

FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

- *Afecta aproximadamente al **6% de la población**, y va en aumento.*
- *Afecta la **cantidad y calidad de vida** de las personas que la padecen.*
- ***Problema de salud pública de elevadas proporciones** por ser causa de complicaciones y de mortalidad prematura, con los costes sanitarios y sociales que esto implica.*

PANCREAS Y HORMONAS PANCREÁTICAS

PANCREAS → Órgano glandular y voluminoso

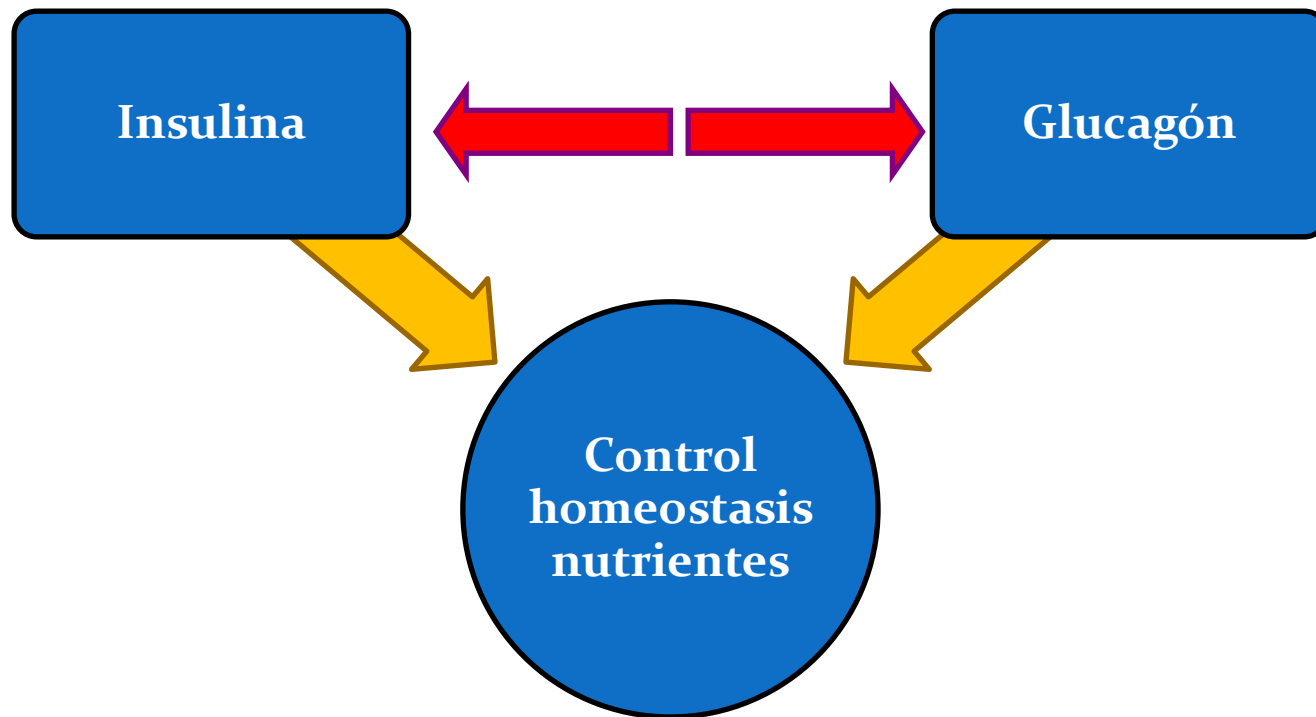
- **Parte exocrina**: secreción externa (jugo pancreático: tripsina, lipasa y amilasa).
- **Parte endocrina** secreción interna (hormonas digestivas)
 - ✓ Contiene numerosos acúmulos irregulares de células ricas en vasos, denominadas: Isletos de Langerhans (2×10^6)

Células β : insulina

Células δ : somatostatina

Células α : glucagón

- **Insulina y glucagón:** Hormonas con **acciones antagónicas** pero que actúan como **una sola unidad funcional** para dirigir el flujo de nutrientes entrando o saliendo de las células según las necesidades de los tejidos y la disponibilidad de los productos alimentarios.



- **Concentración mínima de glucosa** sanguínea // **Única fuente energética** para el **cerebro**.
- **Si bajan los niveles (ayunas o entre comidas)**, los niveles de glucemia se mantienen gracias al **glucagón** →→ Glucogenolisis y gluconeogénesis
- **Si aumentan los niveles de glucemia, éstos se normalizan gracias a la insulina.**
- Hipoglucemia →→ **Efectos agudos**
- Hiperglucemia →→ **Efectos más bien crónicos**

INSULINA

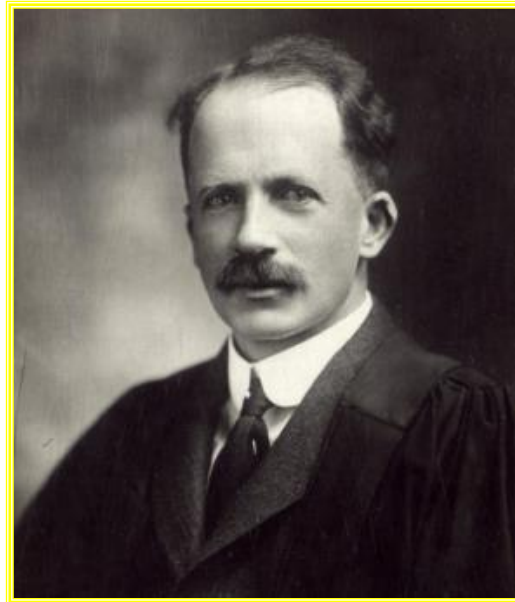
HISTORIA

- 1921 **F. Banting** y **C. Best**, demostraron por 1ª vez la actividad hormonal de un extracto de páncreas de perro. Premio Nobel (1923).



- Algunos trabajos anteriores indicaban que la enfermedad estaba causada por una carencia de una proteína originada en las células de los islotes de Langerhans del páncreas.
- 1916 Schafer, la denominó insulina por los islotes de Langerhans (del latín *insula*: isla).
- Insulina controlaba el metabolismo del azúcar en la sangre y su eliminación por la orina// Su carencia ocasionaba una excreción urinaria aumentada.
- Los intentos de Oscar Minkowski y otros por suplir esta deficiencia de insulina administrando a los pacientes diabéticos extractos de páncreas fracasaron debido a la presencia de enzimas proteolíticas en los extractos pancreáticos.

- En **1921**, Banting leyó una publicación de Moses Baron:
 - ✓ La ligadura del conducto pancreático ocasiona degeneración de las células productoras de la tripsina, pero los islotes de Langerhans permanecían intactos.
- Banting convenció a J.J. MacLeod para que, durante las vacaciones de este le asignara un ayudante y le permitiera utilizar sus laboratorios. Charles Best, estudiante de Química, fue el encargado de aislar la presunta proteína.

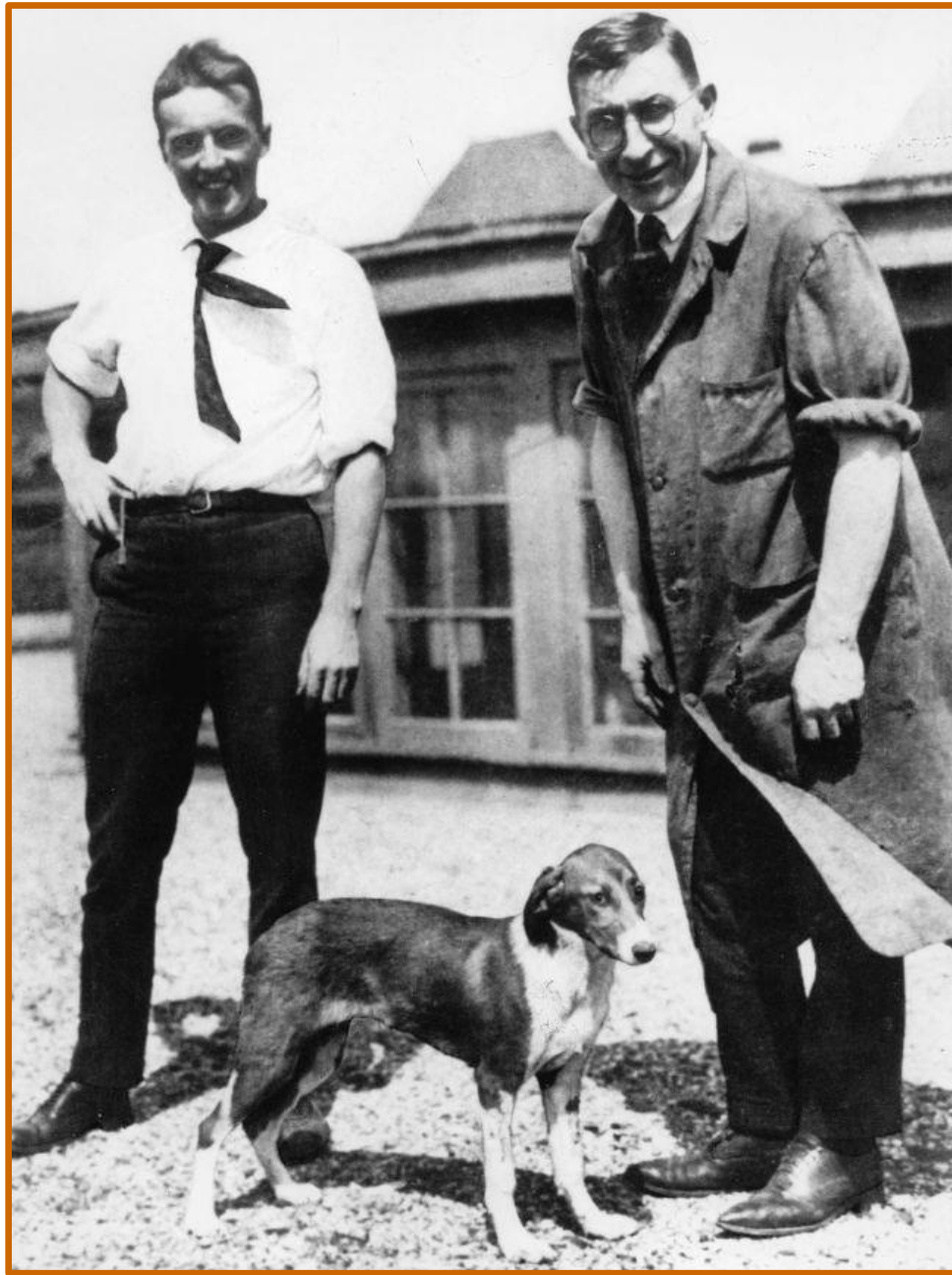


- En 9 semanas, Banting y Best ligaron el conducto pancreático de varios perros y obtuvieron un extracto de páncreas libre de tripsina. Después, provocaron una diabetes experimental en otros perros y, una vez desarrollada la enfermedad, comprobaron que la administración del extracto de páncreas de los primeros reducía o anulaba la glucosuria de los segundos:

!!Habían descubierto la insulina!!

- **1922**, Leonard Thompson, un muchacho torontés de 14 años, se estaba muriendo. Pesaba menos de 32 kg.
- La **administración de la insulina** le ocasionó una reacción alérgica al paciente, pero 12 días después y gracias al bioquímico Edmonton James B. Collip, que purificó las inyecciones, Leonard Thompson recibió una segunda dosis de la hormona.
- **Su mejora fue inmediata y que llegó a vivir hasta los 27 años.** Se inició una nueva etapa en el tratamiento de la diabetes. Aquella expectativa de vida sumamente corta y sujeta a severísimas dietas, cedió su lugar a la esperanza de vida y con mayor calidad.
- En **1923** fueron galardonados con el **Premio Nobel de Fisiología y Medicina** **Federic Grant Banting** y **John J. R. MacLeod**.





- **1945-1955 F. Sanger** estableció su estructura química: molécula proteica pequeña, de p.m. 5700, compuesta por 2 cadenas peptídicas unidas por puentes disulfuro: A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos).



- **1964** Sintetizada por vez 1ª vez en por **M. Katsoyannis**.



BIOSÍNTESIS, SECRECIÓN Y DEGRADACIÓN

- **Células β** $\rightarrow \rightarrow$ Proinsulina (polipéptido, 84 aa) es hidrolizada por tripsina $\rightarrow \rightarrow$ Péptido C (33 aa) + insulina (51 aa dispuestos en 2 cadenas y unidas por puentes de disulfuro). Ambos y algo de proinsulina son almacenados en los gránulos de almacenamiento.
- **Liberados** $\rightarrow \rightarrow$ Al torrente sanguíneo en respuesta a un estímulo. Péptido C es inactivo y la proinsulina tiene un 10% de actividad.
- **$V_{1/2}$ insulina** $\rightarrow \rightarrow$ Pocos min, aunque sus efectos alcanzan su **máxima expresión 2-4 h**. Es captada y fijada por los tejidos sobre los que actúa (excepto el encéfalo y los eritrocitos).
- **Metabolizada** $\rightarrow \rightarrow$ Importante efecto 1^{er} paso en el hígado, gracias a una transhidrogenasa que cataliza la reducción y ruptura de los puentes disulfuro.

FÁCTORES REGULADORES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

Activadores

Glucosa

Aminoácidos

Ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

Alimento ingerido

Incretinas → → GLP-1 y GIP

Glucagón (Por su efecto hiperglucemiante)

Actividad vagal (sobre receptores muscarínicos)

Estimulación β -adrenérgica

Inhibidores

Estimulación α -adrenérgica

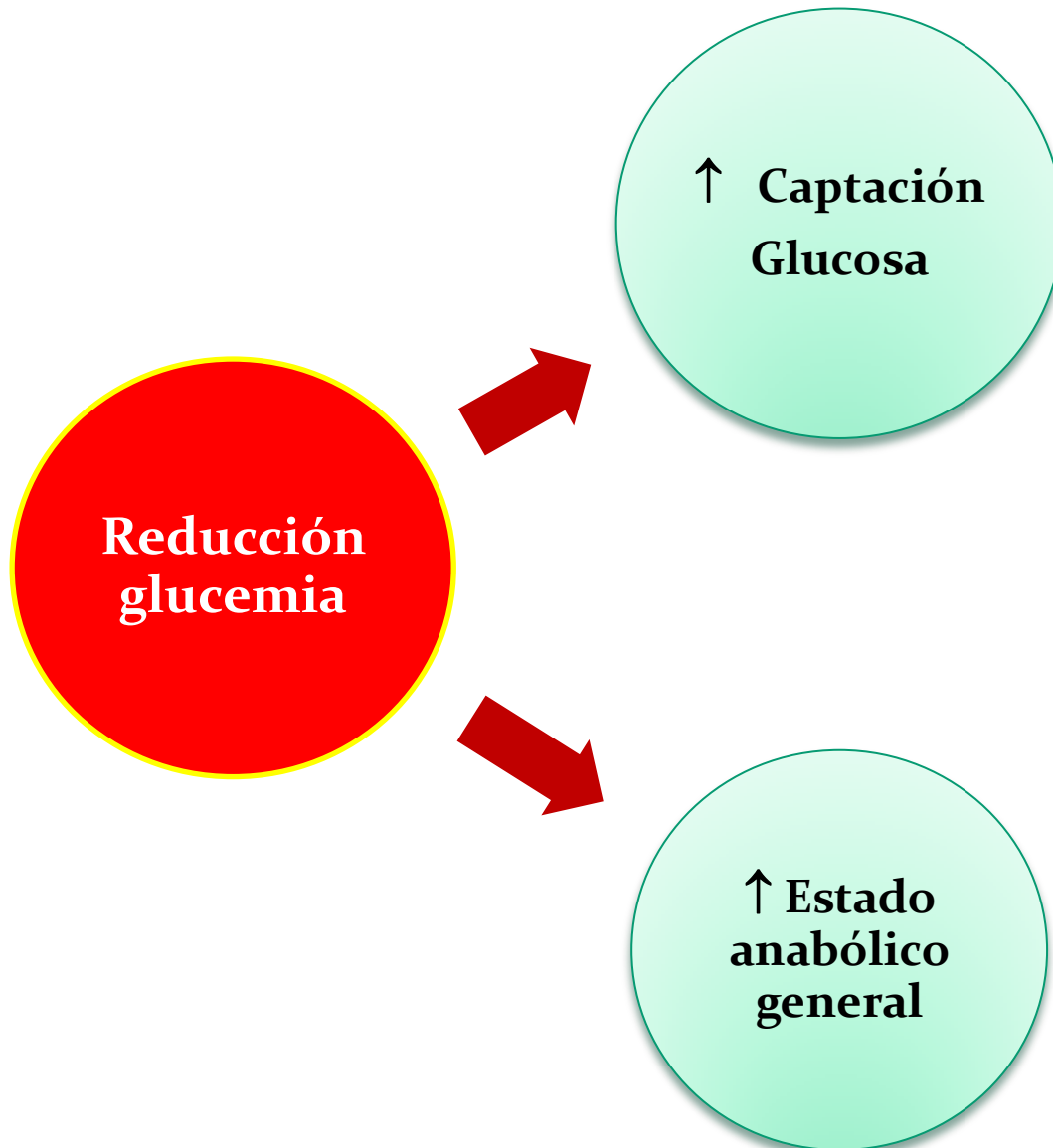
Somatostatina

Insulina

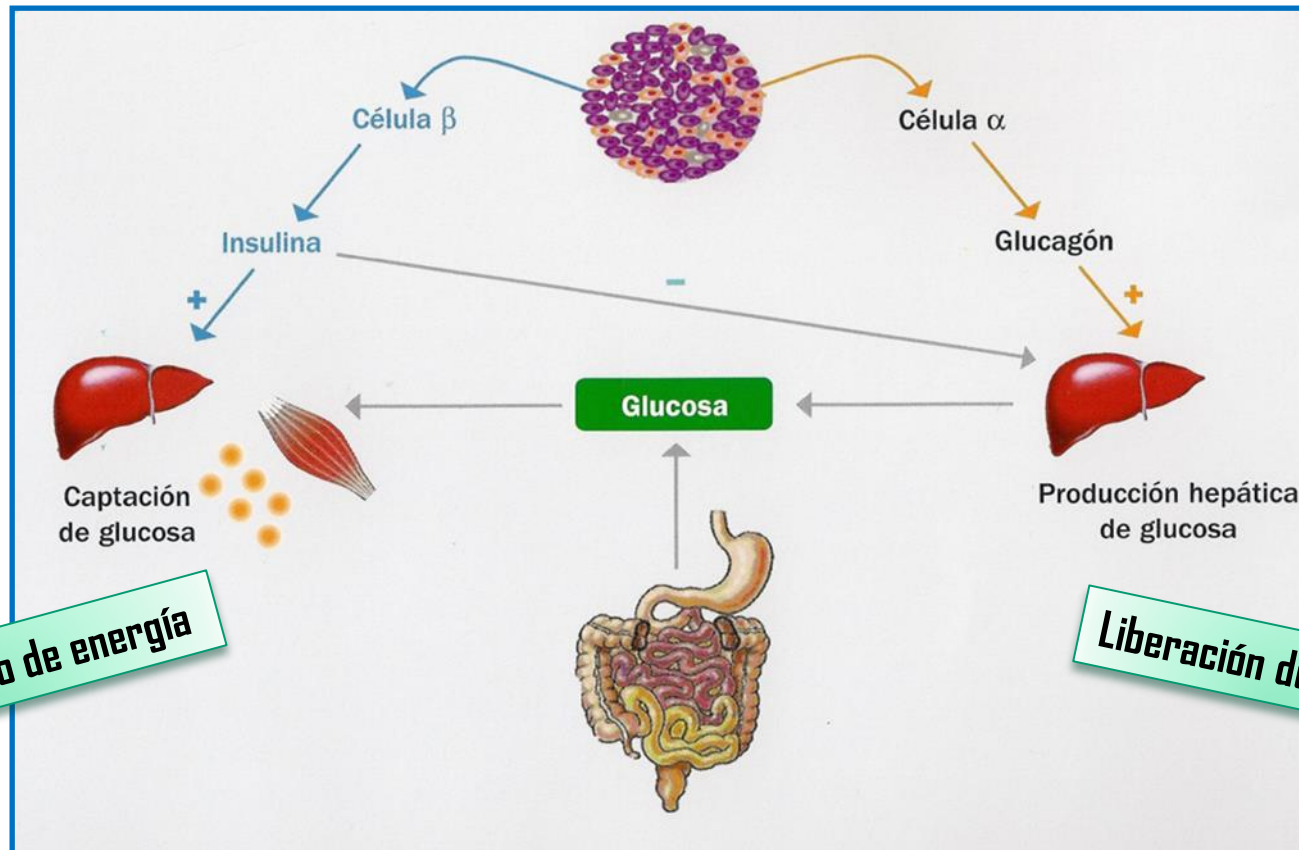
Leptina o proteína OB*

* Leptina (del griego *leptos* delgado): Hormona producida mayormente por los adipocitos. Actúa como un lipostato: cuando la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos aumenta, ésta se libera a la sangre lo que constituye una señal (retroalimentación negativa) que informa al hipotálamo que el cuerpo tiene bastantes reservas y que debe inhibir el apetito

ACCIONES METABÓLICAS DE LA INSULINA



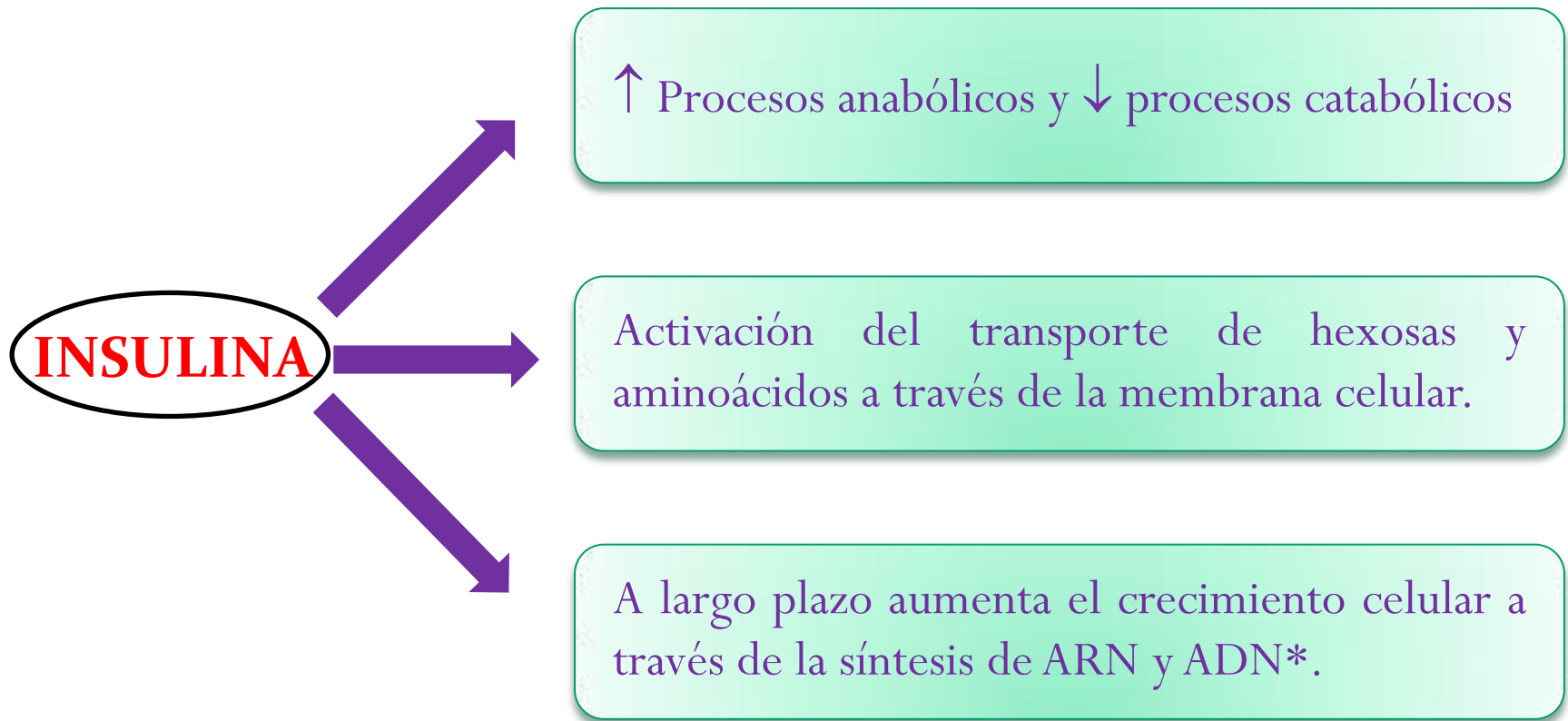
Las concentraciones de glucosa son reguladas de forma precisa por insulina y hormonas contrarreguladoras (principalmente el glucagón)



RECEPTOR DE INSULINA

- La insulina se fija a receptores específicos de membrana situados en las células insulino-sensibles, generando una señal que produce alteraciones en las vías metabólicas intracelulares.
- Receptor insulínico es una **glucoproteína tetramérica** consistente en **dos subunidades α de localización extracelular, unidas por puentes disulfuro, y dos subunidades β** que poseen un **dominio intracelular**.
- La **unión de la insulina a subunidad α** determina un **cambio conformacional en la unidad β** que estimula la actividad quinasa del receptor, lo **que implica la autofosforilación de los residuos tirosina** de las subunidades β .

- **Tras esta autofosforilación**, el receptor insulínico **fosforila proteínas citosólicas** con residuos específicos de tirosina llamadas **sustratos del receptor insulínico** (IRS1, IRS2..), que a su vez interaccionan con otras proteínas
- De este modo **se inicia la señalización intracelular** → → Cascada compleja de interacciones bioquímicas que da por resultado un **conjunto de fenómenos fisiológicos, bioquímicos y moleculares.**



* Mediados en parte por el complejo de señalización **Ras**, proteína que regula el crecimiento celular activando factores de transcripción nucleares, lo que provoca la expresión de genes involucrados en el crecimiento celular y metabolismo intermediario

DIABETES MELLITUS

CONCEPTO

- **Desorden metabólico** de etiología múltiple
- **Hiperglucemia persistente + Alteraciones en el metabolismo de los HC, grasas y proteínas**
- **El páncreas no produce insulina o el organismo no utiliza ésta de forma adecuada.**

EPIDEMIOLOGÍA

- **Enfermedad crónica que afecta a un gran número de personas (afección endocrina más frecuente)**
- Problema personal y de salud pública de enormes proporciones, ya que provoca enfermedades que comprometen múltiples sistemas orgánicos del cuerpo.
- **De cada 100 personas, entre 6 y 10 tienen diabetes.**

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

DM tipo 1 (DM1) (5-8%)

DM tipo 2 (DM2) (90%)

DM gestacional

Otros tipos de diabetes

} (< 5%)

DIABETES TIPO 1

Características

- No se produce insulina. Debe ser administrada diariamente
- Comienzo más o menos abrupto de los síntomas y signos.
- Aparece a temprana edad.
- Incidencia máxima en personas de Norte de Europa y Cerdeña
- La susceptibilidad al parecer comprende un vínculo genético multifactorial, pero solo el 10-15% de los pacientes tienen antecedentes familiares positivos.

Posibles causas

- **Autoinmunitaria** (más frecuente): Desarrollo de anticuerpos contra las células β , que causa su destrucción (en personas genéticamente susceptibles + exposición a algún factor ambiental)

Riesgo

- **Bajo.** 12/100.000/año en hijos y hermanos de diabéticos tipo 1. **No existe** prevención.

DIABETES TIPO 2

Características → Pandemia siglo XXI

- Suele aparecer a la edad adulta y es de comienzo lento.
- Hay insulina



- **La resistencia a la insulina** altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a insulina y su capacidad para suprimir la producción hepática de glucosa (Gluconeogénesis) →→ **Hiperglucemia.**
- **Trastornos en la secreción de insulina:** **Inicialmente hiperinsulinemia** para mantener una tolerancia normal a la glucosa. **Finalmente**, el defecto de la secreción de insulina avanza a un estado de secreción **de insulina visiblemente inadecuada (50-80 %).**

Causas

- No se han identificado los genes principales que predisponen a este trastorno, pero está claro que se trata de una enfermedad **poligénica y multifactorial**.

Riesgo

- **Alto** (8/1000/año en personas con:
 - ✓ **Historial familiar de diabetes**
 - ✓ **Factores de riesgo cardiovasculares** (Sobrepeso, sedentarismo, colesterol elevado e HTA) + **Edad**

Prevalencia de la DM tipo 2

- Aumenta alarmantemente a nivel mundial a medida que aumenta la edad, obesidad y sedentarismo.
- Con la edad disminuye la función de las células β . Alcanza al 10-15% > 65 años y el 20% > 80 años.

- **Una de las principales causas de muerte en los países desarrollados, la 3ª causa entre las mujeres y la 7ª entre los hombres.**

- ✓ Infarto →→ **DM2**

- ✓ Insuficiencia renal →→ **DM1**

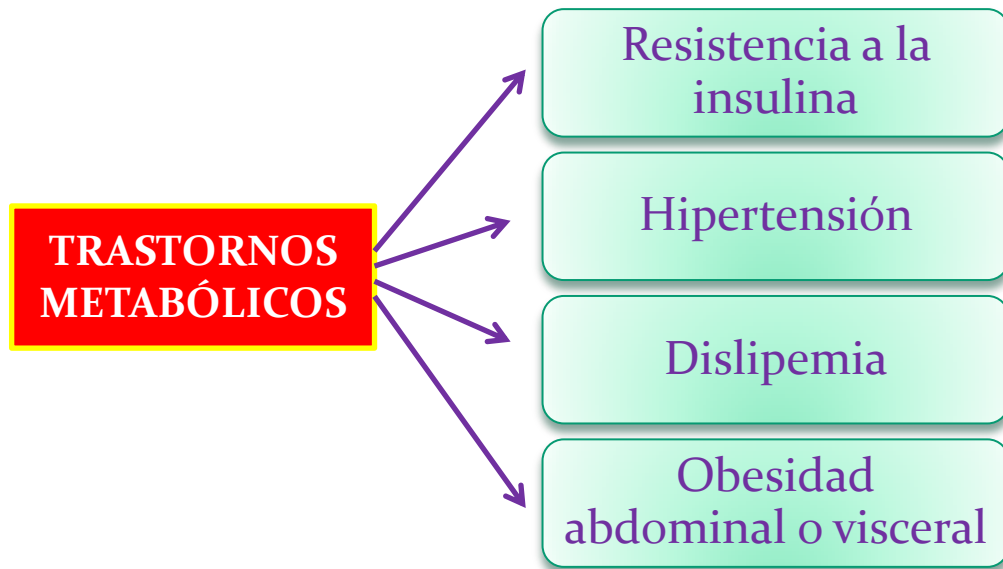
- **Índice de mortalidad** respecto a la población general:

- ✓ 4-7 veces mayor en → → **DM1**

- ✓ 2-3 veces en → → **DM2**

Síndrome X o síndrome metabólico

- Conjunción de varios factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer una **enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o diabetes mellitus:**



- **Perímetro de cintura: 102 /88 cm cintura, hombre/mujer**

DIABETES GESTACIONAL

- **Afecta 3-5% de las mujeres.** Requerirán insulina (no puede usarse otro tipo de antidiabéticos) **y por lo general desaparece con el parto.**
- Entre la semana 28 y 32 normalmente se incrementan las hormonas antagonistas de insulina y la resistencia a la insulina.

Riesgo

- Partos en **mujeres > 30 años** y las que ha tenido con anterioridad **bebés de ≥ 4 kg.**

OTROS TIPOS DE DIABETES MELLITUS

Mody*: Se denomina de este modo a la diabetes de la edad adulta que aparece en pacientes jóvenes. **La presenta el 1% de los diabéticos.** Se trata de una entidad hereditaria y no insulín-dependiente, al menos durante los primeros años.

Secundarias a enfermedades como pancreatitis, feocromocitoma, síndrome de Cushing, acromegalia **o a la administración de fármacos** que inhiban la secreción de insulina o su acción (inmunosupresores, glucocorticoides..). **Representa < 5% casos diagnosticados.**

* Maturity Onset Diabetes of the Young

SÍNTOMAS (DM tipo 1)

POLIFAGIA

POLIURIA

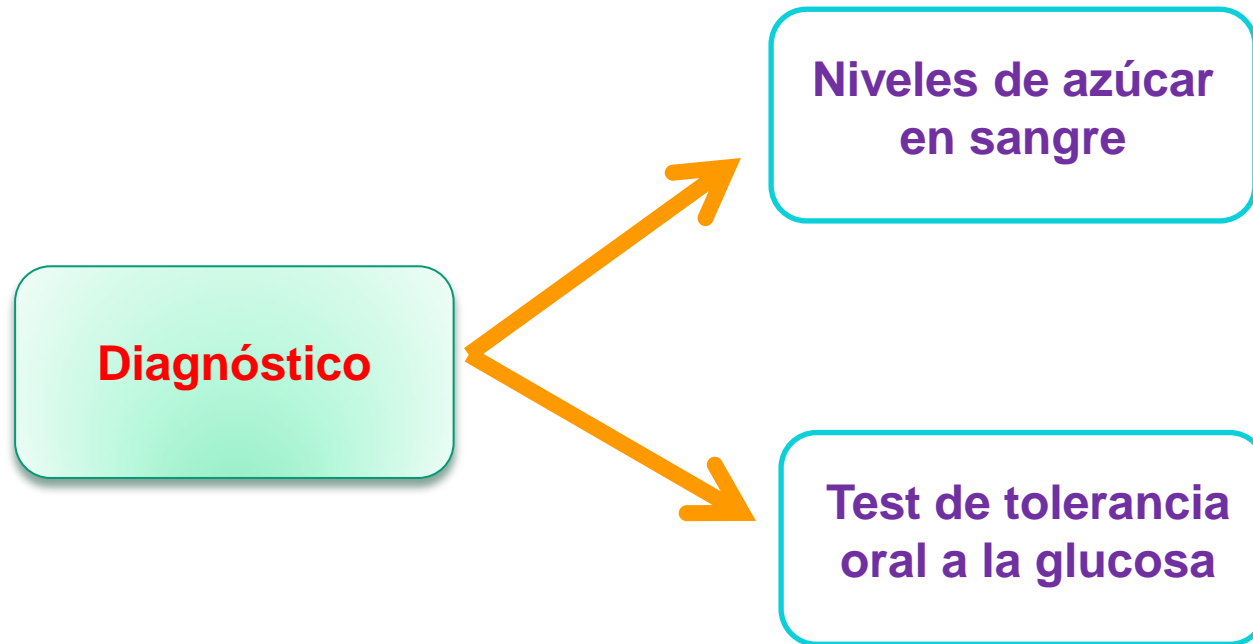
POLIDIPSIA

PERDIDA DE PESO

FATIGA

DIAGNOSTICO

- Glucemia →→ 70-110 mg/dl.



	Normal	GBA	IG	DM
Glucosa al azar	< 110			> 200
Glucosa basal	< 110	110-125		≥ 126
2 h tras SOG (75g)	< 140		144-199	≥ 200

CONTROL ANALÍTICO

- La **glucosa plasmática no es idónea para evaluar los niveles de glucemia a largo plazo** y conocer si el control metabólico es el adecuado.
- La **Hb glicosilada** es el parámetro de elección para el seguimiento del control de la glucemia a largo plazo.
- La **hemoglobina** normal del adulto está compuesta por diferentes fracciones controladas genéticamente. La **principal fracción es la HbA** (90%).

- La **HbA** reacciona con la glucosa y otros glúcidos → Compuestos glicosilados, (hemoglobina glicosilada o **HbA₁**).
- La fracción más importante relacionada con el control de la diabetes es la **HbA_{1c}** (hemoglobina ligada a glucosa).
- La **HbA_{1c}** es un compuesto irreversible y por tanto estable durante toda la vida de la hemoglobina →→ **El nivel de HbA_{1c} en sangre es un índice retrospectivo de la concentración media de glucosa en los últimos 2-3 meses** (vida media del hematíe: 120 días).

- Los resultados se expresan como porcentaje de HbA_{1c} sobre la hemoglobina total.

- **Valor de referencia de HbA_{1c} = 3,4 - 5,8 %**

- **Controles** → →

Buenos < 6,5%
Aceptables = 6,5-7,5%
Malos >7,5%

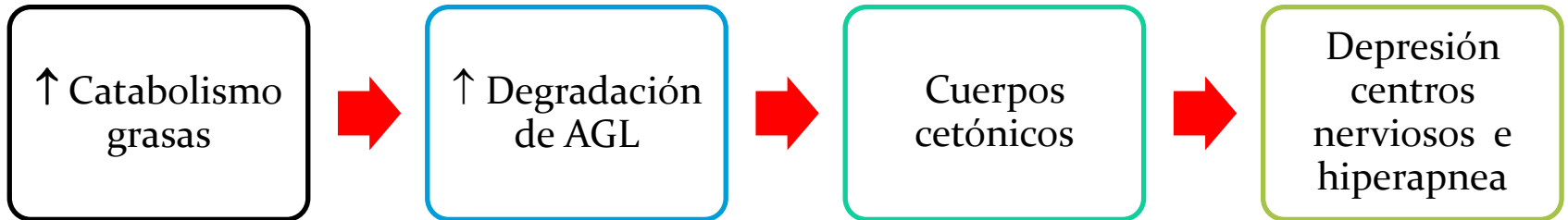
COMPLICACIONES

Agudas → → Secundario a la hiperglucemia (p.ej. **cetoacidosis diabética** y **el coma hiperosmolar**).

- **Coma hiperosmolar no cetósico o coma diabético** (precedido generalmente de cefalea, vómitos y dolor abdominal). Se da **principalmente en adultos**.



- **Cetosis diabética: urgencia médica** que puede llegar a necesitar hospitalización. Sin tratamiento inmediato causa **coma cetósico y muerte**. Se da **principalmente en niños**.



Cuerpos cetónicos:

Acetoacetato

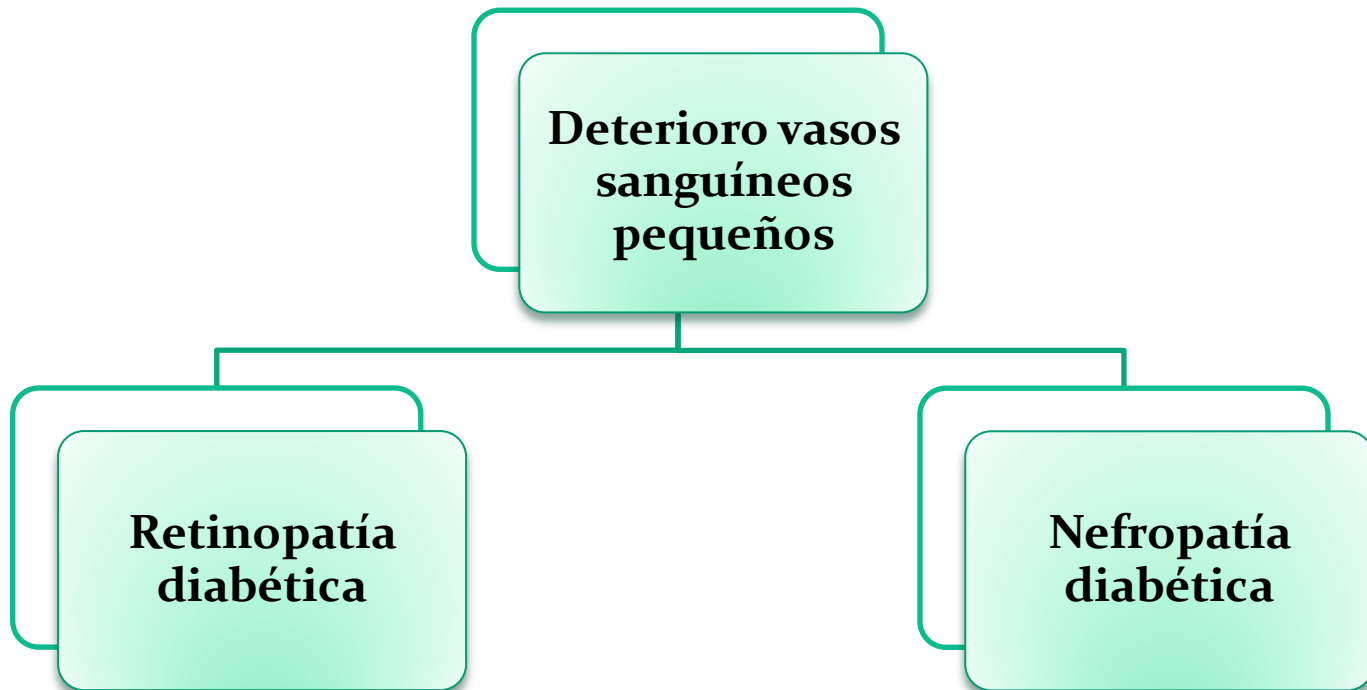
β-hidroxibutirato

Acetona

Crónicas

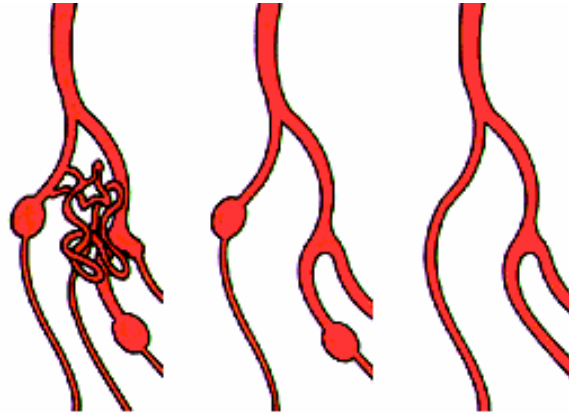
- **Principales complicaciones:** Son el resultado de los **desequilibrios metabólicos crónicos**.
- Estos trastornos metabólicos (hiperglucemia crónica) predisponen al desarrollo de **complicaciones vasculares** o complicaciones **metadiabéticas**.

MICROVASCULARES O MICROANGIOPATIAS

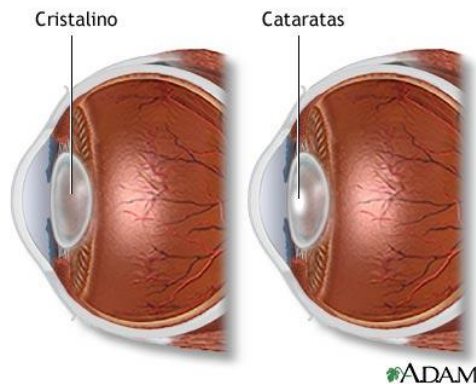


- ✓ *Nefropatías*: principal causa de morbimortalidad, pueden comprender desde microalbuminuria hasta insuficiencia renal crónica. **1ª causa de diálisis.**

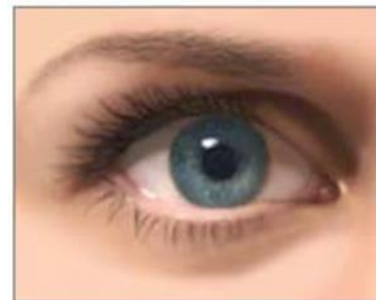
- ✓ **Retinopatías:** Por formación de microaneurismas en los capilares de la retina. **1ª causa de ceguera en adultos.**



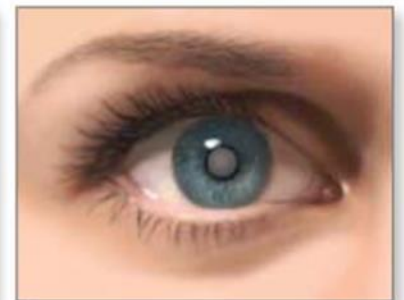
- ✓ **Cataratas:** Pérdida de la transparencia del cristalino



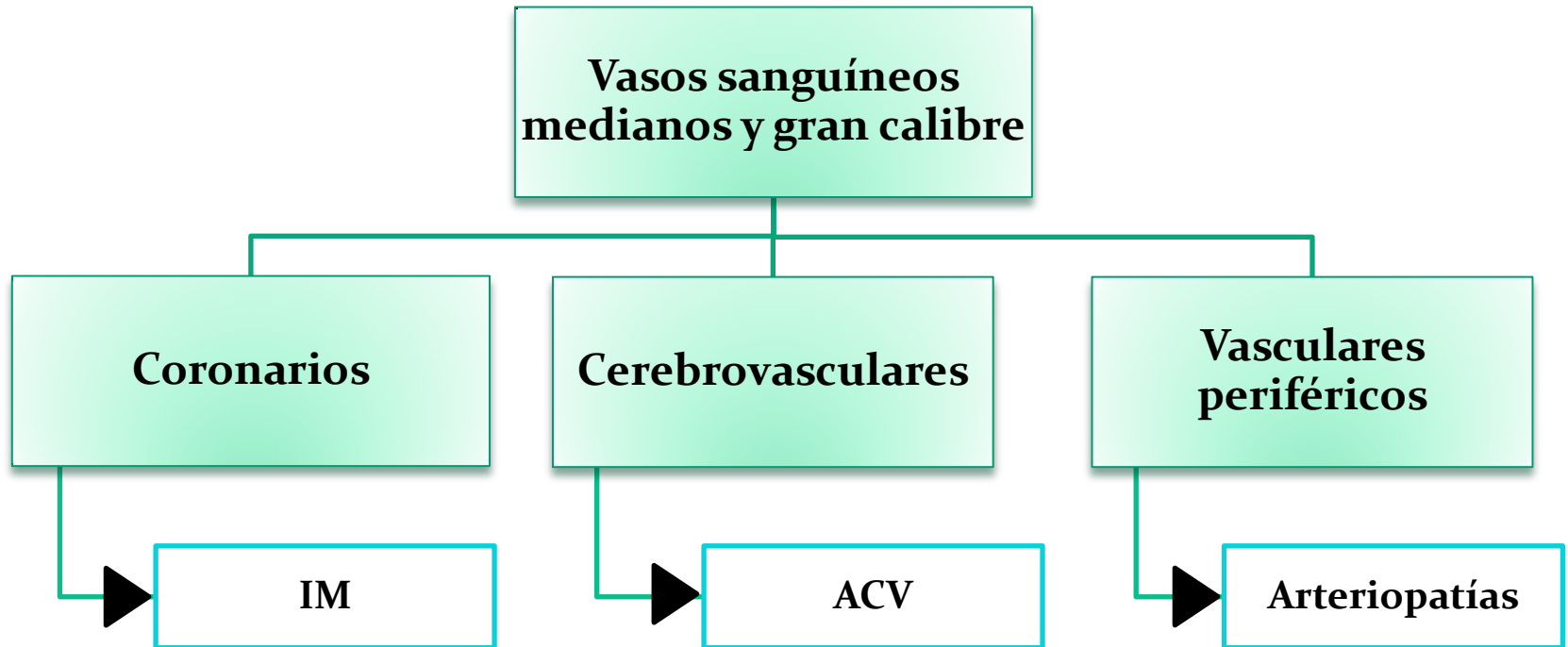
Cristalino claro y normal



Cristalino nublado a causa de una catarata



MACROVASCULARES O MACROANGIOPATIAS



DM es un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad arterial (la acelera) y es aditivo a otros factores de riesgo (obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, tabaco).

• *DM2* → → *Complicaciones macroangiopáticas,*
no exentas de padecer complicaciones microvasculares.

• *DM1* → → *Complicaciones microangiopáticas,*
pero a lo largo de la evolución de la enfermedad
también pueden padecer graves complicaciones
macrovasculares.



✓ Otras complicaciones:

- *Neuropatías* (motores, sensoriales y autónomos) → → Originando daños en los tejidos nerviosos periféricos (impotencia sexual, calambres, insensibilidad). **1ª causa de impotencia.**
- Predisposición de los pacientes a las *infecciones*.

- Problemas de **cicatrización** → → *Pie del diabético* (isquemia + infección + neuropatía que originan necrosis tisular y desarrollo de úlceras y gangrenas). **Primera causa de amputaciones no traumáticas.**



- **Dientes** → → 1ª causa de enfermedad periodontal y pérdida de dientes.

En sentido patológico el principal efecto de la diabetes es la *aceleración del proceso de envejecimiento, que afecta a la mayoría de los órganos, pero en especial a los vasos y tejido conectivo.*

Pero es importante dejar claro que *afortunadamente....* si el control de la diabetes es óptimo, todas estas graves complicaciones no tienen porqué llegar a producirse.

TRATAMIENTO

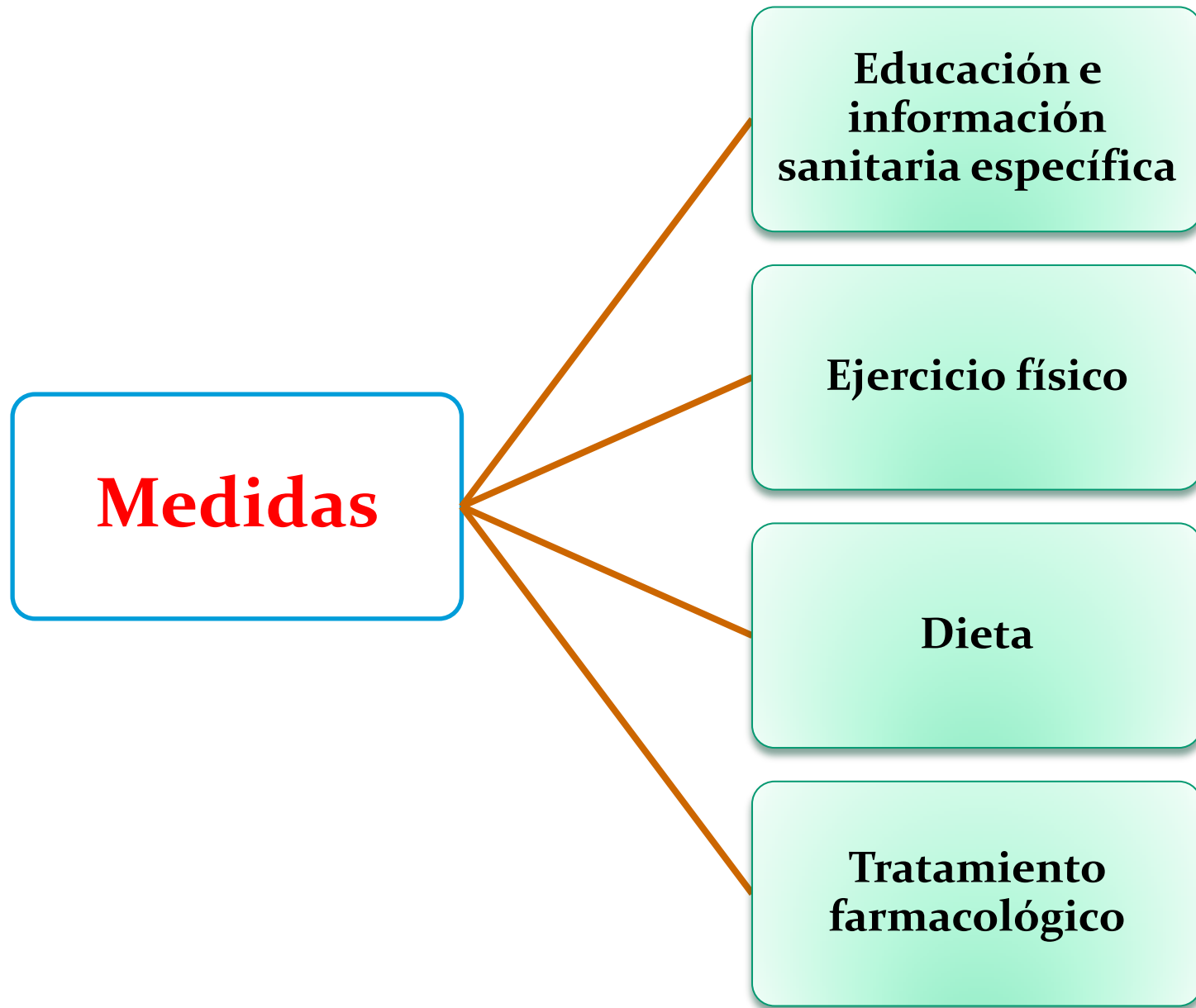
Objetivos

```
graph LR; A[Objetivos] --- B[Mejorar utilización glucosa y otros nutrientes]; A --- C[Normalizar niveles glucemia]; A --- D[Prevenir complicaciones];
```

Mejorar utilización glucosa y otros nutrientes

Normalizar niveles glucemia

Prevenir complicaciones



EDUCACIÓN E INFORMACIÓN SANITARIA ESPECÍFICA

- La inicia el **endocrinólogo** que controlará al paciente.
- La **farmacia**: papel de gran utilidad, **reforzando y complementando la información del médico**, y colaborando, en los casos que proceda, en la **determinación** periódica de la **glucemia y de otros parámetros bioquímicos**.

- Aspectos en los que el farmacéutico puede y debe colaborar:

Explicar origen, tratamiento y evolución de la *enfermedad*.

Información dietética específica.

Estilo de vida relacionados con la enfermedad

Técnicas de administración de la insulina *e información sobre el uso de otros agentes antidiabéticos*.

Motivar al paciente en su autocontrol (dieta, nivel de glucemia, etc.).

EJERCICIO FÍSICO

- Beneficios

Reduce factores de riesgo cardiovascular (COL, TG, HTA)

Mejora rendimiento físico, calidad de vida y bienestar.

Aumenta la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina (y por consiguiente sus requerimientos), reduciendo la glucemia tanto basal como postprandial.

Ayuda a reducir o normalizar el peso. Contraindicado en pacientes con mal control metabólico (glucemia > 300 mg/dl) o con cetonuria.

- **Ejercicio aeróbico regular y moderado**

No ejercicios desacostumbrados y violentos pues pueden provocar hipoglucemia

Paseo de 30-45 min/día.

Precedido siempre de ingesta de alimentos para prevenir la hipoglucemia.

DIETA

- **Absolutamente indispensable** y ajustada a las necesidades vitales de cada diabético.
- **Objetivo** → → **Peso idóneo, con un estado nutricional adecuado, que facilite el control de la glucemia, que evite la alteración del metabolismo lipídico y prevenga la aparición de complicaciones crónicas.**
-
- **Restricción de los HC de absorción rápida, distribución regular de los HC en las diferentes comidas y fraccionamientos de la dieta en 6 ingestas diarias.**
- En diabéticos con **sobrepeso** → → **Dieta hipocalórica.**
- En DM1, la **distribución de las comidas deberá ajustarse al tratamiento insulínico.**

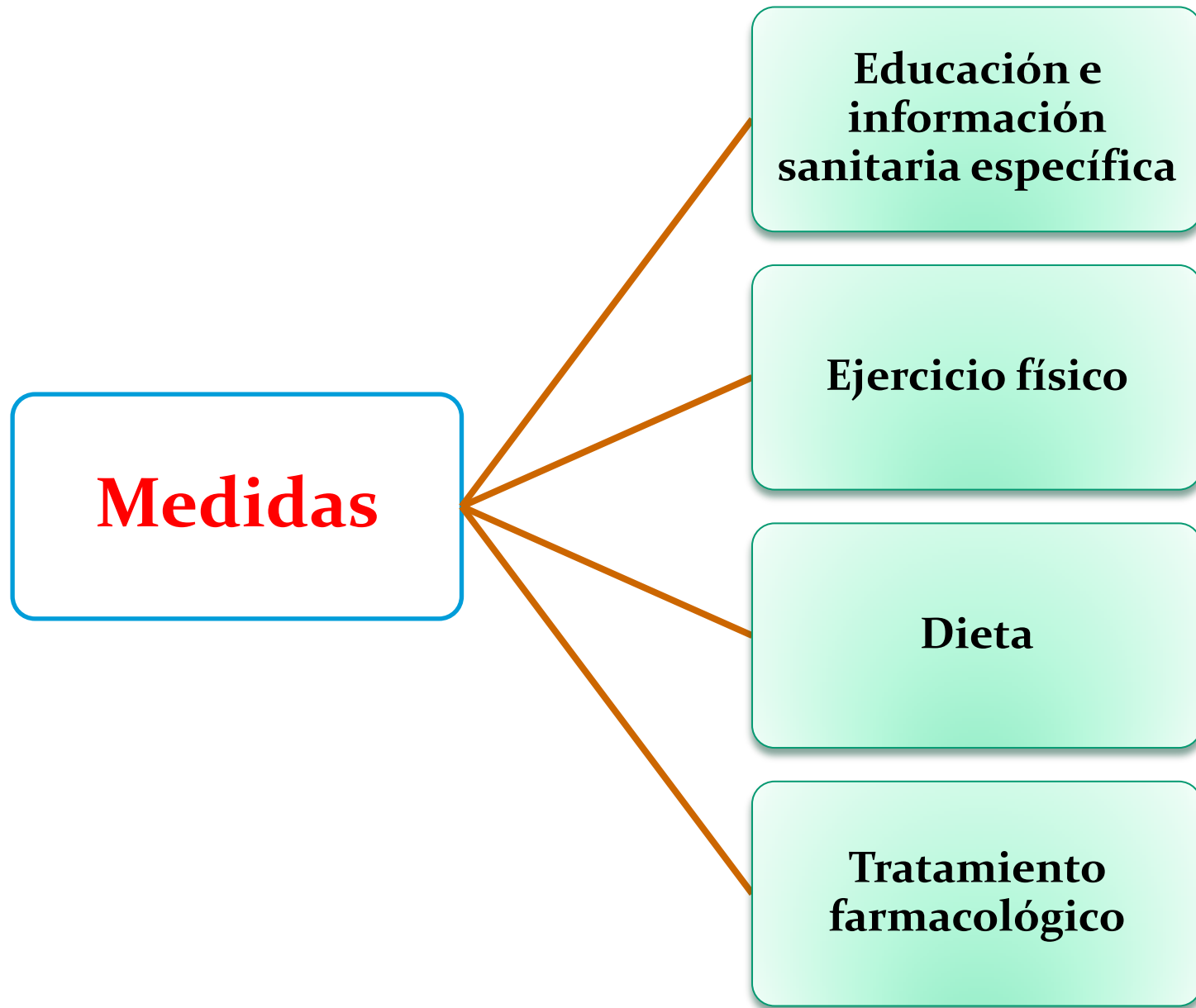
Proporción de nutrientes recomendada

- **Glúcidos (55%).** Básicamente de absorción lenta (polisacáridos del pan, legumbres, pastas, arroz). Los de absorción rápida (mono y disacáridos, como sacarosa y glucosa): máximo 15% del valor calórico total.
- **Grasas (30%).** Se recomienda 80% monoinsaturadas (ácido oleico), 10% poliinsaturadas (ácidos grasos Ω -3 presentes en pescados azules) y 10% saturadas.
- **Proteínas (15%).** Basta la ingestión de 0,8 g/kg/día, aunque esta cantidad debe ser inferior en pacientes con nefropatía.

- **Fibra (30-40 g/día).** Preferible fibra soluble (pectinas, gomas y mucílagos) que forma un gel que retrasa la absorción de los carbohidratos y colesterol
→ → Mejora la tolerancia a la glucosa y en ocasiones reduce las necesidades de insulina.

Legumbres, verduras, frutas sin pelar, y todos aquellos alimentos ricos en fibra.

- **Salas minerales.** Máximo 2,4 g/día/ Na^+ (1 cucharadita de sal) sobre todo en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca o HTA.



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Insulino-terapia

Insulina

- Fármacos insulino-secretorios

Sulfonilureas

Meglitinidas

- Fármacos insulino-sensibilizadores

Biguanidas

Glitazonas

- Reguladores de las incretinas

- Reductores de la absorción de glucosa

Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales

Fibra vegetal

INSULINO -TERAPIA

INSULINA

- **Insustituible en los pacientes DM1** y administrada generalmente por **vía s.c .**
- **Dosis ajustada de manera individual:**
 - ✓ Intensidad hiperglucemia, títulos de anticuerpos antiinsulina, tipo de actividad laboral, ejercicio realizado, etc.
 - ✓ Tipo de preparado insulínico
 - ✓ Cambios en el n° y propiedades de los receptores insulínicos modifican la intensidad y curso temporal de la respuesta a la insulina → → *Acidosis, exceso de glucocorticoides, obesidad y comida muy grasa reducen el n° o la capacidad de fijación de los receptores insulínicos.*

FUENTES DE OBTENCIÓN

Insulina monocomponente humana biosintética

- Ingeniería genética

Insulina monocomponente humana semisintética

- Sustitución enzimática de la alanina terminal de la insulina porcina por la treonina

Insulina monocomponente o de componente único

- Purificación de insulina de cerdo mediante cromatografía

CARACTERÍSTICAS DE LAS INSULINAS

Comienzo

- Tiempo en que la insulina alcanza el torrente sanguíneo y comienza a hacer su trabajo

Tiempo pico

- Tiempo durante el cual la insulina se encuentra en su rendimiento máximo

Duración

- Tiempo durante el cual la insulina permanece realizando su función

MÉTODOS PARA PROLONGAR LA ACCIÓN DE LAS INSULINAS

- La insulina se destruye rápidamente ($v_{1/2} < 9$ min). Se recurre a preparados inyectables por vía s.c que liberan lentamente la insulina desde el punto de inyección.

Unión a otras proteínas

- Protamina

Cristalización controlada

- Adicionando Zn y manipulando el pH de cristalización puede conseguirse que la insulina precipite controlando el tamaño de los cristales

Análogos de acción lenta

- Mediante técnicas de sustitución de determinados aminoácidos o por unión a un ácido graso

TIPOS DE INSULINAS

Insulinas de acción ultracorta

Insulinas de acción rápida

Insulinas de acción intermedia

Insulinas de acción prolongada

Insulinas bifásicas (mezclas)

INSULINOTERAPIA

COMPARACION DE LOS DISTINTOS TIPOS DE INSULINA

<i>TIPO DE INSULINA</i>	<i>INICIO</i>	<i>EFECTO MÁXIMO</i>	<i>DURACIÓN MÁXIMA</i>
ACCIÓN ULTRACORTA			
LISPRO	5 - 15 min	30 - 90 min	2 - 4 h
ASPART	10 - 20 min	1 - 3 h	3 - 5 h
GLULISINA	5 - 15 min	1 - 2 h	2 - 5 h
ACCIÓN CORTA			
REGULAR O SOLUBLE	30 - 60 min	2 - 4 h	6 - 8 h
ACCIÓN INTERMEDIA			
NPH	1 - 2 h	4 - 10 h	12 - 20 h
NPL	2 - 3 h	4 - 10 h	14 - 20 h
ACCIÓN PROLONGADA			
DETEMIR	1 - 2 h	Sin Pico	18 - 24 h
GLARGINA	1 - 2 h	Sin pico	20 - 24 h

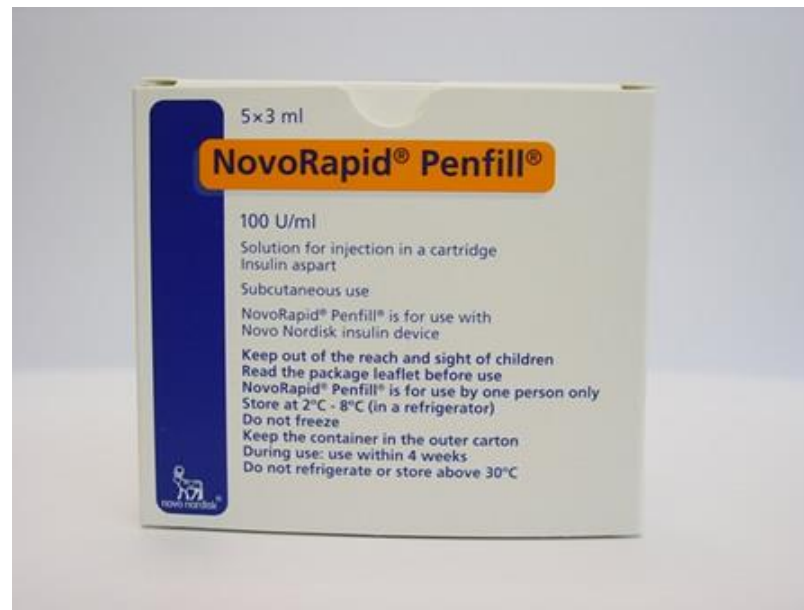
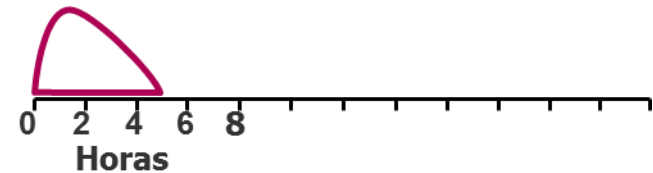
Insulinas de acción ultracorta

- Análogos de la insulina humana. **Acción casi inmediata** (10-20 min) y duración más corta (2-5 h). Se administran **inmediatamente antes de las comidas**.

✓ Insulina Lispro (28 y 29)-B. *Humalog*®

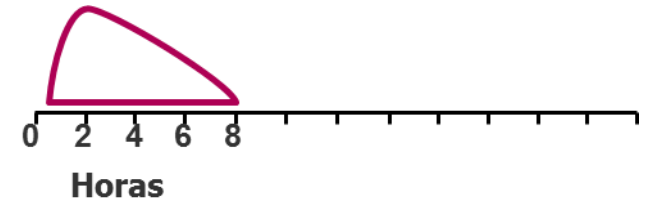
✓ Insulina Aspart (28)-B. *Novorapid*®

✓ Insulina Glulisina Sustitución asparragina/lisina (3)-A y lisina/a.glutámico (29)-B.



Insulinas de acción corta

- Insulina regular o soluble, con pH neutro: Rápida (30-60 min) y corta duración (6-8 h). Pico máximo 2-3 horas. Se inyectan 15-30 min antes de las comidas. Única que es transparente en solución y que se puede administrar por vía i.v. Uso: emergencias diabéticas.



Insulinas de acción intermedia

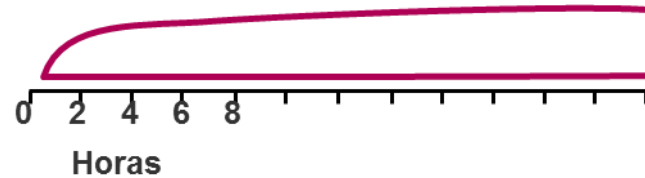
- Insulina NPH (Isofánica)*. *Humulina*®: Neutra asociada a cristales de protamina y Zn, que enlentecen su absorción. Comienzo: 1-2 h. Duración: 12-20 h.
- Insulina Lispro Protamina (NPL). *Humalog Basal*®: Es la Lispro cristalizada con SO₄ de protamina y Zn. Cristales, relativamente insolubles. Comienzo 2-3 h. Duración 18-22 h.



* Neutral Protamine Hagedorn

Insulinas de acción prolongada

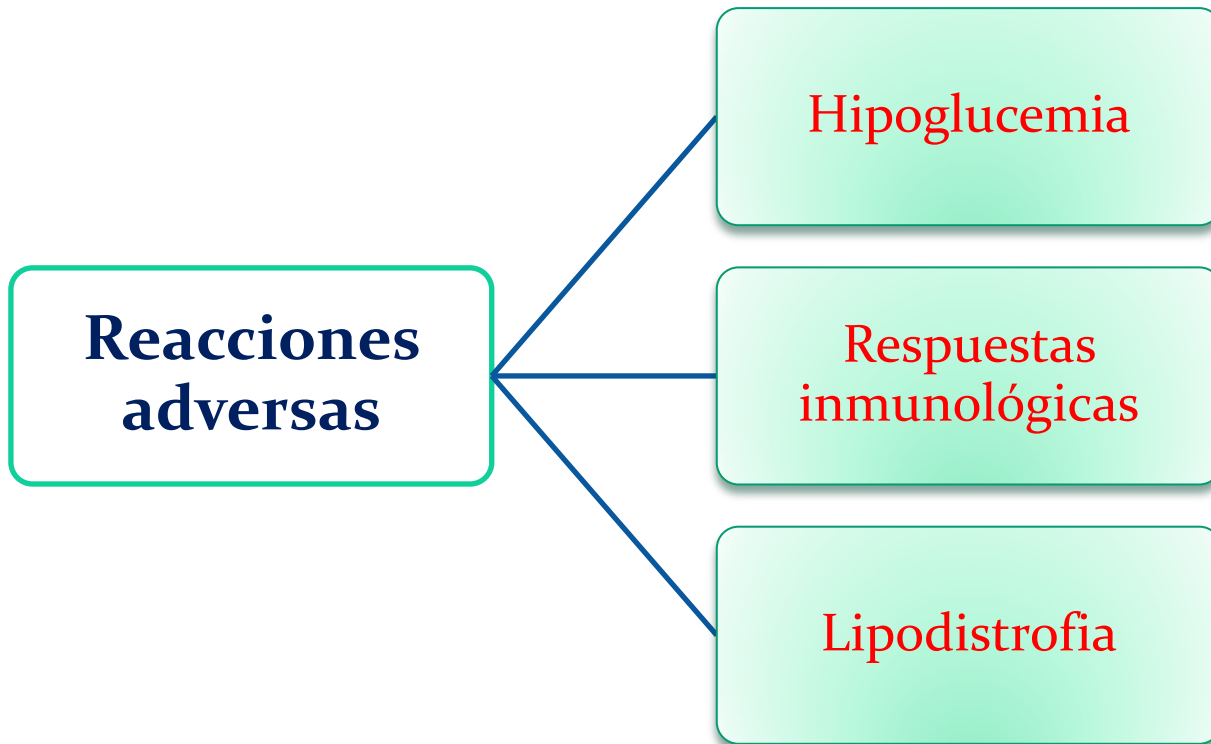
- Insulina Detemir. *Levemir*®: Análogo insulina humana sustituyendo la treonina (30)-B por un ácido graso (a. mirístico) que se une a la albúmina lo que prolonga su acción. Inicio 1-2 h y duración 18-24 h.
- Insulina Glargina. *Lantus*®: Sustitución de aspártico por glicina (21)-A e inclusión de 2 aminoácidos arginina (30)-B. Forma microprecipitados. Inicio 1-2 h y duración 18-24 h.



Insulinas bifásicas.

- Combinaciones de insulina de diferente velocidad: regular + NPH, (*Mixtard 30*®) o lispro + NPL (*Humalog Mix 25*®). Comienzo rápido y larga duración.





Hipoglucemia

- **La más importante y frecuente.** Por exceso relativo o absoluto de insulina.
- **Exceso relativo → → Cambios en los hábitos del paciente** que desequilibra la relación dosis de insulina/glucemia previamente establecida (**exceso de ejercicio, retraso en la comida o reducción calórica**).
- **Se evita educando al diabético → →** Necesidades y acciones de la insulina y conociendo los síntomas característicos de la hipoglucemia insulínica.

✓ Síntomas hipoglucemia



✓ **Tratamiento** → → Administración inmediata de **glucosa**, usando la vía más apropiada según la gravedad, y/o **glucagón i.m.**

Respuesta inmunológica

- Los preparados de insulina poseen capacidad antigénica que da origen a dos tipos de reacciones:
 - ✓ **Alérgica**, por contaminantes del preparado (proinsulina, glucagón, somatostatina, productos de degradación de la insulina, etc.).
 - ✓ **Resistencia**, por aparición de anticuerpos antiinsulina.
- Estas reacciones han disminuido considerablemente tras la aparición de las insulinas humanas semisintética y biosintética.

Lipohipertrofia o Lipoatrofia

- Proliferación de tejido adiposo o, con menor frecuencia, pérdida de este en el lugar de la inyección. Problema más estético que perjudicial.



INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Indispensable en DM1
- En DM2
 - ✓ Cuando restricciones dietéticas o los HO han fallado
 - ✓ En casos de **cirugía**, fiebre, **infecciones**, disfunción hepática o renal grave, y **otras alteraciones metabólicas**
 - ✓ Embarazo

- **Objetivo final** → → Buen control de la diabetes de forma que el paciente:
 - ✓ Se encuentre con **energía, bienestar, fuerza y peso normal**.
 - ✓ No presente **hipoglucemia**.
 - ✓ **No tenga glucosúria** o que sea mínima después de las comidas.
 - ✓ Y que sus **niveles de glucemia en ayunas y después de las comidas sean los apropiados**.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Insulino-terapia**

Insulina

- **Fármacos insulino-secretores**

Sulfonilureas

Meglitinidas

- **Fármacos insulino-sensibilizadores**

Biguanidas

Glitazonas

- **Reguladores de las incretinas**

- **Reductores de la absorción de glucosa**

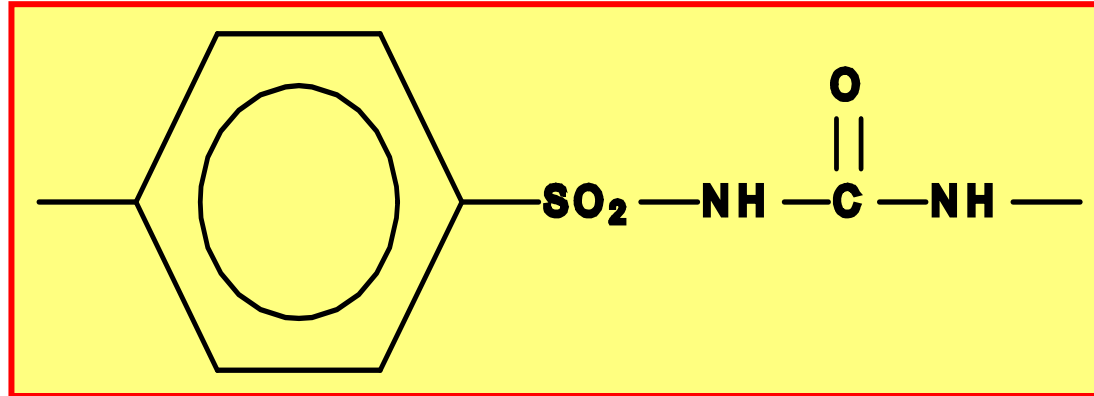
Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales

Fibra vegetal

SULFONILUREAS

INTRODUCCIÓN

- Derivados de las sulfamidas → → Estructura sulfonilurea → → Grupo esencial de la actividad hipoglucemiante.
- Sustituciones en el anillo bencénico y en el grupo urea → → Compuestos que solo difieren en su potencia y vía metabólica principal de biotransformación.



FÁRMACO	ELIMINACIÓN	DURACION ACCIÓN (h)	GENERACIÓN
Clorpropamida (Diabinese®)	Hepática y renal	24 – 72	1 ^a
Glibenclamida (Euglucon®)	Hepática	12 – 16	2 ^a
Gliclazida (Diamicron®)	Hepática	12 – 18	2 ^a
Glipizida (Minodiab®)	Hepática	6 – 10	2 ^a
Glimepirida (Amaryl®)	Hepática y renal	24	3 ^a

- **A más potencia** → → **Acción más prolongada** y menos veces hay que administrarla, pero si se produce un episodio hipoglucémico este será más prolongado.
- A veces, es **preferible** recurrir a **sulfonilureas de acción corta** (ancianos).

MECANISMO DE ACCIÓN

- **A corto plazo** →→→ Estimulan la secreción de la insulina preformada por bloqueo de los canales de salida de K^+ -ATP-dependientes en las células β . Necesario células β funcionales/Inefectivos en pacientes DM1.
- **A largo plazo:** →→→ Aumentan la respuesta metabólica a la insulina circulante, posiblemente por:

- Inducir formación de nuevos receptores celulares de insulina
- O por aumentar la sensibilidad de los existentes

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

- **Reducción glucemia** proporcional a la potencia y C_p del fármaco.
- A largo plazo su eficacia es más incierta → → Desensibilización de las células pancreáticas. Dependerá en gran parte del rigor con que se seleccionen los pacientes.

Diabetes moderada y reciente

Qué responde a las restricciones dietéticas

- De lo contrario → → Aparición de fracasos primarios (enfermos no controlados desde el principio) o secundarios (dejan de responder a los pocos meses).

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

- Rápida absorción GI.
- Distinta potencia y duración de acción → → Según estructura química
- Alta fijación a proteínas (92-99%).
- Su $V_{1/2}$ entre 4h (gliquidona) y 24-72h (clorpromamida).
- Ojo Insuficientes renales y hepáticos → → La acción hipoglucemiante se prolonga e incrementa notablemente.
- Pasan la barrera placentaria y alcanzan la leche materna.

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

- DM2 → → En **monoterapia o combinados** con insulina u otros antidiabéticos orales.
- Siempre acompañado de **dieta y ejercicio**. La mayoría de los pacientes son obesos y la obesidad contribuye a la resistencia a la insulina,
- **Embarazo, intervenciones quirúrgicas**, situaciones de mucho stress, traumatismos, estados febriles → → **Insulina**.
- La **gliclazida** tiene efectos antitrombóticos → → **Útil en las microangiopatías diabéticas**.

REACCIONES ADVERSAS

- **Hipoglucemia** → → La más frecuente. Intensa e incluso mortal, y mantenida incluso siendo tratada con glucosa. Restringir o evitar uso en ancianos y en enfermos hepáticos y renales. Ojo → → Interacciones que incrementen la actividad de estos fármacos.
- **Molestias GI ligeras y reacciones de hipersensibilidad** localizadas o generalizadas en la piel (prurito, dermatitis, eritema, fotosensibilidad) y médula ósea (anemia hemolítica, leucopenia, trombopenia, agranulocitosis).
- La clorpropamida tiene propiedades antidiuréticas e inhibidoras de la aldehidodeshidrogenasa → → **Reacciones tipo disulfirán en presencia de alcohol.**

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Aumento efecto hipoglucemiante

Desplazamiento unión a proteínas: AO, hidantoínas, salicilatos y otros AINEs, y ciertas sulfamidas → → Elevación pasajera niveles sulfonilurea libre. Escasa repercusión clínica.

Inhibición de su biotransformación: Dicumarol, cloramfenicol y pirazolonas

Inhibición de su secreción renal: Salicilatos, probenecid y pirazolonas

Disminución del efecto hipoglucemiante

Inducción enzimática: Rifampicina, fenobarbital y alcohol (grandes cantidades de forma crónica).

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

- **Disminución del efecto hipoglucemiante**

Tiazidas, furosemida y diazóxido (↓ liberación de insulina).

Corticosteroides y anticonceptivos (↑ gluconeogénesis).

- **Potenciación del efecto hipoglucemiante**

Salicilatos (↑ secreción de insulina y favorecen la glucólisis).

β-bloqueantes (↓ gluconeogénesis y glucogenólisis, y suprimen la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia).

Ingestión aguda de alcohol (↓ gluconeogénesis).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Insulino-terapia**

Insulina

- **Fármacos insulino-secretoreos**

Sulfonilureas

Meglitinidas

- **Fármacos insulino-sensibilizadores**

Biguanidas

Glitazonas

- **Reguladores de las incretinas**

- **Reductores de la absorción de glucosa**

Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales

Fibra vegetal

MEGLITINIDAS

- **Secretagogos rápidos** (derivados de la porción no sulfonilurea de la glibenclamida), pero de efecto y eficacia similar.
- **Repaglinida: Novonorm ® y nateglinida: Starlix ®**
- **Comienzo rápido (30 min) y corta duración (1-2h)** circunscrito al período postprandial → → No produce liberación sostenida de insulina entre comidas.
- **Indicado en pacientes con tendencia a omitir comidas** (si se omite una comida la dosis debe omitirse también).
- Se toman **15 minutos antes de las comidas.**
- Facilita el horario de las ingestas. **Ideal en DM2 con hiperglucemias posprandiales intensas.**

- **Su corta duración y menor potencia** → → **Menor riesgo de hipoglucemia** a diferencia de las sulfonilureas.
- Empleados **en monoterapia o asociados con metformina**.
- **Producen menos desensibilización de las células pancreáticas que las sulfonilureas**, probablemente debido a la corta acción de sus efectos.
- Pueden incrementar las transaminasas, por lo que deben realizarse **periódicamente pruebas hepáticas**.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Insulino-terapia**

Insulina

- **Fármacos insulino-secretorios**

Sulfonilureas

Meglitinidas

- **Fármacos insulino-sensibilizadores**

Biguanidas

Glitazonas

- **Reguladores de las incretinas**

- **Reductores de la absorción de glucosa**

Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales

Fibra vegetal

BIGUANIDAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

- **Metformina** (Dianben ®) → → Utilizada desde hace más de 40 años como agente hipoglucemiante en la DM2.

No produce hipoglucemia

Reduce la hiperglucemia basal y posprandial en un 25% en el 90% de los pacientes tratados.

Acciones extrapacréaticas, pero necesitan de la presencia de insulina



- El mecanismo íntimo de su acción está por definir, si bien se sabe que:

↑ Captación muscular de glucosa → → Incrementa la expresión del GLUT4 y su capacidad transportadora, y la síntesis de glucógeno.

↓ Producción hepática de glucosa → → ↓ gluconeogénesis y glucogenolisis.

↓ Absorción intestinal de glucosa, aa y otros compuestos, mejorando los niveles postprandiales de glucemia.

Efecto anorexígeno.

Sensibiliza los tejidos a la acción de la insulina, disminuyendo la insulino-resistencia en los diabéticos →→ El páncreas reacciona liberando menos insulina.

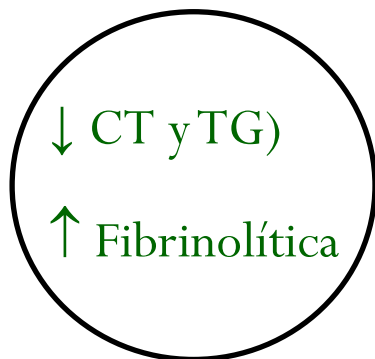
- Además, actúa sobre muchos de los factores ligados al síndrome metabólico X:

↓ **Ganancia de peso**

↓ **Hiperinsulinemia**

Mejora el perfil lipídico

- En los diabéticos DM2, consigue una **mayor protección frente a las complicaciones cardiovasculares crónicas** a largo plazo:



Único antidiabético que ha demostrado reducir la mortalidad total y la asociada a la diabetes.

REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES

Acidosis láctica

Molestias GI (anorexia, vómitos, náuseas, cólicos, diarreas)

Debilidad, pérdida de peso

Puede interferir la absorción de la vitamina B₁₂

- **Acidosis láctica** → → Por aumento del metabolismo anaerobio. Rara pero mortal, de comienzo brusco (hiperventilación, somnolencia, dolor abdominal y coma). Mayor incidencia en enfermos hepáticos, renales y cardíacos.
- No usar en procesos infecciosos y en situaciones que pueda haber acumulación de lactato (cetoacidosis diabética, insuficiencia pulmonar, alcoholismo, ayuno o dietas reductoras de peso, shock, etc.).
- Tratamiento → → Administración inmediata de CO_3HNa

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- En DM2, al mejorar la tolerancia a la glucosa, sola o asociada a una sulfonilurea o a meglitinidas, sobre todo **obesos** después del fracaso de la dieta, el ejercicio y las sulfonilureas.
- En DM1, asociado a la insulina cuando la respuesta a la insulina es inestable o presenta muestras de resistencia, si bien su empleo es controvertido.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Insulino-terapia

Insulina

- Fármacos insulino-secretadores

Sulfonilureas

Meglitinidas

- Fármacos insulino-sensibilizadores

Biguanidas

Glitazonas

- Reguladores de las incretinas

- Reductores de la absorción de glucosa

Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales

Fibra vegetal

GLITAZONAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

- **Pioglitazona** (Actos ®) →→→ Reduce la hiperglucemia basal y postprandial, y por tanto la insulino-resistencia (Reducen hasta un 30% los niveles de insulina endógena). Acción de comienzo lento. Máximo efecto a los 1-2 meses

Mejoran la utilización periférica de glucosa al promover una mayor captación de la misma en el musculo, básicamente, y en el tejido adiposo.

Disminuyen la síntesis hepática de glucosa (a dosis más altas).

- ↓ TG circulantes y ↑ HDL.

MECANISMO DE ACCIÓN

- A nivel molecular se unen selectivamente al receptor hormonal nuclear **PPAR γ** (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), **reguladores de la transcripción** (aumentan o inhiben, la expresión de ciertos genes), perteneciente a la superfamilia de los receptores esteroideos y tiroideos.
- El complejo activado se une a regiones específicas del DNA que promueven la expresión de determinados genes implicados en procesos como la transmisión de la señal de la insulina y el metabolismo de lípidos y glucosa.

INDICACIONES

- Asociados a metformina o sulfonilureas en DM2 con control glucémico insuficiente.
- Monoterapia → → Pacientes con sobrepeso que no toleren o esté contraindicado el tratamiento con metformina.
- Administrados largo tiempo reducen la pérdida de las células β -pancreáticas, al mejorar la función secretora de éstas.

CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS

- **En insuficientes hepáticos.** La troglitazona fue retirada por la FDA por graves problemas de hepatotoxicidad (3-2000).
- **Desaconsejado en enfermedad cardíaca → → Riesgo de insuficiencia cardíaca.** Retirada de la rosiglitazona (9-2010).
- **Aumento de peso** porque fomenta la captación de AGL en el tejido subcutáneo y porque favorece la retención de líquidos (Edema ligero).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Insulino-terapia**

Insulina

- **Fármacos insulino-secretores**

Sulfonilureas

Meglitinidas

- **Fármacos insulino-sensibilizadores**

Biguanidas

Glitazonas

- **Reguladores de las incretinas**

- **Reductores de la absorción de glucosa**

Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales

Fibra vegetal

REGULADORES DE LAS INCRETINAS

CONCEPTO

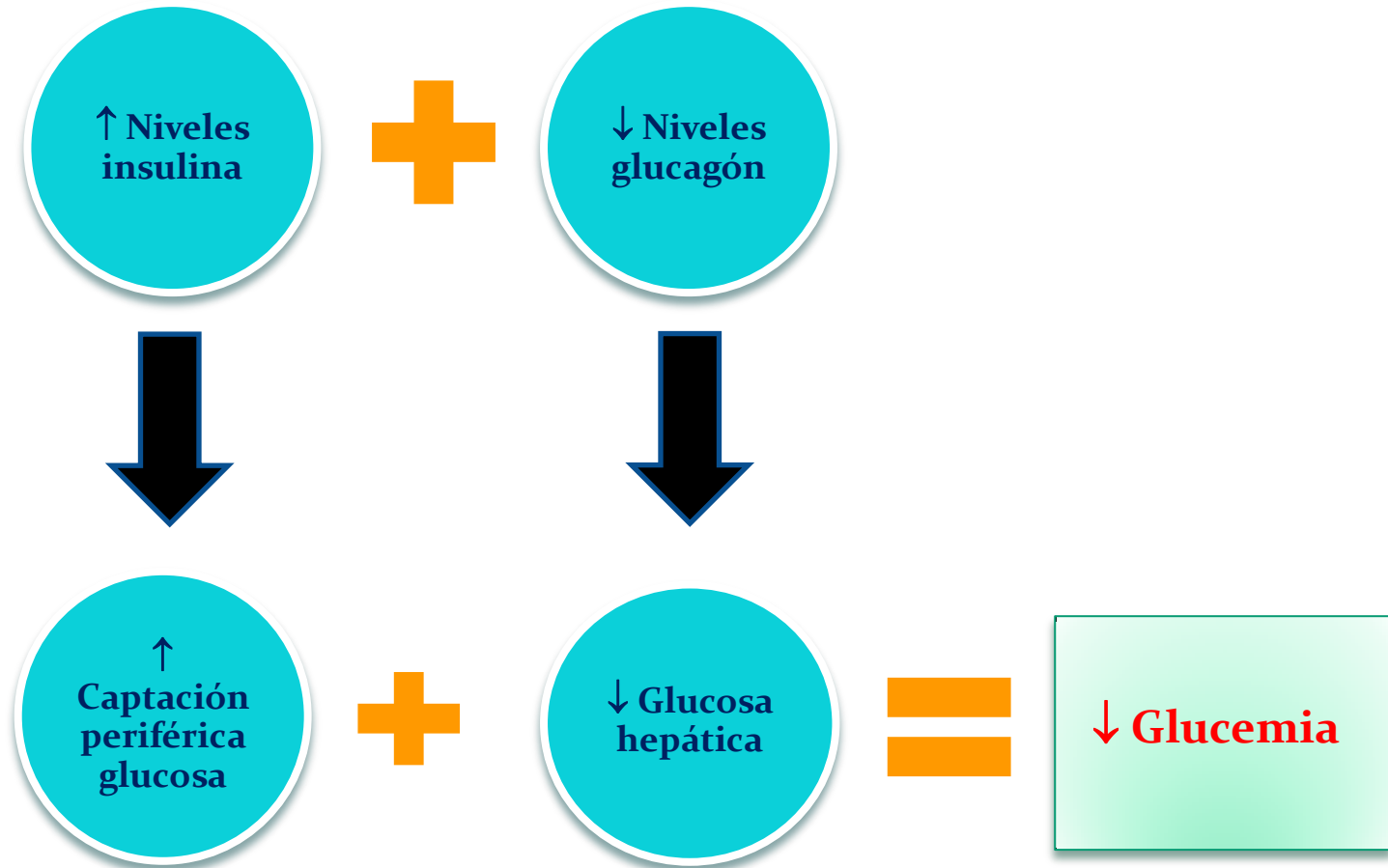
- **Incretinas:** Péptidos endógenos (hormonas) secretados por las células intestinales en respuesta a la ingestión de alimentos:

GLP-1 (péptido similar al glucagón)

GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa).

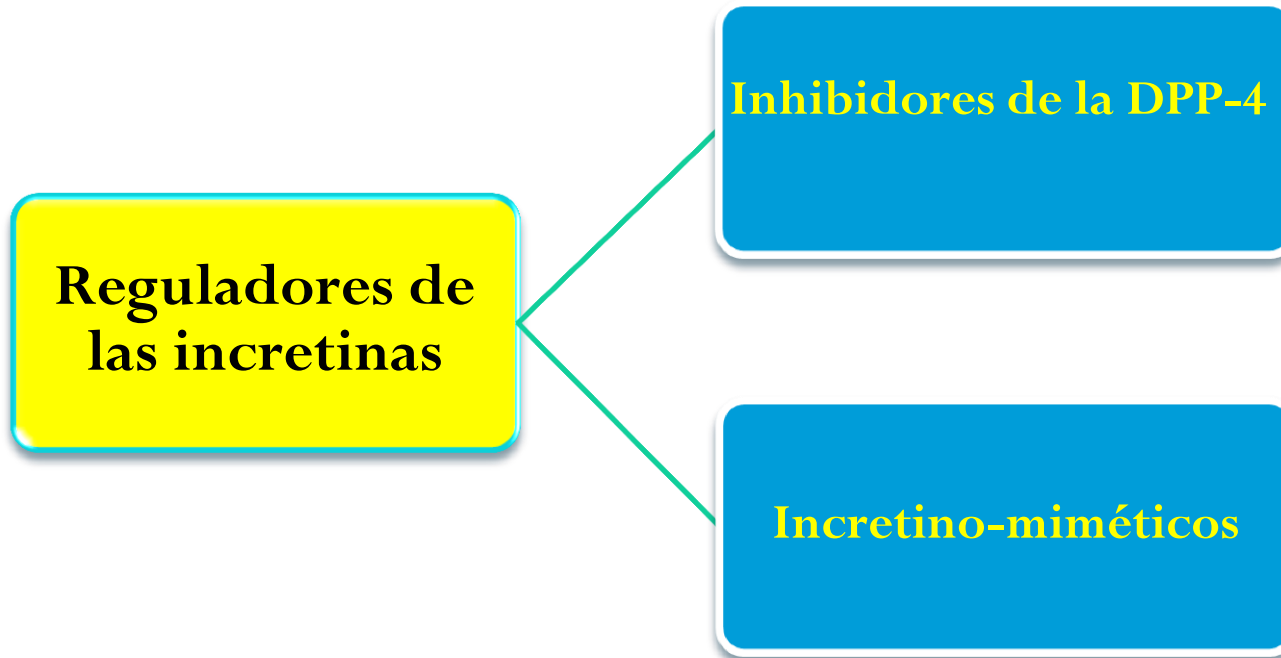
- Implicados en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa, induciendo la liberación de insulina y la inhibición de glucagón.

Efecto de las incretinas



Estos péptidos provocan el 50% de la secreción de insulina por el páncreas

- Desde el 2010 existen una nueva clase de fármacos dirigidos a aumentar el efecto de las incretinas:



DPP-4: dipeptidil péptidasa 4

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA DPP-4

- La actividad de estos péptidos está limitada fisiológicamente por el enzima **DPP-4**, que los hidroliza de forma muy rápida ($v_{1/2}$: 2-3 min.).
- Los inhibidores de la DPP-4 → → Disminuyen la actividad de esta enzima, aumentando las concentraciones de las incretinas naturales y por tanto sus efectos.
- Sitagliptina (Januvia ®) y vildagliptina (Galvus ®)

Efectos metabolicos

- ❖ **Estimulación captación de glucosa** dependiente de la liberación de insulina **y supresión de la producción de glucagón:**
 - → **Menor glucemia en ayunas y posprandial.**
- ❖ **Mejoran la sensibilidad de la insulina**
- ❖ **Enlentecen el vaciamiento gástrico** (reducen los niveles de azúcar en sangre después de comer).
- ❖ **Reducen el apetito** (sensación de saciedad)
- ❖ **A largo plazo mejoran la función y el número de las células β -pancreáticas.**

Indicaciones

- **DM2** en monoterapia o asociados a metformina, pioglitazona o sulfonilureas en pacientes mal controlados. Bajo riesgo de hipoglucemia.
- Asociaciones comercializadas: sitagliptina + metformina (Efficib ®) y vildagliptina + metformina (Eucreas ®).

Reacciones adversas

- **Sitagliptina**

- ✓ Náuseas, estreñimiento, cefaleas frecuentes y en general sin importancia.
- ✓ Reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria).

- **Vildagliptina**

- ✓ Cefalea, mareos, astenia, temblor.
- ✓ Notificaciones de casos de angioedema y raros de disfunción hepática.
- ✓ No utilizar en insuficientes hepáticos y en pacientes con valores previos de transaminasas > 3 veces el límite superior de la normalidad. Se aconseja controles función hepática antes del tratamiento y después cada 3 meses el primer año.

INCRETINO-MIMETICOS: EXENATIDA (BYETTA ®)

- **Péptido de origen animal** (presente en la saliva del Monstruo de Gila, un lagarto venenoso del sur de Estados Unidos y Norte de México), que **actúa mimetizando las acciones fisiológicas del GLP-1** pero con mayor resistencia a la DPP-4.
- Las **incretinas naturales** son hidrolizadas por el enzima DPP-4 en 1-3 minutos; pero la **exenatida**, con una importante homogeneidad estructural con el GLP-1, solapándose la secuencia de aminoácidos en un 53%, su semivida de eliminación es de **3 h**.
- La exenatida, controla muy bien la glucosa, ↓ apetito, ↓ peso, ↓TA y TG.

Indicaciones

- **DM2:** combinada con metformina y/o sulfonilureas en los pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado.
- Hay una disminución significativa del peso.
- Bajo riesgo de hipoglucemia.
- Se administra por vía s.c. 2 veces/día, 60 minutos antes del desayuno y cena.

Efectos adversos

- Náuseas, seguido de vómitos y cefaleas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Insulino-terapia

Insulina

- Fármacos insulino-secretadores

Sulfonilureas

Meglitinidas

- Fármacos insulino-sensibilizadores

Biguanidas

Glitazonas

- Reguladores de las incretinas

- Reductores de la absorción de glucosa

Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales

Fibra vegetal

REDUCTORES DE LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA

INHIBIDORES DE LAS α -GLUCOSIDASAS Y FIBRA VEGETAL

- ↓ La absorción intestinal de glucosa y son una medida coadyuvante en el control de la diabetes.
- **Acarbosa** (Glucobay ®) es un tetrasacarido que inhibe la digestión del almidón, la sacarosa y maltosa por inhibir las enzimas α -glucosidasas intestinales: amilasa, sacarasa y maltasa respectivamente. En consecuencia, disminuye la cantidad glucosa absorbida.
- Reduce la hiperglicemia postprandial y amortigua la respuesta insulínica en personas capaces de segregar insulina.
- No es digerida, se elimina por las heces casi en su totalidad. Puede producir molestias digestivas en los 1^{ros} días (flatulencia, diarrea, meteorismo).

- **Goma Guar** (Plantaguar®), es una **fibra soluble de origen vegetal** (*Cyamopsis tetragonobulus*) que mezclada **con agua forma un mucílago muy viscoso no absorbible**.
- Su espesor **retiene la glucosa en el lumen intestinal**.



GLUCAGÓN

- Glucagón: Polipeptido sintetizado principalmente en las células α del páncreas.
- Acciones opuestas a las de la insulina: \uparrow glucogenolisis, \downarrow glucogénesis, \uparrow gluconeogénesis a partir de aminoácidos libres; \uparrow lipolisis , \downarrow lipogénesis y la cetogénesis.
- Acciones similares a las de la adrenalina, dirigidas a hacer frente a las urgentes necesidades metabólicas de glucosa.
- Se utiliza (i.p.) para restablecer la glucemia en casos de sobredosificación por insulina o HO; sobre todo en casos de pérdida de conciencia. Con frecuencia acompañado o seguido de una infusión de glucosa i.v.
- En ocasiones se emplea como relajante intestinal con fines diagnóstico en radiología. Puede también relajar el esfínter de Oddi y el tracto biliar.