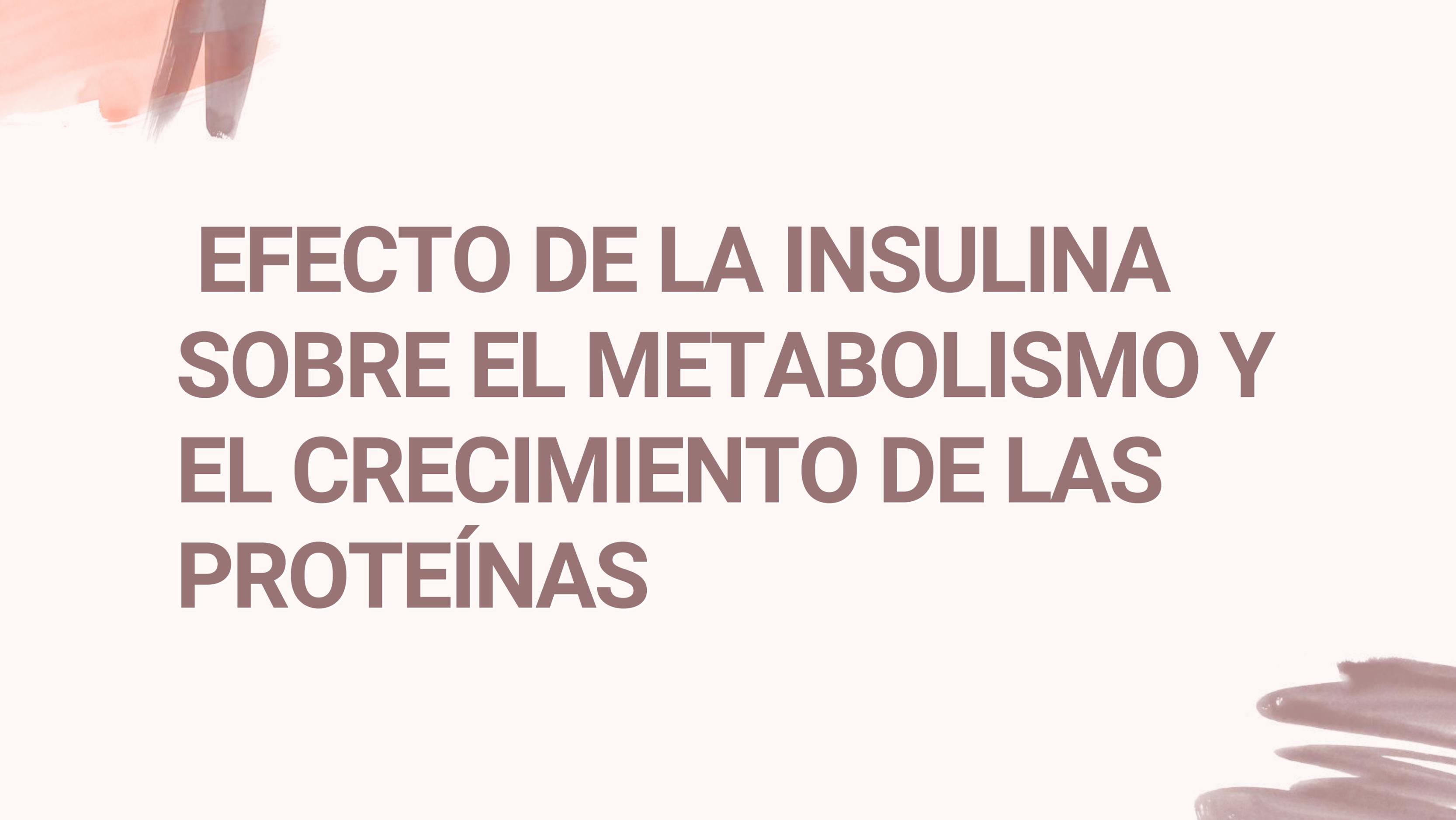
Enzima glucoquinasa



5% al 6% de la masa del hígado



100 gramos de glucógeno



EFEECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO Y EL CRECIMIENTO DE LAS PROTEÍNAS

EFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO Y EL CRECIMIENTO DE LAS PROTEÍNAS

La insulina promueve la síntesis y el almacenamiento de proteínas. Las proteínas, los carbohidratos y las grasas se almacenan en los tejidos durante las pocas horas posteriores a una comida cuando hay cantidades excesivas de nutrientes disponibles en la sangre circulante; Se requiere insulina para que se produzca este almacenamiento. La forma en que la insulina provoca el almacenamiento de proteínas no se comprende tan bien como los mecanismos para el almacenamiento de glucosa y grasa. Éstos son algunos de los hechos: 1. La insulina estimula el transporte de muchos de los aminoácidos al interior de las células. Entre los aminoácidos más transportados se encuentran valina, leucina, isoleucina, tirosina, y fenilalanina.



EFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO Y EL CRECIMIENTO DE LAS PROTEÍNAS

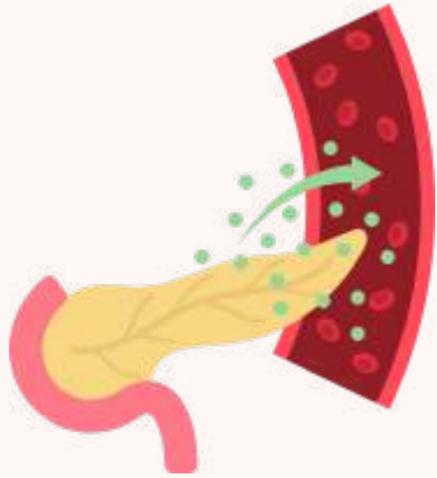


EFFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO Y EL CRECIMIENTO DE LAS PROTEÍNAS

INSULINA Y ALMACENAMIENTO DE



Promoción del Almacenamiento



Estimula la síntesis y el almacenamiento de proteínas en los tejidos tras una comida

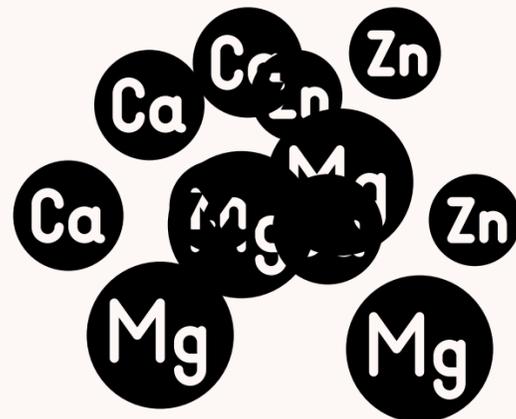


También facilita el almacenamiento de carbohidratos y grasas



Exceso nutrientes

de



EFECTO DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISMO Y EL CRECIMIENTO DE LAS PROTEÍNAS

INSULINA Y ALMACENAMIENTO DE

Dependencia de Insulina

Protein



almacenamiento de proteínas depende de la presencia de insulina



aunque los mecanismos precisos no se comprenden tan bien como en el caso de glucosa y grasas

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE LAS PROTEÍNAS

01

TRANSPORTE DE AMINOÁCIDOS

insulina estimula el transporte de aminoácidos a las células



Comparte esta capacidad con la hormona del crecimiento

Aminoácidos como: valina, leucina, isoleucina, tirosina y fenilalanina son favorecidos

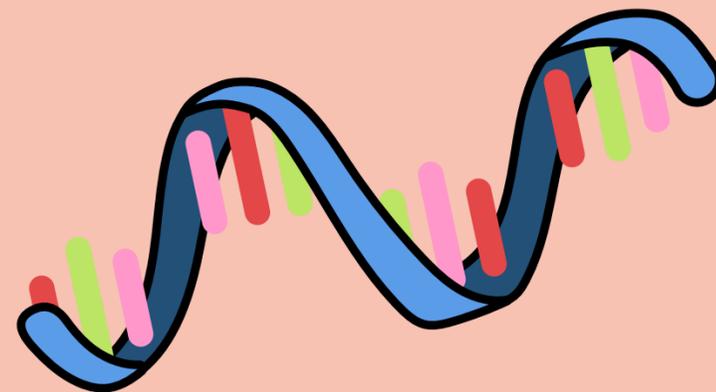


MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE LAS PROTEÍNAS

02

AUMENTO DE LA TRADUCCIÓN DE ARN MENSAJERO

La insulina activa la maquinaria ribosómica



ARN MENSAJERO



Protein



MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE LAS PROTEÍNAS

02

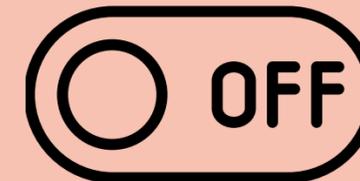
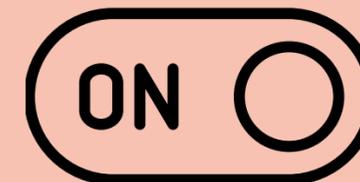
AUMENTO DE LA TRADUCCIÓN DE ARN MENSAJERO



ausencia de insulina,
los ribosomas dejan
de funcionar



lo que sugiere un mecanismo de "encendido-
apagado" regulado por la insulina

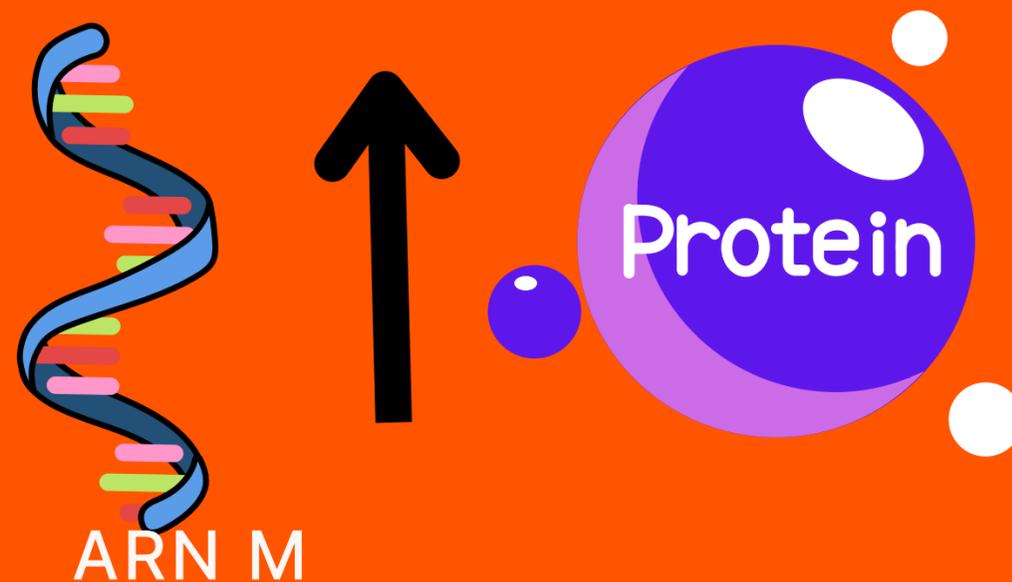


MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE LAS PROTEÍNAS

03

ESTIMULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN GENÉTICA

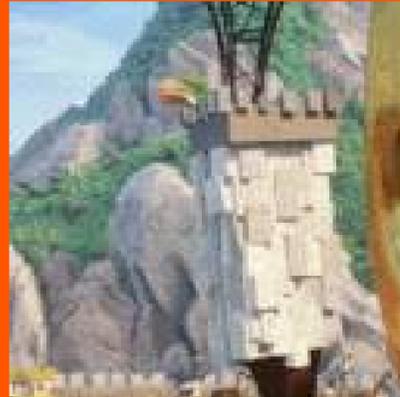
A largo plazo, la insulina aumenta la transcripción de genes específicos



MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE LAS PROTEÍNAS

03

ESTIMULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN GENÉTICA



EFEECTO

particularmente importante para la producción de



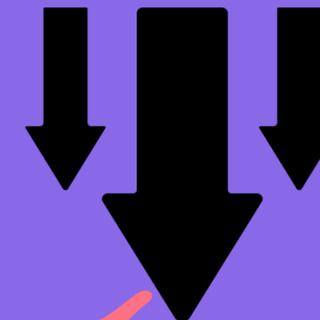
necesarias en el almacenamiento de carbohidratos, grasas y proteínas

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE LAS PROTEÍNAS

04

INHIBICIÓN DEL CATABOLISMO DE PROTEÍNAS

insulina reduce el catabolismo de las proteínas



especialmente en las células musculares



limita la liberación de aminoácidos

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE LAS PROTEÍNAS

04

INHIBICIÓN DEL CATABOLISMO DE PROTEÍNAS



efecto se debe a la capacidad de la insulina para inhibir la degradación proteica en los lisosomas celulares

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE LAS PROTEÍNAS

05

SUPRESIÓN DE LA GLUCONEOGÉNESIS EN EL HÍGADO:



La insulina disminuye la gluconeogénesis al inhibir las enzimas responsables

Esto conserva los aminoácidos

EFFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA



EFFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA:

CATABOLISMO PROTEICO AUMENTADO

el almacenamiento de proteínas se detiene



síntesis proteica disminuye drásticamente



aumenta la degradación de proteínas



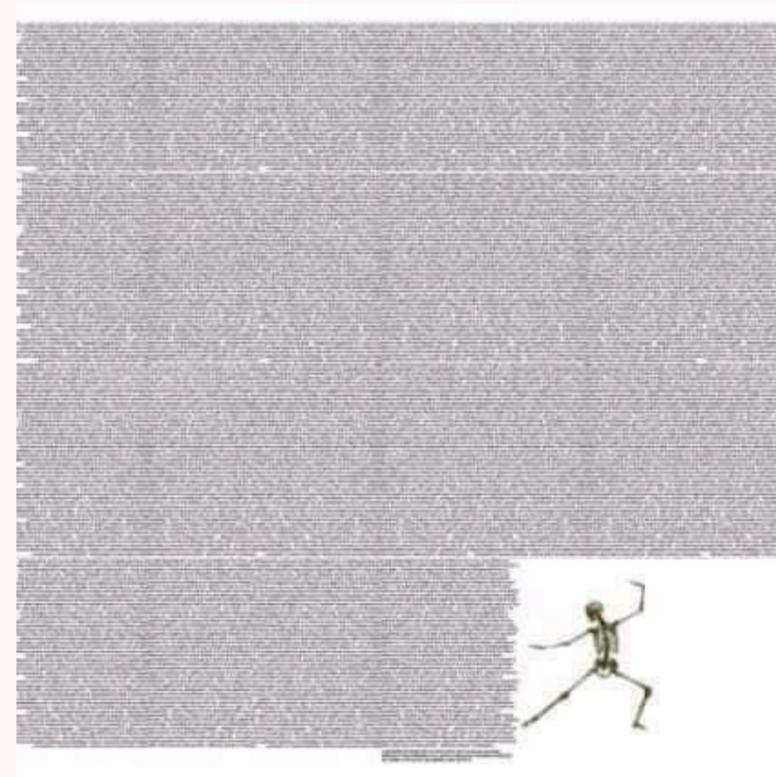
EFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA:

CATABOLISMO PROTEICO AUMENTADO

liberación masiva de aminoácidos hacia el plasma



aa se utilizan para obtener energía o como sustratos para la gluconeogénesis



lore de la gluconeogénesis

EFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA:

AUMENTO DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA



se genera una mayor excreción de urea en la orina por la descomposición de los aa



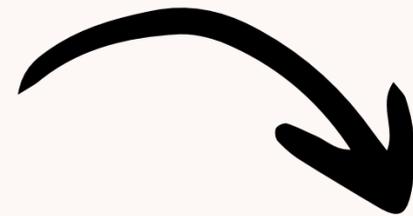
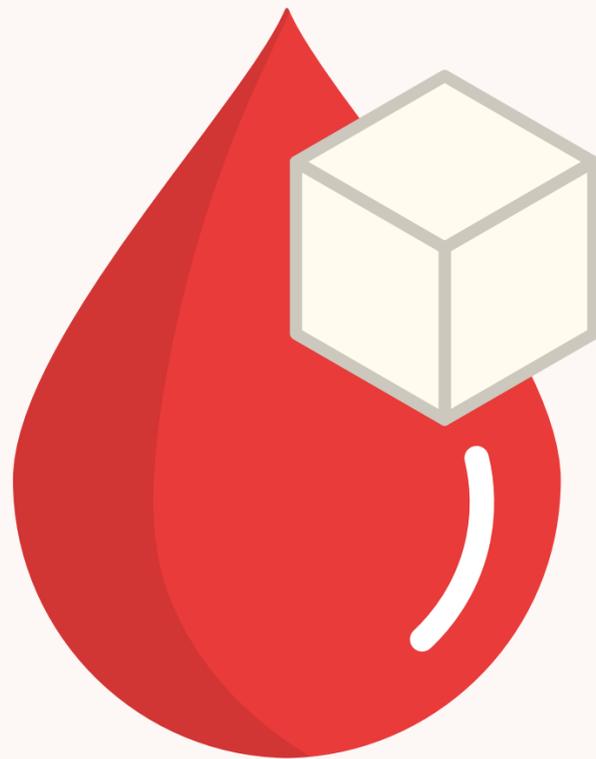
FIN

(de ese subtema)

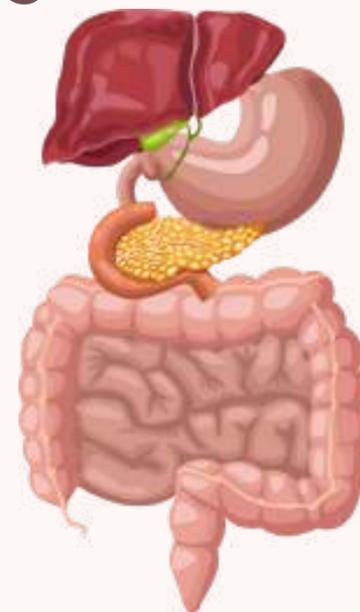
EFECTOS DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA:

CONSECUENCIAS EN DIABETES MELLITUS

pérdida de proteínas es uno de los efectos más graves de la diabetes mellitus severa

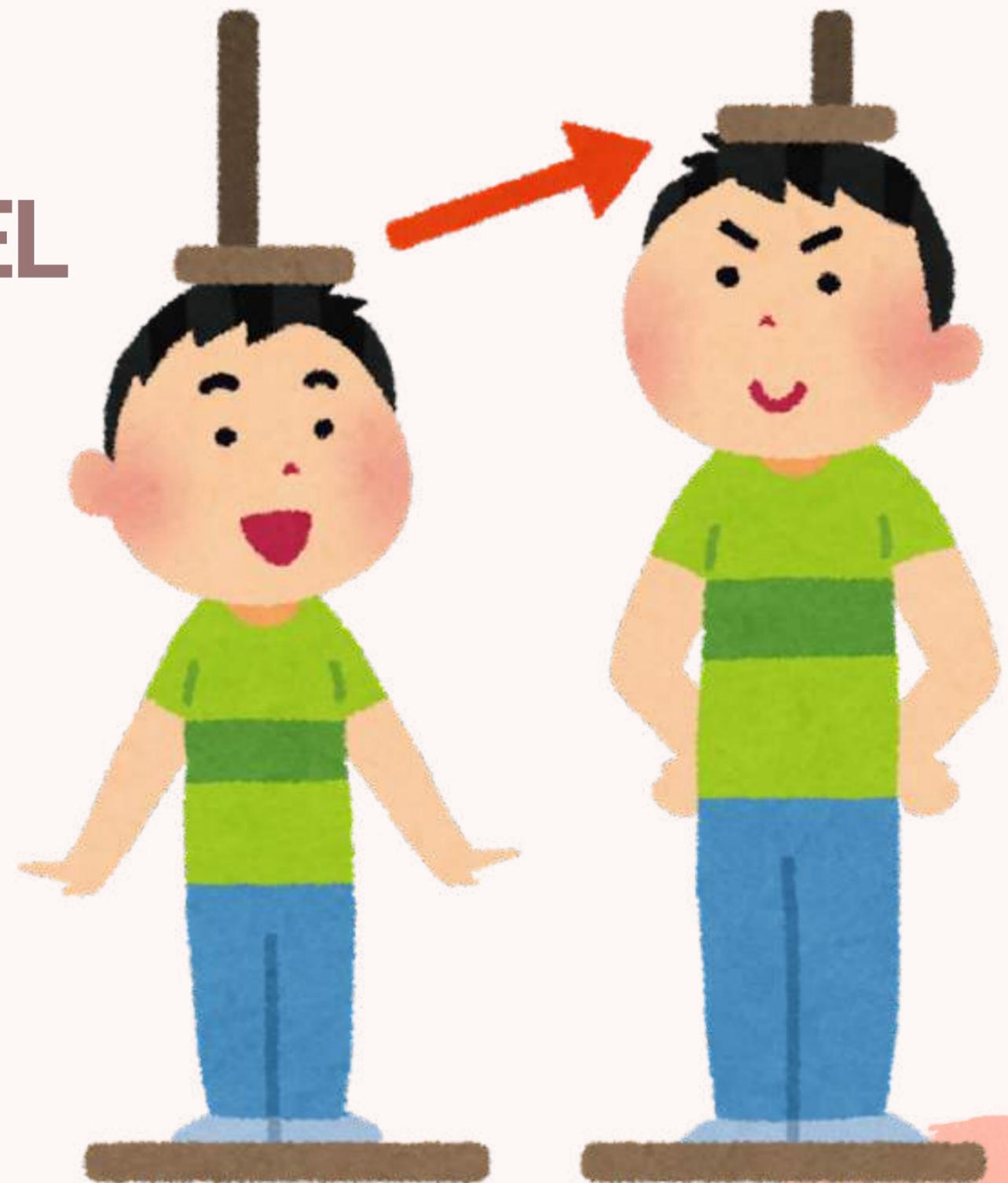


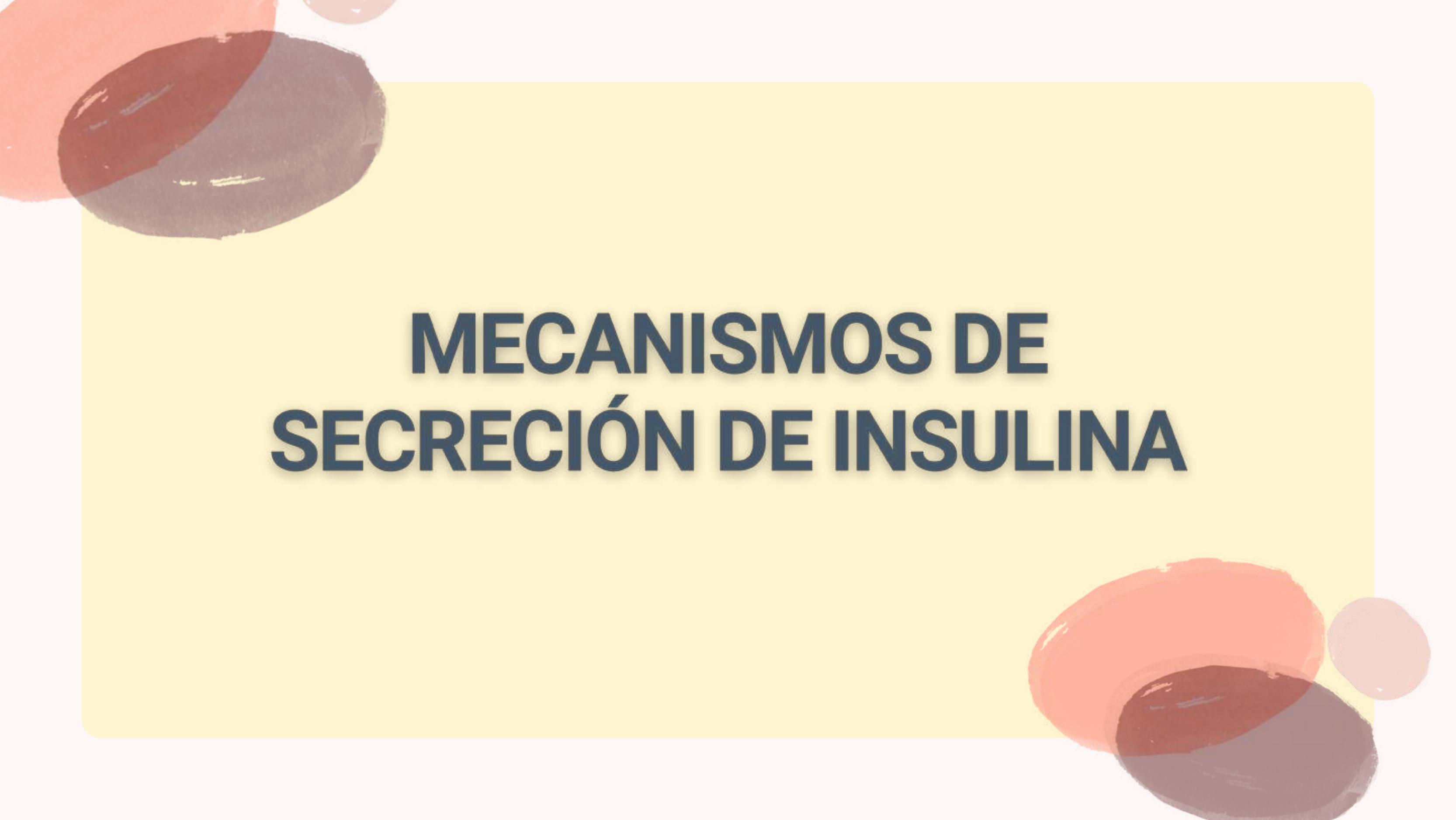
provocando debilidad extrema y alteraciones en las funciones de diversos órganos



INSULINA Y HORMONA DEL CRECIMIENTO

- La administración separada no produce crecimiento
- Funcionan sinérgicamente para promover el crecimiento
- Funciones específicas
- Absorción celular de una selección diferente de aminoácidos





MECANISMOS DE SECRECIÓN DE INSULINA

Mecanismos celulares básicos para la secreción de insulina por las células beta pancreáticas:

Aumenta la secreción de insulina

Aumento de glucosa en sangre

Aumento de ácidos grasos libres en sangre

Aumento de los aminoácidos en sangre Hormonas gastrointestinales

(gastrina, colecistoquinina, secretina, péptido insulínico dependiente de glucosa, péptido similar al glucagón-1) Glucagón,

hormona del crecimiento, cortisol

Estimulación parasimpática; acetilcolina

Estimulación β -adrenérgica Resistencia a la insulina; obesidad Medicamentos con sulfonilurea (gliburida, tolbutamida)

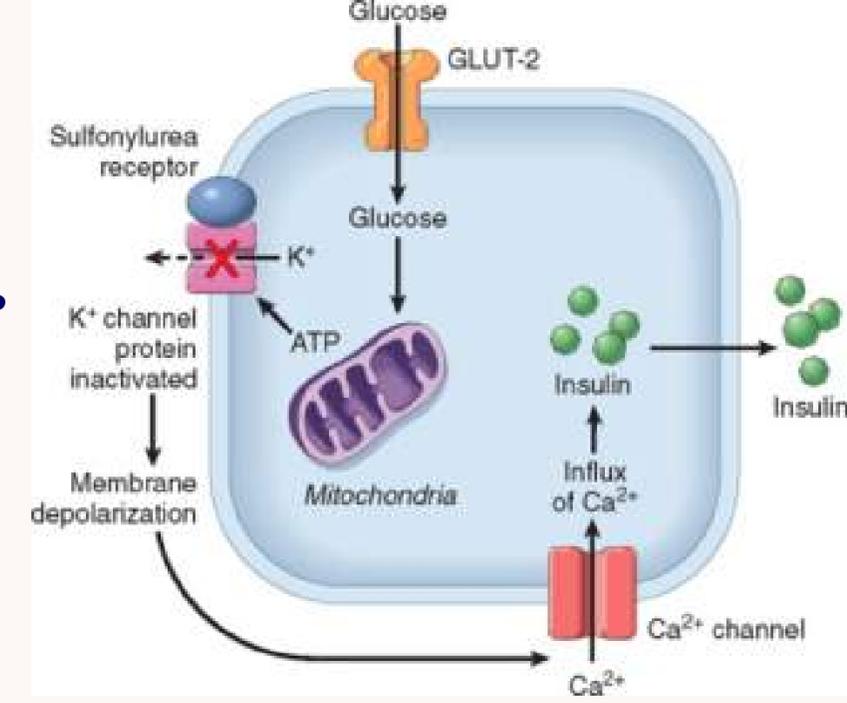
Disminuir la secreción de insulina

Disminución de la glucosa en sangre en ayunas

Somatostatina

Actividad α -adrenérgica

Leptina



Dentro de las células, *la glucosa se fosforila a glucosa-6- fosfato por glucoquinasa*

- Esta fosforilación**
- Limita la velocidad del metabolismo de la glucosa en la célula beta
 - Es el mecanismo principal para la detección de glucosa
 - Es la cantidad de insulina secretada a los niveles de glucosa en sangre

La glucosa-6-fosfato → **Se oxida** → **Para formar ATP**

El cierre de los canales de k despolariza la membrana celular

← **Inhibe la Canales de K sensibles a ATP**

Que estimula la fusión de las vesículas que contienen insulina

↓
A briendo canales de C dependientes de voltaje de la membrana.

→ **Produce un flujo de C**

→ **Secreción de insulina en el líquido extracelular**

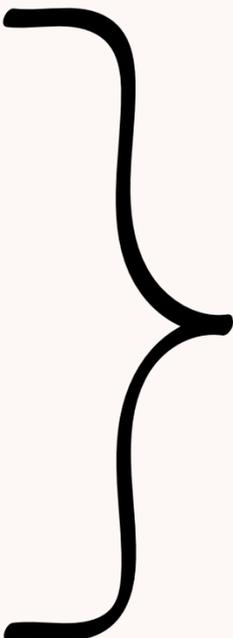
exocitosis. ←

Las células beta pueden metabolizar otros nutrientes.

- Para aumentar los niveles de ATP intracelular
- Estimular la secreción de insulina.

Hormonas como:

- Glucagón
- Péptido 1 similar al glucagón (GLP1)
- Péptido insulíntrópico dependiente de glucosa
- Acetilcolina,



**Aumentan los
niveles de calcio
intracelular**

Otras hormonas :

- Somatostatina
- Noradrenalina.



Inhiben la exocitosis de la insulina.

Mediante la activación de los receptores α -adrenérgicos

Farmacos como la Sulfonilurea:

- Estimulan la secreción de insulina uniéndose a los canales de k sensibles al ATP
- Bloqueando su actividad

Lo que hace que estos fármacos sean útiles para estimular la secreción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2.



CONTROL DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

se pensaba que la secreción de insulina era regulada por la concentración de glucosa en sangre



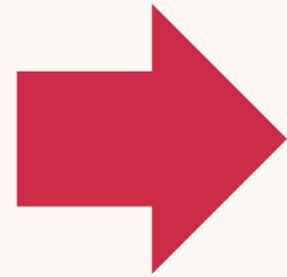
otros factores, como los aminoácidos en la sangre y otras señales



CONTROL DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

Efecto de la glucosa

niveles de glucosa en sangre (80-90 mg/100 ml) son normales



secreción de insulina es mínima (~25 ng/min/kg)

Si los niveles aumentan, la concentración de insulina en el plasma puede aumentar hasta 10 veces en 3-5 minutos

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

Efecto de la glucosa

Este rápido aumento se debe a la liberación inmediata de insulina preformada en las células beta del páncreas

después de esta respuesta inicial, la secreción de insulina disminuye a la mitad en los siguientes **5-10 minutos**



CONTROL DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

Efecto de la glucosa

A los 15 minutos, ocurre una segunda fase de secreción de insulina

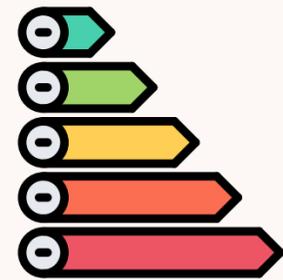
alcanzando una meseta en 2-3 horas, debido a la liberación adicional

insulina preformada y la síntesis de nueva insulina



RELACIÓN DE RETROALIMENTACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE Y LA TASA DE SECRECIÓN DE INSULINA

Mecanismo de retroalimentación



Cuando la concentración de glucosa supera los 100 mg/100 ml

secreción de insulina se incrementa

picos de 10 a 25 veces el nivel basal a concentraciones de 400-600 mg/100 ml.

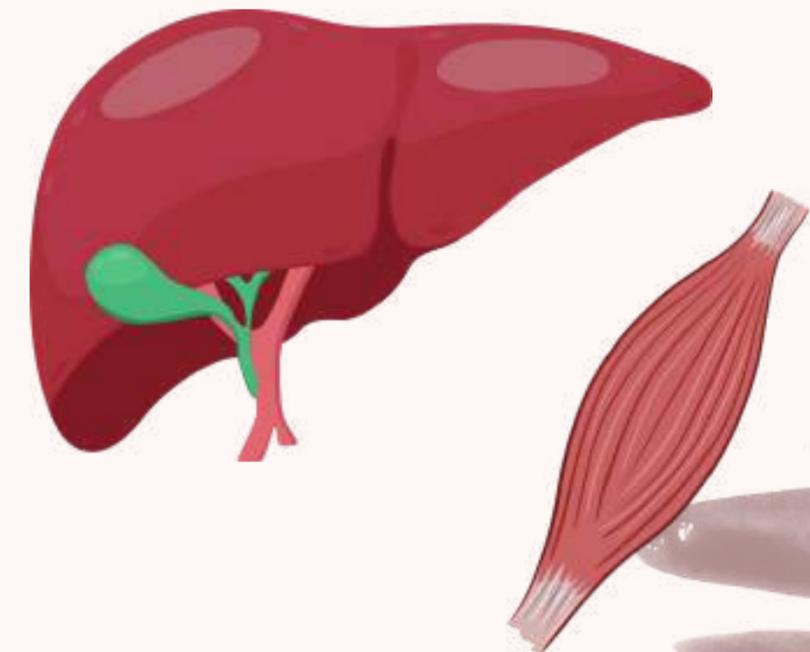
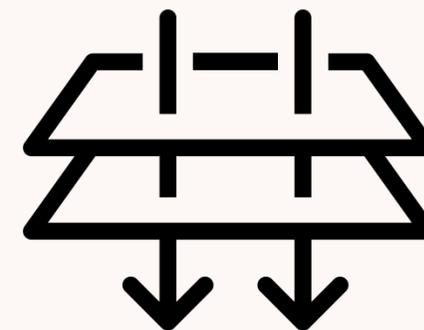
RELACIÓN DE RETROALIMENTACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE Y LA TASA DE SECRECIÓN DE INSULINA

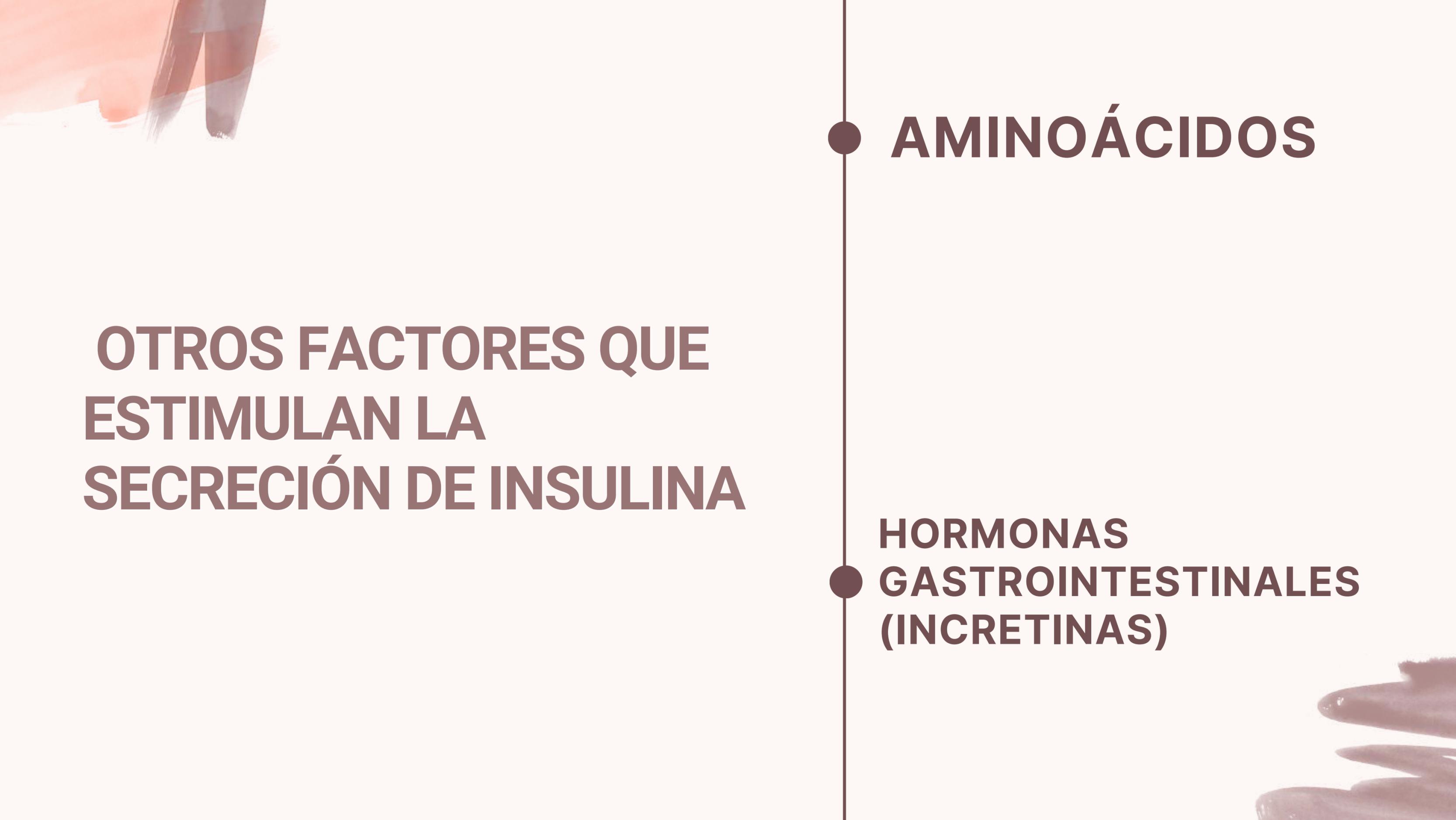
Mecanismo de retroalimentación

niveles de glucosa en sangre bajan, la secreción de insulina se desactiva

incremento de glucosa en sangre esté acompañado de una secreción de insulina

aumenta la absorción de glucosa por el hígado, músculos y otros tejidos.





OTROS FACTORES QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA

- **AMINOÁCIDOS**

- **HORMONAS
GASTROINTESTINALES
(INCRETINAS)**

OTROS FACTORES QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA

AMINOÁCIDOS

- arginina y lisina pueden estimular la secreción de insulina similar a la glucosa
- aa + aumento de glucosa, la secreción de insulina puede duplicarse
- efecto es mucho menor si no hay un aumento en los niveles de glucosa

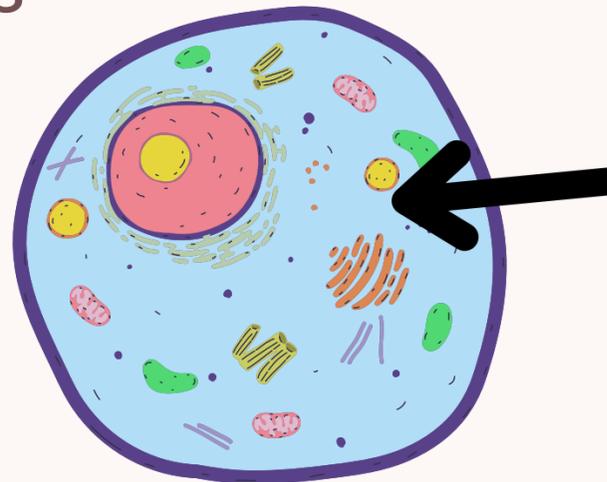
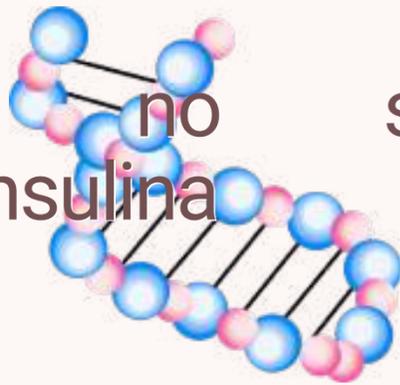


X2

OTROS FACTORES QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA

AMINOÁCIDOS

- aminoácidos no solo estimulan la insulina
- promueve la síntesis de proteínas, al igual que hace con los carbohidratos
- sino que la insulina facilita la entrada de estos en las células



OTROS FACTORES QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA

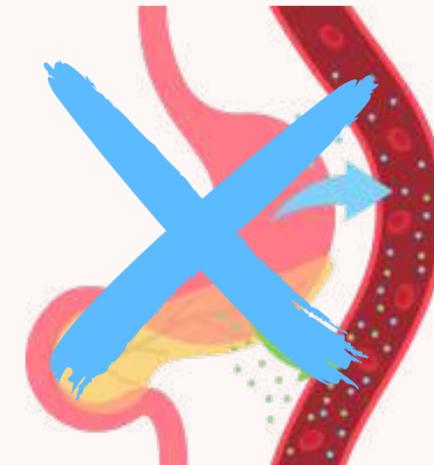
HORMONAS GASTROINTESTINALES (INCRETINAS)

- GLP-1 y GIP (incretinas), liberadas en el intestino tras una comida



- ↑ secreción de insulina en anticipación a la absorción de glucosa y aminoácidos

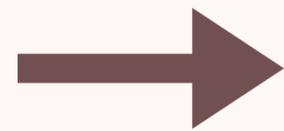
- También inhiben la secreción de glucagón



OTROS FACTORES QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA

HORMONAS GASTROINTESTINALES (INCRETINAS)

- incretinas aumentan la sensibilidad de las células beta pancreáticas a la glucosa



- casi duplicando la secreción de insulina
- mecanismos son utilizados en tx para la diabetes



OTROS FACTORES QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA

OTRAS HORMONAS Y EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

- Hormonas que aumentan la secreción de insulina:

glucagón

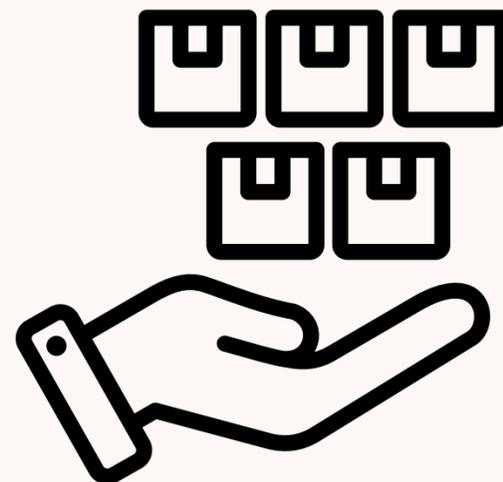
la hormona del crecimiento

el cortisol

la progesterona

los estrógenos

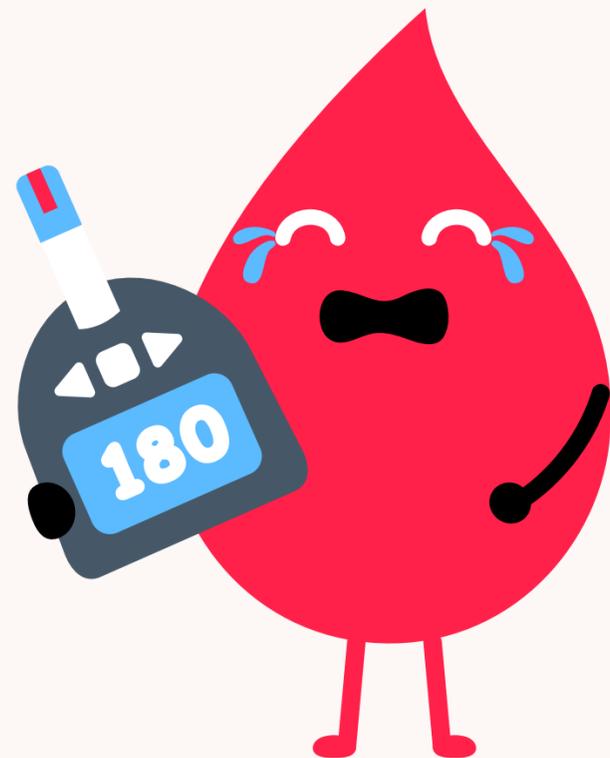
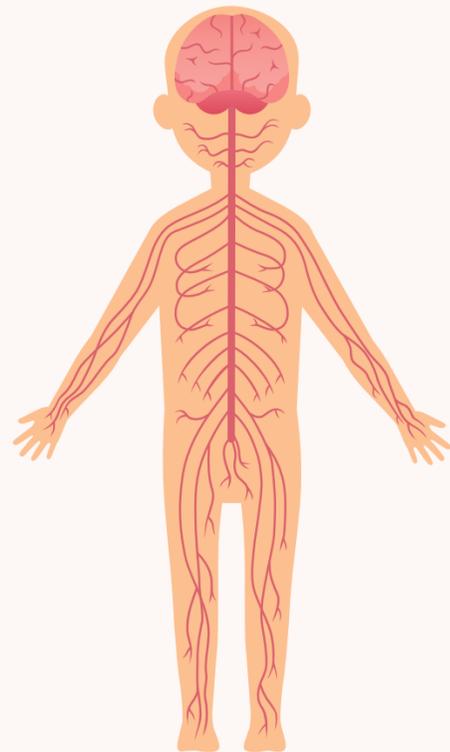
- secreción prolongada de grandes cantidades de estas hormonas puede agotar las células beta del páncreas y aumenta el riesgo de diabetes



OTROS FACTORES QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

- Estimulación parasimpática del páncreas aumenta la secreción de insulina durante condiciones de hiperglucemia



- Estimulación simpática aumenta el glucagón y reduce la insulina en la hipoglucemia



EL PAPEL DE LA INSULINA (Y OTRAS HORMONAS) EN EL "CAMBIO" ENTRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS



IMPORTANT

- **QUEDAR CLARO QUE LA INSULINA PROMUEVE LA UTILIZACIÓN DE CARBOHIDRATOS PARA OBTENER ENERGÍA Y DEPRIME LA UTILIZACIÓN DE GRASAS.**



- **POR EL CONTRARIO, LA FALTA DE INSULINA PROVOCA LA UTILIZACIÓN DE GRASAS PRINCIPALMENTE CON EXCLUSIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE GLUCOSA, EXCEPTO POR EL TEJIDO CEREBRAL**



EL PAPEL DE LA INSULINA (Y OTRAS HORMONAS) EN EL "CAMBIO" ENTRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS



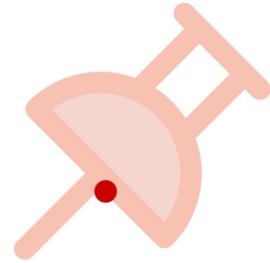
LA SEÑAL QUE CONTROLA ESTE MECANISMO DE CONMUTACIÓN ES PRINCIPALMENTE **LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE.**

Cuando la concentración de glucosa es baja,

Se suprime la secreción de insulina y la grasa se usa casi exclusivamente para obtener energía en todas partes

Excepto en el cerebro

EL PAPEL DE LA INSULINA (Y OTRAS HORMONAS) EN EL "CAMBIO" ENTRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS



EL EXCESO DE GLUCOSA EN SANGRE SE ALMACENA EN FORMA DE GLUCÓGENO HEPÁTICO, GRASA HEPÁTICA Y GLUCÓGENO MUSCULAR



Cuatro hormonas conocidas también juegan un papel importante en este mecanismo de cambio:

Hormona de crecimiento de la glándula pituitaria anterior

Cortisol de la corteza suprarrenal

Epinefrina de la médula suprarrenal

Glucagón de las células alfa de los islotes de Langerhans en el páncreas.

EL PAPEL DE LA INSULINA (Y OTRAS HORMONAS) EN EL "CAMBIO" ENTRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS



La hormona del crecimiento como el cortisol se secretan en respuesta a la hipoglucemia y ambos inhiben la utilización celular de glucosa al tiempo que promueven la utilización de grasas.



Sin embargo, los efectos de ambas hormonas se desarrollan lentamente, por lo general requieren muchas horas para su máxima expresión.



La epinefrina es especialmente importante para aumentar la concentración de glucosa en plasma durante períodos de estrés cuando el sistema nervioso simpático está excitado

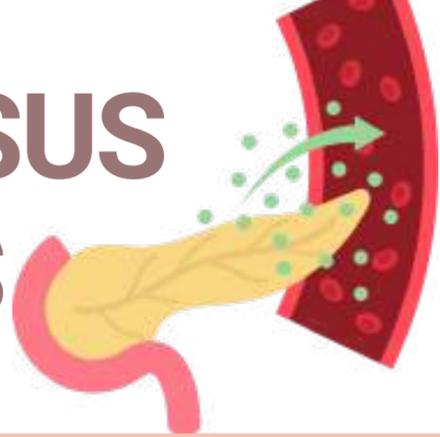
Actúa de manera diferente a las otras hormonas en que aumenta la concentración de ácidos grasos en plasma al mismo tiempo.

TIPOS DE EPINEFRINA:

(1) la epinefrina tiene el potente efecto de causar glucogenólisis en el hígado, liberando así grandes cantidades de glucosa a la sangre en minutos

(2) también tiene un efecto lipolítico directo sobre las células adiposas porque activa la hormona del tejido adiposo -lipasa sensible, lo que también mejora en gran medida la concentración sanguínea de ácidos grasos.

GLUCAGON Y SUS FUNCIONES



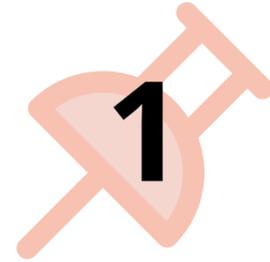
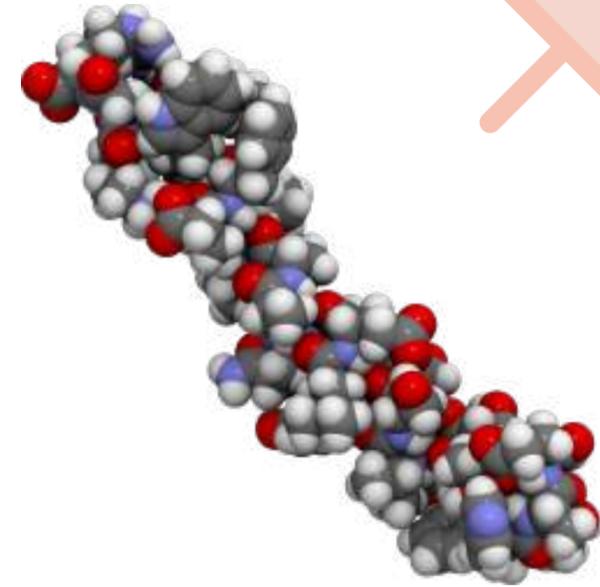
Una hormona secretada por el células alfa de los islotes de Langerhans cuando cae la concentración de glucosa en sangre

IMPORTANT

La más importante de estas funciones es aumentar la concentración de glucosa en sangre, efecto opuesto al de la insulina.



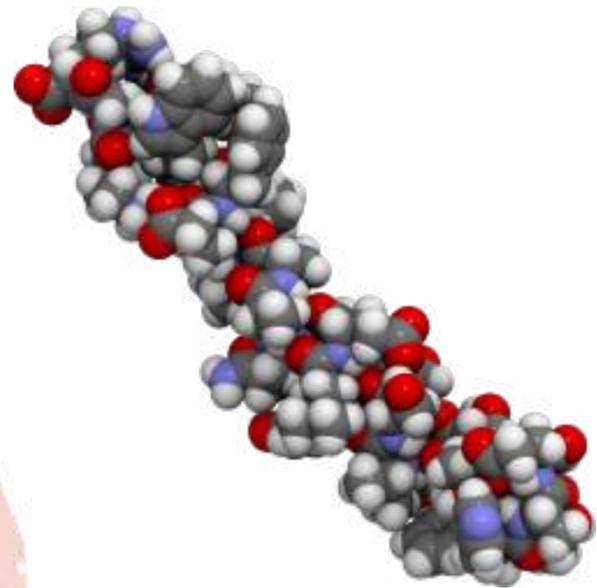
Tiene varias funciones que son diametralmente opuestas a las de la insulina



GLUCAGON Y SUS FUNCIONES

2

COMO LA INSULINA, EL GLUCAGÓN ES UN POLIPÉPTIDO GRANDE



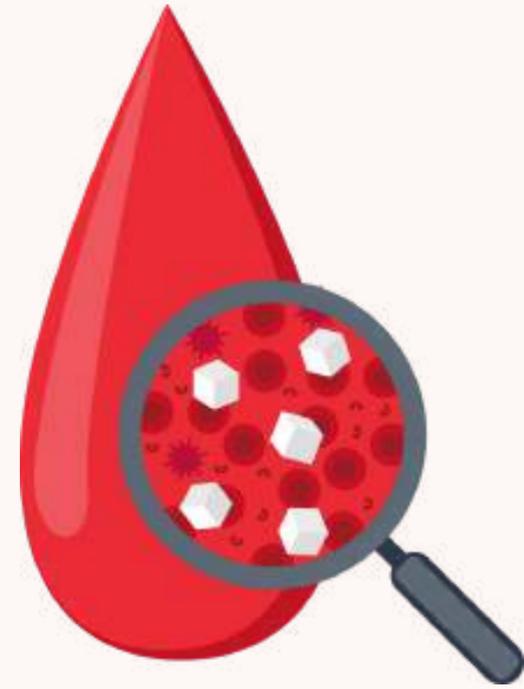
- Tiene un peso molecular de 3485 y está compuesto por una cadena de 29 aminoácidos.

IMPORTANT

- **HIPERGLUCÉMICO SE PRODUCE EL EFECTO. SOLO 1 MG / KG DE GLUCAGÓN PUEDE ELEVAR LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE APROXIMADAMENTE 20 MG / 100 ML DE SANGRE (UN AUMENTO DEL 25%) EN APROXIMADAMENTE 20 MINUTOS.**



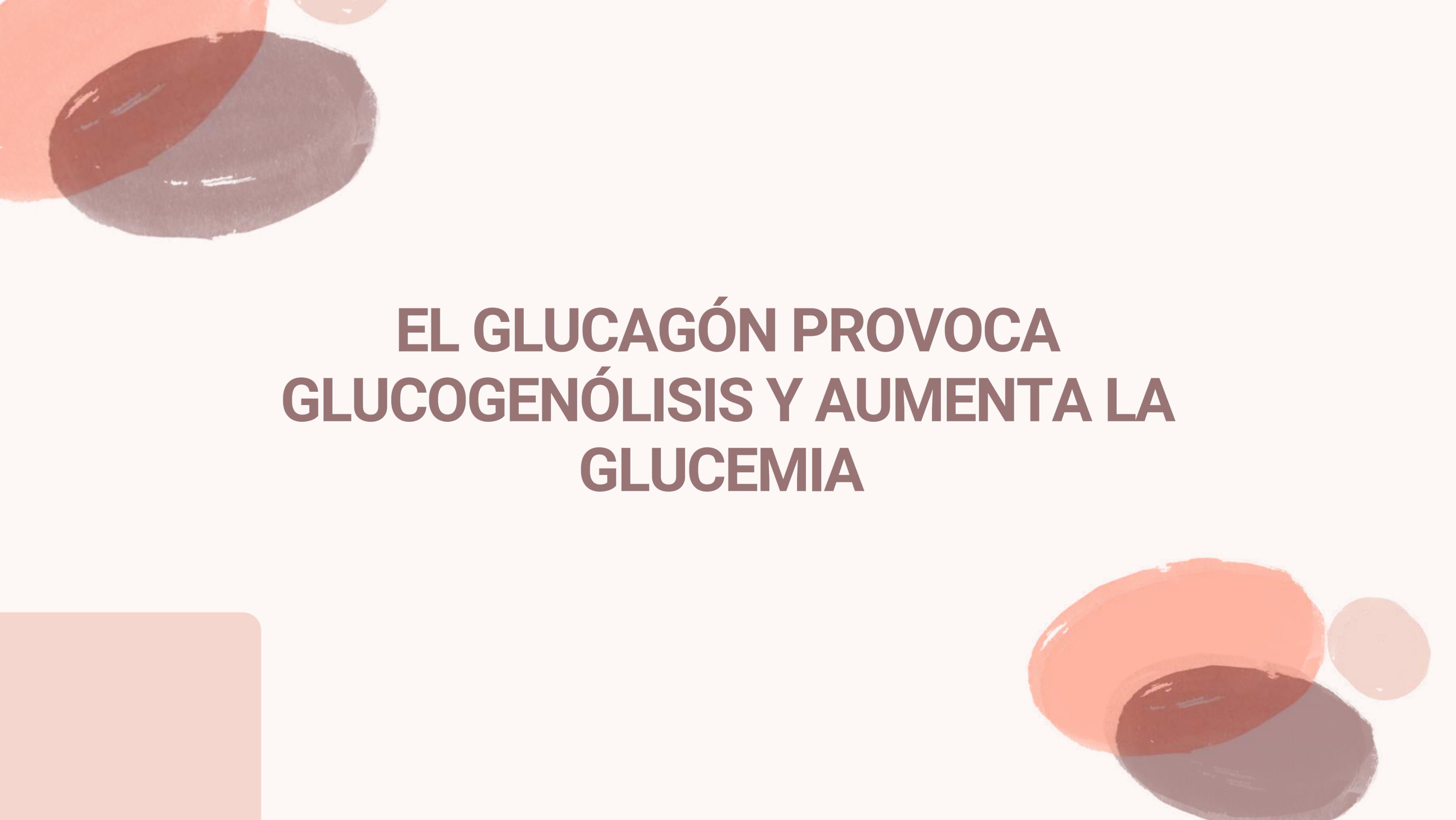
EFFECTOS SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA



- Glucogenólisis

- Gluconeogénesis





**EL GLUCAGÓN PROVOCA
GLUCOGENÓLISIS Y AUMENTA LA
GLUCEMIA**

1

Glucagon

ACTIVATE | ⏻

Adenilato ciclase de la membrana de los hepatocitos

2

Síntesis de Monofosfato de adenosina cíclico

3

ACTIVATE | ⏻

Proteína reguladora de la proteína cinasa

4

Estimula la proteína Cinasa

5

ACTIVATE | ⏻

Fosforilasa *b* Cinasa

6

Trasforma la Fosforilasa *B* en Fosforilasa *A*

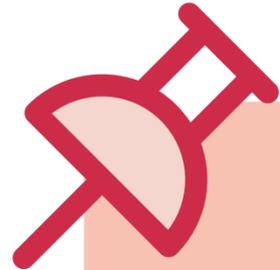
7

Estimula la degradación de Glucógeno a Glucosa-1-fosfato

8

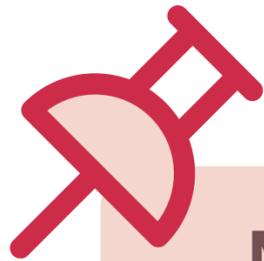
Desfosforila para la liberación de glucosa por el hepatocito

GRAN IMPORTANCIA



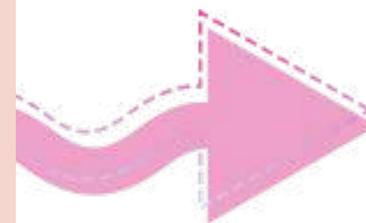
Papel de segundo mensajero

Mejor para la función del monofosfato cíclico de adenosina.

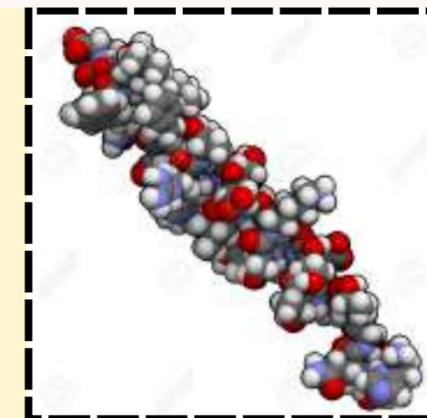


Mecanismo amplificador muy poderoso

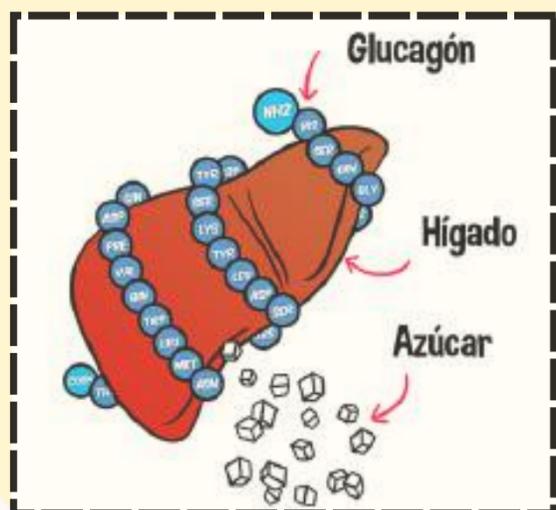
Se usa ampliamente en todo el cuerpo para controlar muchos, si no la mayoría, de los sistemas metabólicos celulares



Solo unos pocos microgramos de glucagón pueden hacer que el nivel de glucosa en sangre aumente aún más en pocos minutos



OTROS EFECTOS DEL GLUCAGÓN

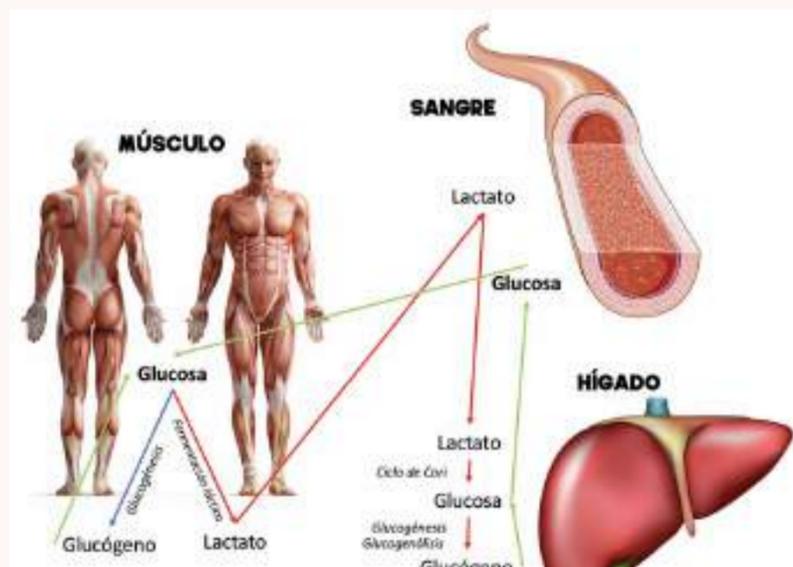
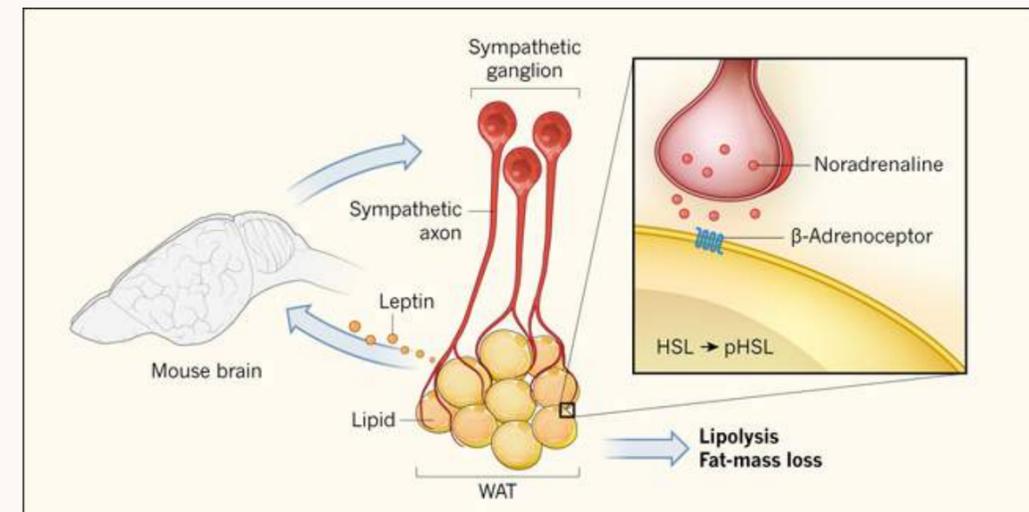


Los efectos del glucagón

ocurren solo cuando su concentración se eleva

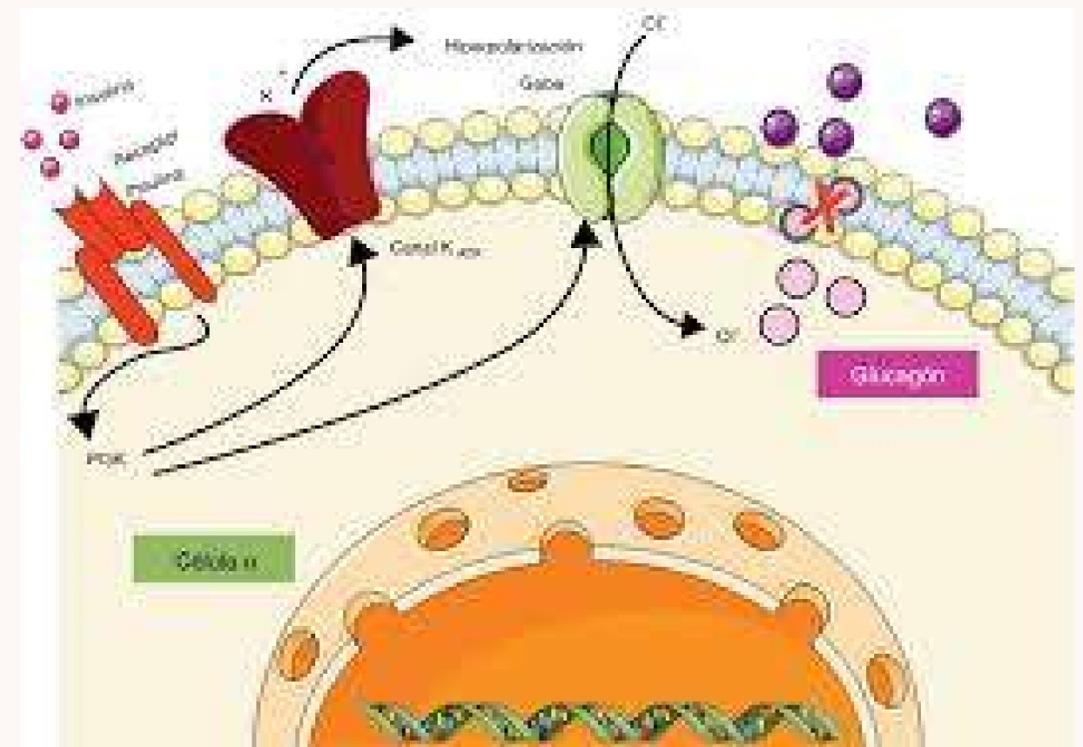


Esto sucede porque el glucagón activa la *lipasa de las células adiposas,*

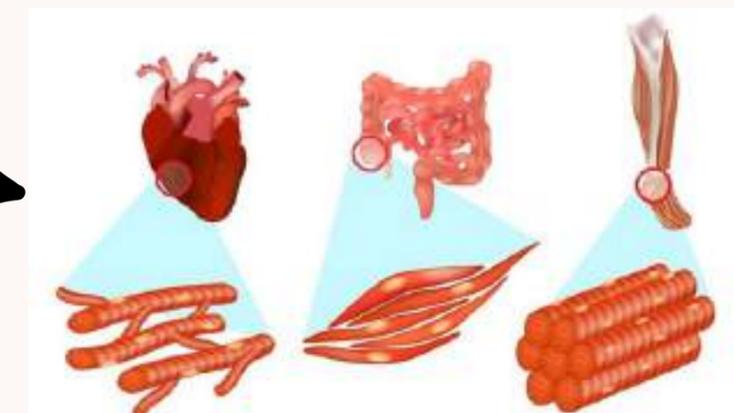
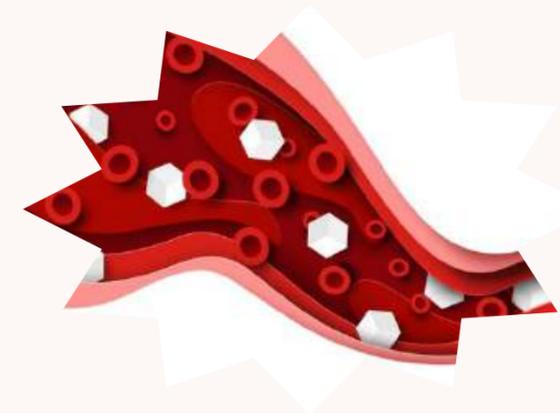
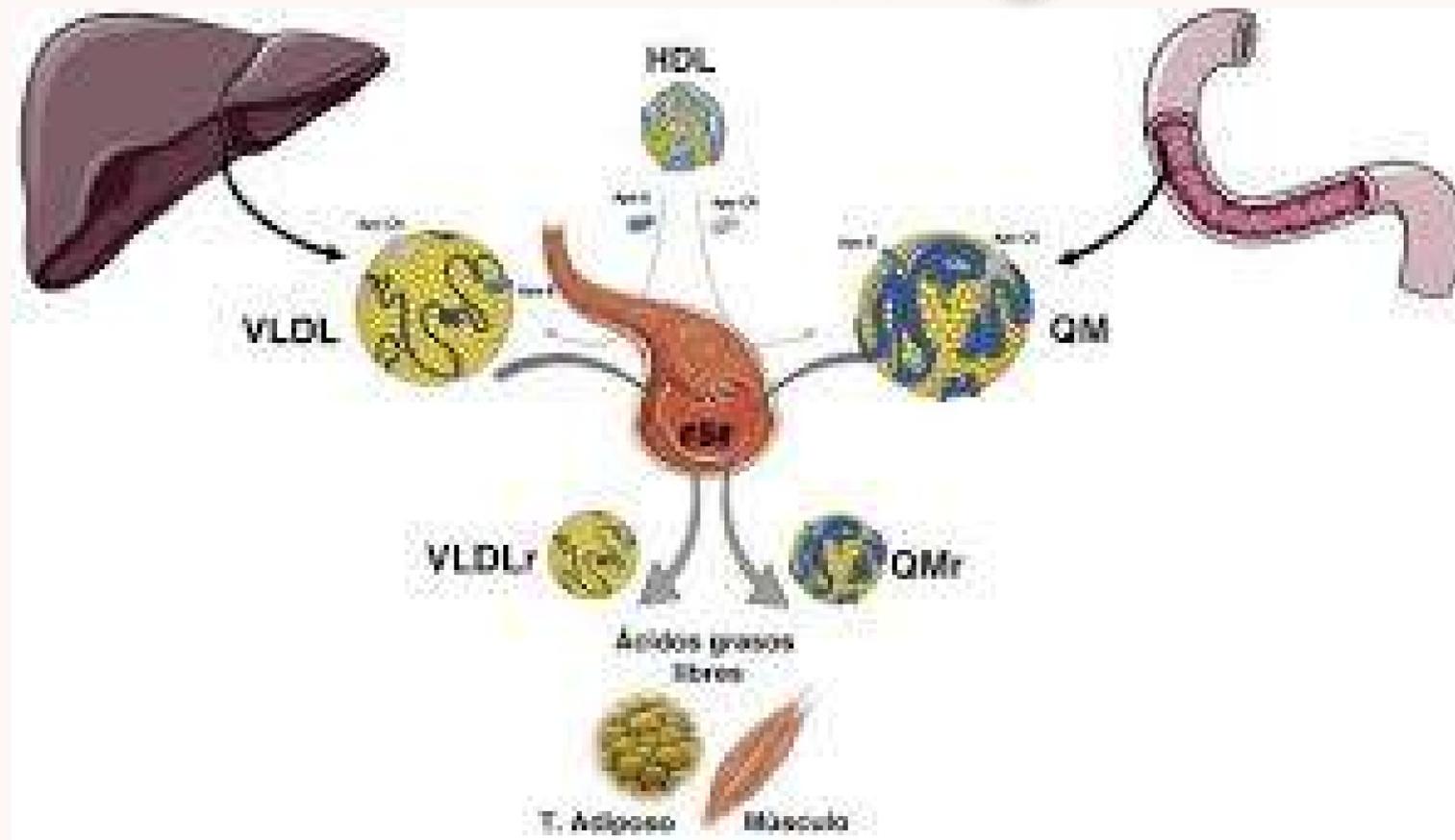




El glucagón inhibe el almacenamiento de triglicéridos en el hígado.



Evita que el hígado elimine los AG de la sangre

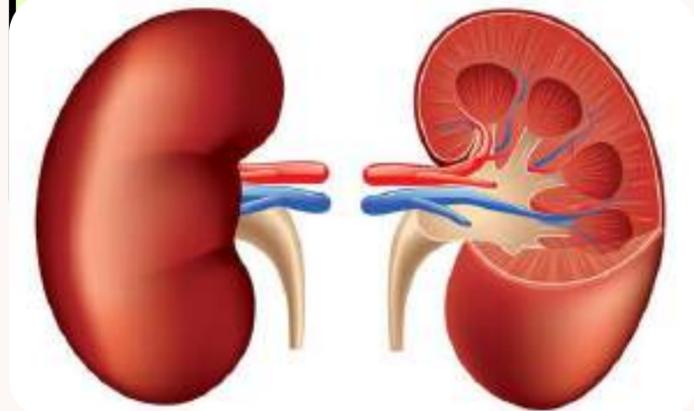


El glucagón en altas concentraciones también:

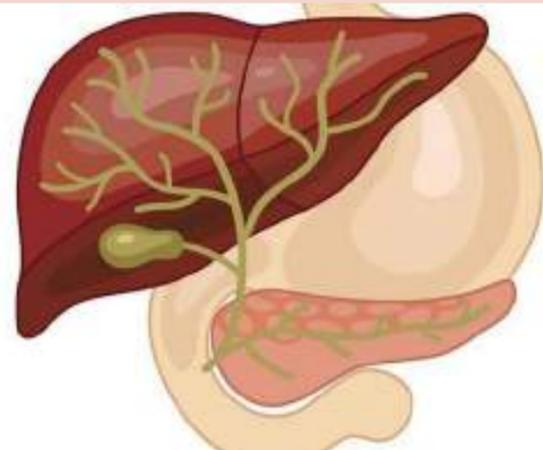
Mejora la fuerza del corazón



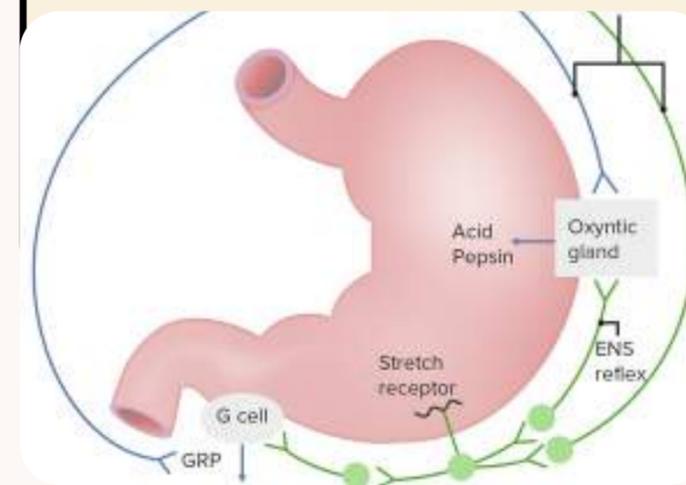
Aumenta el flujo sanguíneo en algunos tejidos



Mejora la secreción de bilis



Inhibe la secreción de ácido gástrico



REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN

EFFECTO DE LA GLUCOSA EN SANGRE SOBRE EL GLUCAGÓN

Inhibición por hiperglucemia

- aumento en la glucosa en sangre es el factor más potente que inhibe la secreción de glucagón



- efecto de la glucosa sobre la insulina, que se estimula con el aumento de glucosa

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN

EFFECTO DE LA GLUCOSA EN SANGRE SOBRE EL GLUCAGÓN

Inhibición por hiperglucemia

- Hipoglucemia
 - glucosa en sangre disminuye por debajo de su nivel normal (~90 mg/100 ml)
 - secreción de glucagón aumenta de forma significativa
- glucagón se secreta en grandes cantidades durante la hipoglucemia →
 - estimula la producción de glucosa en el hígado

GLUCOGENÓLISIS Y GLUCONEOGÉNESIS

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN

EFFECTO DE LOS AMINOÁCIDOS EN LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN

Aminoácidos

- Respuesta conjunta de glucagón e insulina
 - absorba los aminoácidos en los tejidos
 - convierta estos aminoácidos en glucosa → • Efecto del glucagón



REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN

EFFECTO DEL EJERCICIO EN LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN

Estímulo por el ejercicio

- Ejercicio extenuante, los niveles de glucagón en sangre pueden aumentar entre 4 y 5 veces



- causa exacta de este aumento no se comprende completamente

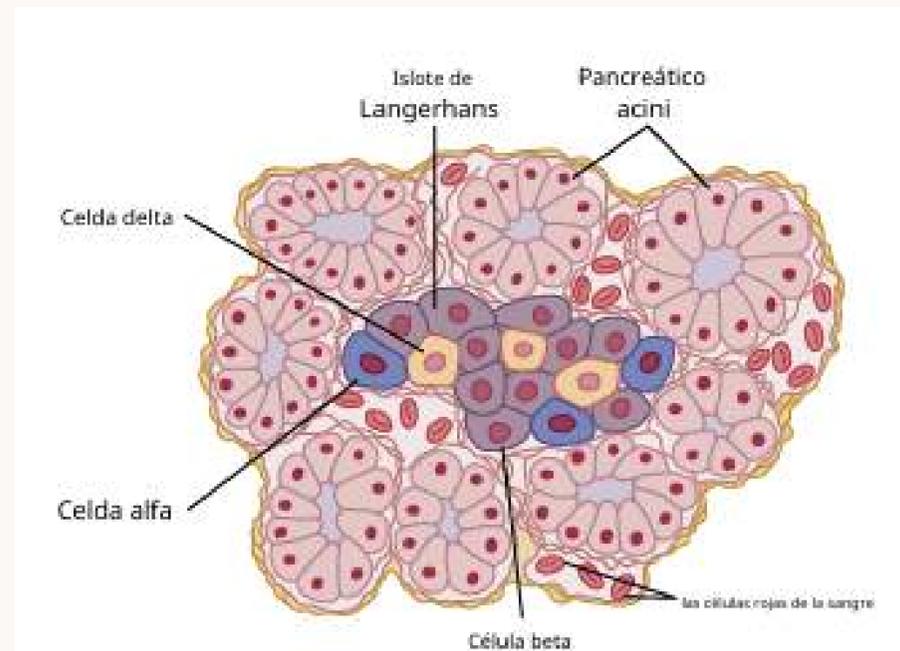


REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN

EFFECTO DEL EJERCICIO EN LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN



- ayuda a prevenir la disminución de la glucosa en sangre durante el esfuerzo físico
- estimulación β -adrenérgica de los islotes de Langerhans podría contribuir a este incremento





DIABETES MELLITUS

Es un SX de alteración del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas causado por la falta de secreción de insulina o la disminución de la sensibilidad de los tejidos a la insulina.

Dos tipos generales de diabetes mellitus:

Diabetes tipo 1

llamado diabetes mellitus insulino dependiente, es causada por la falta de secreción de insulina.

Diabetes tipo 2

llamado diabetes mellitus no insulino dependiente, se debe inicialmente a una disminución de la sensibilidad de los tejidos diana al efecto metabólico de la insulina.

Diabetes tipo 1.

Insulinodependiente

¿Por qué se da?

Lesión a células Beta del Páncreas.

Susceptibilidad genética a destrucción de células Beta del Páncreas.

Infecciones Virales.

Transtornos Autoinmunes.

Presentación > 14 años de edad

3 Secuelas Principales.

- Aumento de los niveles de glucosa en sangre.
- Aumento de la utilización de grasas para obtener energía.
- Aumento de la utilización de grasas para formar colesterol en Hígado.
- Agotamiento de las proteínas del organismo.

EL AUMENTO DE GLUCOSA EN SANGRE PROVOCA LA PÉRDIDA DE GLUCOSA EN EL ORINA

- GLUCOSURIA

ocurre cuando los niveles de glucosa en sangre superan el umbral renal

aproximadamente **200 mg/100 ml.**

Se filtra más glucosa de la que los túbulos renales pueden reabsorber

exceso se elimina en la orina



EL AUMENTO DE GLUCOSA EN SANGRE PROVOCA LA PÉRDIDA DE GLUCOSA EN EL ORINA

- DIABETES GRAVE NO TRATADA

Niveles de glucosa en sangre - 300 y 500 mg/100 ml

hasta 100 gramos o más de glucosa por día en la orina



síntomas característicos de la diabetes mal controlada



EL AUMENTO DE GLUCOSA EN SANGRE PROVOCA LA PÉRDIDA DE GLUCOSA EN EL ORINA

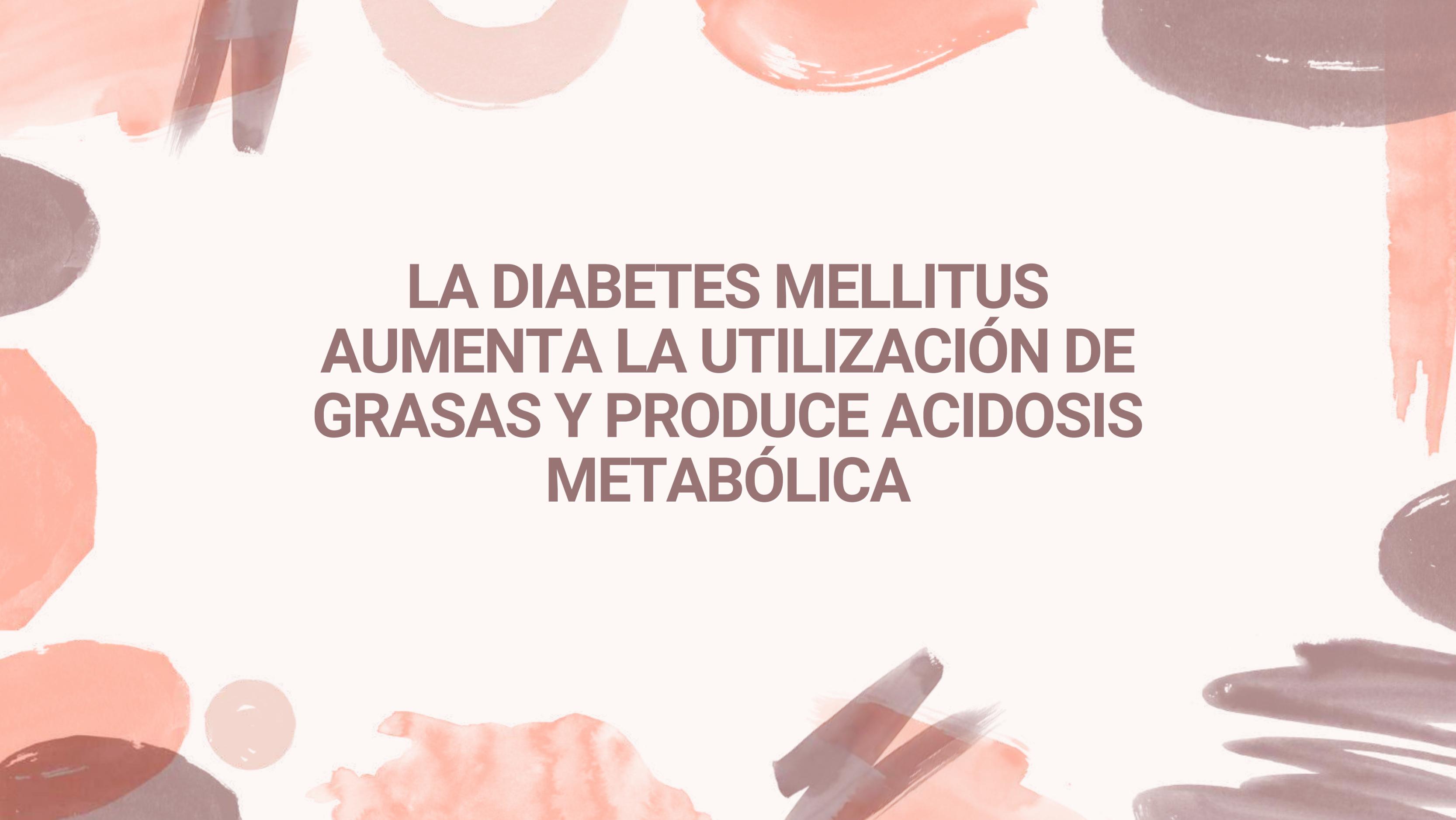
Glucosa Urinaria

La glucosuria, puede medirse mediante pruebas sencillas en el consultorio o pruebas de laboratorio

En personas ND, la cantidad de glucosa en la orina casi siempre indetectable.

en diabetes, la cantidad de glucosa excretada en la orina varía de acuerdo:

- la gravedad de la enfermedad
- la ingesta de carbohidratos



**LA DIABETES MELLITUS
AUMENTA LA UTILIZACIÓN DE
GRASAS Y PRODUCE ACIDOSIS
METABÓLICA**

Cambio del metabolismo de los carbohidratos al de las grasas en la diabetes aumenta la liberación de cetoácidos



Acidosis metabólica

Exceso de cetoácidos + Deshidratación



Acidosis grave

Compensaciones fisiológicas

Respiración rápida y profunda

-  la expiración del dióxido de carbono.
- Amortigua la acidosis pero también agota las reservas de bicarbonato del líquido extracelular

Riñones compensan

-  la excreción de bicarbonato
- Generando nuevo bicarbonato que se agrega nuevamente al líquido extracelular.

DIABETES TIPO 2



Resistencia a los efectos metabólicos de la insulina



Representa de
alrededor del
90% al 95% de los
casos

Aparece después
de los 30 años, a
menudo entre los
50 y los 60 años



Diabetes de inicio
en la edad adulta



↑ Casos de personas más jóvenes,
algunas menores de 20 años



DIABETES TIPO 2



Obesidad, la resistencia a la insulina y el "síndrome metabólico"

¿Qué es lo que ocurre?

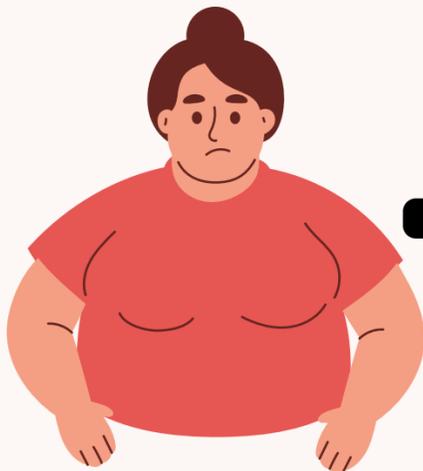
Hiperinsulinemia



Resp. compensatoria de las células beta pancreáticas



Sensibilidad disminuida de los tejidos diana a los efectos metabólicos de la insulina

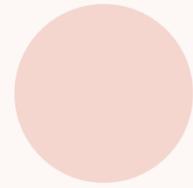


Tienen menos receptores de insulina, especialmente en el **músculo esquelético**, el **hígado** y el **tejido adiposo**



como sabes

DIABETES TIPO 2



Mayor resistencia a la insulina



Anomalías de las vías de señalización



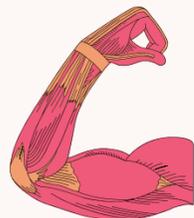
Relacionada con los efectos tóxicos de la acumulación de lípidos



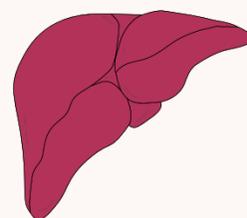
Vinculan la activación del receptor con múltiples efectos celulares



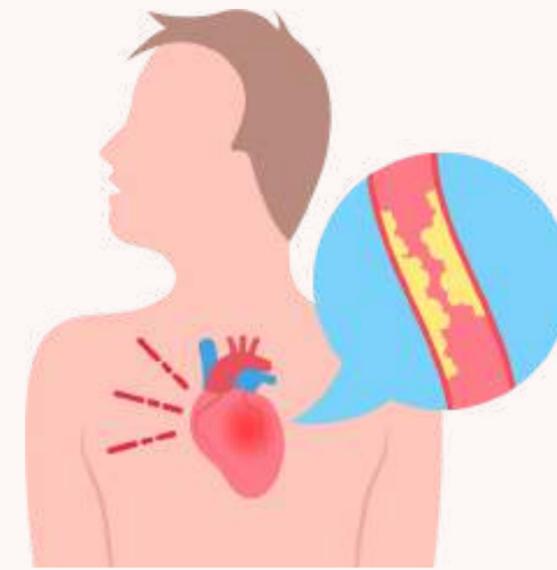
M. esquelético



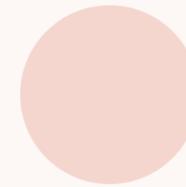
Hígado



SX METABÓLICO



La resistencia a la insulina es parte de una cascada de trastornos



1. Obesidad
2. Resistencia a la insulina
3. Hiperglucemia en ayunas
4. Anomalias de los lípidos
5. Hipertensión

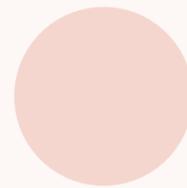
Acumulación de exceso de tejido adiposo en la cavidad abdominal alrededor de los órganos viscerales.

SX METABÓLICO



**Mi sobrepeso es
por mi
Metabolismo
lento.**

**Y tu tenedor
rápido.**



Una consecuencia es la enfermedad cardiovascular, incluida la aterosclerosis y la lesión de varios órganos en todo el cuerpo



Tratamiento

Mediante Inhibidores de SGLT2.

Gliflozinas.

Mecanismo de Acción.

Reducen la reabsorción renal de glucosa.

Efecto terapéutico.

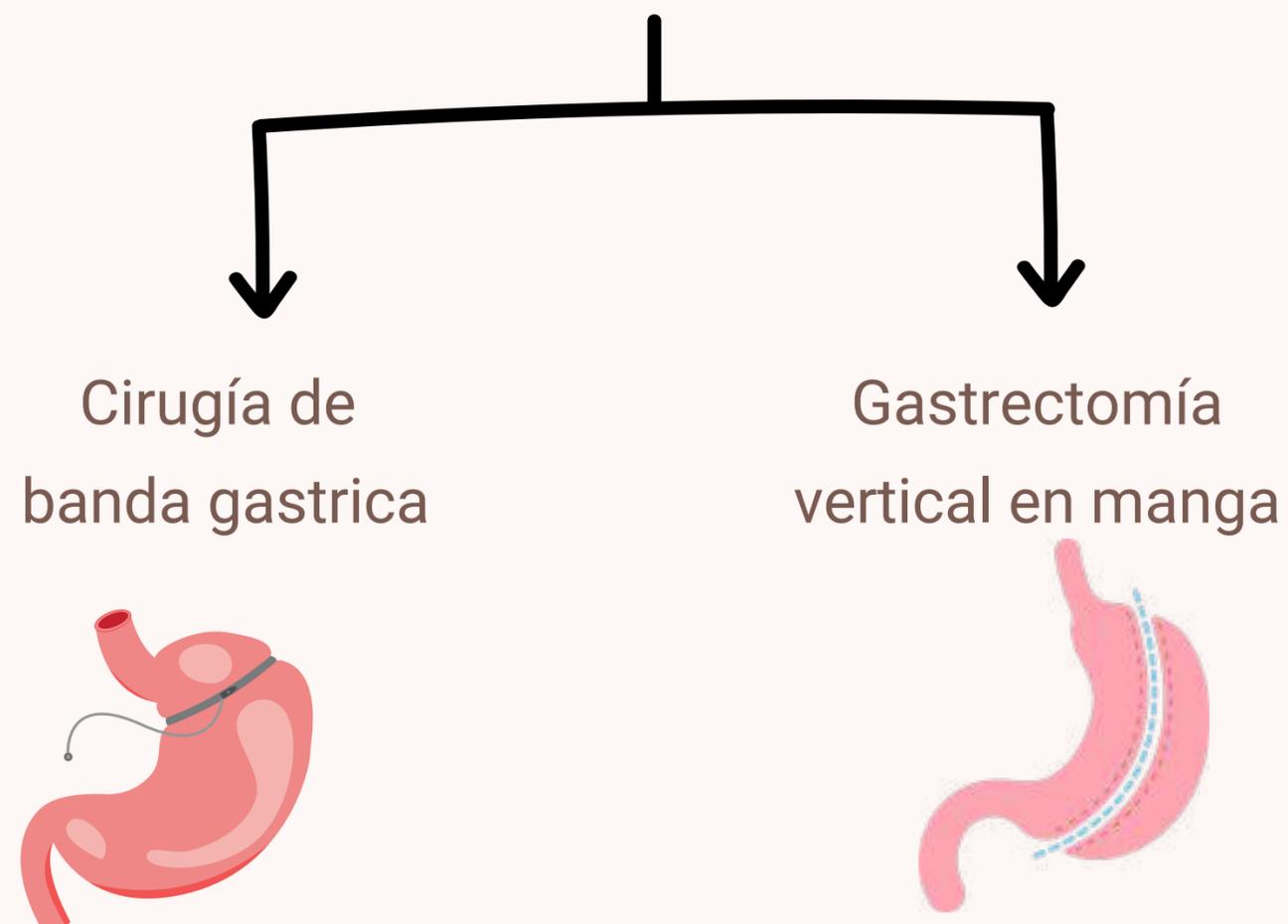
- Excreción de Glucosa en orina.
- Reducción de Glucosa en Sangre.
- Mejoran y estimulan la liberación de insulina.
- Protege contra enfermedades renales y cardiovasculares.



Tratamiento con cirugía



● Procedimientos más utilizados

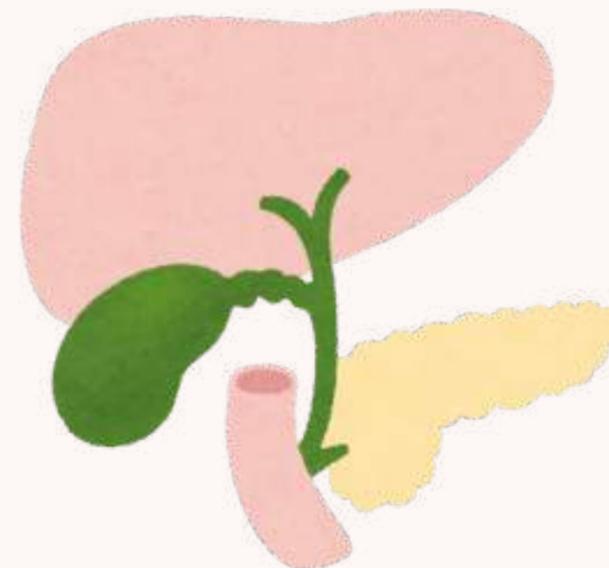
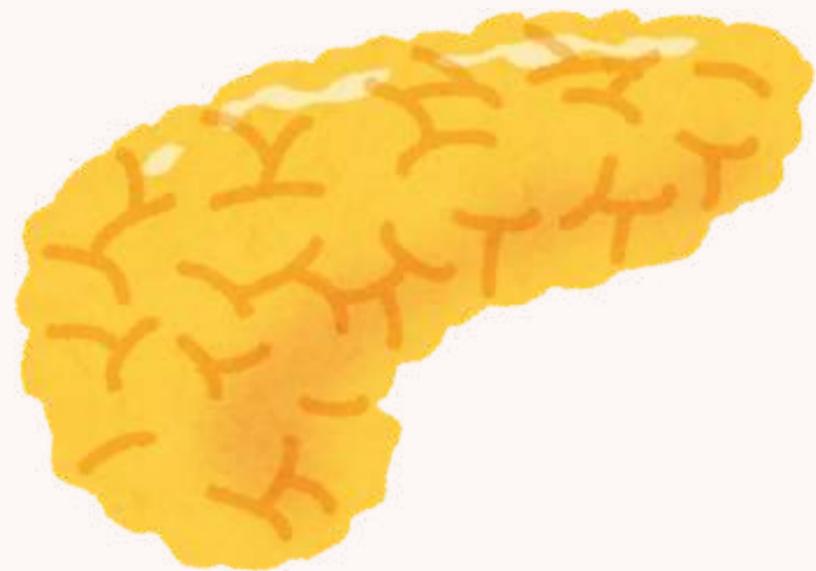
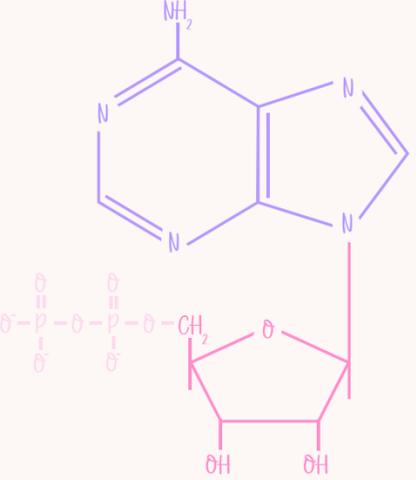


Metacirugía bólica

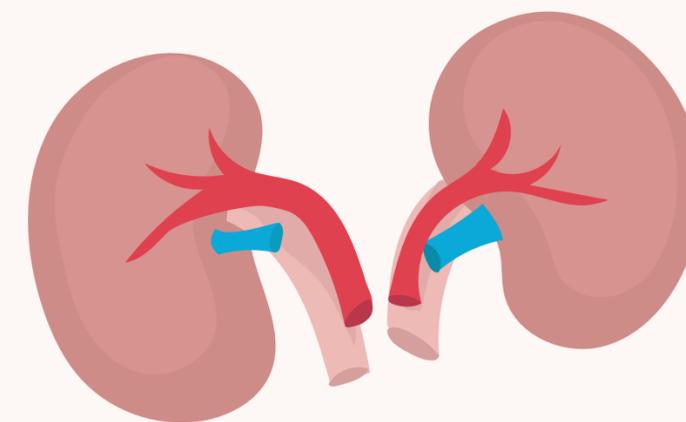
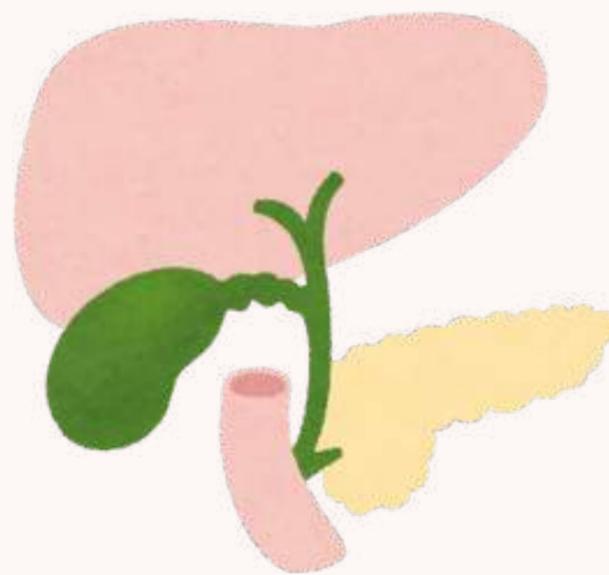
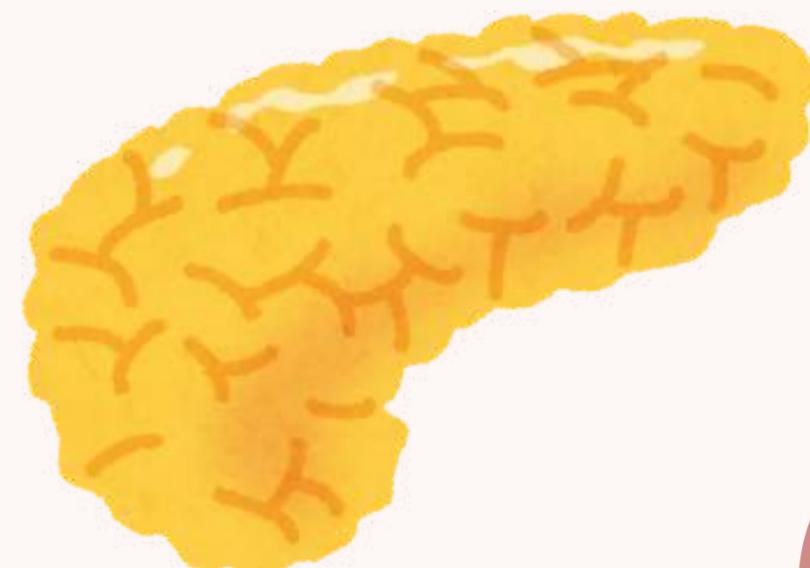
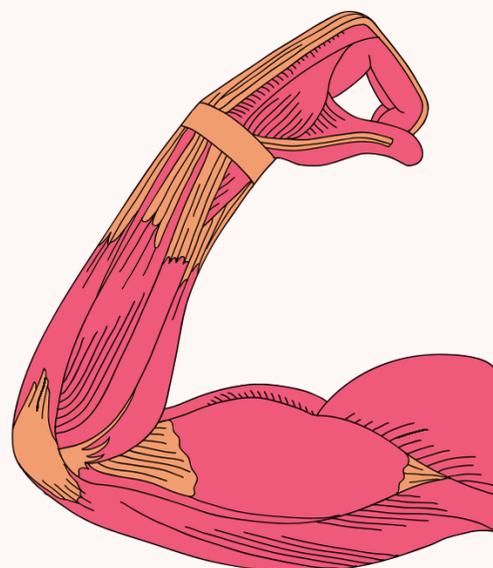
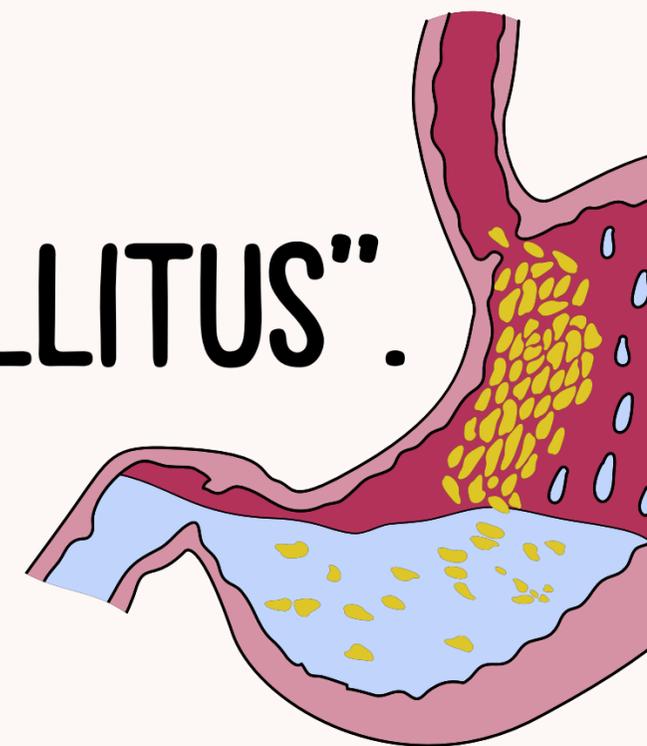


- Remisión completa de la diabetes
- Abandono de antidiabéticos
- Mejoras de glucosa en días o semanas





“FISIOLOGÍA DEL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS”.



Rc	<p>Para hacer el diagnóstico de DM debe presentar los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentración de glucosa plasmática en ayuno (después de 8 o más horas de ayuno) ≥ 126 mg/dl • Concentración plasmática de glucosa ≥ 200 mg/dl, 2 horas después de la ingesta de 1.75g por kilogramo de peso (máximo 75g) de una carga oral de glucosa por la mañana después del ayuno nocturno de al menos 8 horas • Síntomas de hiperglucemia (ej. polidipsia, poliuria, polifagia) y una concentración plasmática aleatoria (casual, con o sin ayuno) ≥ 200 mg/dl • Niveles de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ 	<p>A SIGN ISPAD, 2018</p>	E	<p>Se puede presentar diabetes distinta a los tipos 1 y 2 en niños y jóvenes en las siguientes circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presentación en el primer año de vida • Diabetes que se presenta en generaciones sucesivas (patrón de herencia autosómico dominante) • Diabetes sin características típicas de tipo 1 o tipo 2 (anticuerpos negativos, sin obesidad) • Que raramente desarrollen cuerpos cetónicos en la sangre durante los episodios de hiperglucemia • Hiperglucemia leve y estable (100-150 mg/dl), HbA1c 5.6 a 7.6 especialmente en pacientes sin obesidad • Que presenten características asociadas, tales como atrofia óptica, retinitis pigmentosa, sordera o algún otro síndrome o enfermedad sistémica 	<p>3 SIGN ADA, 2020</p>
E	<p>Los niños y jóvenes con regulación alterada de la glucosa o presentación asintomática de hiperglucemia, pueden presentar diabetes distinta a la DMT1.</p>	<p>4 SIGN NICE, 2015</p>	R	<p>Se recomienda realizar pruebas genéticas solamente si existe un comportamiento atípico de la enfermedad, características clínicas o la historia familiar sugiere diabetes monogénica.</p>	<p>C SIGN NICE, 2015</p>
E	<p>El péptido C se mide después de la presentación inicial sólo si hay dificultad para distinguir DMT1 de otros tipos de diabetes, las concentraciones de péptido C pueden tener un valor discriminativo más alto, entre mayor sea el intervalo entre la presentación inicial y la prueba.</p>	<p>4 SIGN NICE, 2015</p>			

	<p>Los criterios más recomendados para el diagnóstico de DM son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucosa plasmática en ayuno, repetida en días distintos para confirmar el diagnóstico de diabetes • Glucosa plasmática posterior a una carga oral de glucosa 	<p>2 SIGN <i>ISPAD, 2018</i></p>
	<p>La Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa (CTOG) para niños y jóvenes debe realizarse mediante la administración vía oral de 1.75g de glucosa/kg de peso corporal hasta un máximo de 75g de glucosa, seguidos de mediciones de glucosa e insulina a las horas 0, 1 y 2.</p> <p>Se debe considerar Intolerancia a la glucosa cuando exista un estado metabólico intermedio entre la normalidad de la glucosa y diabetes, en dos formas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentraciones plasmáticas de glucosa en ayuno ≥ 100mg/dl y < 126 mg/dl • Concentraciones plasmáticas de glucosa ≥ 140mg/dl y < 200mg/dl después de 2 horas después de la CTOG 	<p>4 SIGN <i>NICE, 2015</i></p>

CONCENTRACIONES DE GLUCOSA E INSULINA EN SANGRE EN AYUNAS.



- La concentración de glucosa en sangre en ayunas temprano **en la mañana es normalmente de 80 a 90 mg / 100 ml**, y se considera que **115 mg / 100 ml** es el límite superior de la normalidad.

IMPORTANT

- Un nivel de glucosa en sangre en ayunas por encima de este valor a menudo indica diabetes mellitus o al menos una marcada resistencia a la insulina y prediabetes



CONCENTRACIONES DE GLUCOSA E INSULINA EN SANGRE EN AYUNAS.

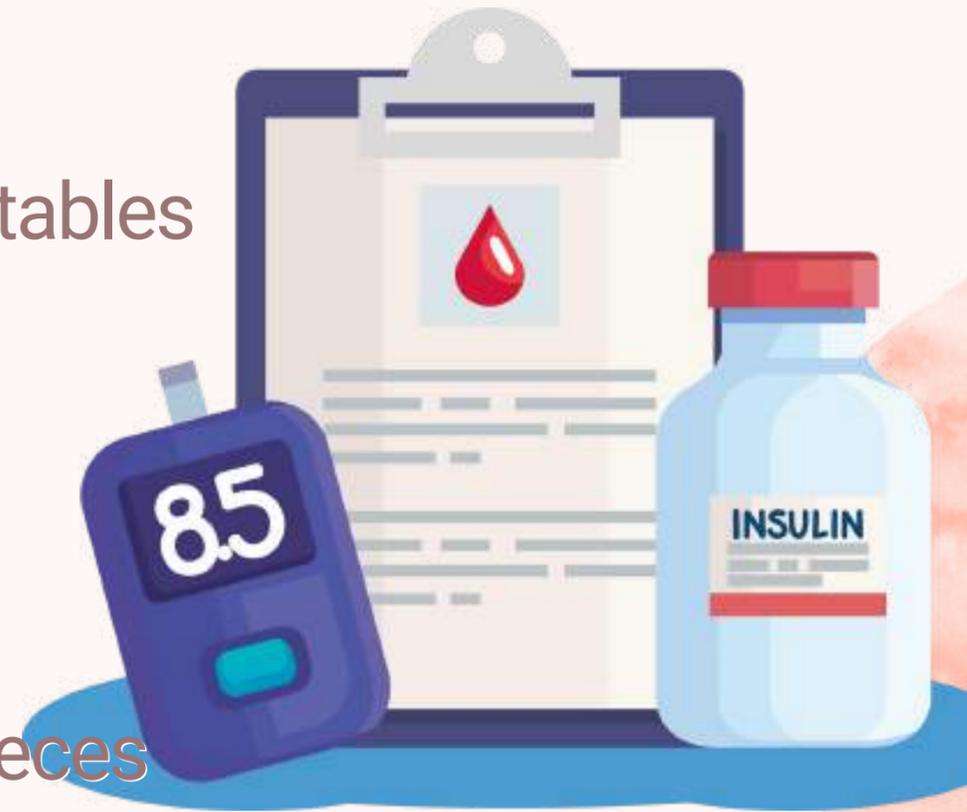


- EN LAS PERSONAS CON DIABETES TIPO 1:

los niveles de insulina plasmática son muy bajos o indetectables durante el ayuno e incluso después de una comida.

- EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 2:

La concentración de insulina plasmática puede ser varias veces mayor de lo normal



Por lo general, aumenta en mayor medida después de la ingestión de una carga estándar de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa

IMPORTANT



Relación del tratamiento con la aterosclerosis



Hipertensión y los altos niveles de colesterol circulante y otros lípidos



- Aterosclerosis
- Enfermedad coronaria grave,
- Enfermedad renal crónica
- Lesiones microcirculatorias múltiples



Personas con diabetes mal controlada durante la infancia mueran de enfermedad cardíaca en la edad adulta temprana.

Relación del tratamiento con la aterosclerosis

Anteriormente



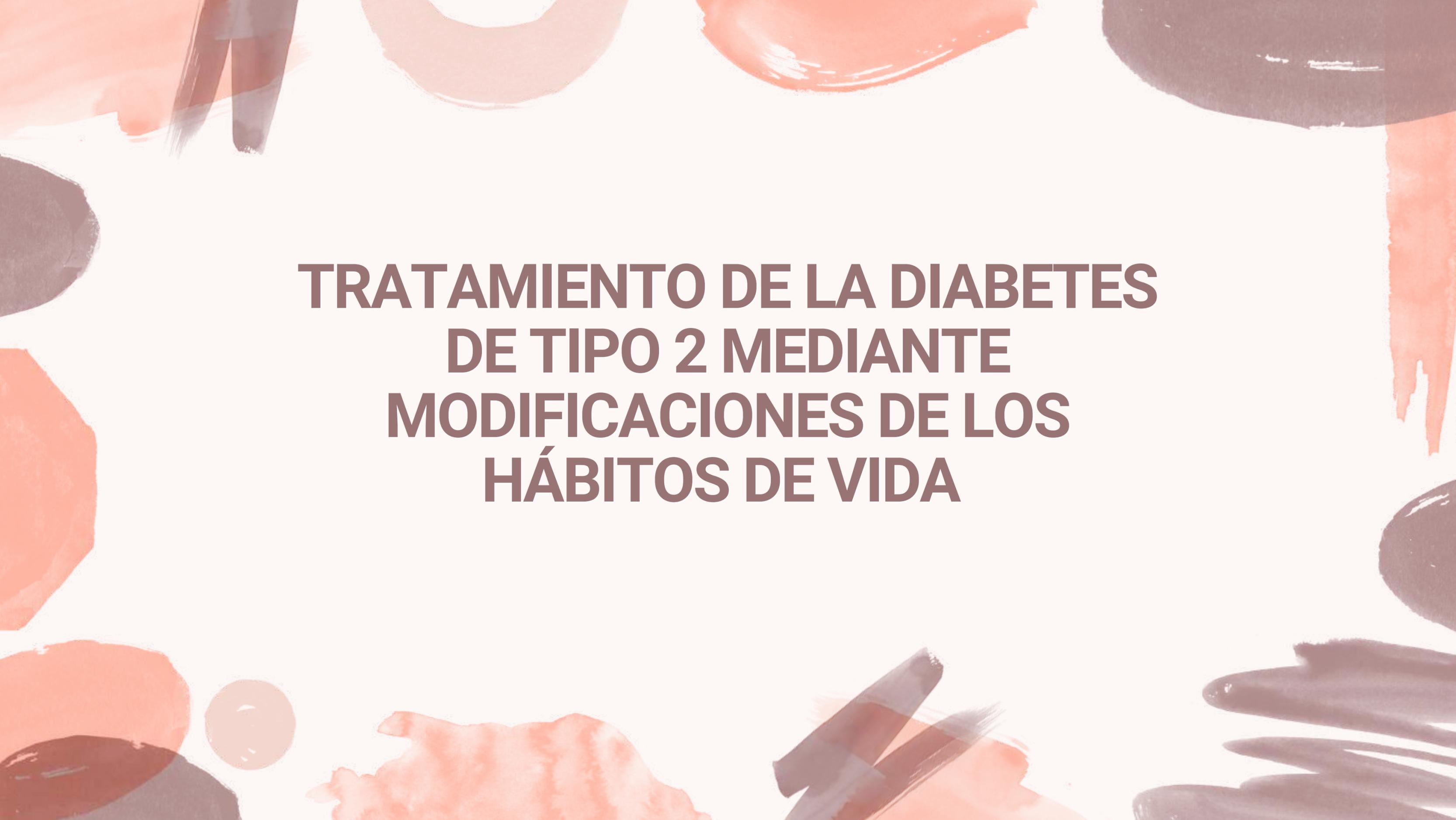
- Reducción drástica de carbohidratos en dieta
- Evitaba altos niveles de glucosa
- Continúan las anomalías del metabolismo



Actualmente



- Dieta de carbohidratos casi normal
- Suficiente insulina para metabolizar los carbohidratos
- Disminución de la tasa de metabolismo
- Deprime el alto nivel de colesterol



**TRATAMIENTO DE LA DIABETES
DE TIPO 2 MEDIANTE
MODIFICACIONES DE LOS
HÁBITOS DE VIDA**



PRIMERAS ETAPAS

● Modificaciones en el estilo de vida:

**Aumentar la
actividad física**

**Restricción
calórica**

**Reducción de
peso**

● No se requiere la administración exógena de insulina



Pueden usarse fármacos:

Aumentan la sensibilidad de insulina



Tiazolidinedionas

Suprimen la producción de glucosa en el hígado



Metformina

Estimulan la liberación adicional de insulina por el páncreas



Sulfonilureas



INSULINOMA: HIPERINSULINISMO



- Aunque la producción excesiva de insulina ocurre con mucha menos frecuencia que la diabetes, en ocasiones **puede ser consecuencia de un adenoma de un islote de Langerhans**

CARACTERISTICAS:

- Aproximadamente del 10% al 15% de estos adenomas son malignos
- En ocasiones, las metástasis de los islotes de Langerhans se diseminan por todo el cuerpo, lo que provoca una enorme producción de insulina tanto en el cáncer primario como en el metastásico.
- De hecho, algunos de estos pacientes han requerido más de 1000 gramos de glucosa cada 24 horas para prevenir la hipoglucemia.



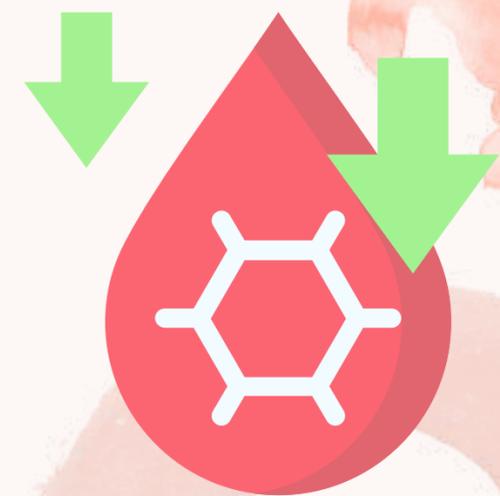
CHOQUE DE INSULINA E HIPOGLUCEMIA.

- El sistema nervioso central normalmente deriva esencialmente toda su energía del metabolismo de la glucosa, y la insulina no es necesaria para este uso de la glucosa.

CARACTERISTICAS:

Los niveles altos de insulina hacen que la glucosa en sangre descienda

A niveles bajos, el metabolismo del sistema nervioso central se deprime



EL TRATAMIENTO ADECUADO PARA UN PACIENTE QUE TIENE SHOCK HIPOGLUCÉMICO O COMA



- Es la administración intravenosa inmediata de grandes cantidades de glucosa.

VENTAJAS:

Este tratamiento generalmente saca al paciente del estado de shock en un minuto o más.

DESVENTAJA:

Si el tratamiento no se administra de inmediato, a menudo se produce un daño permanente a las células neuronales del sistema nervioso central.



En fin.....

