

# DIABETES MELLITUS

- Síndrome caracterizado por hiperglucemia, alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas y un riesgo incrementado de complicaciones vasculares

Clinicamente se clasifica en:

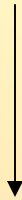
- Diabetes tipo 1 (DMID)
- Diabetes tipo 2 (DMNID) (90%)

# DIABETES MELLITUS

## INSULINA

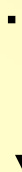
- **FUNCIÓN CLAVE:**

Regulación metabolismo de HC y A. Grasos



Hormonas asociadas que se oponen

- Tejido nervioso y globulos rojos **NO** poseen receptor de insulina:



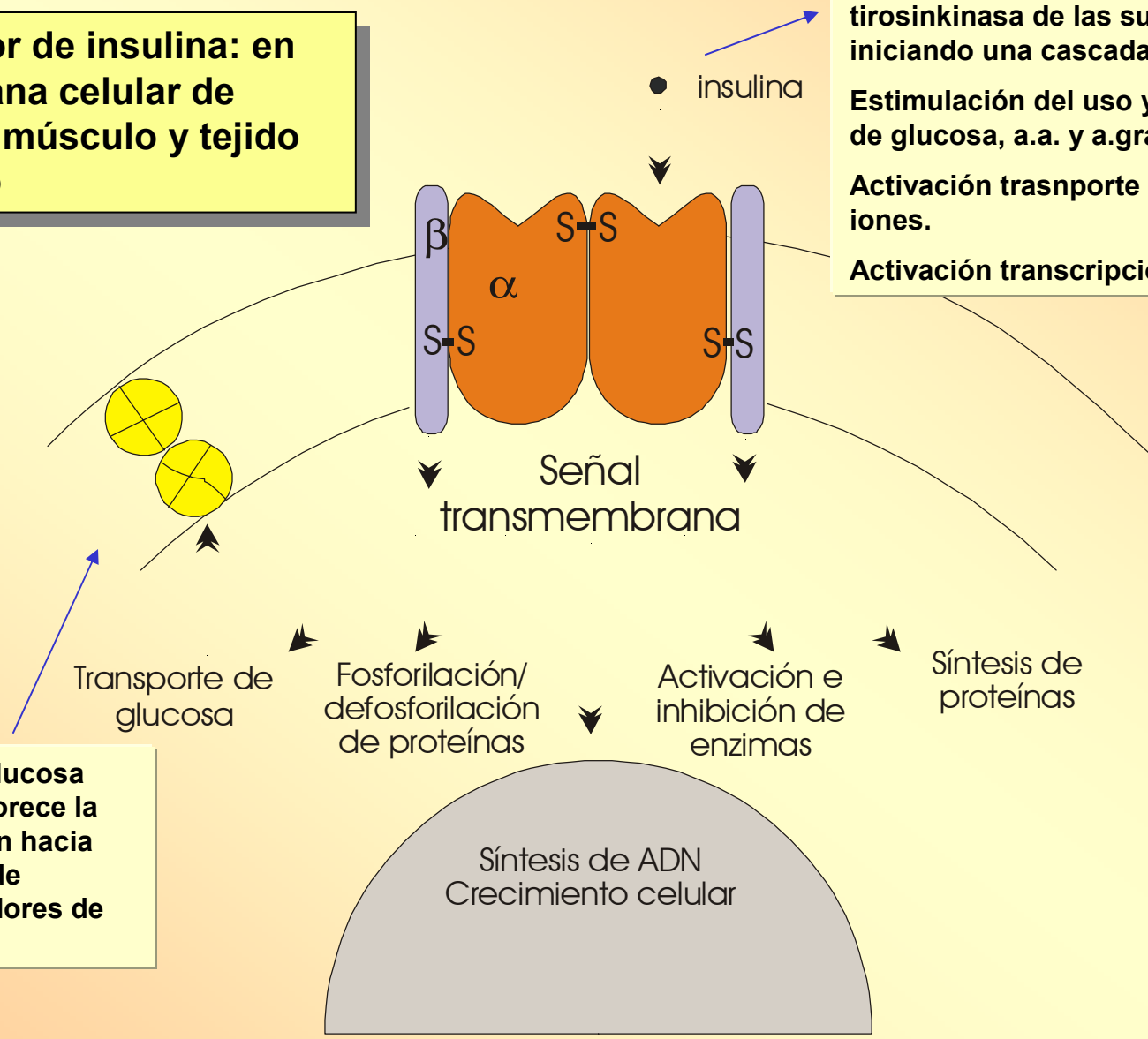
Dependen de la glucosa circulante

# RECEPTOR INSULINA

- Localizado en membrana de células de Hígado, músculo esquelético y tejido adiposo
- Activa la **tirosinkinasa** y fosforila residuos de serina de proteínas intracelulares que estimulan síntesis de enzimas para la gluconeogenesis, glucogenólisis y otros proceso metabólicos
- Estimulación de insulina
- Traslocación de transportadores de glucosa desde el depósito *endosomal* a la membrana plasmática de músculo y tejido adiposo
- ↑captación de glucosa

**Receptor de insulina: en membrana celular de hígado, músculo y tejido adiposo**

Se une a subuds alfa del R y estimula tirosinkinasa de las subuds beta iniciando una cascada de acciones:  
Estimulación del uso y almacenamiento de glucosa, a.a. y a.grasos  
Activación tranporte de glucosa e iones.  
Activación transcripción genética



**Facilita T.glucosa porque favorece la traslocación hacia superficie de transportadores de glucosa**

# Transportadores de glucosa

- Regulación esencial en tejidos periféricos para suministro de energía
- En célula *beta* para regular liberación insulina

- Liberación insulina → circulación portal → hígado → circulación general

## Efectos:

- Utilización coordinada de glucosa
- Almacenamiento de glucógeno y ac. Grasos
- Síntesis proteica
- Inhibición formación cuerpos cetónicos

# DIABETES MELLITUS

- ❖ Importante factor de riesgo cardiovascular
- ❖ Primeras causas de morbimortalidad
- ❖ **DBT 2:**
  - ↓ secreción insulina
  - Hiperinsulinemia 2ria a resistencia a insulina
  - Asociada a obesidad

## COMPLICACIONES

- **Microvasculares:**
  - Nefropatía (>frecuencia)
  - Retinopatía
- **Macrovasculares:**
  - Enfermedad cerebrovascular
  - Enfermedad coronaria
  - Enfermedad vascular periférica
- **Complicaciones neuropáticas**
  - Neuropatías autonómicas, motoras y sensoriales
- ↓ **esperanza de vida**

**HbA1c:** (<7%) informa cifras de glucemia de 2-4 m. previos, correlación complic.micro y macrovasc. a largo plazo. Cambiar fármaco si da >8%, debe medirse 2-4 v/año con el m.laboratorio y con HPLC

# DIABETES MELLITUS

**DBT es factor de riesgo para enf. coronaria, independiente de dislipemia, HTA y tabaquismo**

## Prevención cardiovascular:

- DBT2 con >140/80 de TA debe recibir IECA o  $\beta$ B
- Por falta de evidencias en dislipemias en DBT2 hay 2 estrategias:

### 1-Dar fármacos si:

LDL > 1.90g/l (sin factores de riesgo)

LDL > 1.60g/l (si hay otro factor de R)

LDL > 1.30g/l (2 o más factores de R)

### 2-comenzar terapéutica si:

LDL > 1.30g/l

No hay pruebas que **hipertrigliceridemia** deba tratarse en DBT2.

Si triglicéridos  $\uparrow$  >2g/l se convierten en otro factor de riesgo

Si el perfil de lípidos es normal repetir c/1-2 años

Realizar examen oftalmológico

Suspender tabaco

**Todas las complicaciones contribuyen a la morbilidad, pero la causa prevalente de mortalidad es la enf. coronaria. Pacientes con DBT2 desarrollan HTA y dislipemia caracterizada por disminución de HDL y aumento de triglicéridos**

# Principales estudios de intervención (ECC) DBT2

- ✓ DCCT: Diabetes Control and Complication Trial
- ✓ Kumamoto Study
- ✓ DIS: Diabetes Intervention Study
- ✓ UGDP: University Group Diabetes Program
- ✓ UKPDS: United Kindom Prospective Diabetes Study

**DCCT: seguimiento 6,5 años-1441 pac.**  
**Obj: tto intensivo insulina (DBT1), glu ayunas <120 y 2 h PP <180mg/dl**

**DIS: seguimiento 11 años 994 pac. Un grupo sin intervención y otro con educación sanitaria intensiva (dieta, ejercicios y +/-clofibrato)**

**Ed.intensiva ↓ riesgo cardiopatía coronaria y muerte prematura**

**KUMAMOTO:seguim 8 años - 110 pac. recién Dx DBT2, comparó terapia convencional con insulina con la intensiva con inyecciones múltiples: Glu ayunas<140 y PP <200 mg/dl**

# UGDP (University Group Diabetes Program)

(Prescrire,8:43, 147; 1999)

- Año: 1960
- End Point:  
Morbilidad y mortalidad
- 1027 pacientes
- Comparó:  
Insulina  
Tolbutamida  
Fenformina

- Se detuvo prematuramente por aumento de mortalidad cardiovascular con **tolbutamida** y aumento de mortalidad total con **fenformina**
- Ningún tratamiento previno las complicaciones microvasculares

# UKPDS (United Kindom Prospective Diabetes Study)

(Prescrire,8:43, 147; 1999) es el mayor y más prolongado

Diseño: 1970 Comienza: 1977 reclutamiento h/1991 solo se perdieron 5% pacientes (duró + de 20 años)

Publicado:1998 pacientes: + de 4000

## ❖ Objetivo:

?? El control de glucemia ↓ complicaciones Micro y macrovasculares de la DBT recientemente Dx

??Cuál es el tto más efectivo

## 3 grupos randomizados:

1- Control estricto glucemia (insulina)

HbAc1 : 7%

2- Control estricto glucemia (sulfonilurea o metformina)

3-Tratamiento convencional

HbAc1 : 7,9%

Por cada ↓ de 1% HbAc1 ↓ 25% complic. Macrovasc. Y 35% microvasculares p<0.01

## **UKPDS** The U.K. prospective study of type 2 diabetes. Journal Watch 19, 7, 1999

**Objetivos:** si el control intensivo de glucemia y presión arterial reduce las complicaciones micro y macrovasculares de la DBT2 recién diagnosticada (**UKPDS 33**)

Distribución aleatoria a recibir:

- 1- **tratamiento intensivo** con una sulfonilurea o con insulina, suficiente para mantener la glucosa en ayunas por debajo de 108 mg/dl (6 mmol/litro), o bien
- 2- **tratamiento convencional:** dieta y medicación sólo para mantener la glucosa en ayunas por debajo de 270, o para la hiperglucemia sintomática.

**El grupo 1)** tasa significativamente inferior de acontecimientos relacionados con la diabetes, y tendencia a < mortalidad por DBT y global; pero + episodios de hipoglucemia y > aumento de peso.

**UKPDS 34:** sólo incluyó diabéticos con exceso de peso, tto intensivo con metformina se asoció a reducciones significativas de las variables relacionadas con DBT y la mortalidad global, en comparación con tto. convencional; en el grupo metformina < incidencia de **hipoglucemia** y < aumento de **peso** que con SU o insulina.

## **UKPDS** The U.K. prospective study of type 2 diabetes. Journal Watch 19, 7, 1999

Dos estudios adicionales: examinaron el tto AHT en DBT2.

- **UKPDS 38:** 1148 pacientes distribuidos de manera aleatoria a un control estrecho de la PA, o a uno menos estrecho. Seguimiento 8,4 años:

**Grupo control estrecho:** PA + baja (144/82 vs 154/87) y reducciones significativas de la mortalidad relacionada con la diabetes, ACV y variables microvasculares (retinopatías).

En todos los casos la ↓ de la PA redujo significativamente ( $p < 0.01$ ) retinopatía, IC, ACV y muerte relacionada con DBT. El tto de la HTA resultó difícil: un 29% necesitaron 3 o + medicamentos

**UKPDS** The U.K. prospective study of type 2 diabetes. Journal  
Watch 19, 7, 1999

- **UKPDS 39:** comparó eficacia de captopril vs atenolol en el tratamiento de HTA en 758 DBT-2.

**Mostraron = eficacia sobre las cifras de PA**

No hubo diferencias en complicaciones macrovasculares, microvasculares e hipoglucemia.

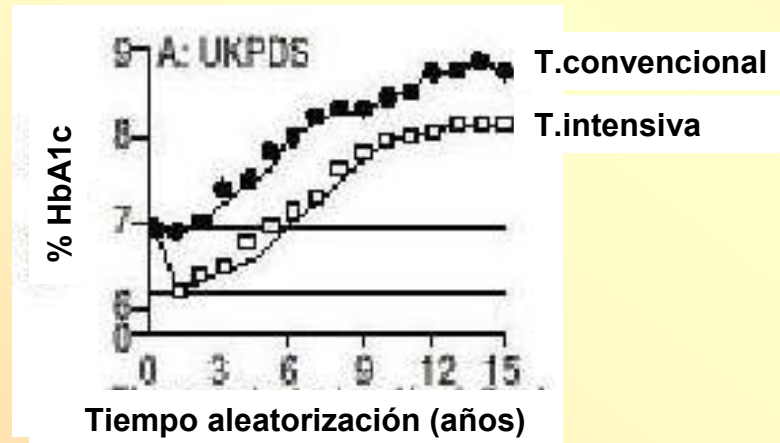
# UKPDS 3)

The U.K. prospective study of type 2 diabetes. Journal Watch 19, 7, 1999

Los resultados de estos estudios constituyen pruebas de que un buen control de la glucemia y de la presión arterial reducen la afectación microvascular (sobre todo retiniana)

**La DBT es una enfermedad progresiva, a medida que pasa el T se hace más difícil la regulación satisfactoria de la Glu, durante el estudio UKPDS la cct de HbA1c  $\uparrow$  tanto en el tto intensivo como en convencional, incluso cuando se  $\uparrow$  la dosis de insulina o SU.**

**Se necesitaron otros fármacos después de 3 a 9 años en un 50-75% de los casos, incluso insulina**



# Tratamiento DBT 2 (DMNID)

## Objetivos:

- **Controlar niveles de glucosa**

**Retardar la progresión de la enfermedad**

- **Prevenir o reducir complicaciones:**  
**Macrovasculares (causa mortalidad)**  
**Microvasculares**

- Otros objetivos:

**Mejorar los síntomas agudos**  
**Evitar episodios de hipoglucemia**

- Criterios de control:

**Niveles de glucosa: Glucemia y HbGA1c**

**Perfil lipídico: colesterol, TGD y HDL**

**Cifras de PA**

**Función renal**

**Peso**

# Tratamiento DBT

- **DBT TIPO 1:**  
**PLAN ALIMENTARIO**  
**EJERCICIOS AERÓBICOS**  
**INSULINA**

- **DBT TIPO 2:**  
**PLAN ALIMENTARIO**  
**EJERCICIOS AERÓBICOS**  
**= 3 MESES**

# FARMACOS ANTIDIABÉTICOS ORALES

**Hipoglucemiantes:** ↑ secreción insulina

Sulfonilureas

Repaglinida

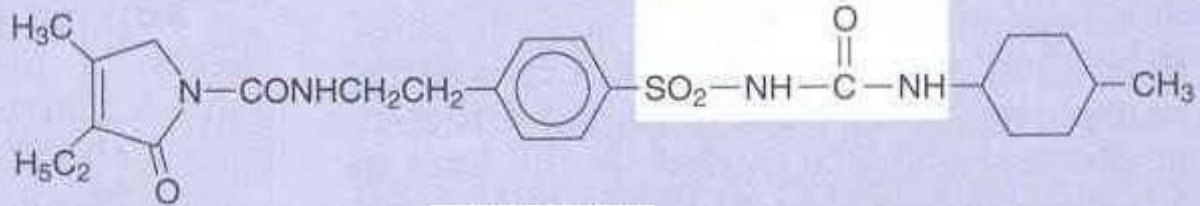
**Antihiperoglucémicos:** previenen hiperglucemia, pero no causarían hipoglucemia

Acarbosa

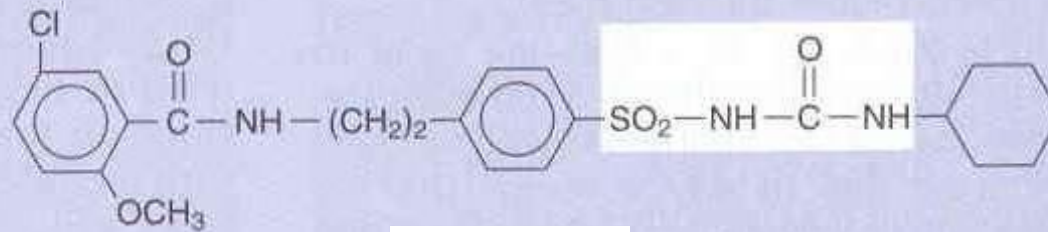
Metformina

Glitazonas

### Fármacos hipoglucemiantes

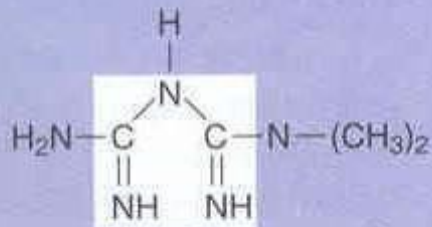


**Glimepirida**

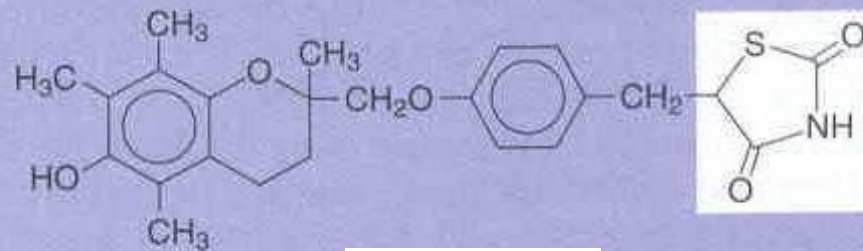


**Gliburida**

### Fármacos antihyperglucémicos



**Metformina**



**Troglitazona**

## Tratamiento DBT 2

1. SULFONILUREAS (**NO** a obesos)
2. MEGLITININAS (repaglinida)
3. BIGUANIDAS (metformina)
4. INHIBIDORES de  $\alpha$  GLUCOSIDASA (acarbose)
5. GLITAZONAS (Rosiglitazona)
6. INSULINA

- Todos son eficaces
- Respuesta inicial positiva
- Pérdida de eficacia
- MONOTERAPIA: se desconoce cual es el mejor fármaco
- TERAPÉUTICA COMBINADA: se desconoce cual es la mejor combinación

# SULFONILUREAS: hipoglucemiantes

**1ª generación:** Tolbutamida

Clorpropamida

**2ª generación:** Glibenclamida (gliburida)

Glipizida

**3ª generación:** Glimepirida

**Mecanismo de acción:**

Estimula secreción insulina

Efectos extrapancreáticos?

↑ rios al ↑ de insulina

↑ secr. insulina por inhibición canal de  $K^+$  que tiene un poro y forma una subunidad que actúa como R de SU, cuando SU se une al R, cierra el canal y ↓ salida de  $K$ , produciendo despolarización de célula  $\beta$  y entrada de  $Ca^{++}$  y activa secreción insulina

**Farmacocinética:**

variable según Sulfonilurea

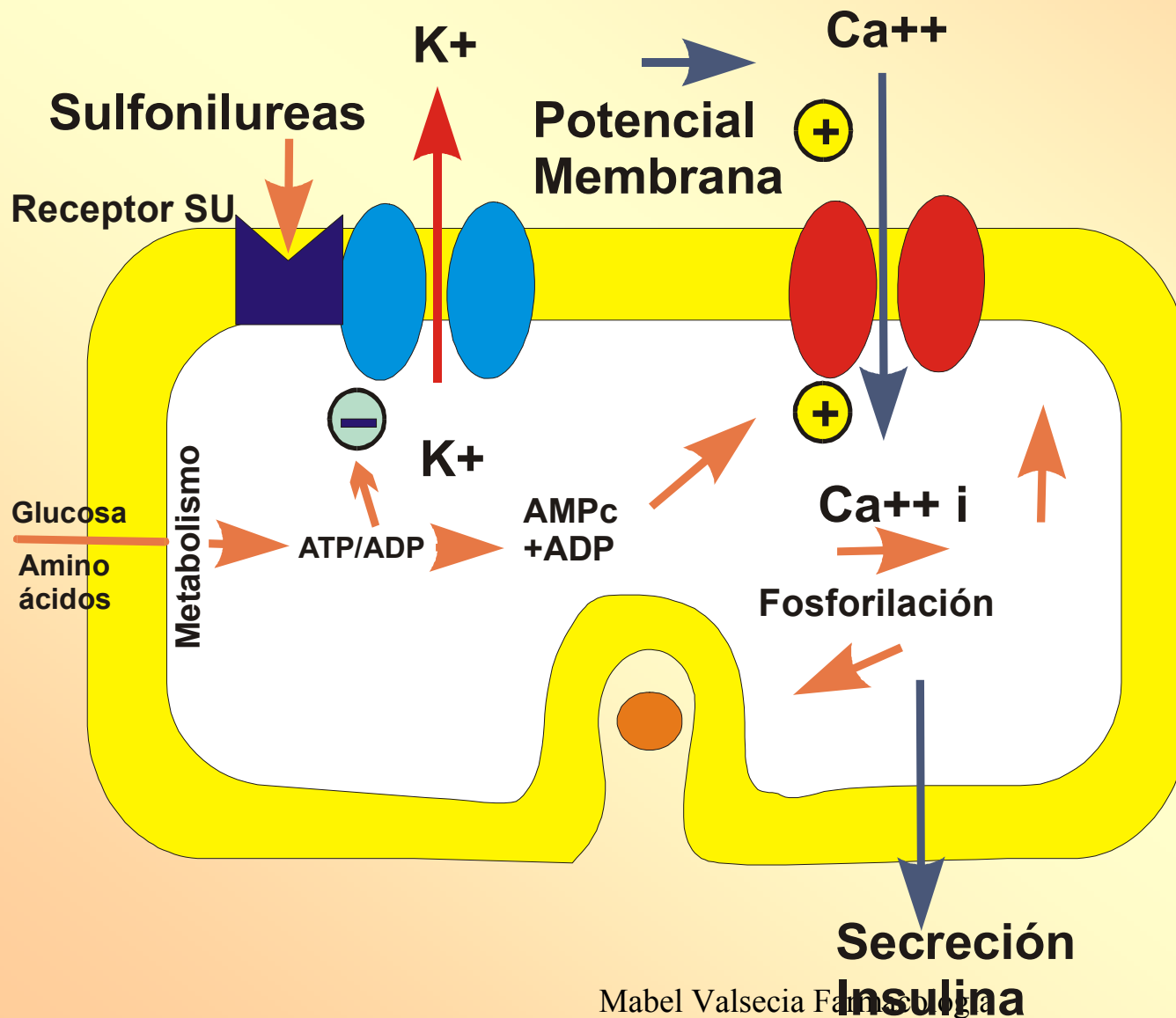
Absorción –  $t_{1/2}$  - Duración acción

Las SU producen ↑ secr. pulsátil de insulina, pero NO afectan secreción basal. ↑ Cantidad de insulina en cada pulso, pero no la frecuencia de pulsos

Mabel Valsecia Farmacología

Medicina UNNE

# SU: Mecanismo secreción insulina en células $\beta$



Su +Receptor  
↓  
Inhibición eflujo  $K^+$   
↓  
Despolarización  
↓  
Apertura canales  $Ca^{++}$  voltaje  
↓  
 $\uparrow Ca^{++}$  intracelul.  
↓  
 $\uparrow$  Secreción insulina

# SULFONILUREAS

Tolbutamida: t  $\frac{1}{2}$  corta  
corta duración acción  
adm. 3 v/d

Clorpropamida: t  $\frac{1}{2}$  larga  
larga duración acción  
adm. 1 v/d

Glibenclamida: t  $\frac{1}{2}$  intermedia  
duración intermedia  
adm. 2 v/d

Glipizida: t  $\frac{1}{2}$  ultracorta  
larga duración acción  
adm. 1 v/d

Glimepirida: t  $\frac{1}{2}$  corta  
larga duración acción  
adm. 1 v/d

# SULFONILUREAS

Eficacia clínica demostrada en ECC

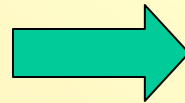
ECC comparativos entre distintas Su

Respuesta positiva : (60-70% pacientes)

Pérdida de eficacia : (10% pacientes/año)

## SEGURIDAD

- Hipoglucemia



+ frecuente:

Clorpropamida, glibenclamida

En edad avanzada

Consumo de alcohol

Disminución de la ingesta alimentaria

Alteraciones función renal

Fibratos, AINEs

- Aumento de peso

- Enf. Cardiovascular

# BIGUANIDAS: METFORMINA

## Mecanismo acción

↑ sensibilidad insulina

No actúa sin insulina endógena

No estimula secreción pancreática

## Eficacia clínica

Demostrada en ECC

De elección en DBT2+obesidad

Eficacia en no obesos

Síndromes asociados a resistencia a insulina

## Seguridad

**G-I:** náuseas, diarreas, dolor (↑ progresivo dosis)

Acidosis láctica: poco frecuente f. Renal normal

No aumento de peso

Bajo riesgo hipoglucemia

# INHIBIDORES ALFA GLUCOSIDASA

**Acarbosa**

**Miglitol**

**Voglibosa**

## Mecanismo acción

Inhibe enzima alfa glucosidasa, retarda absorción de almidón y sucrosa

No necesita insulina endógena

No estimula secreción pancreática

Disminución hiperglucemia postprandial

## Eficacia clínica

Demostrada en ECC vs placebo

## Seguridad

**G-I:** diarreas, flatulencia dosis dependiente

Mabel Valsecchia Farmacología  
Medicina UNNE

## Otros fármacos...

- **Repaglinida**: rápido comienzo y corta duración acción

Receptor diferente a Sulfonilureas

↑ secreción insulina

(disminuye picos postp. Glu)

- **Glitazonas** (Tiazolidinedionas) ROSIGLITAZONA-  
PIOGLITAZONA

↓ niveles circulantes de insulina

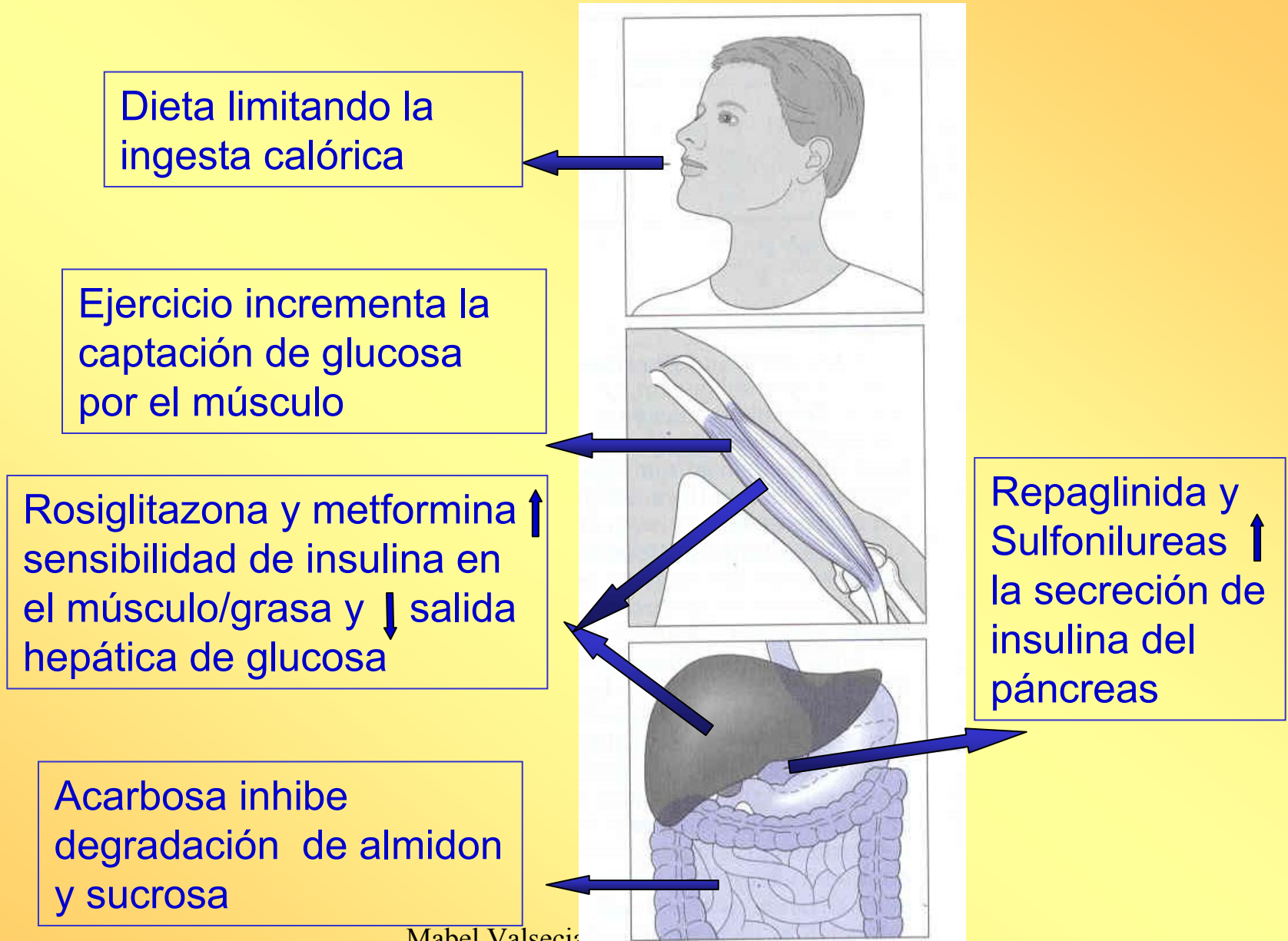
↓ Resistencia a insulina

↑ acción insulina en músculo esquelético y tejido adiposo

Mejoran utilización periférica glucosa

PPAR-gamma agonistas (peroxisome proliferator activated receptor)

# Efectos terapéuticos de dieta, ejercicio y fármacos orales en DBT tipo2



## Propiedades farmacológicas antidiabéticos orales

Fármaco	Hipoglucemia	Hiperinsulinemia	Acidosis láctica	Síntomas GI
Acarbosa	No	No	No	Si (frecuente)
Metformina	No	No	Si (raro)	Si (frecuente)
Repaglinida	Si	Si	No	Si (poco frec.)
Sulfonilureas	Si	Si	No	Si (raro)
Rosiglitazona	No	No	No	No

## Efectos metabólicos antidiabéticos orales

### Efectos glicémicos

### Efectos lípidos

Fármaco	GPA	GPP	HbA1c	LDL	HDL	TG	PESO
Acarbosa	→o↓	↓	↓0.3 –1.0%	→	→	↓	→o↓
Metformina	↓	↓	↓1.5 –2.0%	↓	↑	↓	→o↓
Repaglinida	→	↓	Desconocido	→	→	→	→
Sulfonilureas	↓	↓	↓1.5 –2.0%	→	→	→o↓	↑
Rosiglitazona	↓	↓	↓0.8 –1.8%	→	↑	↓	→



# Dieta y ejercicios retardan el inicio de la DBT2 por 3 años pacientes con tolerancia alterada a la glucosa

Lancet, 358, Issue 9281, 2001

- **ECC multicéntrico**, pacientes con sobrepeso y tolerancia alterada a la glucosa.
- **Estudio:** Diabetes Prevention Program (esponsorado por US National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: NIDDK)
- Finalizó tempranamente.. la pregunta > fue respondida
- 3234 pacientes / 25–85 años de edad
- **a) Intervención sobre estilo de vida:**  
(dieta, ejercicios y modificación de conducta  
entrenamiento en 16 sesiones, las 1ª 24  
semanas, luego mensualmente)
- **b) 850 mg metformina 2 veces/ día**
- **c) Placebo 2 veces / día**

## Desarrollaron DBT2:

- 29% del grupo placebo
- 22% del grupo metformina
- 14% grupo de intervención con cambios en el estilo de vida.

## Reducción del riesgo a desarrollar DBT2:

- 58% grupo intervención cambios estilo de vida
- 31% grupo metformina

## Mayores de 60 ↓ el riesgo en 72% con cambios en estilo de vida

En cambio metformina menos efectiva en ancianos y en pacientes con menos sobrepeso.

En US se está desarrollando un nuevo estudio multicéntrico sobre los efectos de la dieta y ejercicio sobre ACV, IM otras muertes CVC en DBT2

reclutarán 5000 pacientes en los prox. 2-5 años y los seguirán por 11 años.