

Diabetes Mellitus



Prof. Verónica Ojeda Heredia

Docente de Clínica Médica II –HNC

Especialista en Medicina Interna

Especialista en Diabetes y Nutrición

Jefe de Servicio de Diabetología-HNC

AGENDA

1-Síndrome Metabólico

2- Diabetes Mellitus

(Epidemiología-Concepto-

Clasificación-Fenotipos-Diagnóstico-
Tratamiento)



La Historia de Pedro

45 años

Empleado de oficina (8 hs/día)

Antecedentes de Familiares: Abuela y Madre Diabetes Mellitus Tipo 2

Padre: IAM a los 50 años

No realiza actividad física- Camina y hace compras el fin de semana

Revisión médica hace 2 años, informaba una glucemia de 109 mg/ dl. Algo elevado el colesterol recuerda.

Actualmente presenta los siguientes datos antropométricos:

Peso actual: 95 kg- Talla 1.72 cm IMC:

PC: 100 cm –PC: 42 cm

TA: 145/85 mmHg Fc 78X'



Podríamos tener un diagnóstico o diagnósticos presuntivos??



Escenario Clínico



Glucemia 112 mg/ dl
Creatinina 0.89 mg/ dl
CT 200 mg/ dl
LDL 123 mg/ dl
TG 280 mg/ dl
HDL 45 mg/dl
GOT 35
GPT 75
GGTP 58
Orina s/ p

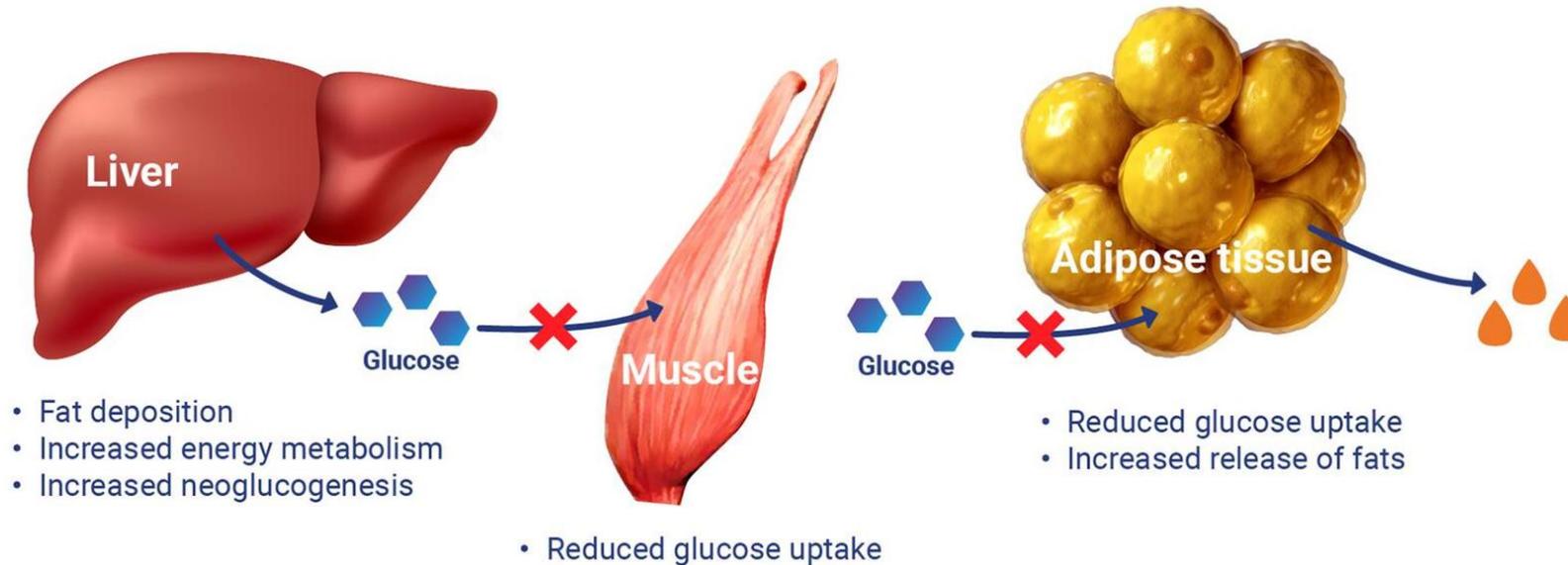


Solicitaría algún otro estudio específico ?

Que entendemos por **Insulinorresistencia**?

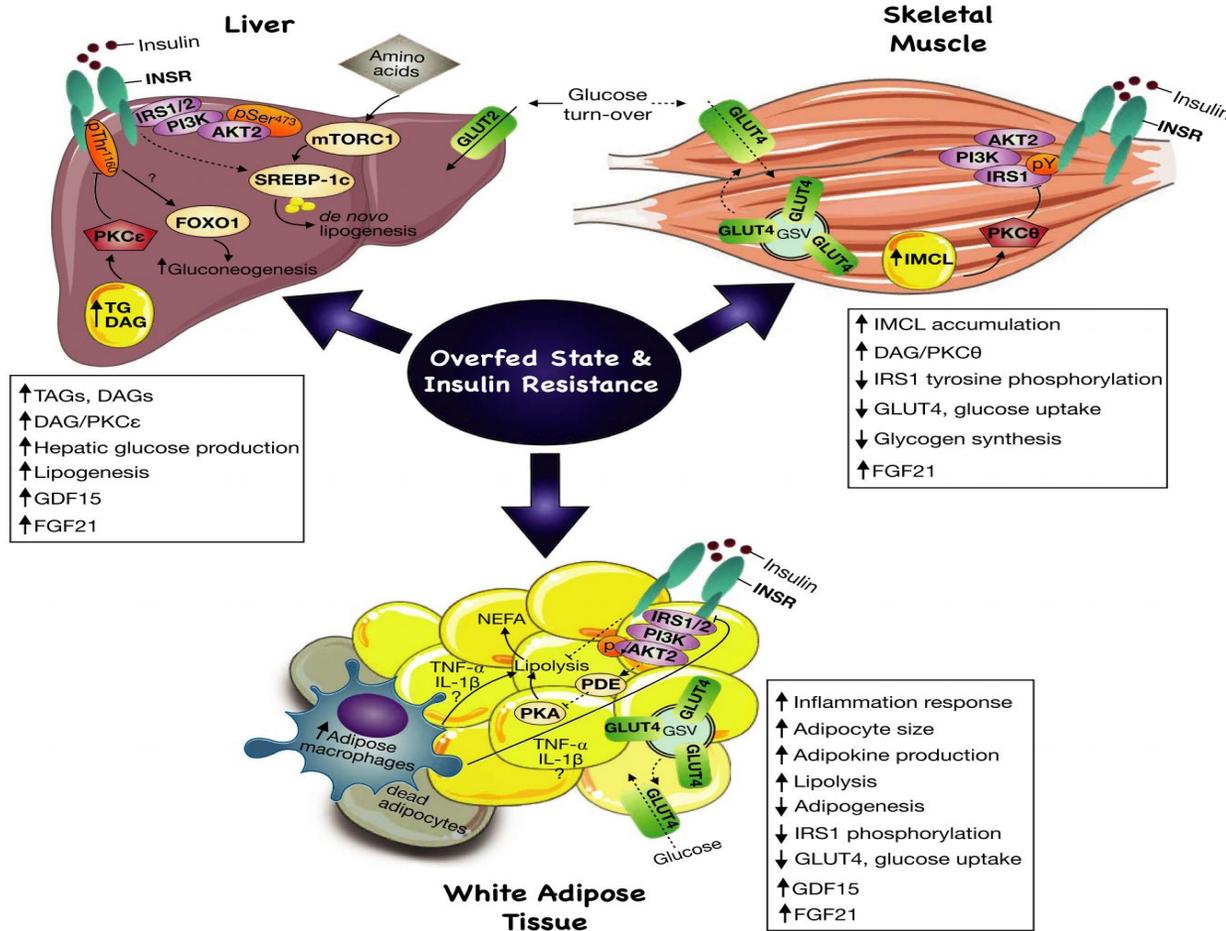


Respuesta Biológica Disminuida a la Insulina



La Mayoría de las personas con Diabetes Mellitus Tipo 2 tienen algún grado de **Insulinorresistencia**

IR- Que pasa en el músculo y cual es su relación con el Hígado y el tejido adiposo?



Tejido

Alteraciones Clave

Hígado

↑ Gluconeogénesis, ↑ Lipogénesis, ↑ DAG/PKCε, ↑ TG

Músculo

↑ IMCL, ↑ PKCθ, ↓ GLUT4, ↓ Glucosa captada, ↓ Glucógeno

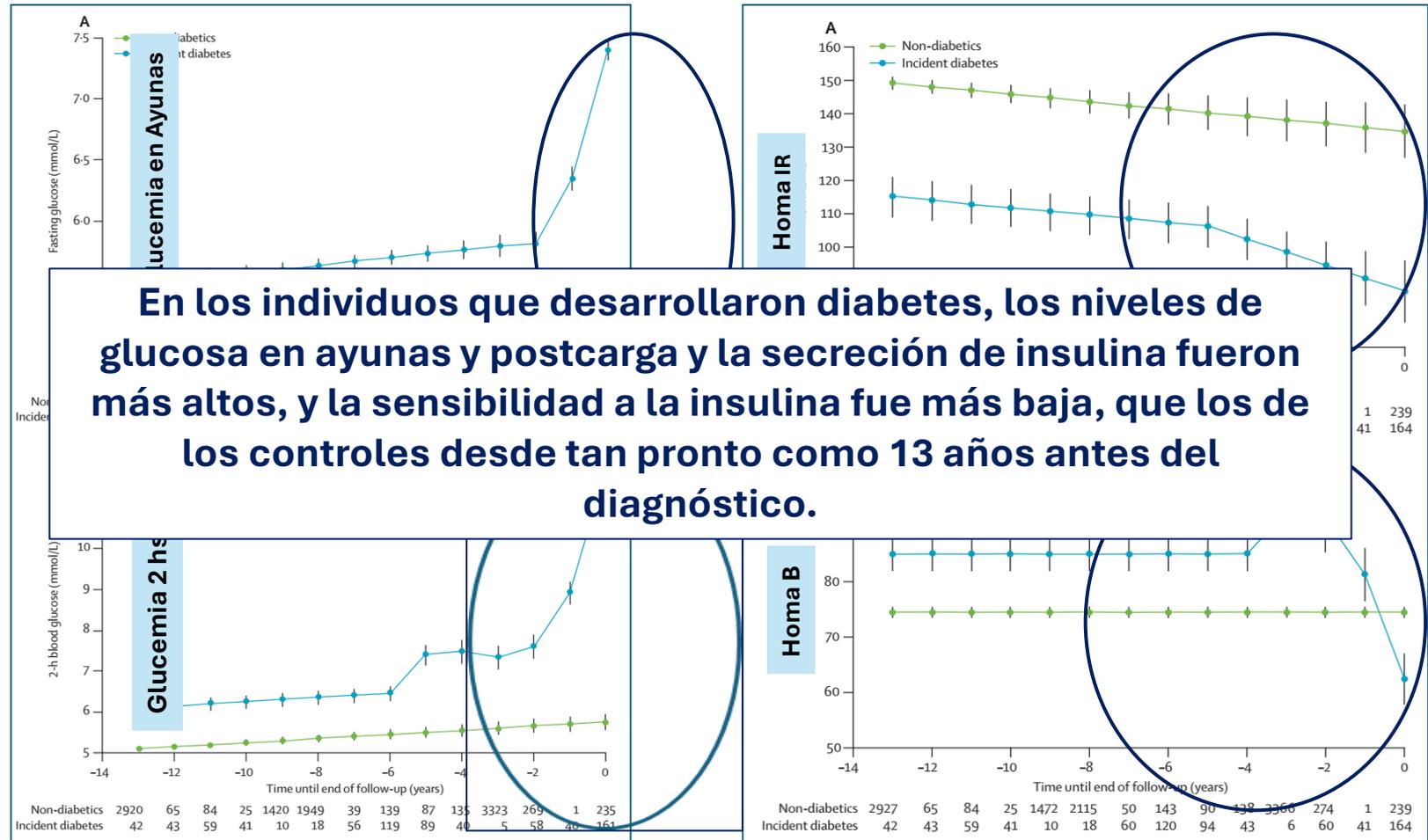
Tejido adiposo

↑ Inflamación, ↑ Lipólisis, ↓ GLUT4, ↑ NEFA, ↑ Adipocinas

Glucemia, Insulino-sensibilidad e Insulino-secreción antes del diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 : Whitehall II Study

| | Incident diabetes (N=505) | Non-diabetics (N=6033) | p value |
|--------------------------------------|---------------------------|------------------------|---------|
| Age (years) | 53.1 (6.6) | 52.6 (7.1) | 0.12 |
| Male | 66% | 71% | 0.029 |
| White | 80% | 92% | <0.0001 |
| Body-mass index (kg/m ²) | 28.18 (4.99) | 25.60 (3.63) | <0.0001 |
| Fasting glucose (mmol/L) | 5.71 (0.91) | 5.21 (0.47) | <0.0001 |
| 2-h postload glucose (mmol/L) | 7.06 (2.48) | 5.38 (1.42) | <0.0001 |
| Fasting insulin (pmol/L) | 73 (30) | 47 (30) | <0.0001 |
| 2-h postload insulin (pmol/L) | 473 (351) | 259 (222) | <0.0001 |
| HOMA2-%S | 103.4 (58.8%) | 145.1% (63.2%) | <0.0001 |
| HOMA2-%B | 88.5 (39.0%) | 78.4% (30.3%) | <0.0001 |

Data are mean (SD) or percentage. Comparisons were done with two-sample t tests or Fisher's exact tests, as appropriate. HOMA2-%S and HOMA2-%B were calculated using HOMA2 calculator version 2.2 (Diabetes Trials Unit, University of Oxford, Oxford, UK).^{27,28} HOMA2-%S=homeostasis model assessment insulin sensitivity. HOMA2-%B=homeostasis model assessment β -cell function.



Actualización de la definición ATP-III por la AHA

La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de síndrome metabólico

Valores umbral categóricos:

- Incremento del perímetro de la cintura^a: 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres
 - Elevación de los triglicéridos: 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos^b
 - Disminución del cHDL: 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL^b
 - Elevación de la presión arterial: 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión
 - Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia
-



Solicitaría algún otro estudio específico ?



- **POTG**
- **HBA1c**



Basal 109 mg/dl ---120 x´ 220 mg/dl
Hba1C: 6.6%

Cuál sería el diagnóstico actual?

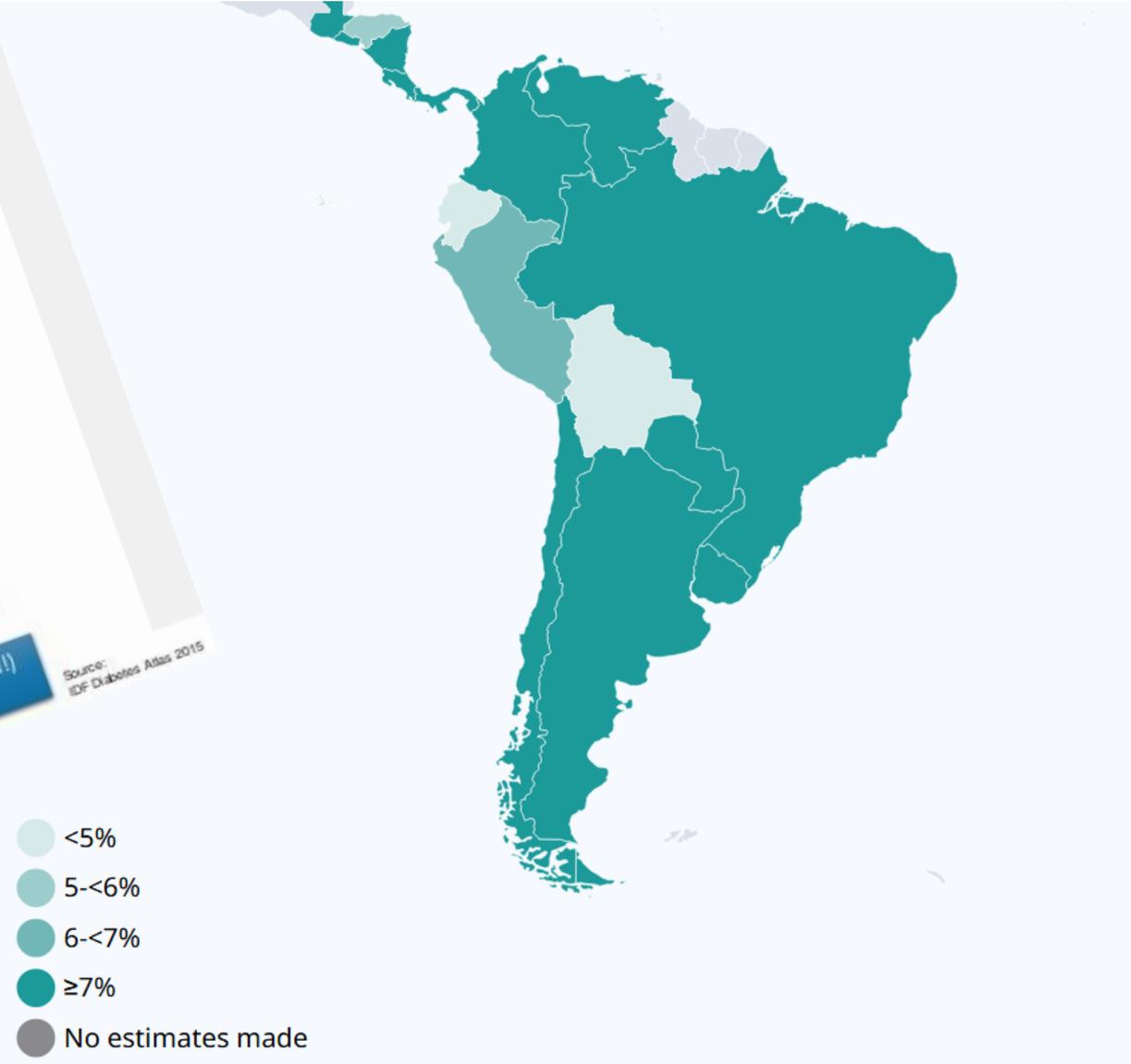
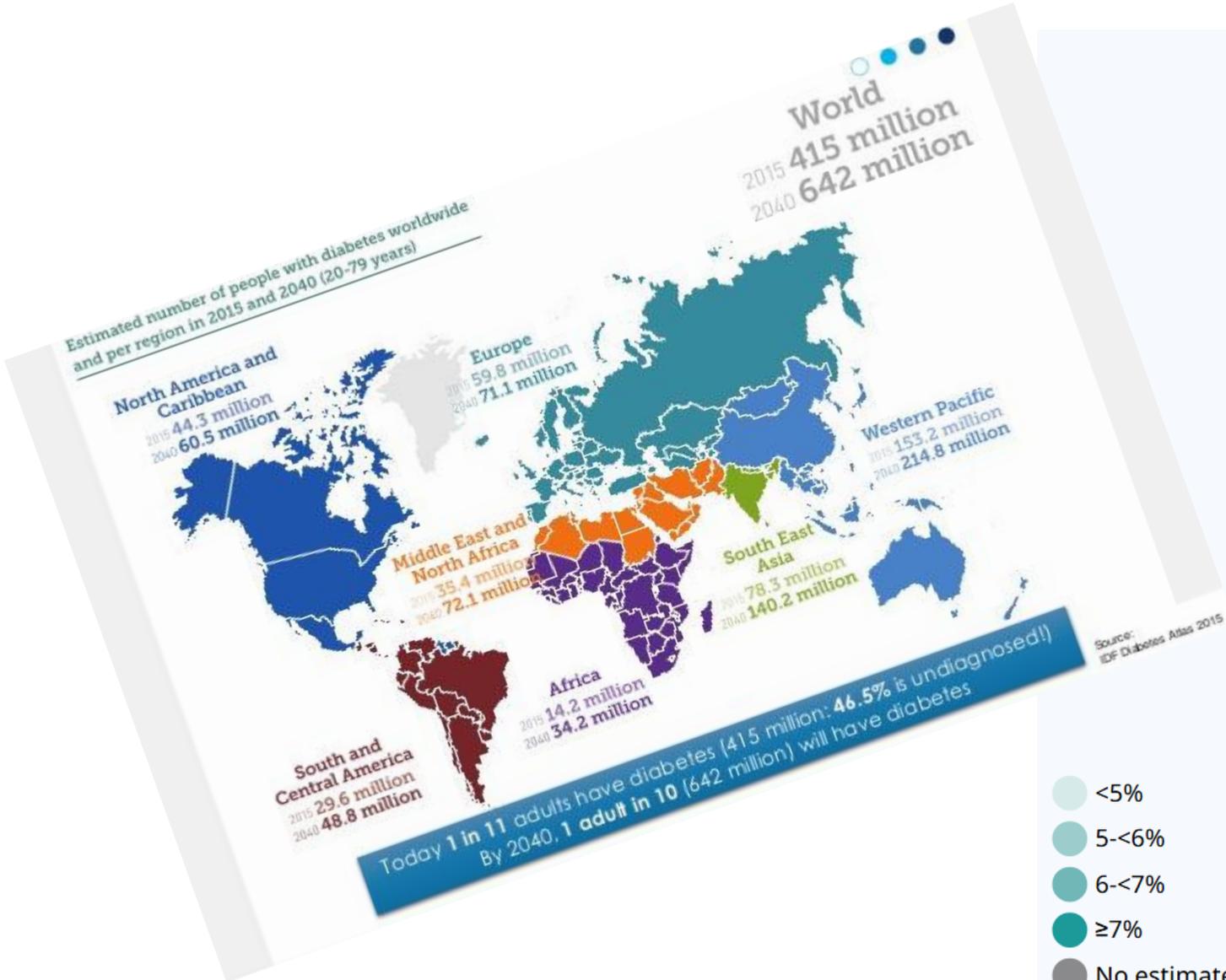
Conclusiones I

El SM es un potente predictor de mortalidad y morbimortalidad cardiovascular y desarrollo de Diabetes Mellitus.

La obesidad abdominal o central es el criterio diagnóstico principal dentro de esta entidad clínica.

El principal tratamiento consiste en cambios de estilo de vida, consistentes en el mantenimiento de peso adecuado, alimentación saludable y actividad física regular.

Prevalencia de diabetes en America Latina



Prevalencia de diabetes en Argentina

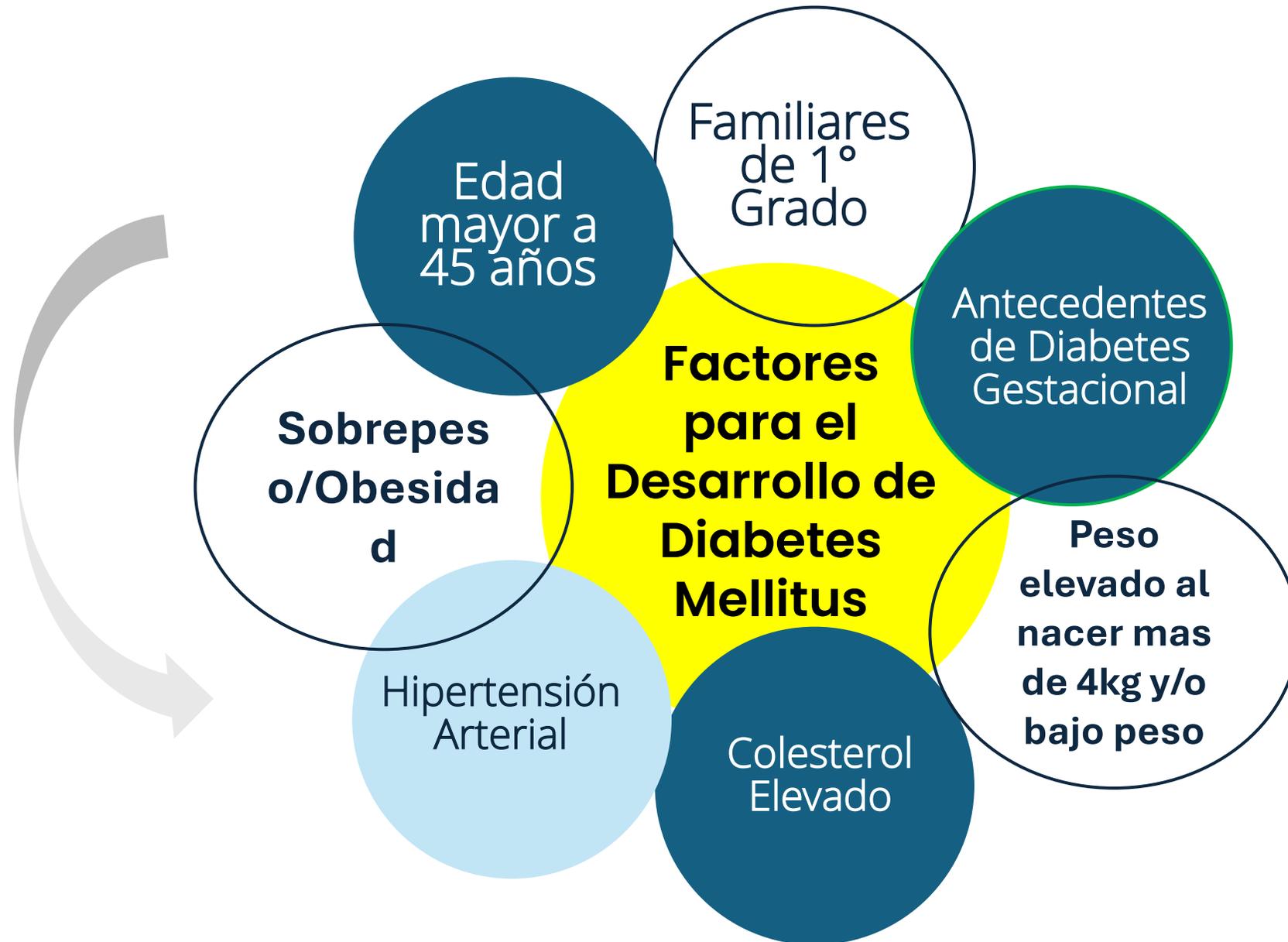


4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo*



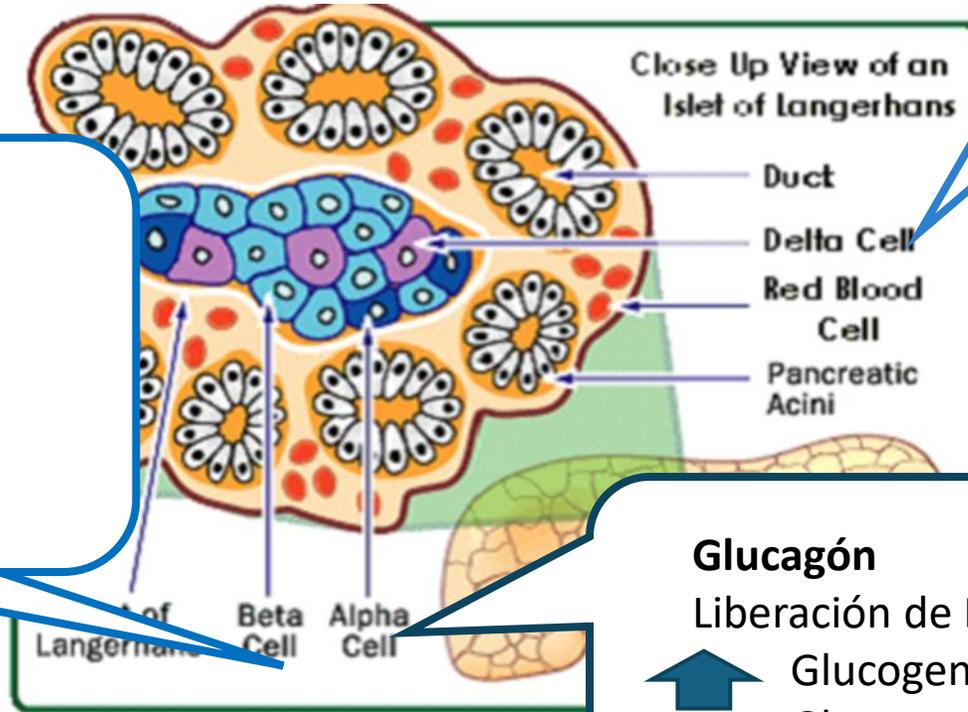
Prevalencia de glucemia elevada/diabetes por autorreporte en población ≥ 18 años

Factores de Riesgo para el Desarrollo de Diabetes Mellitus



Biología de la Célula Pancreática

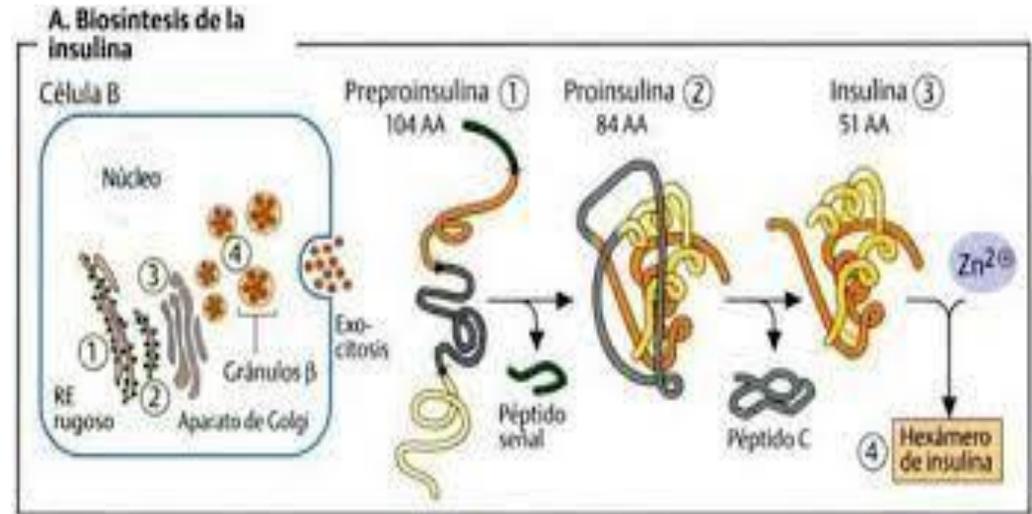
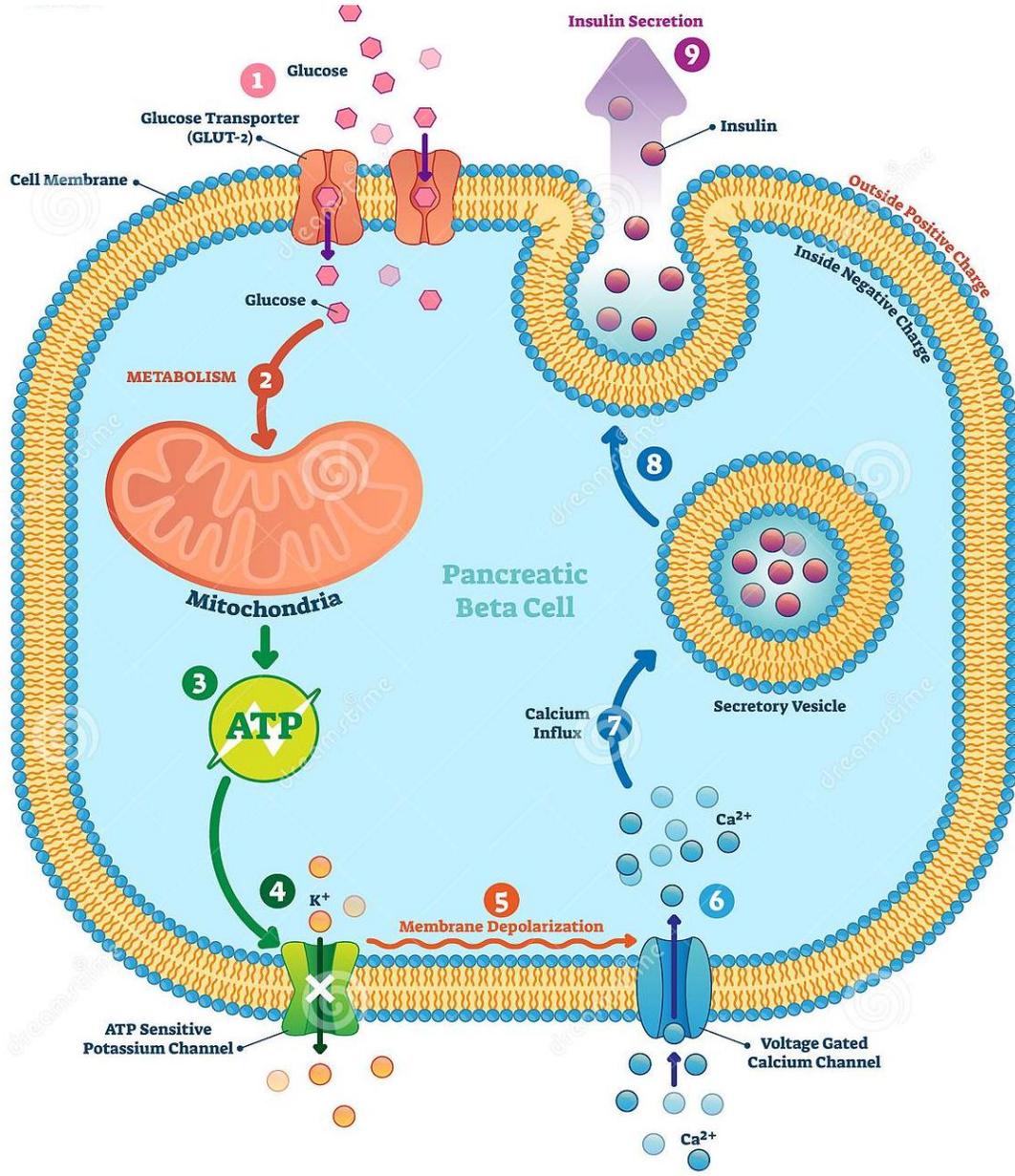
Insulina
Almacenamiento de Energía
Glucosa en sangre
↓
↑ Síntesis Proteica
↓ Glucogenólisis y Lipólisis



Somatostatina
Suprime la liberación de Insulina y Glucagón.

Glucagón
Liberación de Energía
↑ Glucogenólisis
Gluconeogénesis
Lipólisis

Síntesis y Secreción de Insulina



Factores involucrados en mantener la Homeostasis de la glucosa

1- Secreción Normal de Insulina

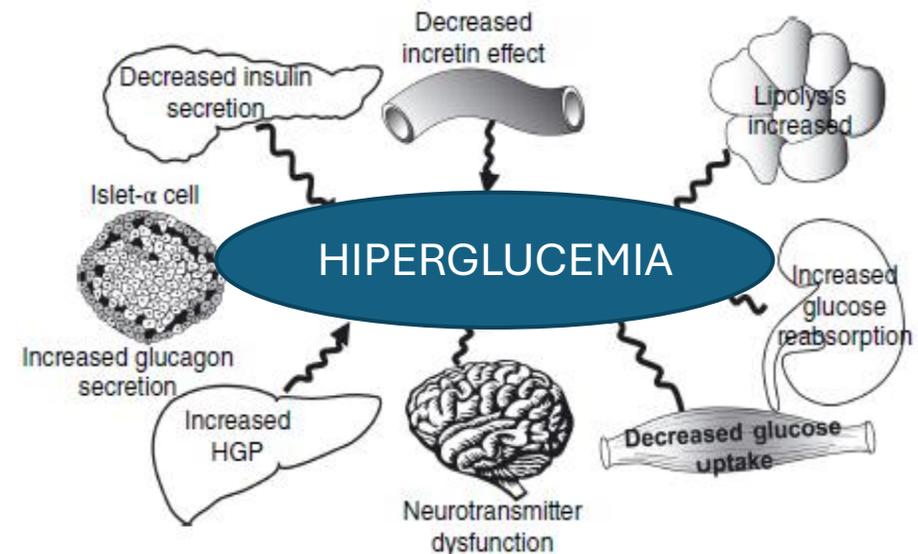
2- Captación de glucosa por los tejidos periféricos

- Ppal. Músculo
- Esplácnica (Hígado e Intestino)

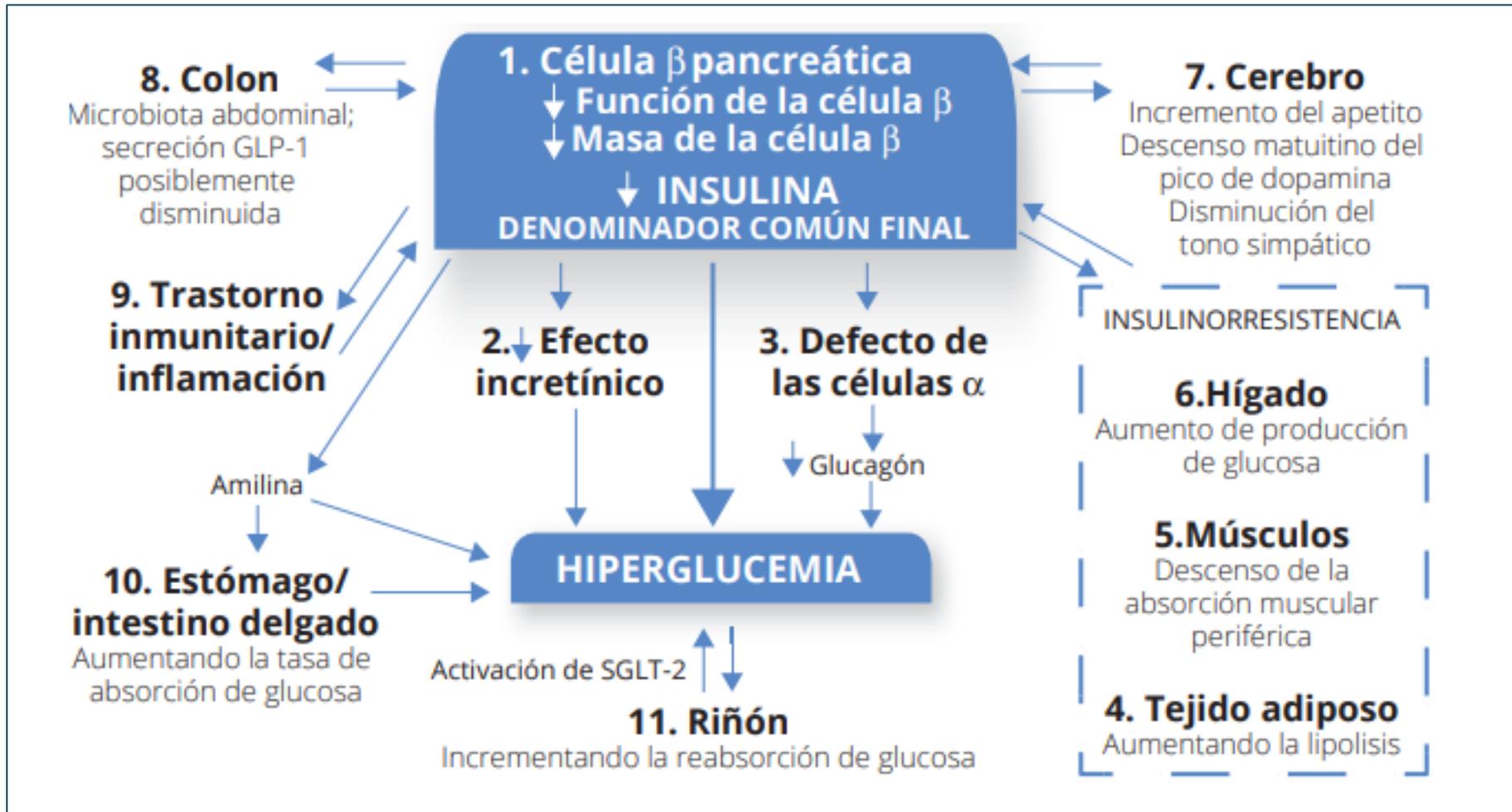
3- Supresión Hepática de glucosa

- Menor producción de AGL
- Disminución de Glucosa

4- Ruta de administración de glucosa



Mecanismos Fisiopatológicos de la Diabetes Mellitus



Criterios Diagnósticos de Diabetes Mellitus

• **Glucemia en Ayunas $\geq 126\text{mg/dl}$ (7mmol/l). Ayuno mínimo de 8 hs.***

ó

• **Síntomas clásicos de hiperglucemia + glucemia al azar $\geq 200\text{mg/dl}$ (11.1mmol/L) ***

ó

• **Glucemia $\geq 200\text{mg/dl}$ por POTG. (sobrecarga equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua)***

HbA1c $\geq 6.5\%$ (48mmol/L) utilizando método estandarizado certificado por DCCT.

* en ausencia de Hiperglucemia inequívoca , los resultados deberían ser confirmados con otro método.

Criteria Diagnosticos de Prediabetes

•Glucemia en Ayunas 100mg/dl(5.6mmol/l) a 125mg/dl (6.9mmol/L)

ó

•Glucemia 140mg/dl (7.8mmol/L) a 199mg/dl (11.0mmol/L) IGT

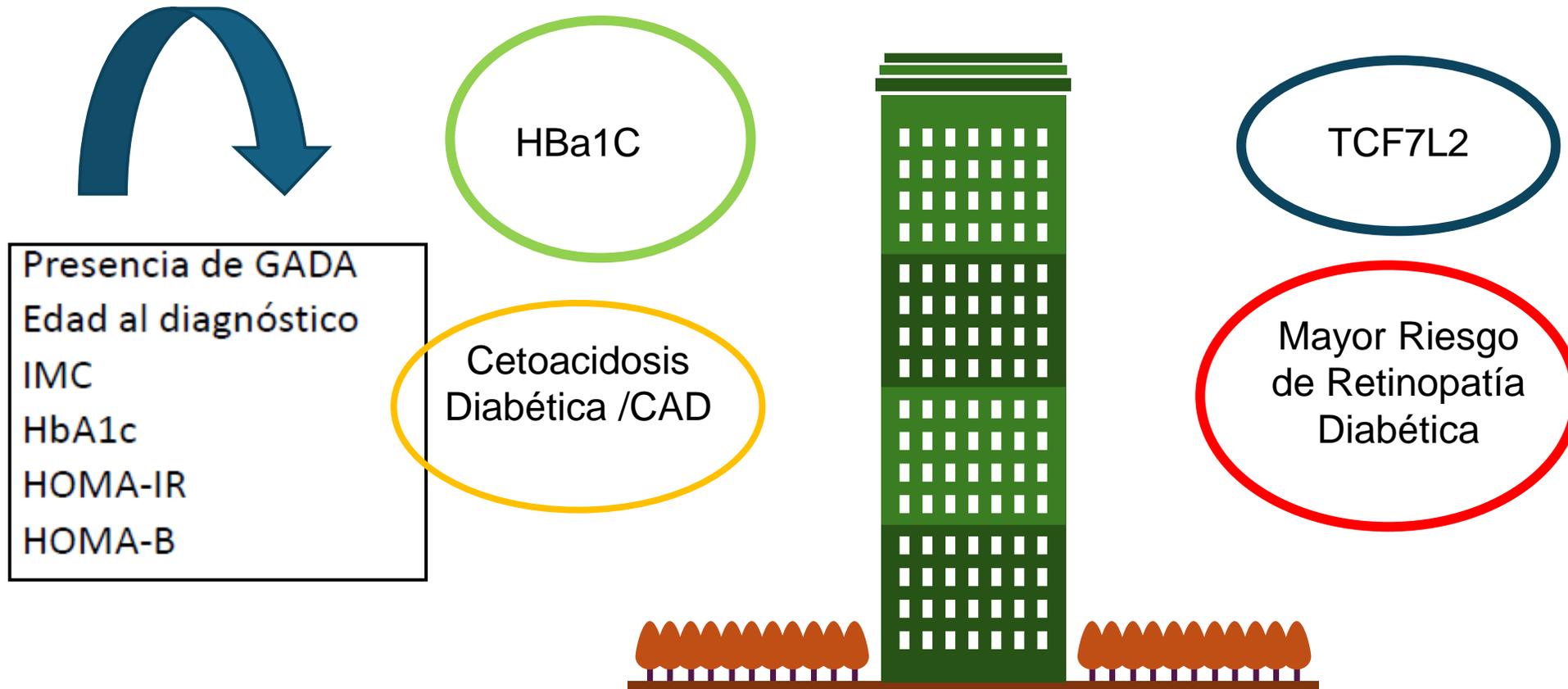
HbA1c 5.7-6.4% (39-47mmol/L) utilizando método estandarizado certificado por DCCT.

Diagnostic cutpoints for pre-diabetes and diabetes using HbA1c

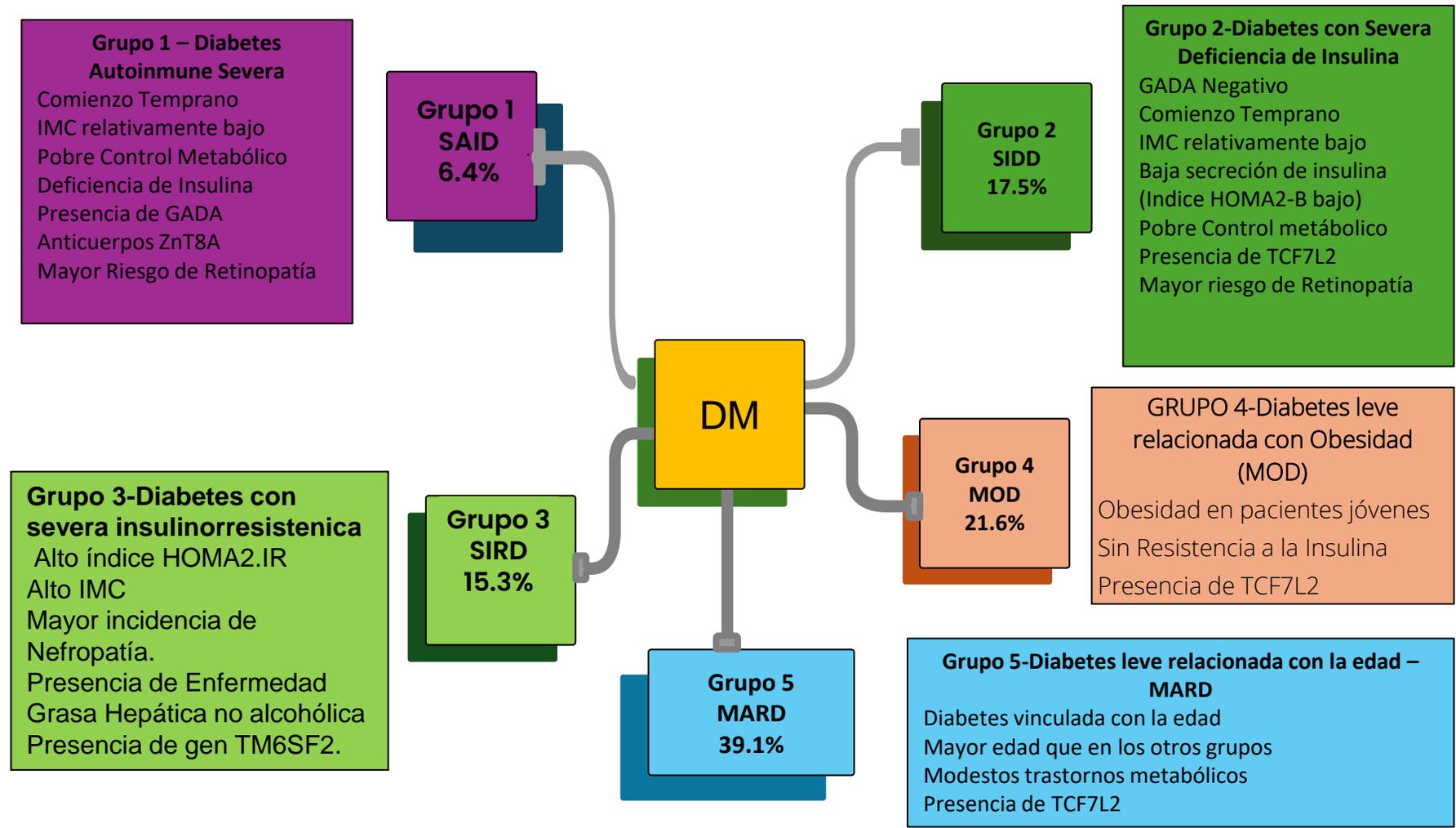
| | |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Diabetes | $\geq 6.5\%$ (48 mmol mol ⁻¹) |
| Increased risk (ADA) [5] | 5.7–6.5% (38–48 mmol mol ⁻¹) |
| High risk (International Expert Committee) [79] | 6.0–6.5% (42–48 mmol mol ⁻¹) |

*Note that diabetes can only be diagnosed in an asymptomatic individual when these diagnostic values are confirmed on another day. Ranges of values are inclusive, i.e., 6.1–6.9 means ≥ 6.1 and < 7.0 .

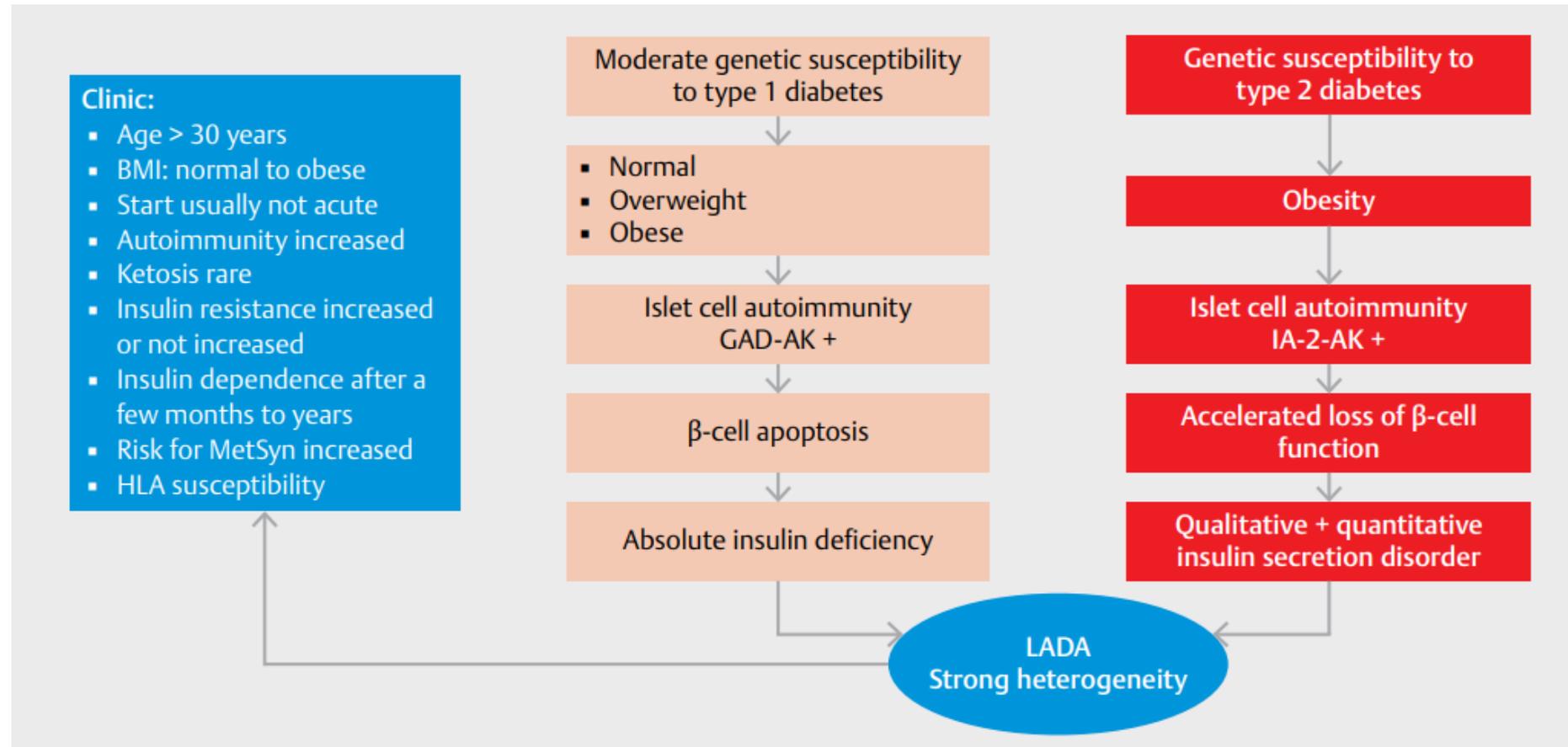
Propuesta de la Nueva Clasificación de Diabetes Mellitus de acuerdo a 6 variables



Propuesta de Nueva Clasificación de Diabetes Mellitus Basada en 5 Tipos y 6 Variables



Diagnóstico de LADA (Late Autoimmune Diabetes Adult)



Diagnóstico de MODY (Maturity Onset Diabetes Young)

- Fasting hyperglycaemia (glucose concentration < 144 mg/dl, < 8 mmol/l) in young patients
- Positive family anamnesis (FA) (≥ 3 generations)
- Relatives with diabetes had their first manifestation in young adulthood at the latest
- Diabetes at least 3 years without the need for insulin therapy
- No ketoacidosis
- Measurable C-peptide in hyperglycaemia
- Type 1 diabetes autoantibody negative

Fasting glucose: < 144 mg/dl (< 8 mmol/l)
Family-A: mild diabetes
No diabetes complications

Glucokinase
GCK
MODY2

Diabetes with progression
Family/personal medical history
Response to SU therapy

Hepatocyte
nuclear factor 4 alpha
HNF-4A
MODY1

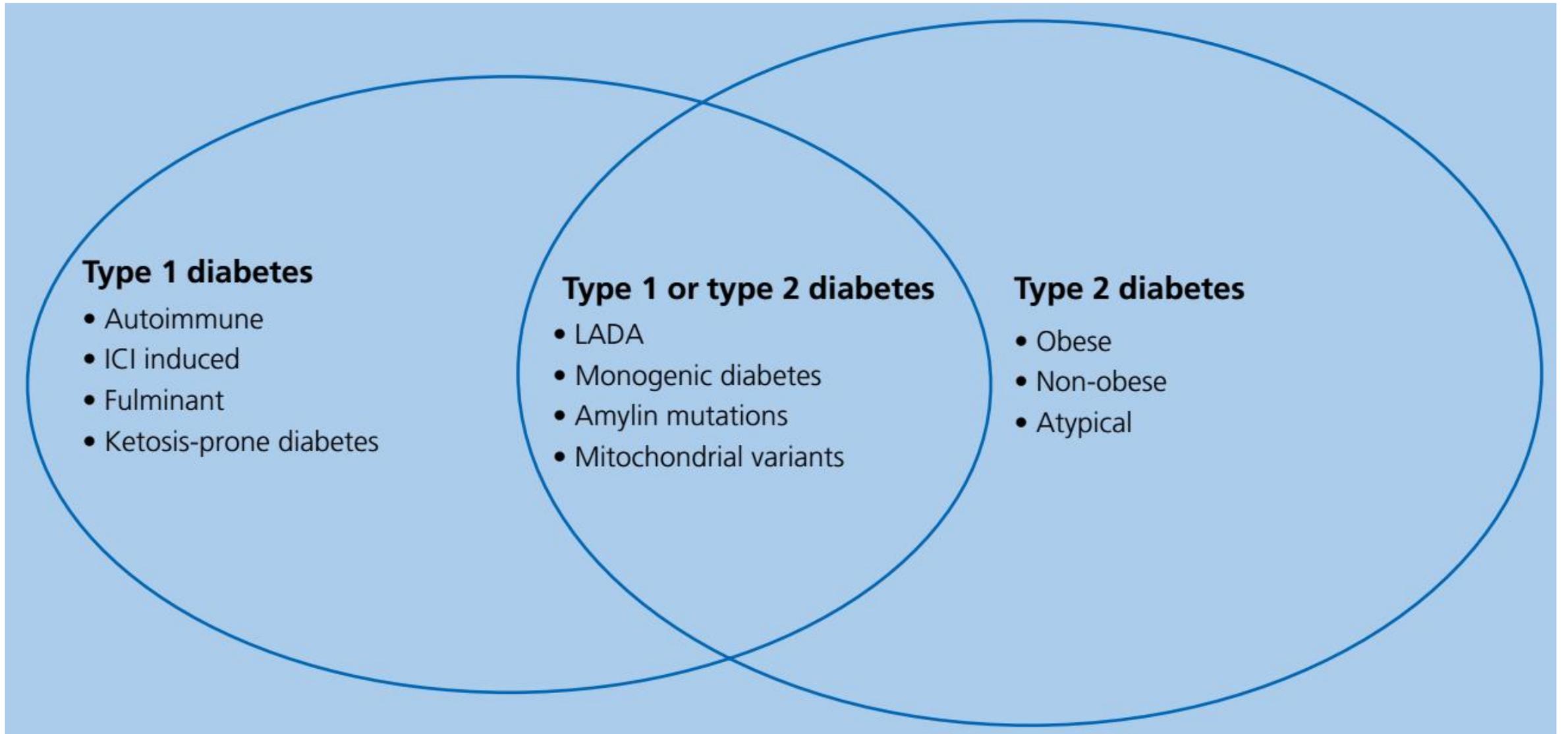
Hepatocyte
nuclear factor 1 alpha
HNF-1A
MODY3

Diabetes with progression
Family/personal medical history:
Renal cysts
Urogenital malformations or
renal insufficiency
Hepatopathy, exocrine pancreas
dysfunction

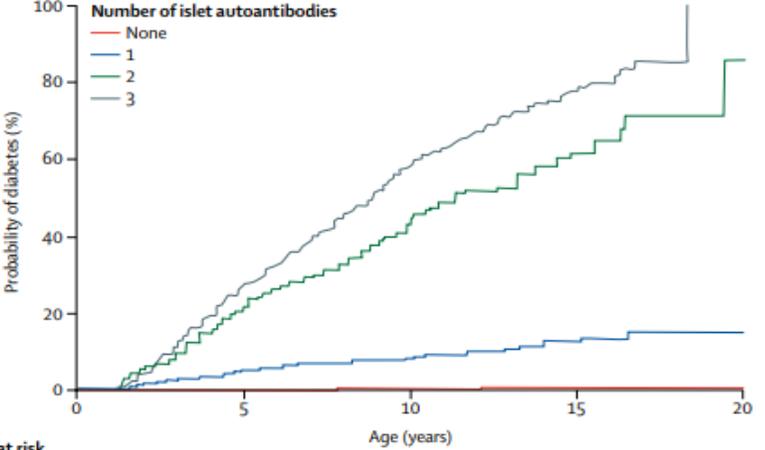
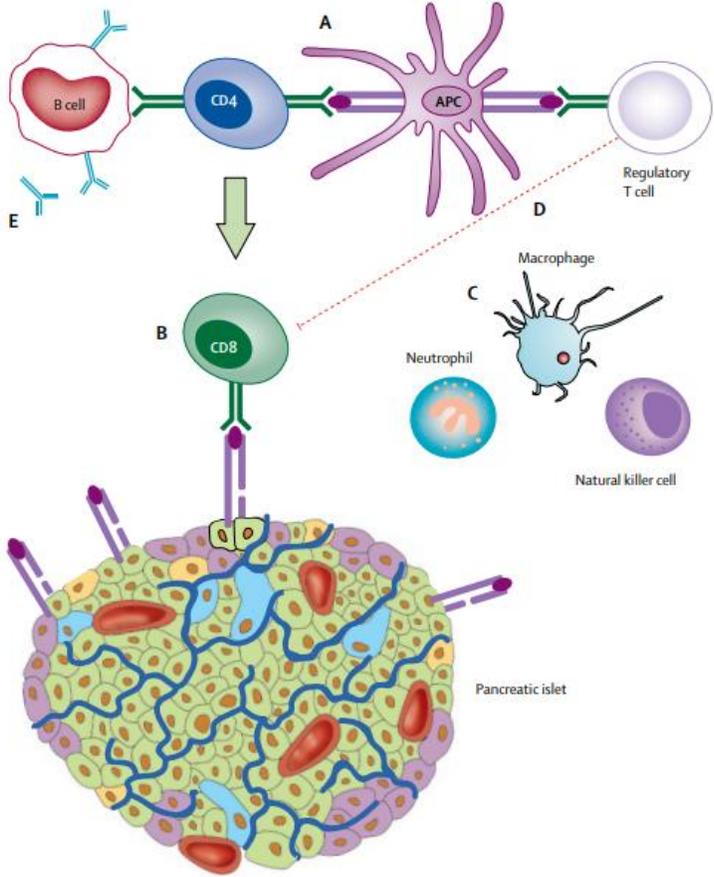
Hepatocyte
nuclear factor 1 beta
HNF-1B
MODY5

MODY1, MODY2 and MODY3: together, about 80 – 85 % of all MODY cases.

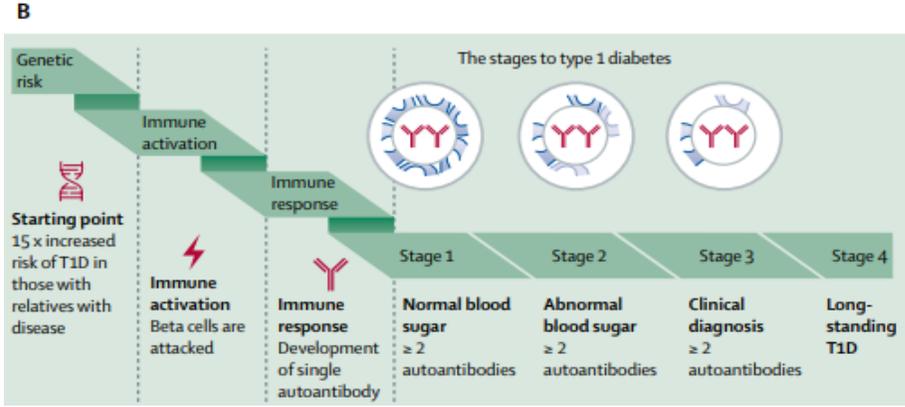
Heterogeneidad de la Diabetes Mellitus



Mecanismos Fisiopatológicos en Diabetes Mellitus Tipo 1

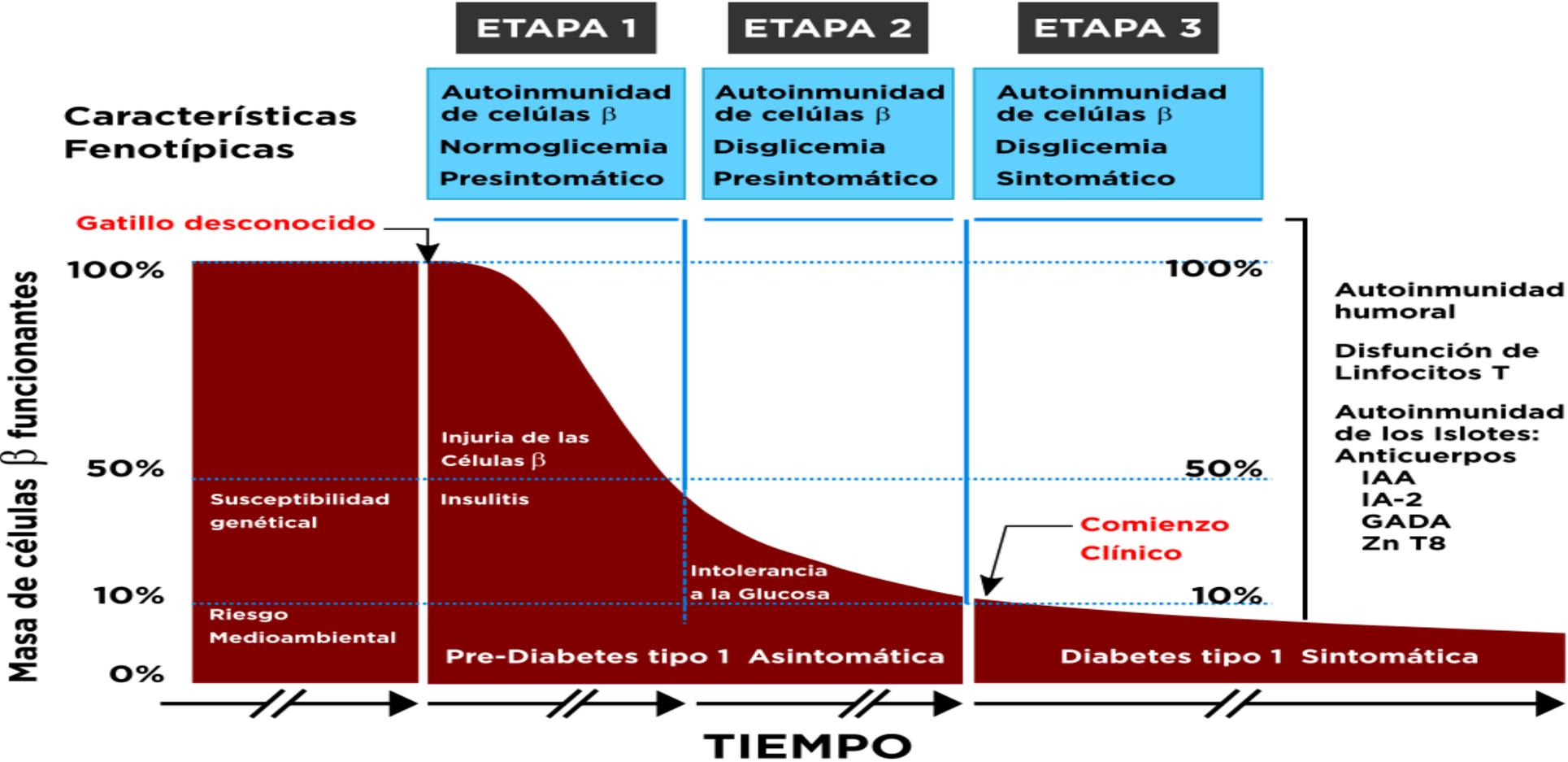


| Number at risk | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 |
|-------------------------|--------|------|------|------|----|
| 3 islet autoantibodies | 358 | 250 | 112 | 20 | 0 |
| 2 islet autoantibodies | 227 | 168 | 82 | 19 | 1 |
| 1 islet autoantibodies | 474 | 430 | 272 | 118 | 9 |
| No islet autoantibodies | 12 318 | 8875 | 5253 | 1161 | 44 |



DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018 Jun 16;391(10138):2449-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5. PMID: 29916386; PMCID: PMC6661119.

Historia Natural de la Diabetes Mellitus Tipo 1



Diagnóstico Precoz de Diabetes Mellitus Tipo 1

Detección Precoz de Diabetes Mellitus tipo 1

- **Estudio Genético**

 - Genotipificación de HLA DQB

- **Marcadores inmunológicos**

 - ICA 512A

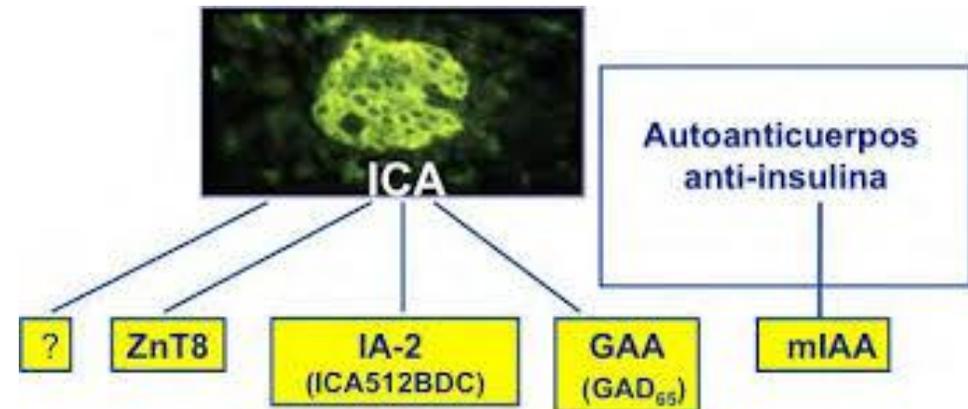
 - AGAD 65

 - IAA

 - Zn T8

- **Evaluación de la reserva pancreática de Insulina**

 - Péptido C basal y Prueba de Glucagón



Manifestaciones Clínicas

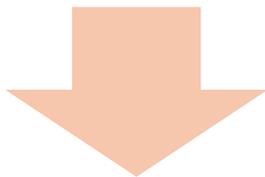
Síndrome Agudo

Tríada Diagnóstica
Otros síntomas específicos



Síndrome Crónico

Larga data
Alteración degenerativa de los
órganos blanco de la DM.



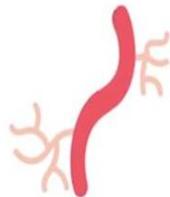
Retina



Riñón



Corazón



Arterias



Control y Seguimiento Diabetes Mellitus

Primera Consulta

Anamnesis

Antecedentes Personales

Antecedentes Familiares

Examen Físico

Exámenes de Laboratorios

Segunda Consulta

Monitoreo de las glucemias capilares

HbA1c

| Procedimiento | Inicial | Cada 3-4 meses | Procedimiento | Inicial | Cada 3-4 meses | Anual |
|---------------------------------------|---------|----------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|-------|
| Historia Clínica | X | | Reflejo aquiliano y patelar | X | | X |
| Consultas sucesivas | | X* | Examen oftalmológico | X | | X |
| Peso | X | X* | Examen Bucal y odontológico | X | Cada seis meses | |
| IMC | X | X | Examen ginecológico, genital, prostático y sexual | X | | X |
| Cintura abdominal | X | X | Glucemia plasmática Pre y postprandial* | X | X | |
| Presión arterial | X | X | Hb A1c | X | X | |
| Pulsos periféricos | X | X | Lípidos séricos | X | X | |
| Inspección y sensibilidad de los pies | X | X | Examen de orina | X | X* | |
| | | | Microalbuminuria | X | X* | |
| | | | Depuración de creatinina y proteinuria | X | | X* |
| | | | Creatinina sérica | X | | X* |
| | | | Ácido úrico | X | | X* |
| | | | Electrolitos séricos | X* | Variable | |
| | | | Electrocardiograma | X | | X* |
| | | | Educación | X | X | |
| | | | Evaluación psicosocial** | X** | X** | |
| | | | Transaminasas y CPK* | | Variable | |
| | | | Eco abdominal | X | Cada 2 o 3 años salvo que los requiera | |
| | | | Doppler de carótidas y periférico | Según el criterio clínico y riesgo cardiovascular | | |

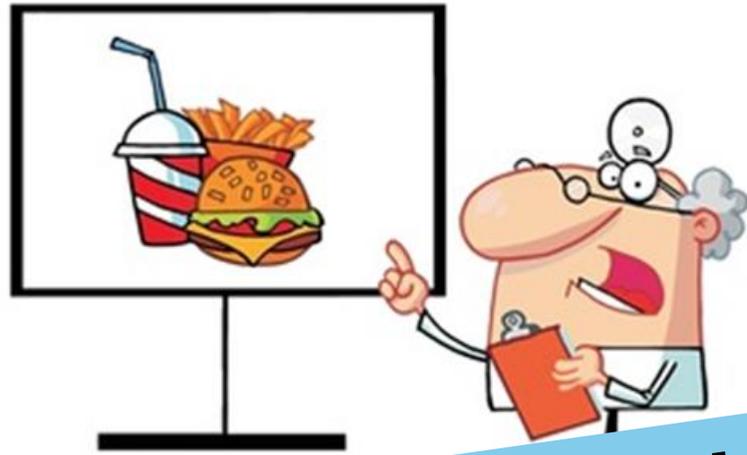
a) Advertir al paciente que la comida es la habitual, debe estar en reposo y haber tomado la medicación.
 * Variable u opcional dependiendo del control metabólico y de la presencia o no de problemas activos y el empleo de fármacos.
 ** Entendiendo como tal la relación del paciente con su entorno emocional, familiar y social

Control y Seguimiento en Diabetes Mellitus

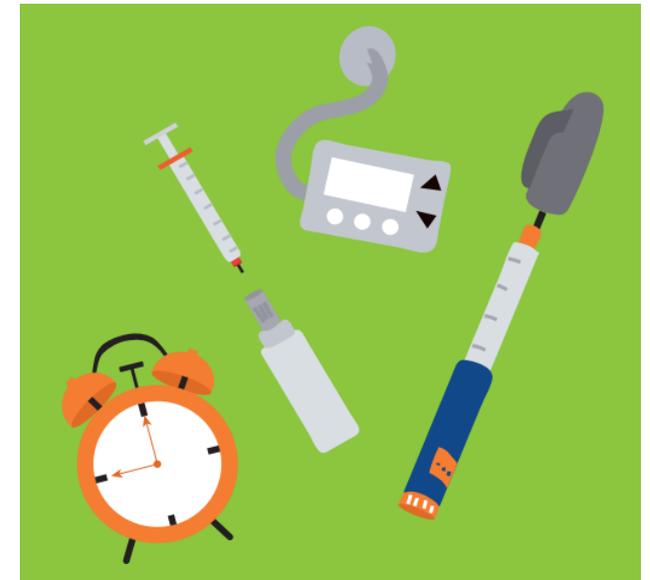
| | Componente | Frecuencia | Descripción |
|--------------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Consultas | Presión arterial | Cada consulta | <130/80 mmHg |
| | Examen de ojos | 1 vez/año | Oftalmólogo |
| | Examen dental | Cada 6 meses | Examen de dientes y encías |
| | Breve examen del pie | Cada consulta | Quitar medias y zapatos |
| | Examen completo del pie | 1 vez/año | Visita al podiatra si hay alto riesgo |
| | Vacunación antigripal | 1 vez/año | Según disponibilidad |
| Laboratorio | Hemoglobina A1c | Cada 3 a 6 meses | <6,5% |
| | Triglicéridos | 1 vez/año | <150 mg/dL |
| | Colesterol total | 1 vez/año | <200 mg/dL |
| | LDL-C | 1 vez/año | <100 mg/dL (<2,2 mmol/L) Opcional: 70 mg/dL* |
| | HDL-C | 1 vez/año | Hombres >40 mg/dL (>1 mmol/L) Mujeres >50 mg/dL (1,1 mmol/L) |
| | Proteinuria/albuminuria | 1 vez/año | <30 mcg/mg |
| Educación | Objetivos del tratamiento | Cada consulta | Discutir con el paciente |
| | Glucemia | Monitoreo | Recomendar según necesidad |
| | Alimentación saludable | Cada consulta | Recomendar siempre |
| | Actividad física | 30 minutos, 5-7 días/semana | Recomendar según indicación |

*: en los pacientes de muy alto riesgo

Tratamiento no Farmacológico vs Tratamiento Farmacológico



EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA



Tratamiento no Farmacológico: Alimentación

Los **objetivos de la terapia nutricional del paciente diabético**, son:

- Mantener o mejorar la calidad de vida y la salud metabólica y nutricional
- Prevenir y tratar las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad.
- Tratar las comorbilidades y trastornos asociados.



Establece horarios de comida



Dieta con bajo aporte de azúcares refinadas



Dieta con un elevado aporte de fibra dietética



Dieta con un bajo aporte de grasas



Limitar el consumo de sal



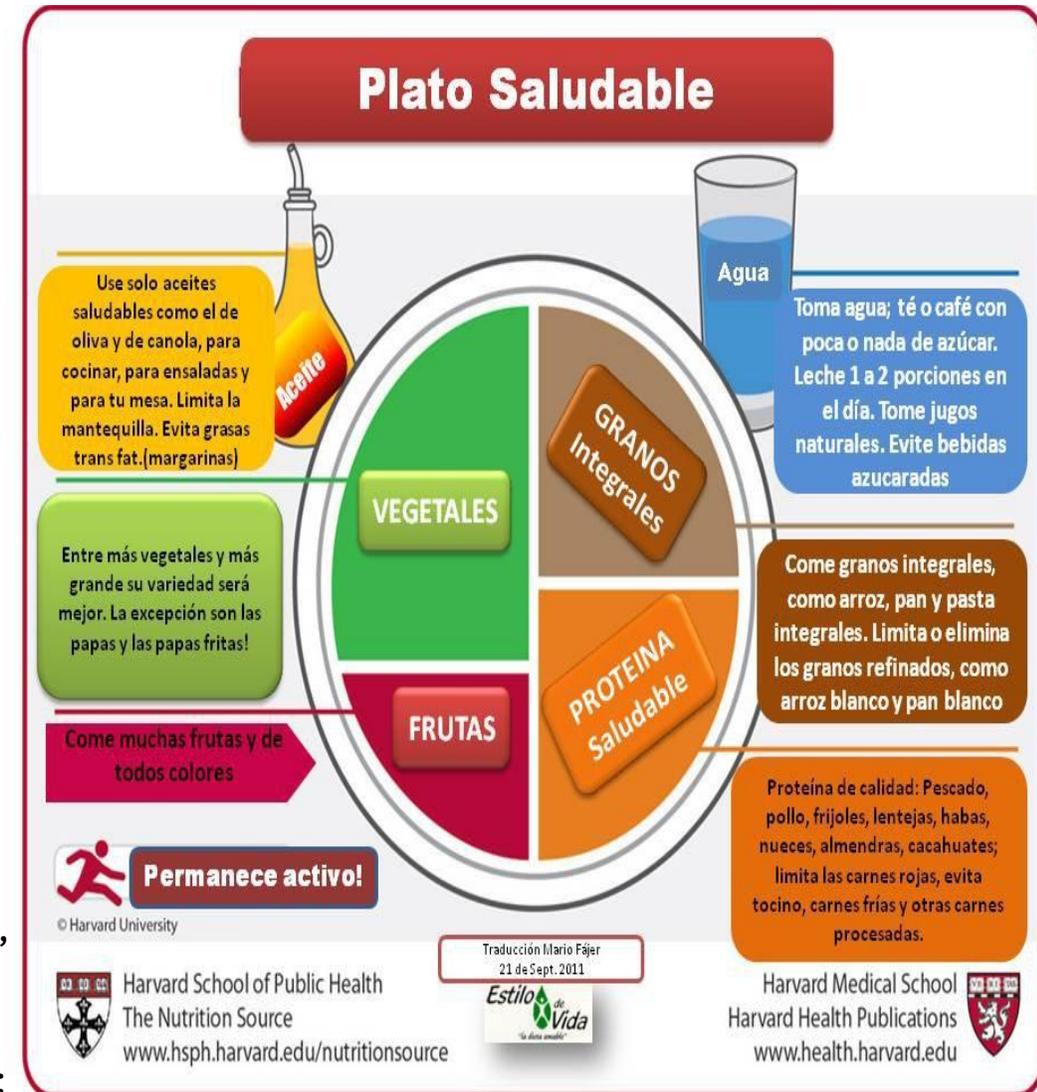
Evita el consumo de alcohol y cigarro



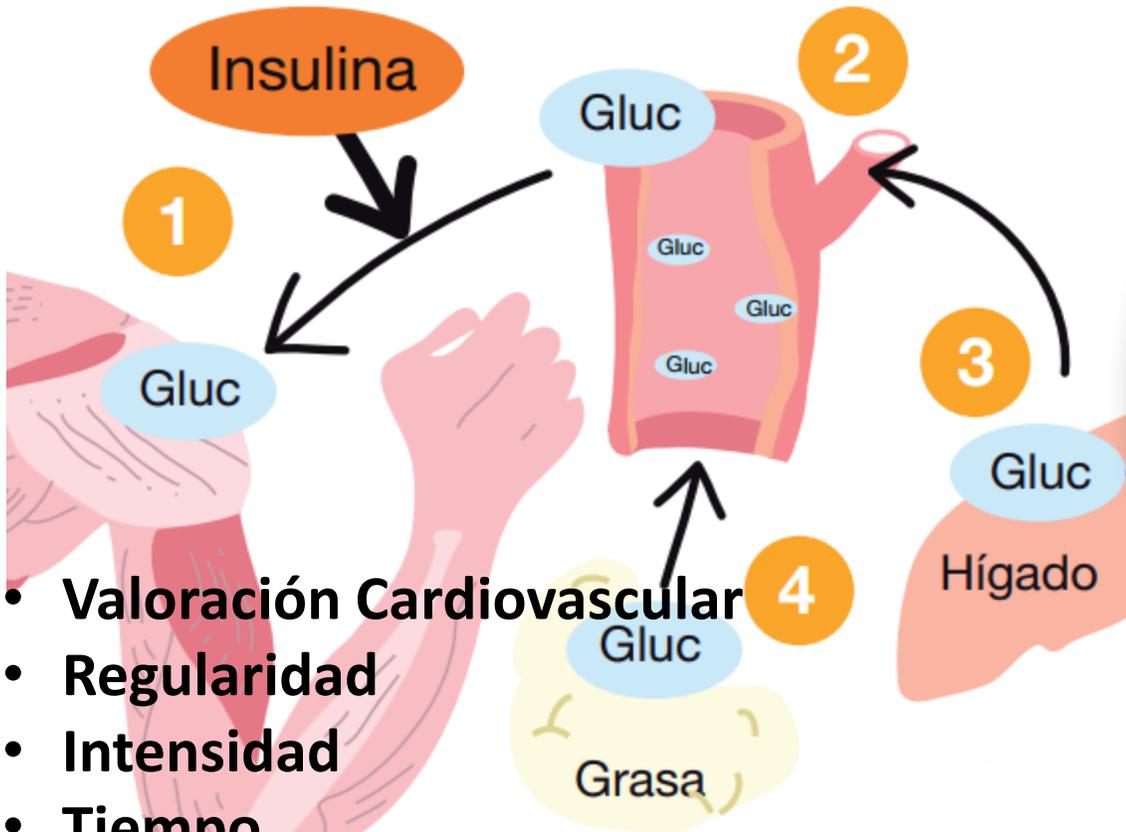
Consume edulcorantes

Alimentación Saludable

1. **Valor Calórico Total (VCT):** el necesario para lograr en correcto estado nutricional.
2. **Hidratos de Carbono: 50-55%, preferiblemente hidratos de carbono complejos y disminución de los hidratos simples.**
3. **Proteínas:** 1 gr. /kg de peso teórico/día (10-15% del VCT.)
4. **Grasas:** 30 a 35% del VCT (como en la población general), distribuida en:
 - a) Menos de **7% de grasas saturadas**
 - b) Menos de **10% de grasas poliinsaturadas**. Se intenta lograr una relación entre omega 3 y omega 6 de 4 ó 5:1 con el incremento de consumo de pescados. El uso de aceites de pescado en las comidas de las personas con DM2 (3 - 18 g/día) disminuye el nivel de triglicéridos e incrementa el c-HDL.
 - c) Completar con grasas monoinsaturadas.
 - d) Disminuir a menos del 1% los ácidos grasos trans (margarina, frituras, galletas dulces y saladas hechas con aceite vegetal).
5. **Fibra:** más de 5 g/día. Tener en cuenta aporte calórico 10 a 13 g cada 1000 cal, 25 g/ 2000 calorías. Los alimentos deberían tener un índice gramo: caloría elevado para aumentar la saciedad, y lograr un peso saludable.



Actividad Física Regular



- Valoración Cardiovascular
- Regularidad
- Intensidad
- Tiempo
- Tipo de Ejercicio
- Medidas Preventivas
- Contraindicaciones

CONTROL DE LA DIABETES CON EJERCICIO Y ACTIVIDAD FÍSICA



Objetivos del Tratamiento de la Diabetes Mellitus



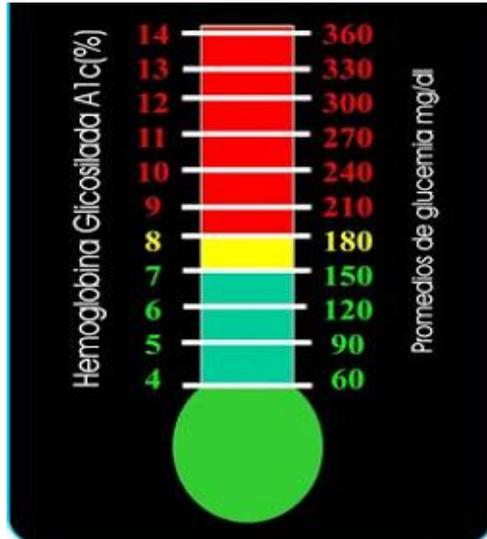
Objetivos del Tratamiento de la Diabetes Mellitus

Cambios de Paradigma

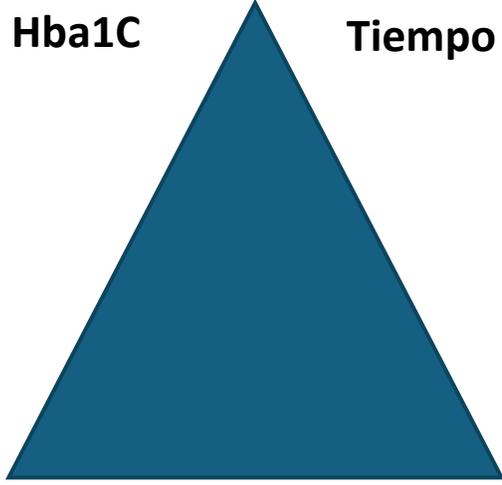


Tratamiento Personalizado

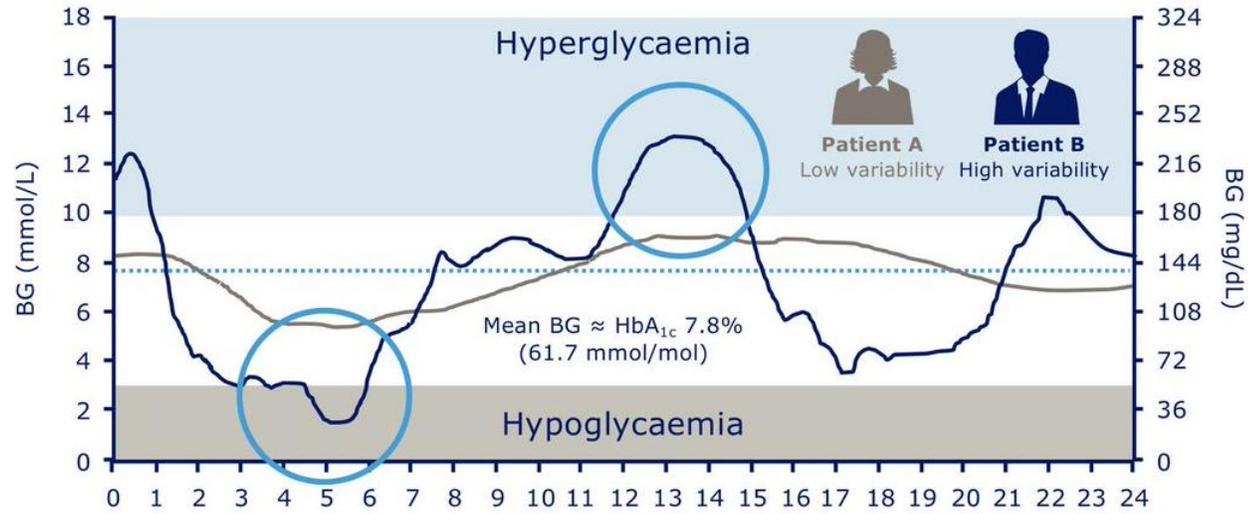
Objetivos del Tratamiento de la Diabetes Mellitus



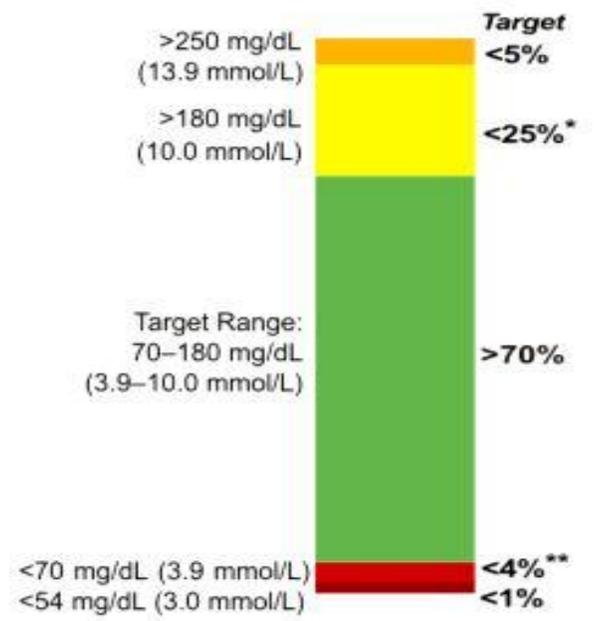
Hba1C Tiempo en Rango (TIR)



Variabilidad Glucémica



Type 1^a & Type 2 Diabetes



Objetivos de Tratamiento en la Diabetes Mellitus

HbA1c individualizada valores entre 6.5 -7%

Glucemia Ayunas 70-120 mg/dl
Glucemia Postprandial <150 mg/dl

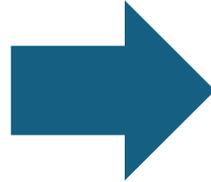
Presión Arterial < 130/ 80 mmHg

Lípidos
 LDL < 100 mg/dl (Evento Cardiovascular)
 HDL > 40 en hombres
 > 50 en mujeres
 TG < 150 mg/dl

Peso Adecuado IMC <25 m2

Abandono del Hábito tabaquico

Evitar Hipoglucemias



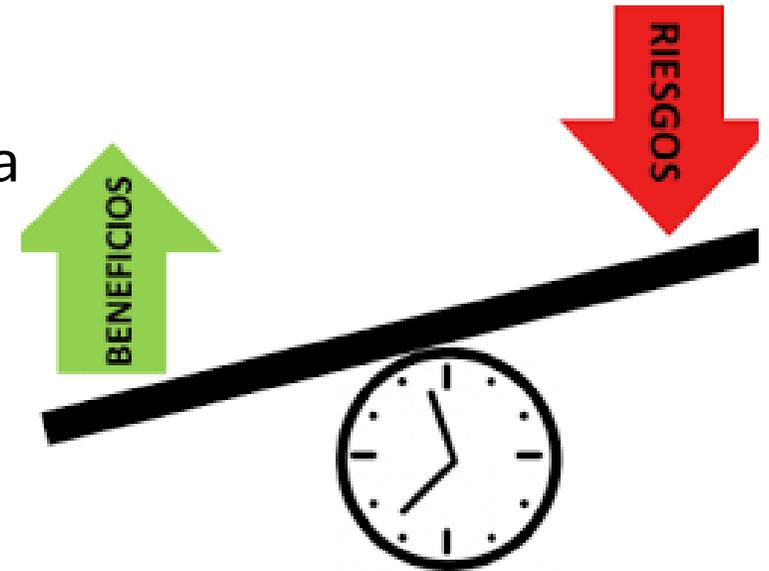
| Edad | Duración de la diabetes mellitus, presencia de complicaciones o comorbilidades | HbA1c objetivo |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| ≤ 65 años | Sin complicaciones o comorbilidades graves | < 7,0 %* |
| | > 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves | < 8,0 % |
| 66-75 años | ≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves | < 7,0 % |
| | > 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves | 7,0-8,0 % |
| | Con complicaciones o comorbilidades graves | < 8,5 %** |
| > 75 años | | < 8,5 %** |

Basado en: Ismail-Beiji F, et al. Ann Intern Med 2011;154:554-9.
 * Puede plantearse un objetivo de HbA1c ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.
 ** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.

Qué buscamos al elegir un Agentes Oral para el tratamiento de la DM?



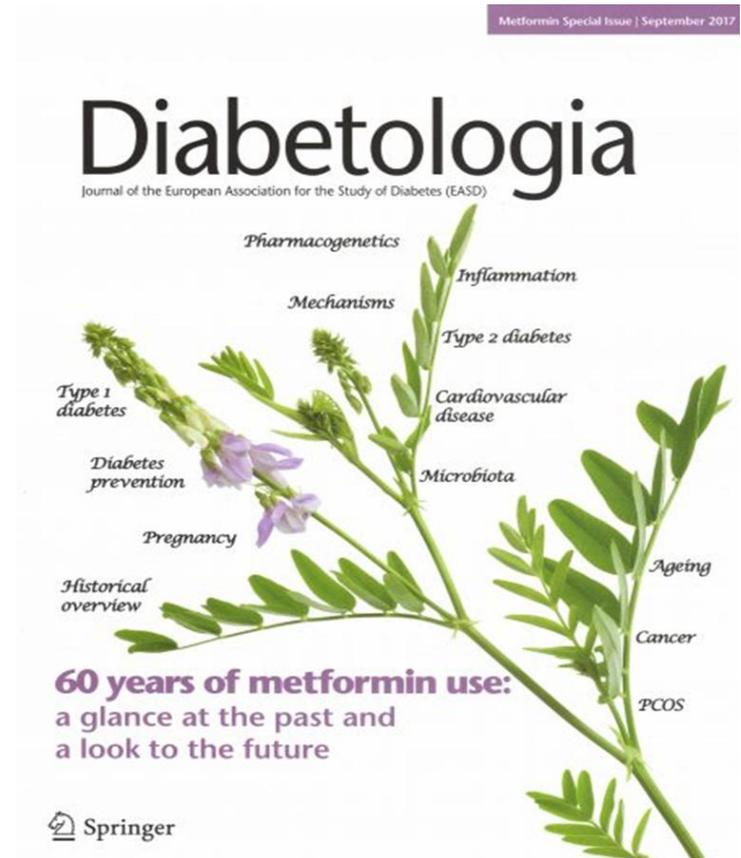
- Larga duración y control eficaz
- Promover la preservación de la ma celular beta
- No aumentar de peso
- No Riesgo Cardiovascular
- Evite la progresión de las complicaciones
- Costo



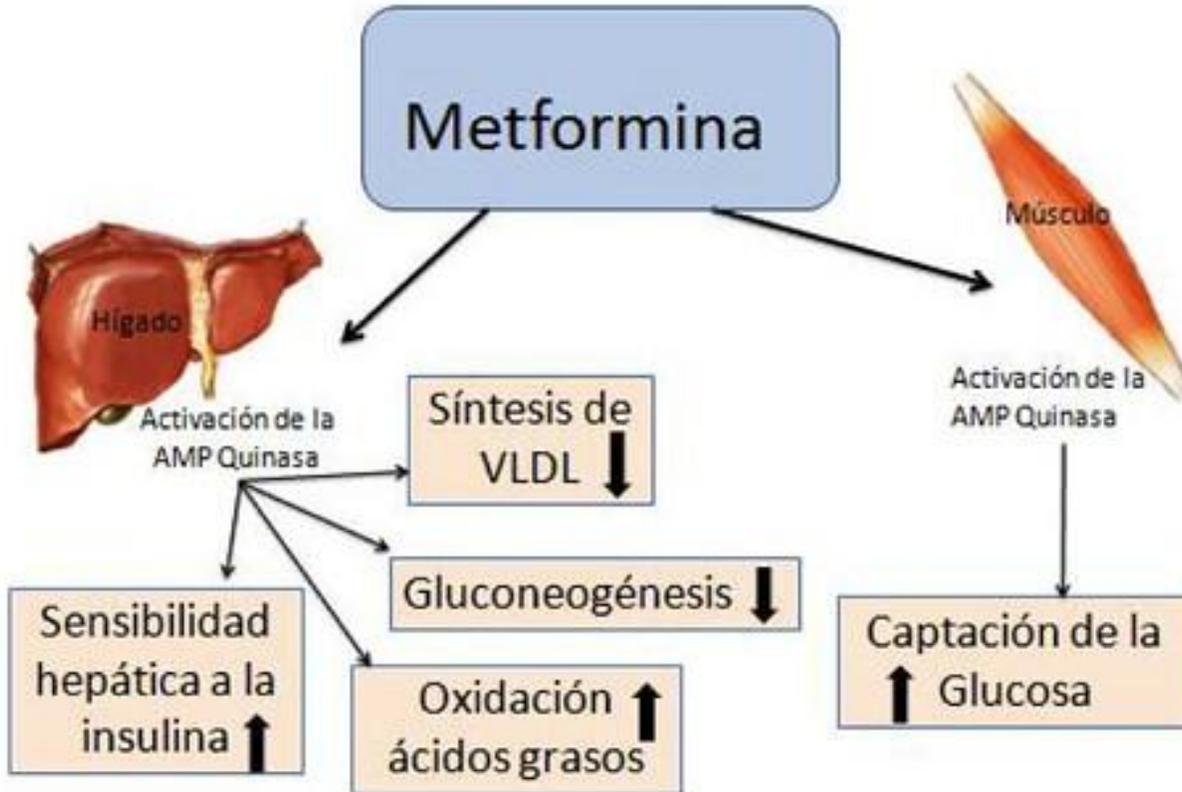
Metformina

Efectividad de la metformina en prevención de la Diabetes en pacientes con deterioro a la tolerancia a la glucosa

| Estudio | Aleatorio | País | n | Duración (años) | Media del cambio en el riesgo con MET (%) | Media del cambio en el riesgo con cambios en el estilo de vida (%) |
|----------------------------------------------------------|-----------|-------|------|-----------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Diabetes Prevention Program⁽²³⁾ | Si | USA | 3234 | 3 | -31% | -58% |
| Indian Diabetes Prevention Program⁽²⁴⁾ | Si | India | 522 | 3 | -26.4% | -28.2% |
| Yang et al⁽²⁷⁾ | Si | China | 321 | 2.5 | -77% | - |
| Diabetes Prevention Outcome Study⁽²⁸⁾ | Si | USA | 2766 | 5.7 | -18% | -34% |



Metformina

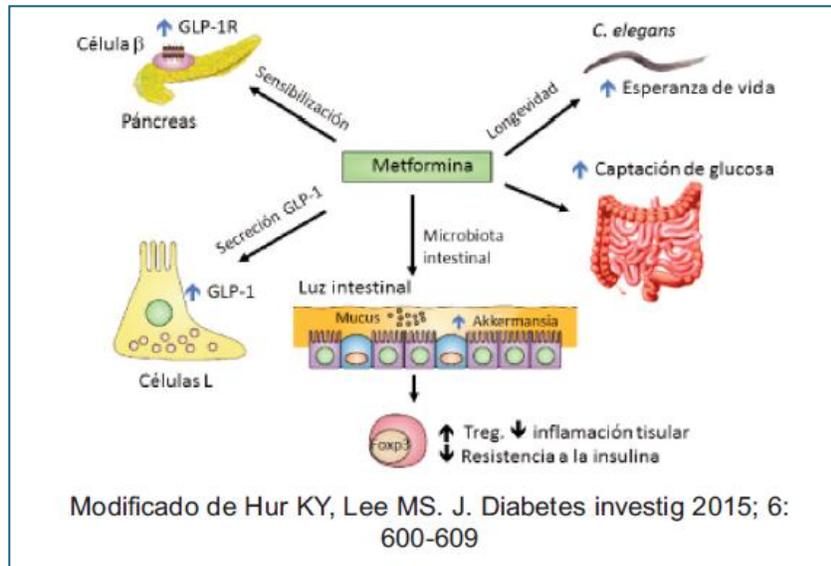


Disminuye los niveles de glucosa por acciones extra pancreáticas:

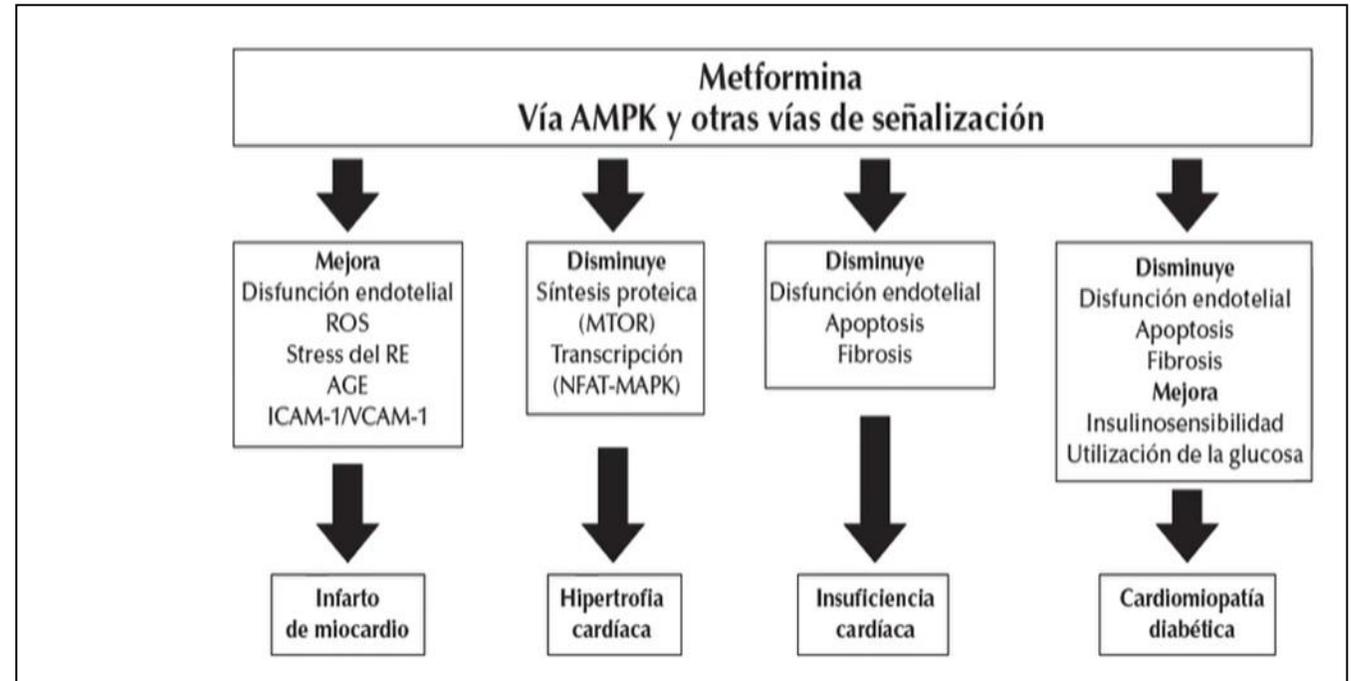
- Reduce la gluconeogénesis hepática
- Reduce la glucogenólisis
- Potencia los efectos de la insulina en los tejidos periféricos (adiposo y muscular)
- Disminuye la absorción intestinal de glucosa
- Aumenta la Insulinosensibilidad en los diferentes tejidos.

Metformina

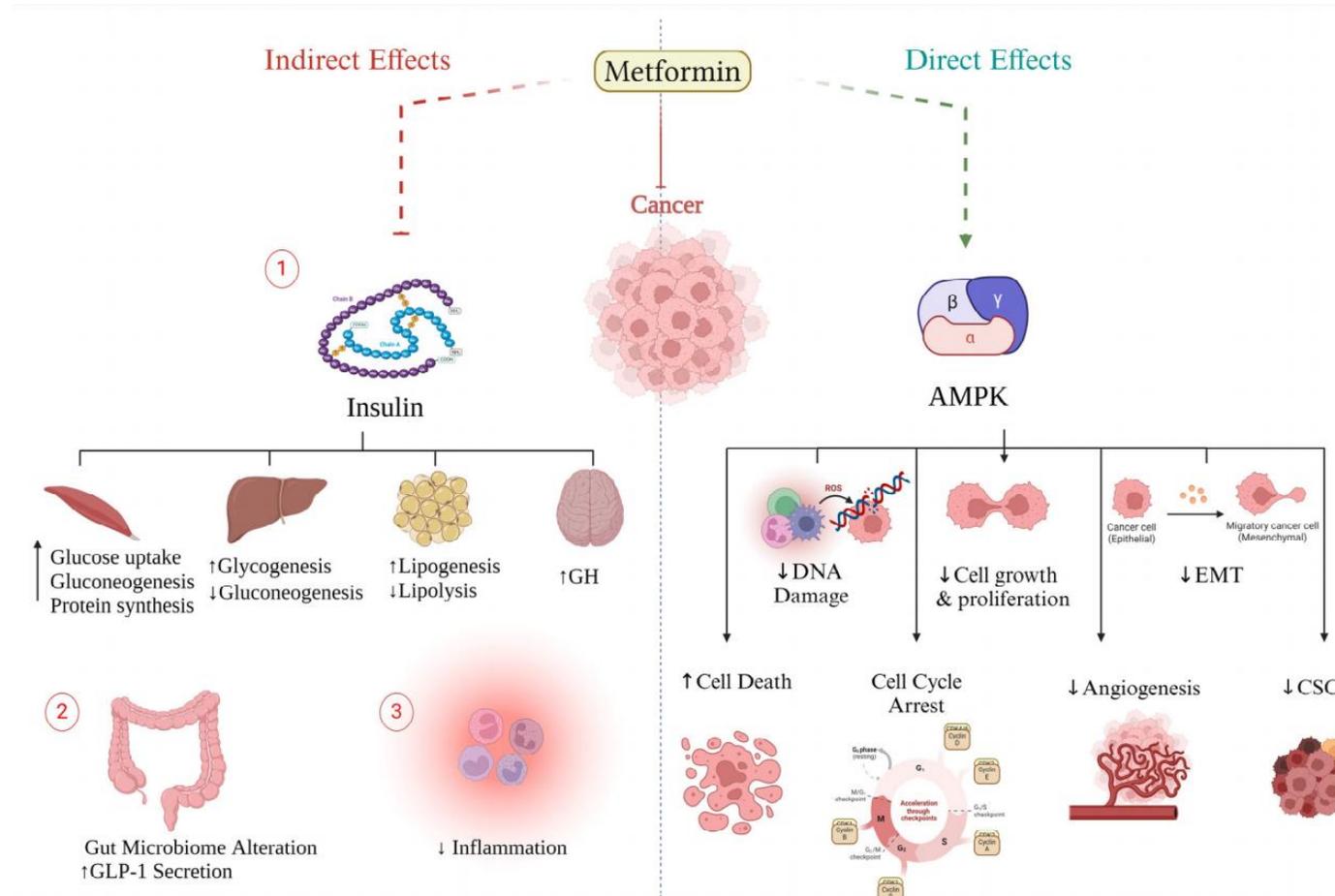
Acciones a nivel Absorción Intestinal



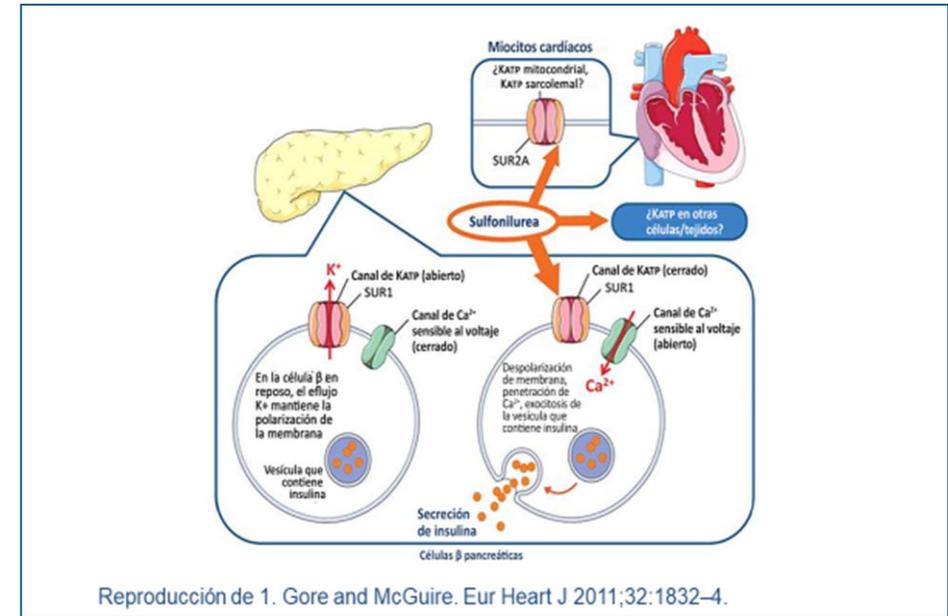
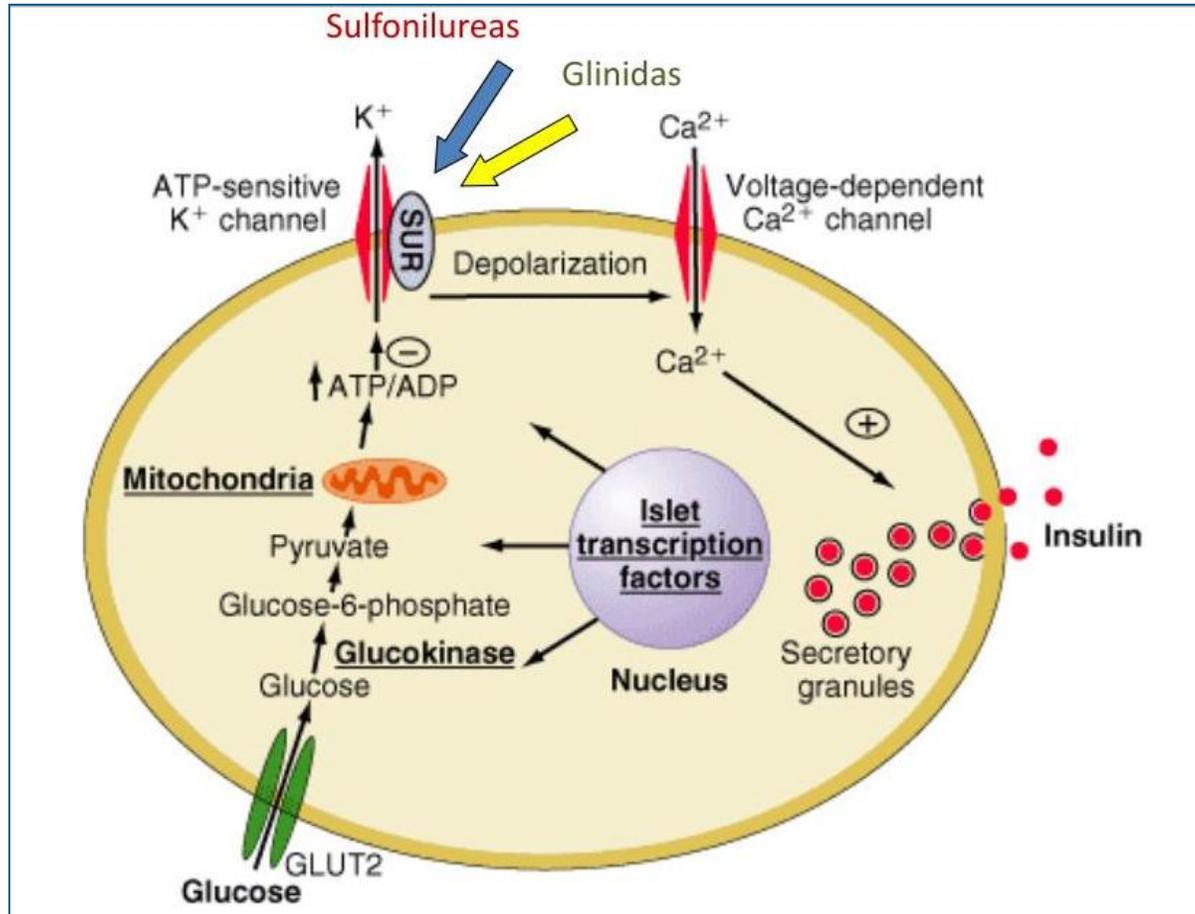
Efectos Cardioprotectores



Manejo Farmacológico de la DM2



Sulfonilureas



Reproducción de 1. Gore and McGuire. Eur Heart J 2011;32:1832-4.

MA: moduladores del canal K_{ATP}

- se unen a receptores en el canal K_{ATP} de célula β bloqueandolos
- estimula los efectos que la glucosa induce sobre la secreción de la insulina.
- Despolarización de la célula β y la entrada de calcio: se induce la *secreción de insulina*.

Sulfonilureas

Mis
NOTAS

| Sulfodroga | Inicio de Acción | Vida media (h) | Metabolitos | Eliminación de la dosis | Duración del efecto (h) |
|--------------------------------------|------------------|----------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Clorpropamida (1° Generación) | 3 hs | 6-12hs | Activos | Renal | 24-72 |
| Glibenclamida (2° Generación) | 1 h | 5-10hs | Inactivos Activos | Renal Biliar | 20-24 |
| Gliclazida | 30 m | 6-15hs | Inactivo | Renal Biliar | 10-15 |
| Glimepirida | 30 m | 9.2hs | Activos Inactivos | Renal Biliar | 16-24 |
| Glipizida | 30 m | 1-5hs | Inactivos | Renal | 12-14hs |

Indicaciones

Diabetes Mellitus Tipo 2 sin Obesidad

Diabetes Mellitus tipo 2 asociado a otros agentes hipoglucemiantes

La mayoría de los pacientes no alcanzan los objetivos y requieren asociaciones con otros AO y/o Insulina.

Efectos Adversos

Hipoglucemias mas frecuente

Hipersensibilidad cutánea

Reacciones anafilácticas

Glipizida: manifestaciones GI

Glimepirida: PTI

Efetos cardiovasculares: dudas??

Posología

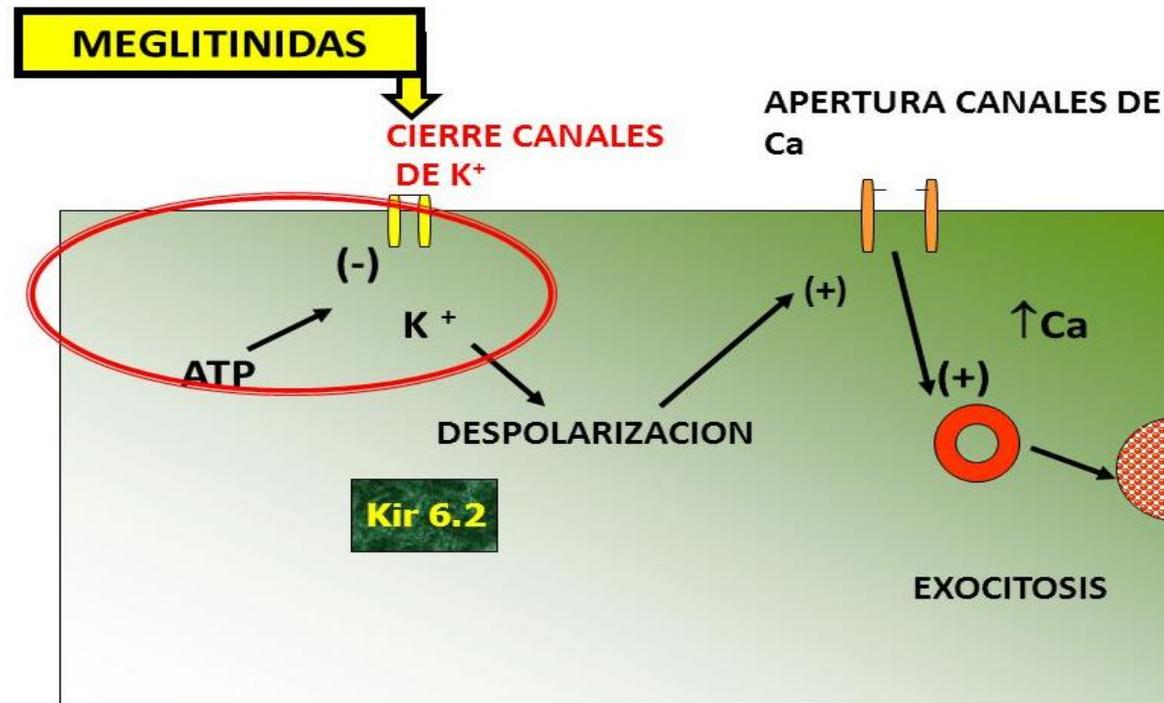
Vía Oral 1 o 2 veces x día.

15 a 30 minutos antes de las comidas.



Meglitinidas

Mis
NOTAS



Repaglinida- Nateglinida

Estimulan en forma breve la secreción de insulina y se usan como reguladores prandiales de la glucemia, administrándose 30 minutos antes de las comidas para regular el incremento de glucemias que se produce en el período postabsortivo.

Indicaciones

Diabetes Mellitus tipo 2 con hiperglucemia postprandial.

Reacciones Adversos

Hipoglucemia
Aumento de Peso
Riesgo Cardiovascular ; no aclarado.

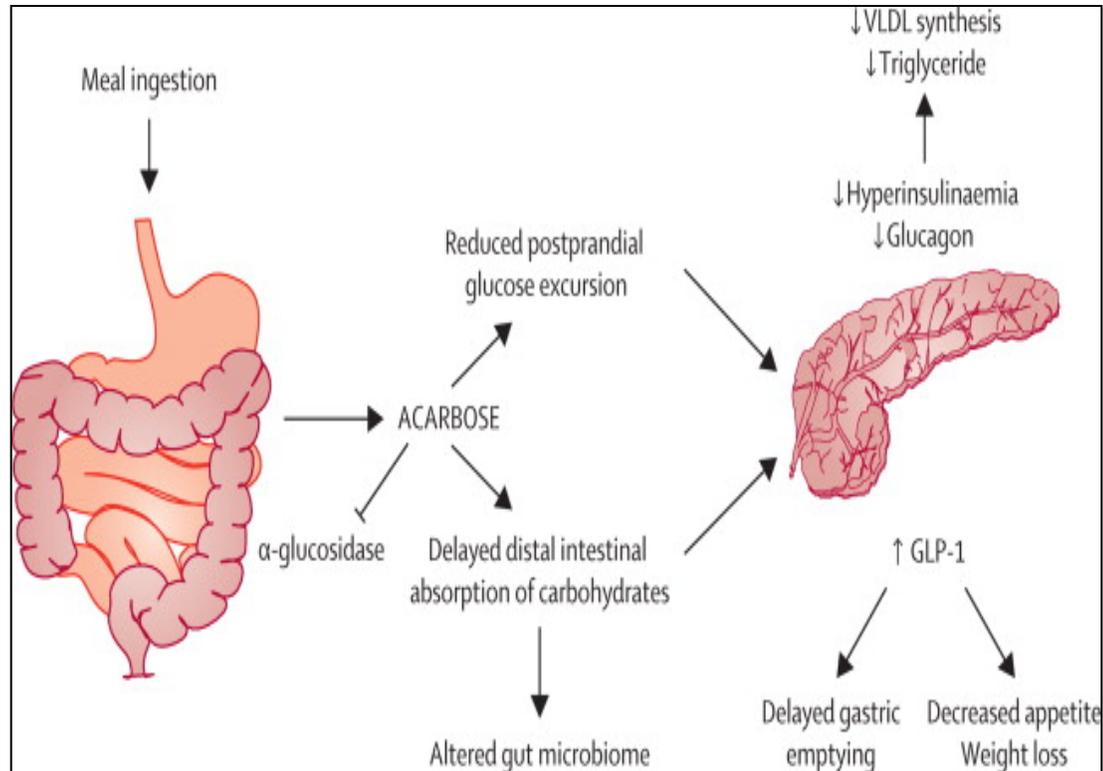
Contraindicaciones

Diabetes Mellitus Tipo 1
Embarazo-Lactancia
Insuficiencia Renal
Insuficiencia Hepática



Inhibidores de Alfa-glucosidasa

Mis
NOTAS



Acarbose-Migliotol-Voglibosa

- Inhiben de forma reversible las alfa-glucosidasas del borde de la pared intestinal, retrasan la digestión de los hidratos de carbono complejos y disacáridos.
- Al retrasar la absorción, permite la liberación de insulina con concentraciones menos elevada,
- Disminuye las glucemias postprandial.

Efectos Adversos

Flatulencia y meteorismo.
Aumento de transaminasas

Contraindicaciones

Hipersensibilidad, disfunción hepática o renal, antecedentes de obstrucción intestinal.

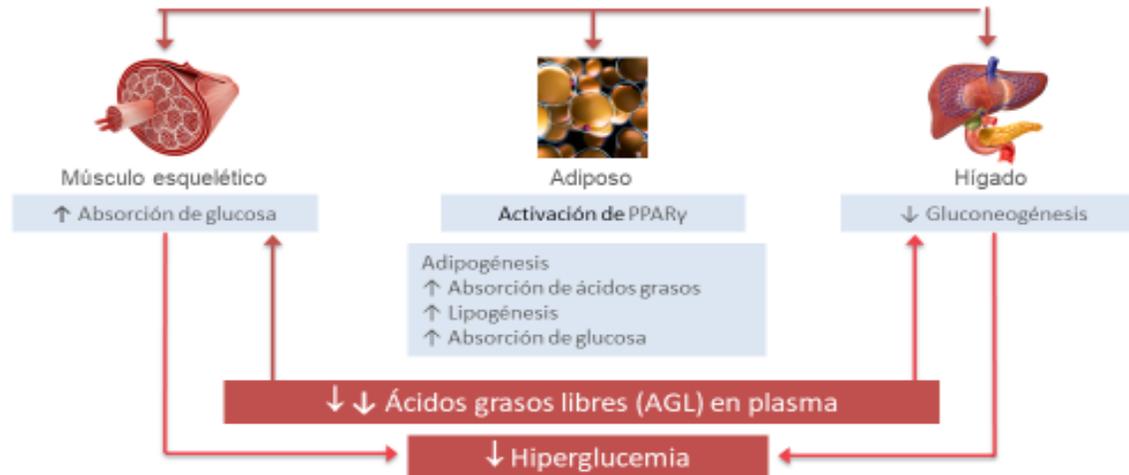
Interacciones

Hipoglucemia
Potencian efecto de laxantes.



Glitazonas

Glitazonas: Mecanismo de Acción



Adaptación de Bailey & Feher. Therapies for Diabetes 2004.

Son Agonistas de receptores **PPAR α**

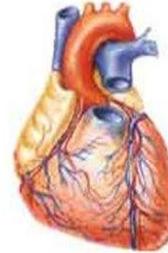
Difunden libremente en las células para unirse al receptor principalmente en adipocitos, músculo e hígado

Relacionado con la regulación de genes para glúcidos y lípidos.

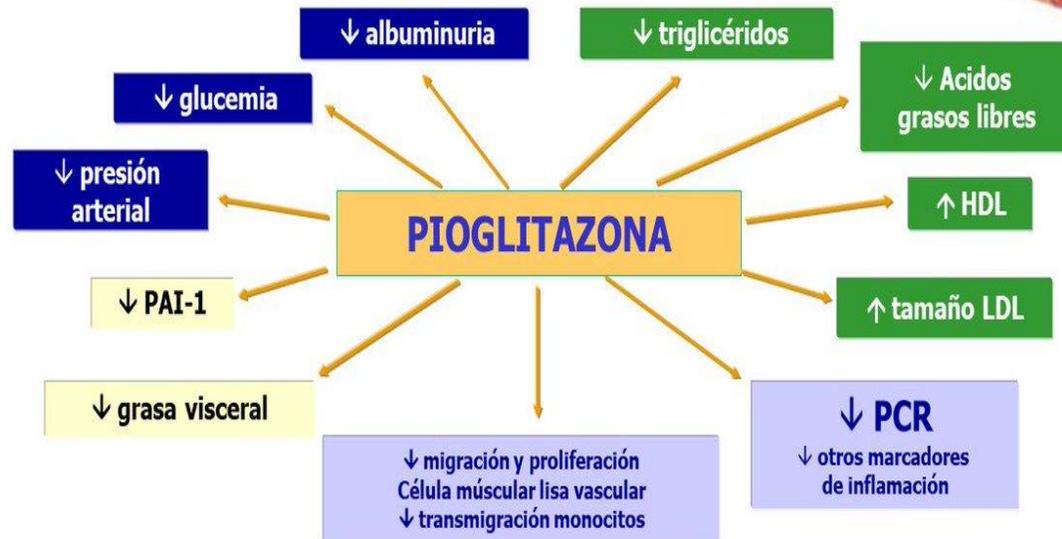
Glitazonas o Tiazolinedionas

Mis
NOTAS

Efectos de las glitazonas



Reducen la resistencia a la insulina, sin riesgo de hipoglucemia
PROactive (Pioglitazona): ↓ 16% RR muerte + IAM + AVC¹



Pioglitazona

Es la única TZD actualmente disponible para ser utilizada como terapia en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo2.

Efectos Adversos

- Aumento de Peso
- Retención hídrica
- Insuficiencia Cardíaca
- Disminución de la densidad ósea
- Hipoglucemia rara
- Cáncer vesical
- Hepatotoxicidad

Contraindicaciones

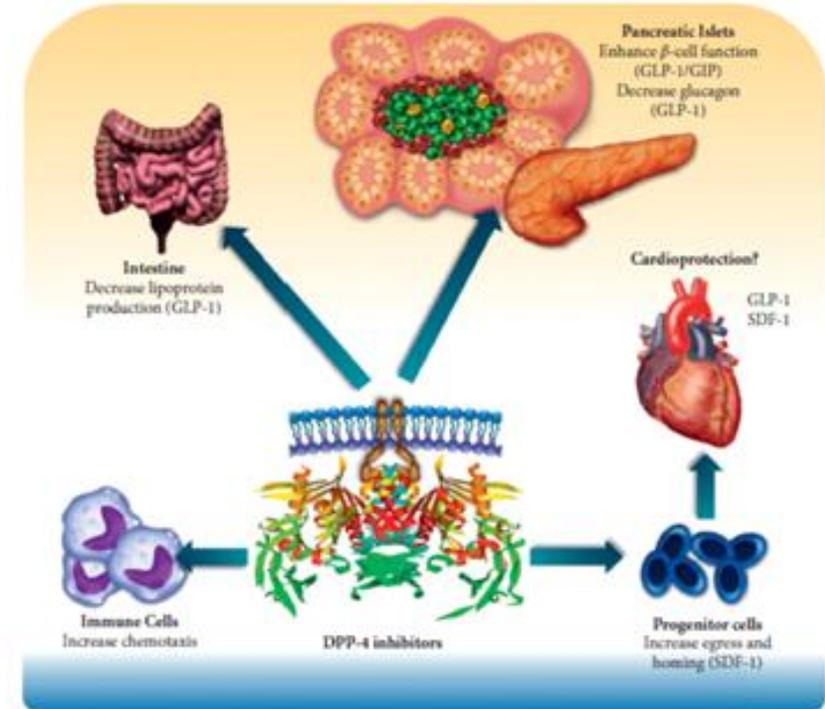
Insuficiencia Cardíaca (Clase II A IV)
Insuficiencia Hepática
Embarazo y Lactancia

IAM: Infarto Agudo de Miocardio AVC: Accidente vascular cerebral
PCR: Proteína C Reactiva PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1
1. Dormandy JA et al. Lancet 2005;366:1279-89.



Incretinas-Inhibidores de DPP-4

| Fármaco | Metabolismo | Vía de eliminación |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Sitagliptina ¹ | Sin metabolismo significativo (16%)* 79% de la dosis se elimina sin modificar | 87% vía renal |
| Vildagliptina ² | 69% sufre metabolismo por hidrolización (metabolito inactivo) P450 independiente | 85% vía renal |
| Saxagliptina ³ | Metabolización hepática vía citocromo P450 (metabolito activo) | 75% vía renal |
| Linagliptina ⁴ | Metabolismo desempeña papel secundario (metabolito activo) | 80% vía biliar 5% vía renal |

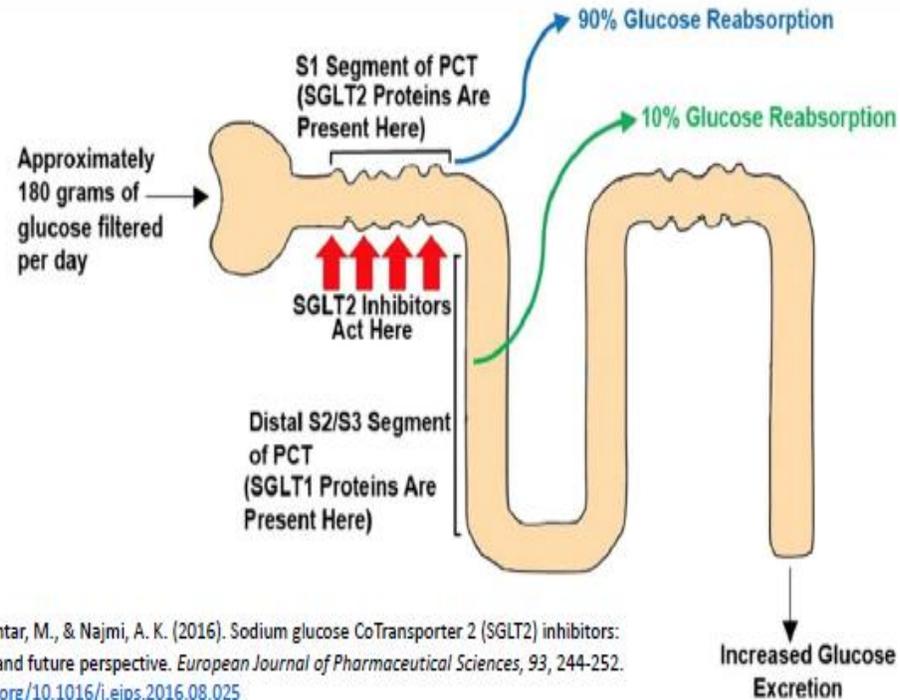


*In vitro → los datos sugieren que sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. In vivo → bajo potencial de interacciones con medicamentos sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9¹.

1. Ficha Técnica JANUVIA® / MSD.
2. Ficha Técnica Galvus® / Novartis.
3. Ficha Técnica Onglyza® / BMS/AstraZeneca
4. Ficha Técnica Trajenta® /Boehringer Ingelheim

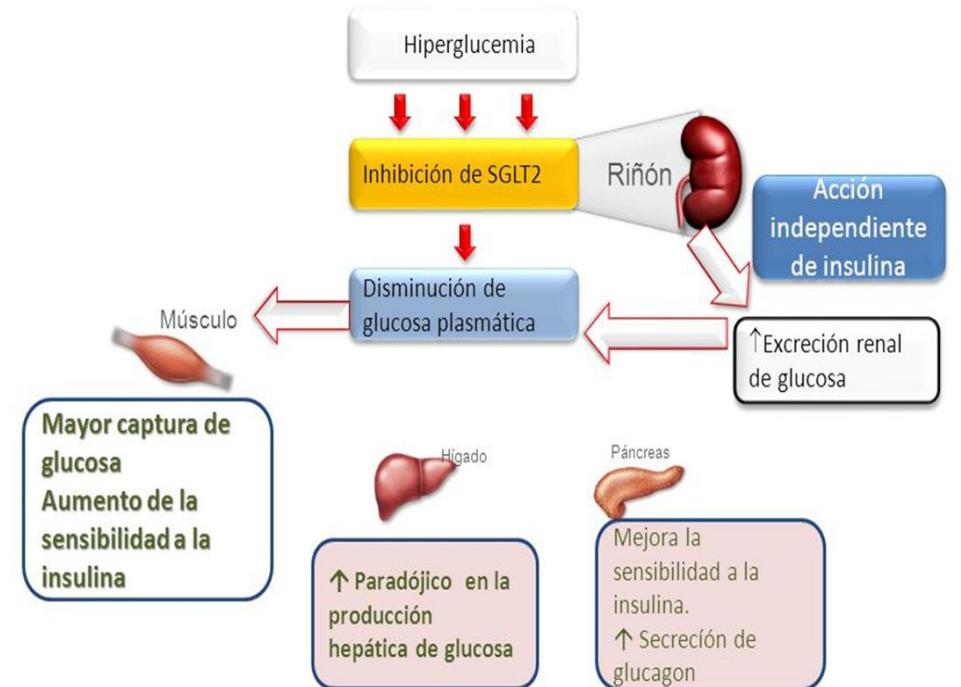
Inhibidores de SGLT-2

SGLT-2 Inhibitors Mode of Glucose lowering

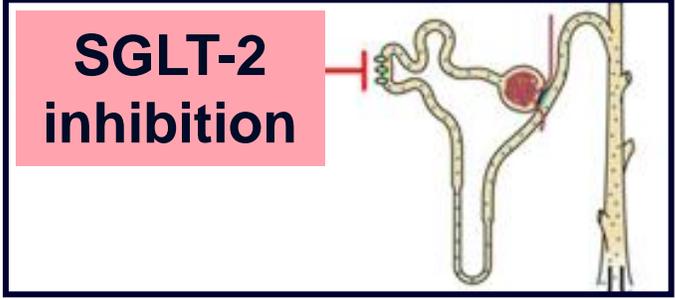


Madaan, T., Akhtar, M., & Najmi, A. K. (2016). Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93, 244-252. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.025>

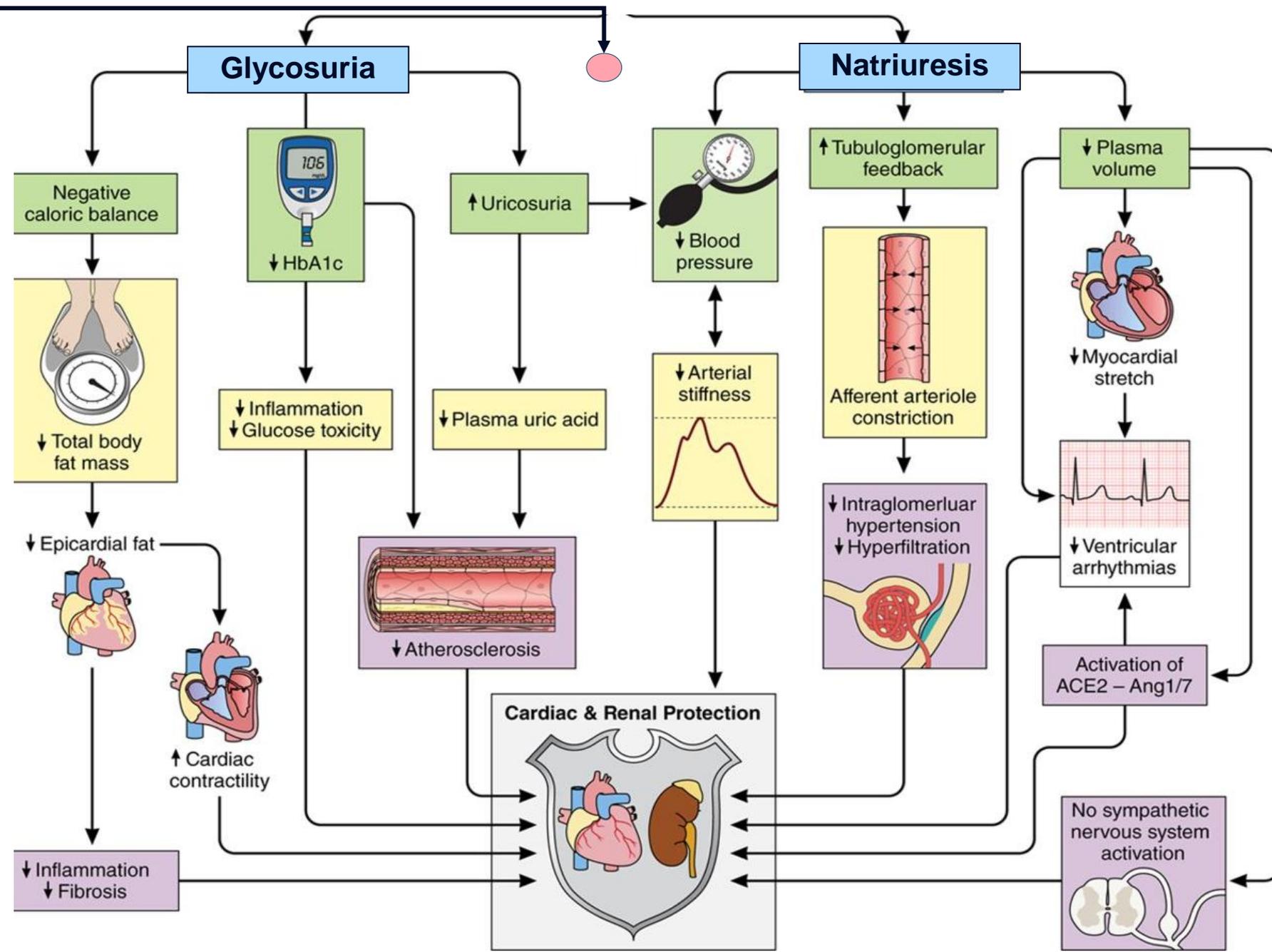
Inhibición de SGLT2: Efectos potenciales sobre la hiperglucemia



Del Prato S. *Diabet Medicine*. 2009;26:1185-1192.
Merovci A. *Journal of Clinical Investigation* 124(2) febrero 2014. 509-514

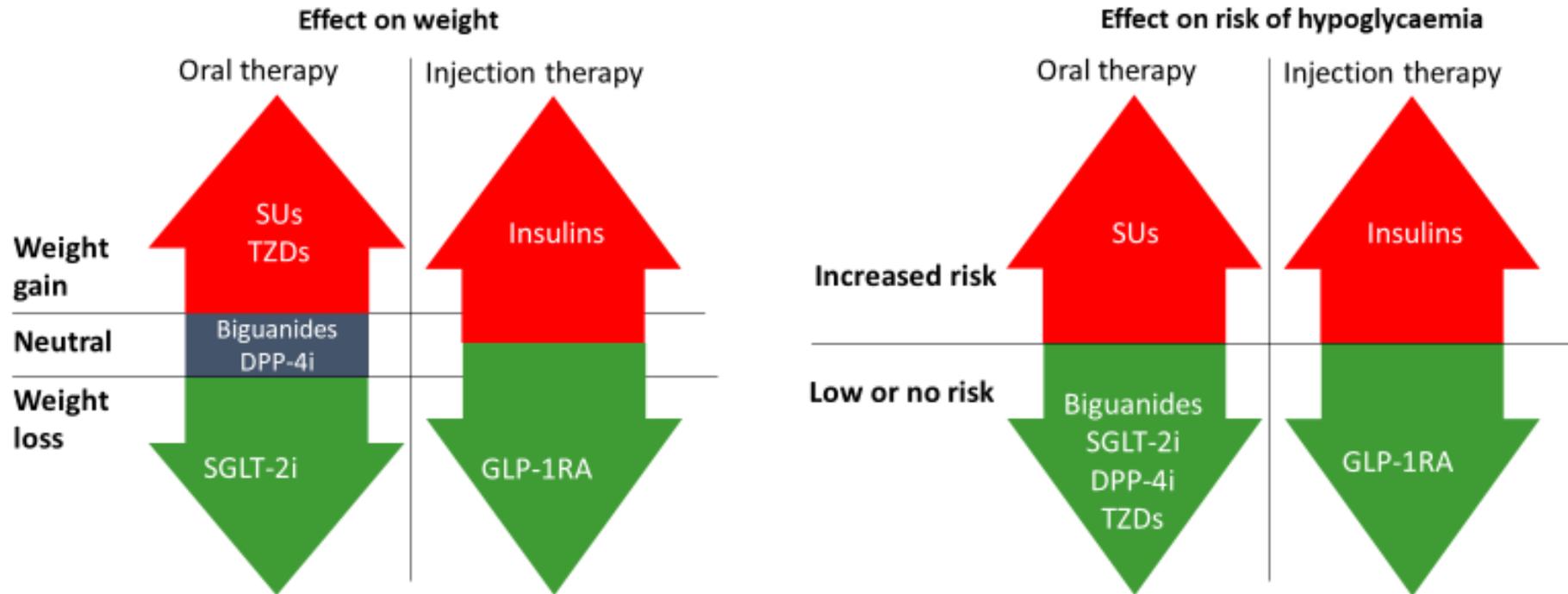


Potential mechanisms for CV and renal benefit



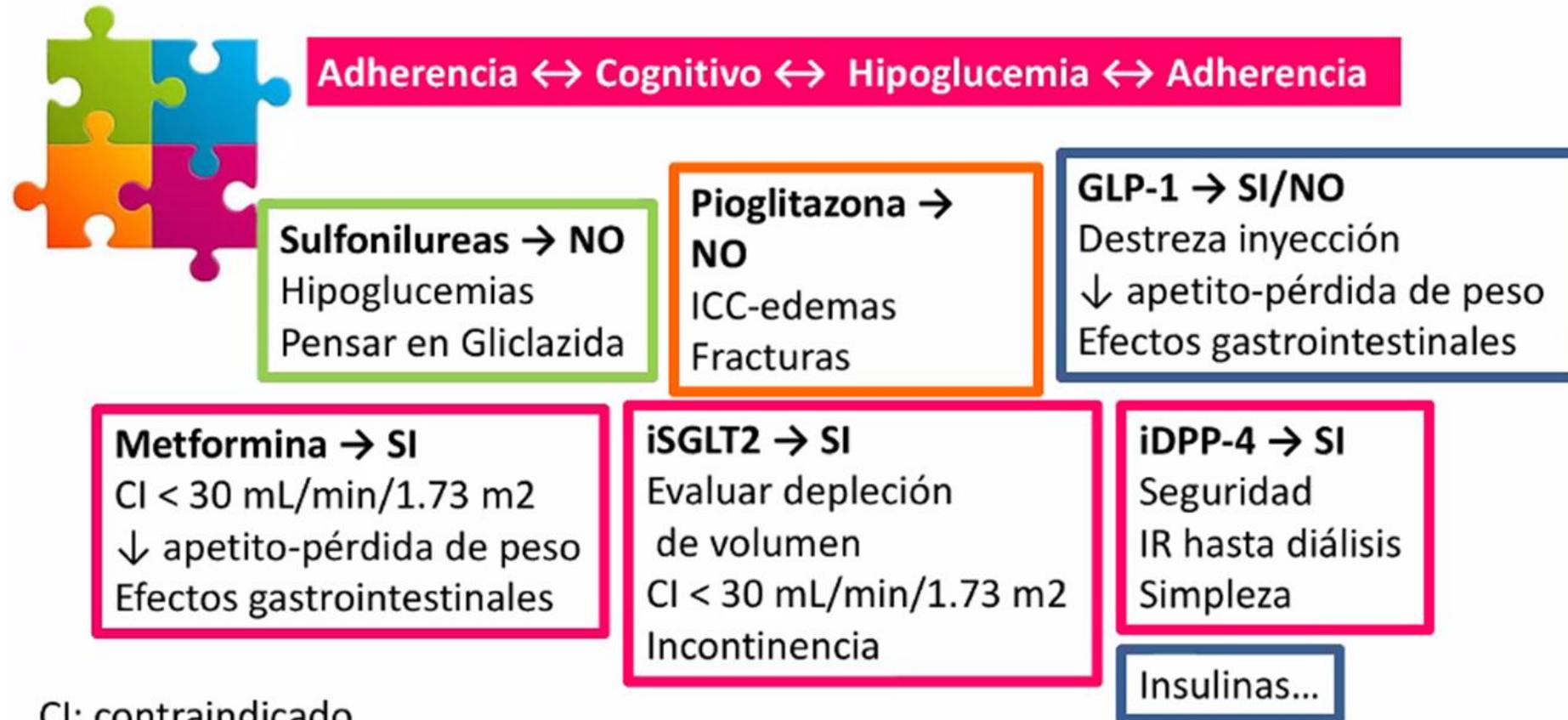
Hipoglucemia y Peso

Medicaciones relacionadas con el efecto sobre el peso y el riesgo de hipoglucemia



DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione

Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Adulto Mayor

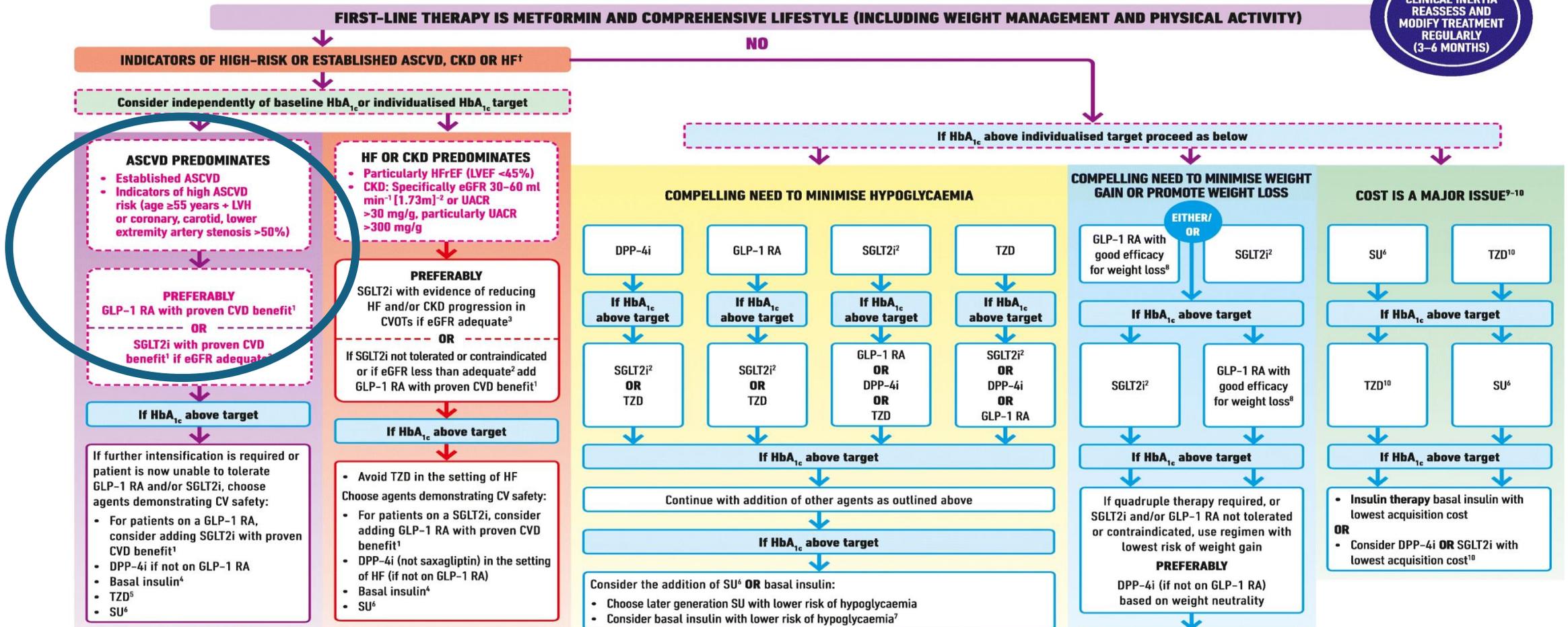


Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S152–

Guías de Manejo de Diabetes Mellitus Tipo 2 : Enfoque Global

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.

2. Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use

3. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDENCE, Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF

4. Degludec and U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

† Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

6. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycaemia, Glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i

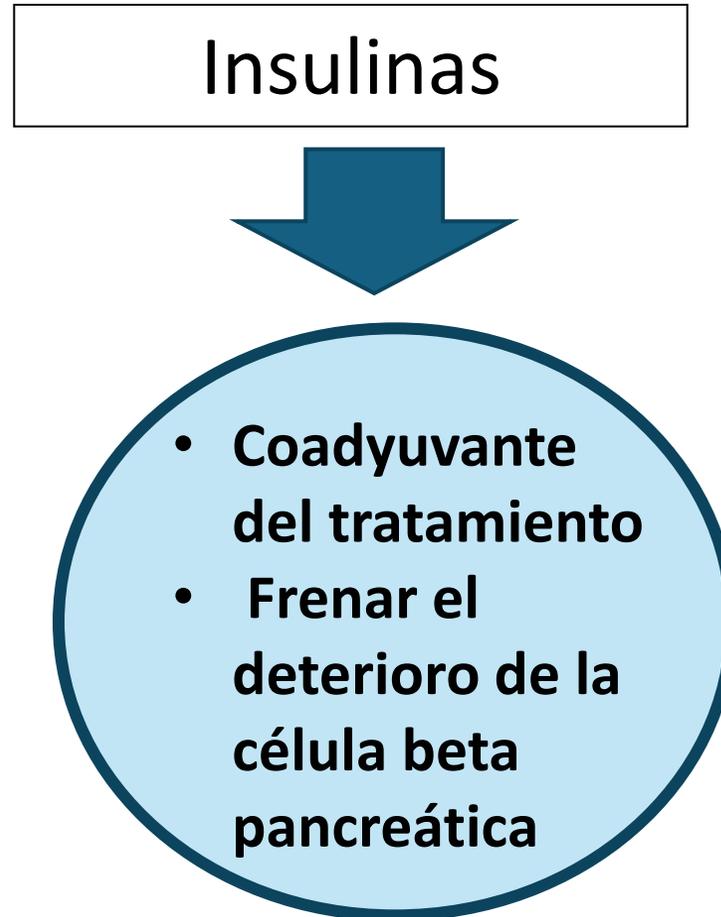
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin

8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide

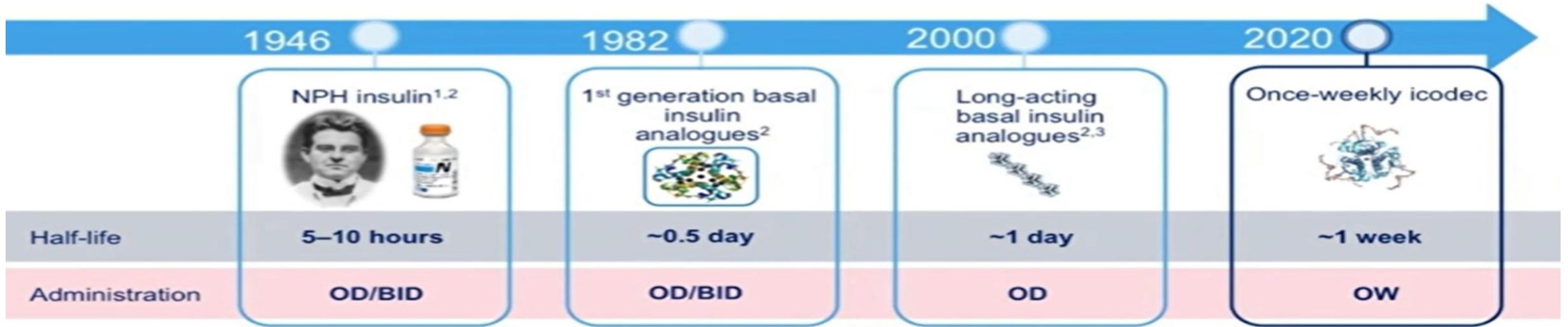
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)

10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Objetivos del Tratamiento en Diabetes Mellitus Tipo 2



Pasado y Presente de la Innovación en Insulinas Basales



Vías de Administración

SUBCUTÁNEA SC



Insulinas rápidas o regulares
Insulinas análogas rápidas y prolongadas
Insulinas Intermedias
Insulinas Mezclas

Bomba de Insulina SC
Insulinas rápidas o análogos rápidos



INTRAMUSCULAR IM

Insulinas Rápidas o regulares

INTRAVENOSA IV

Insulinas rápidas o regulares
Insulinas análogas rápidas



Perfil Fisiológico de Secreción de Insulina

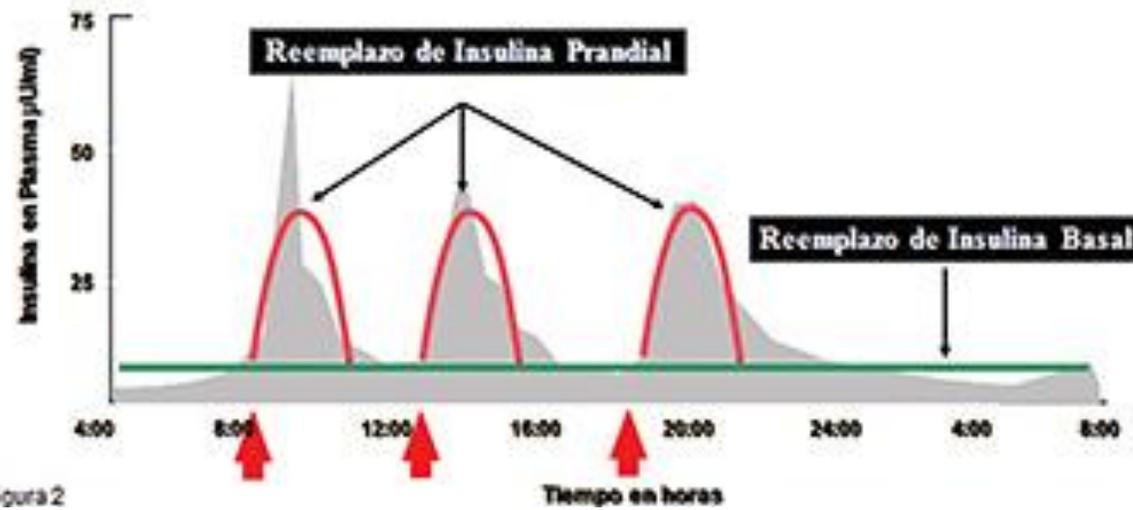
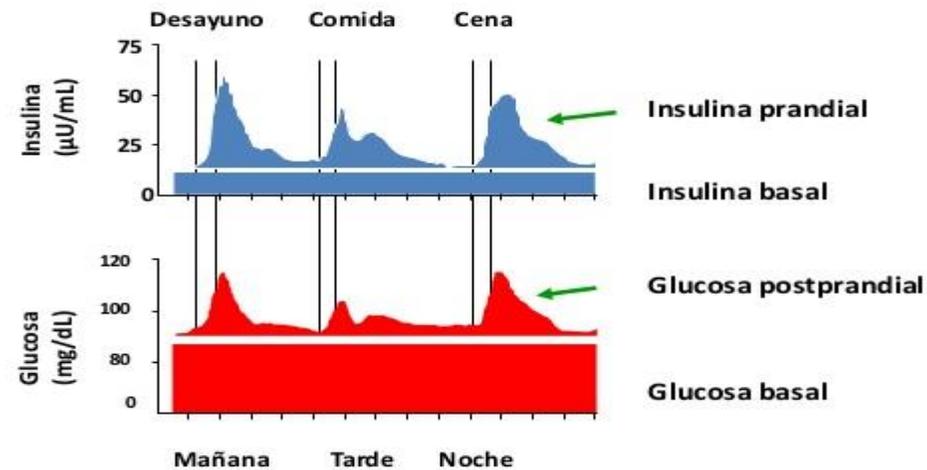
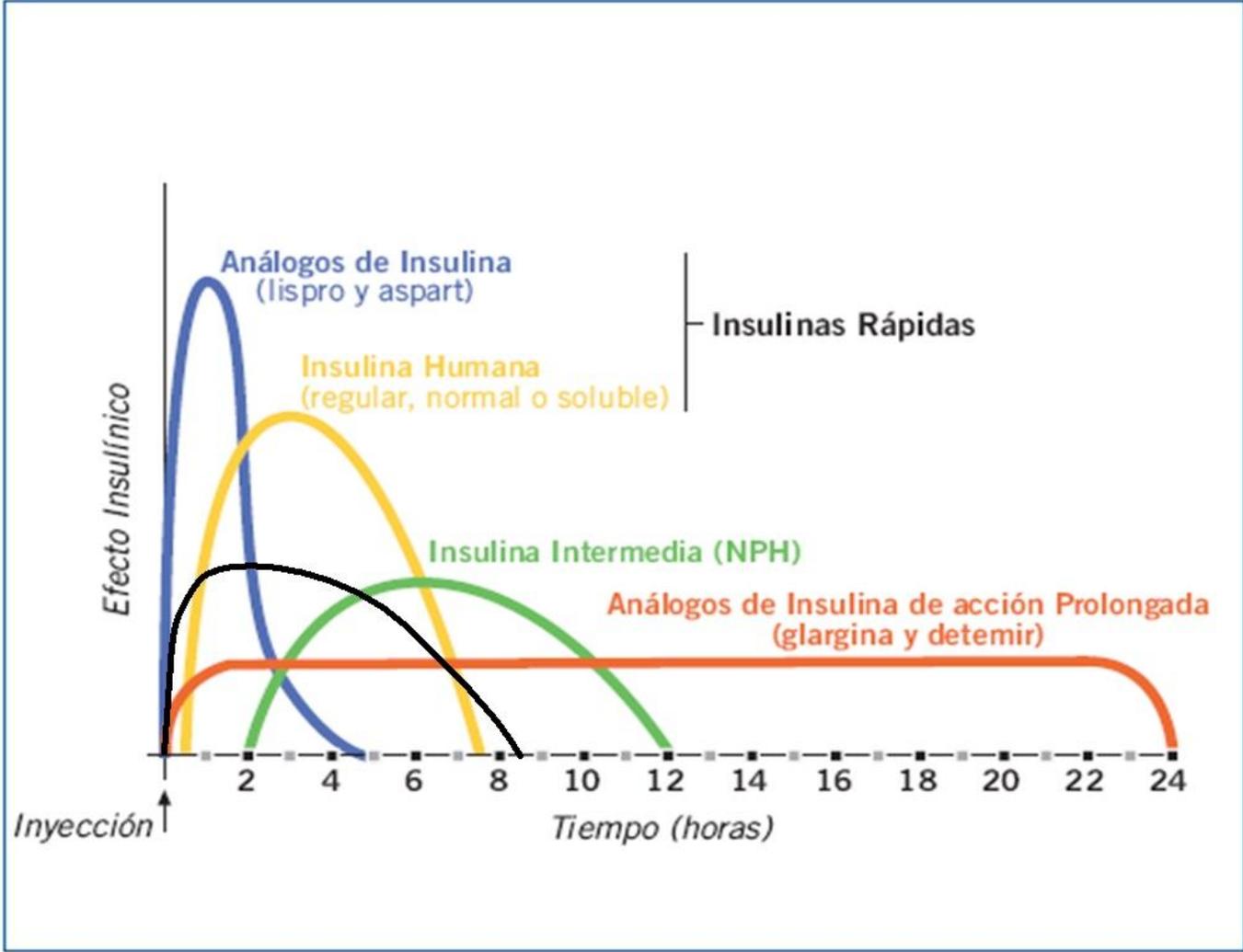


Figura 2



Tipos de Insulina



Tipos de Insulina

Insulina basal

Reduce la hiperglucemia en ayuno

Acción prolongada

Se inyecta en la mañana y/o en la tarde



Insulina prandial

Reduce la hiperglucemia postprandial

Acción corta

Se inyecta con los alimentos

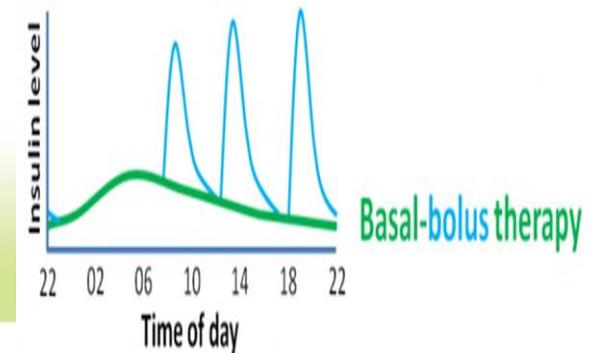
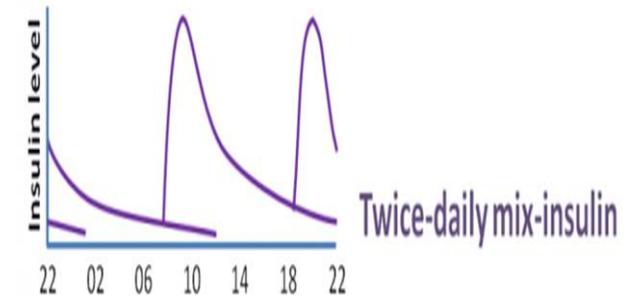
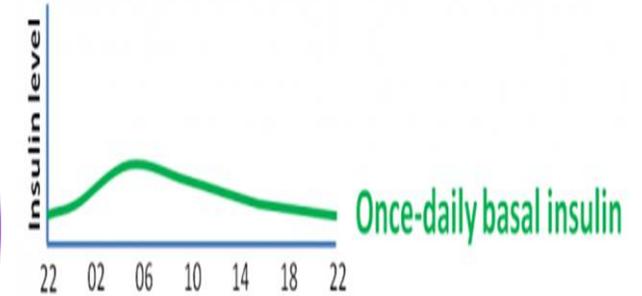


Insulina premezclada

Reduce la hiperglucemia en ayuno y postprandial

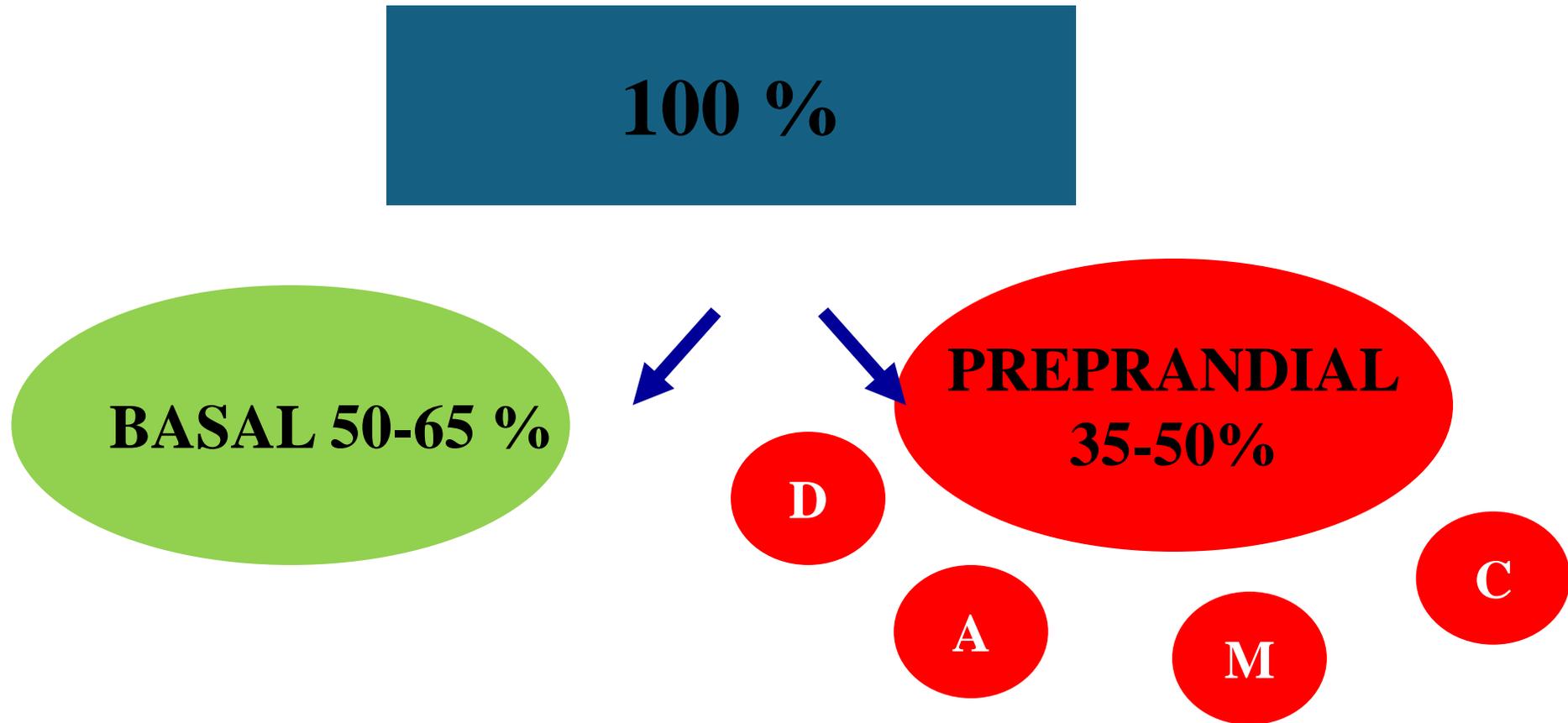
Acción prolongada bifásica

Se inyecta con los alimentos



1. Rave Ky cols. Diabetes Care 2006;29:1812-7.
2. Becker RHA y cols. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005;13:435-43.

Distribución de dosis de insulina diaria



Ambos criterios se deberán ajustar a cada paciente y a cada momento del día

Dosis para Insulinizar

Dosis de Insulina de Inicio: 0.4-0.6 unidades/kg/día

Dosis de Insulina Basal: 0.1 unidades/kg/día

Dosis de Inicio basal: 10 unidades x día bedtime.



| CLASIFICACIÓN DE INSULINAS | | | |
|----------------------------|------------------|-----------|-------------|
| TIPO | INICIO DE ACCIÓN | PICO | DURACIÓN |
| ACCIÓN RÁPIDA | 0-15 minutos | 1-2 horas | 3-5 horas |
| ACCIÓN CORTA | 30-60 minutos | 2-4 horas | 6-8 horas |
| INTERMEDIA | 1-2 horas | 4-8 horas | 10-16 horas |
| PROLONGADA | 1-2 horas | Plana | 24 horas |

▶ ACCIÓN RÁPIDA: Lispro, Aspart, Glulisine

▶ ACCIÓN CORTA: Humana Regular

▶ INTERMEDIA: Humana NPH

▶ PROLONGADA: Glargina, Detemir, Degludec

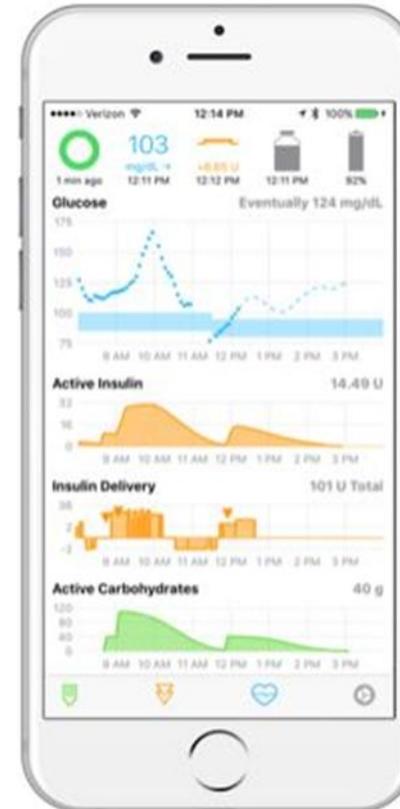
Microinfusores de Insulina y Monitoreo Continuo de Glucosa

Flash Glucose Monitoring*

Currently approved and
in use in Europe



*The US FDA has not yet approved this device for use.
Images courtesy of Abbott Laboratories.



Diabetes Mellitus



Prof. Verónica Ojeda Heredia

Docente de Clínica Médica II –HNC

Especialista en Medicina Interna

Especialista en Diabetes y Nutrición

Jefe de Servicio de Diabetología-HNC