

Tratamiento de la diabetes tipo 2

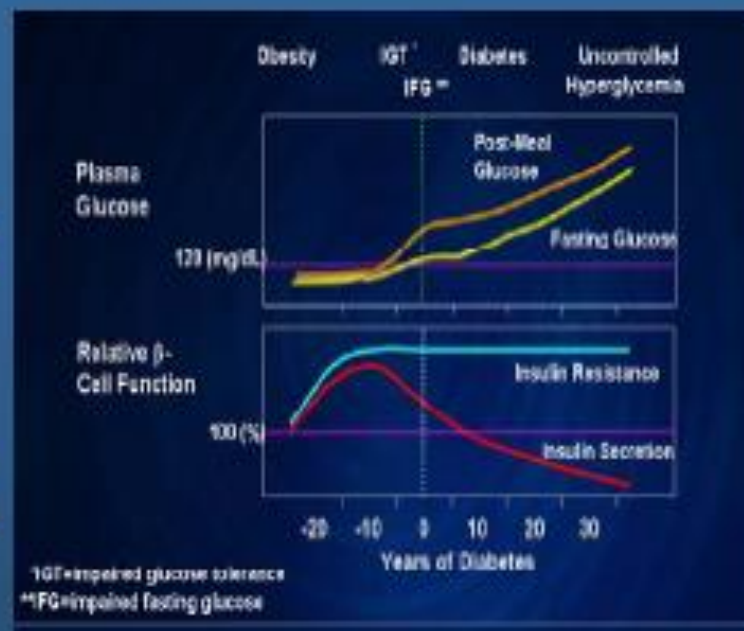
Dr. Fabio Martín Lombardo

SMIBA, Octubre 2011

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Caracterizada por tres defectos fundamentales:

- Disfunción progresiva de las células β
- Resistencia periférica a la insulina
- Aumento de la producción hepática de glucosa



Dos componentes

- Hiperglucemia en ayunas
- Hiperglucemia posprandial

Trastornos asociados

- Obesidad central
- HTA
- Dislipemia
- Alteraciones aterotrombóticas



ESTUDIO UKPDS 35:

Disminución significativa del riesgo de complicaciones de la DM-2 con la reducción de la HbA_{1c}

**CADA 1% DE
REDUCCIÓN de la HbA_{1c}**

**RIESGO
REDUCIDO***



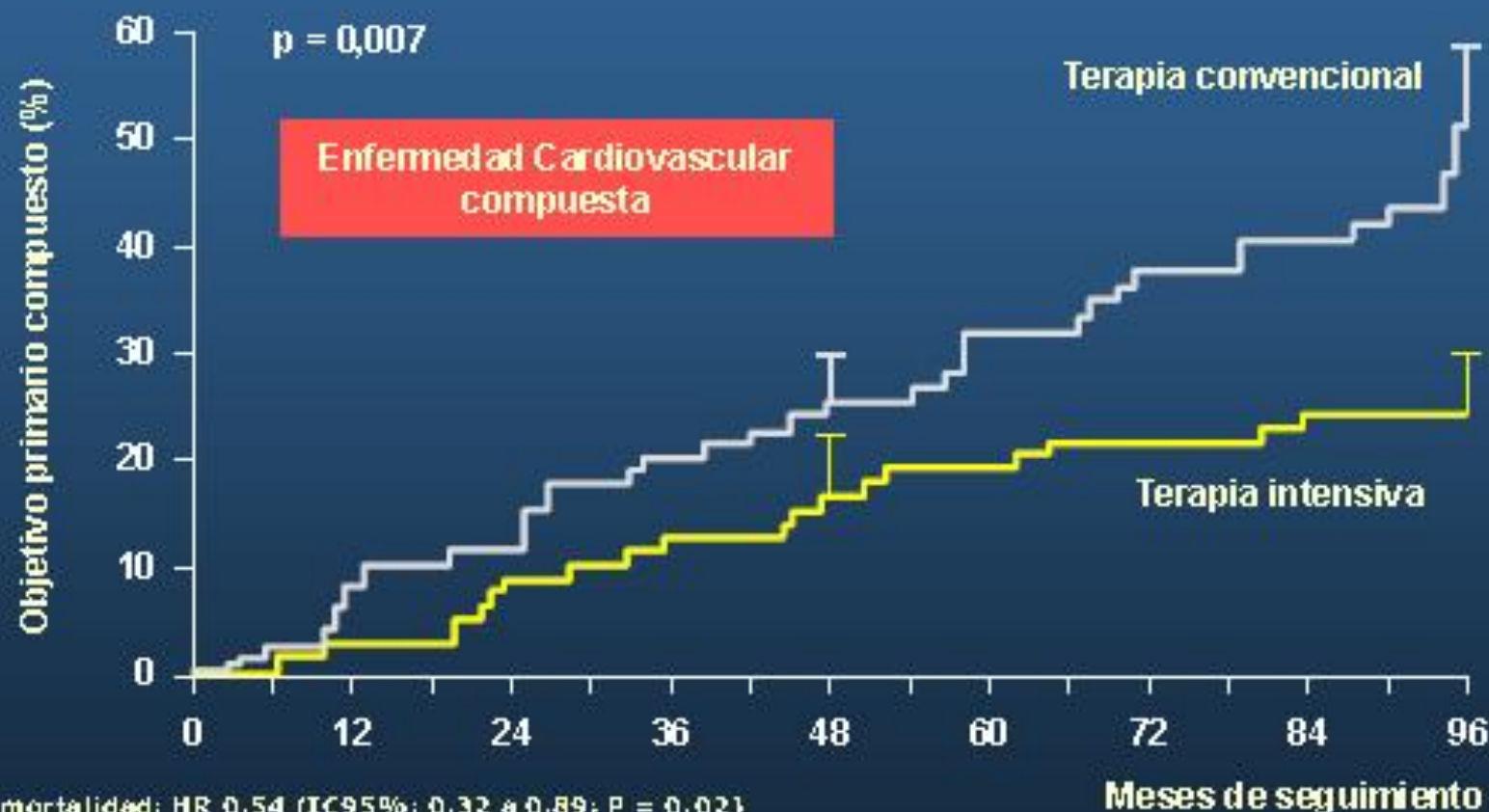
UKPDS = UK Prospective Diabetes Study

**P < 0.0001.*

Stratton M et al. UKPDS 35. BMJ. 2000;321:405-412.

INTERVENCIÓN MULTIFACTORIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 STENO-2.

Tratamiento intensivo: Objetivos
HbA1c < 6.5%
Colesterol < 175 mg/dL
Triglicéridos < 150 mg/dL
TA < 130/80 mm Hg



- Menor mortalidad: HR 0,54 (IC95%: 0,32 a 0,89; $P = 0,02$)
- Menor mortalidad cardiovascular: HR 0,43 (IC95%: 0,19 a 0,94; $P = 0,04$)
- Menos eventos cardiovasculares: HR 0,41 (IC95%: 0,25 a 0,67; $P < 0,001$)
- Menor progresión a IR terminal: RR 0,44 (IC95%: 0,25 a 0,77; $P = 0,004$)
- Menos fotocoagulación: RR 0,45 (IC95%: 0,23 a 0,86; $P = 0,02$)

Objetivos de control glucémico

ADA=Asociación de Diabetes Americana (American Diabetes Association);
ACE=Colegio de Endocrinología Americana (American College of Endocrinology);
IDF=Federación Internacional de diabetes (International Diabetes Federation)

	ADA	ACE	IDF
HbA _{1c}	<6,0% (objetivo individual) <7,0% (objetivo general)	≤6,5%	<6,5%
Glucosa en plasma capilar preprandial	90–130 mg/dL	<110 mg/dL	<110 mg/dL
Pico de glucosa en plasma capilar postprandial	<180 mg/dL	<140 mg/dL	<145 mg/dL

Consenso 2005 DM2. (SED, Gedaps, SEC, SEMI)

(ADA 2005)

- HbA_{1c}<7%
- Glucemia en ayunas / preprandial 80-120 mg%, al acostarse 100-140 mg%

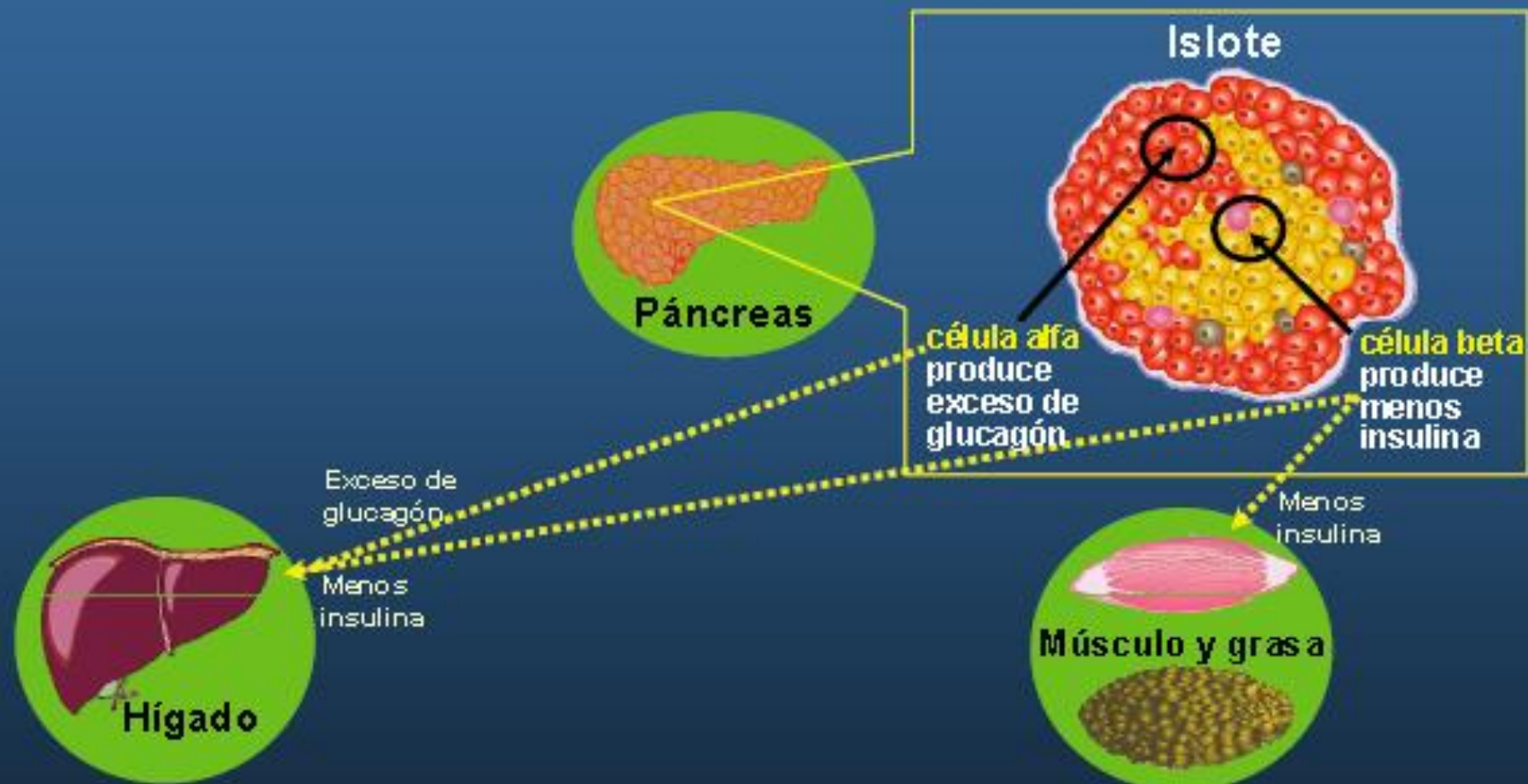
LA HBA1C ES EL OBJETIVO PRINCIPAL DEL TRATAMIENTO PERO NO TODOS LOS PACIENTES SON IGUALES

- **Control menos estricto**
 - Mayores
 - Poca esperanza de vida (< 5 años)
 - Hipoglucemias frecuentes
- **objetivo: HbA_{1c} 7% - 8%**

- **Control más estricto**
 - Personas jóvenes
 - Embarazadas
- **objetivo: HbA_{1c} < 7%**

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES TIPO 2

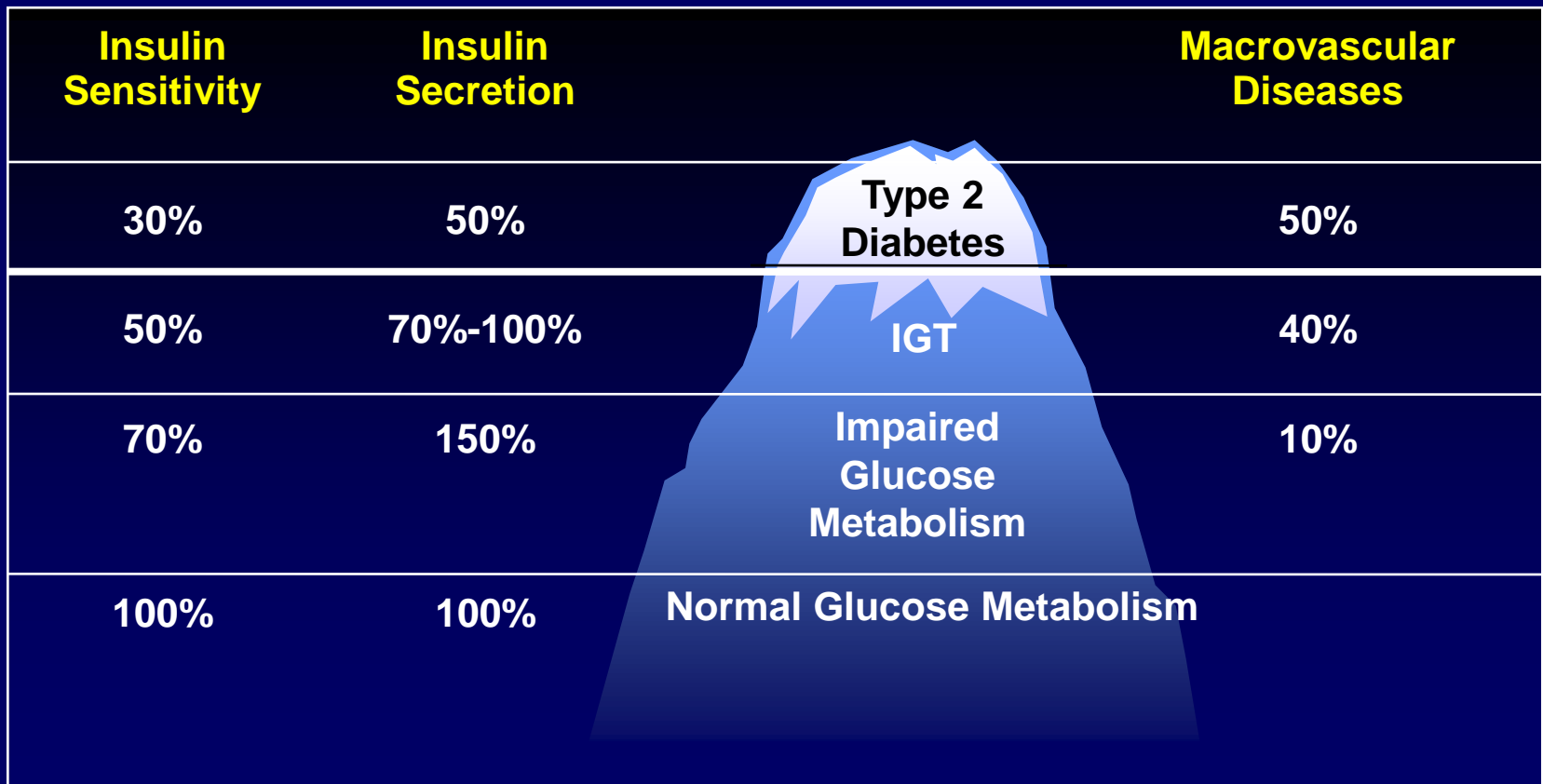
Defectos de las células de los islotes pancreáticos



Producción excesiva de glucosa

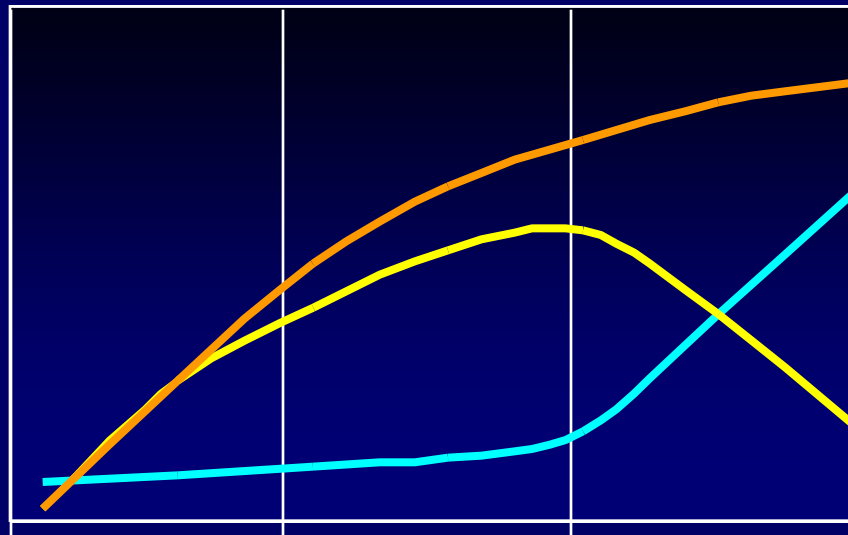
Disminución de la captación de glucosa

Progresión a la diabetes tipo 2



Progresión de la insulino resistencia

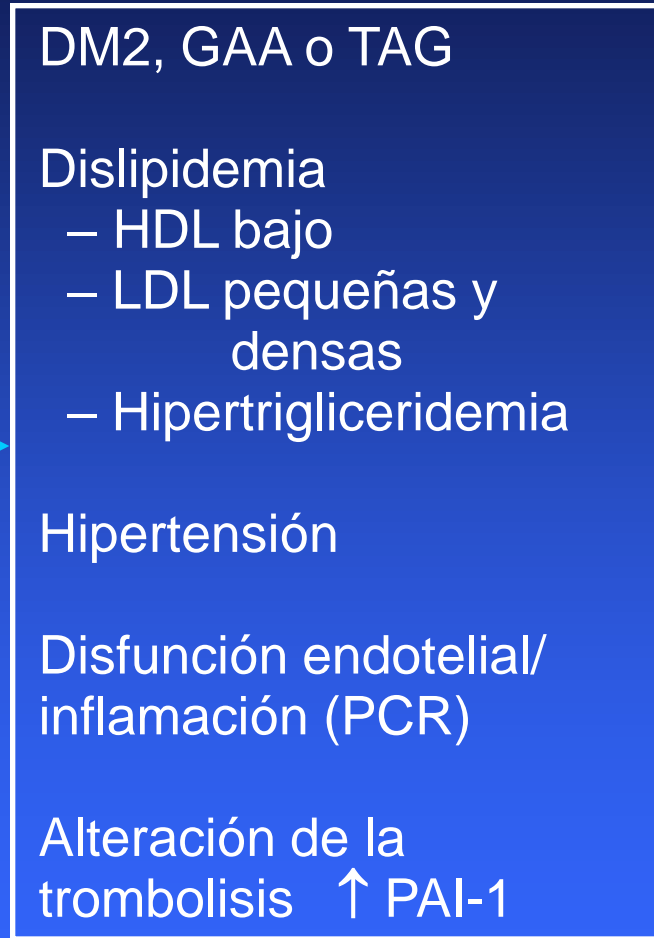
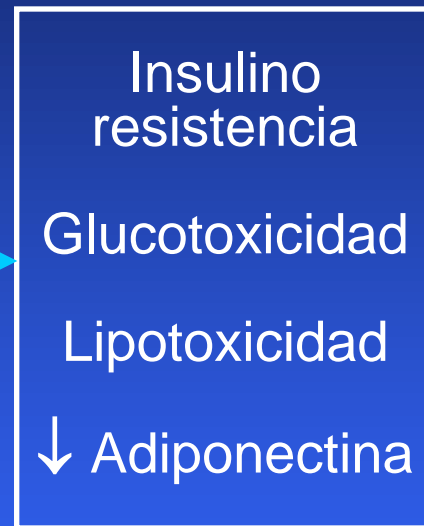
Tiempo →



- Insulino resistencia
- Insulino producción
- Nivel de Glucosa

Sin diabetes Pre-diabetes Tipo 2 diabetes

Manifestaciones clínicas de la insulinorresistencia



Aterosclerosis

TRATAMIENTO IDEAL PARA LA DIABETES

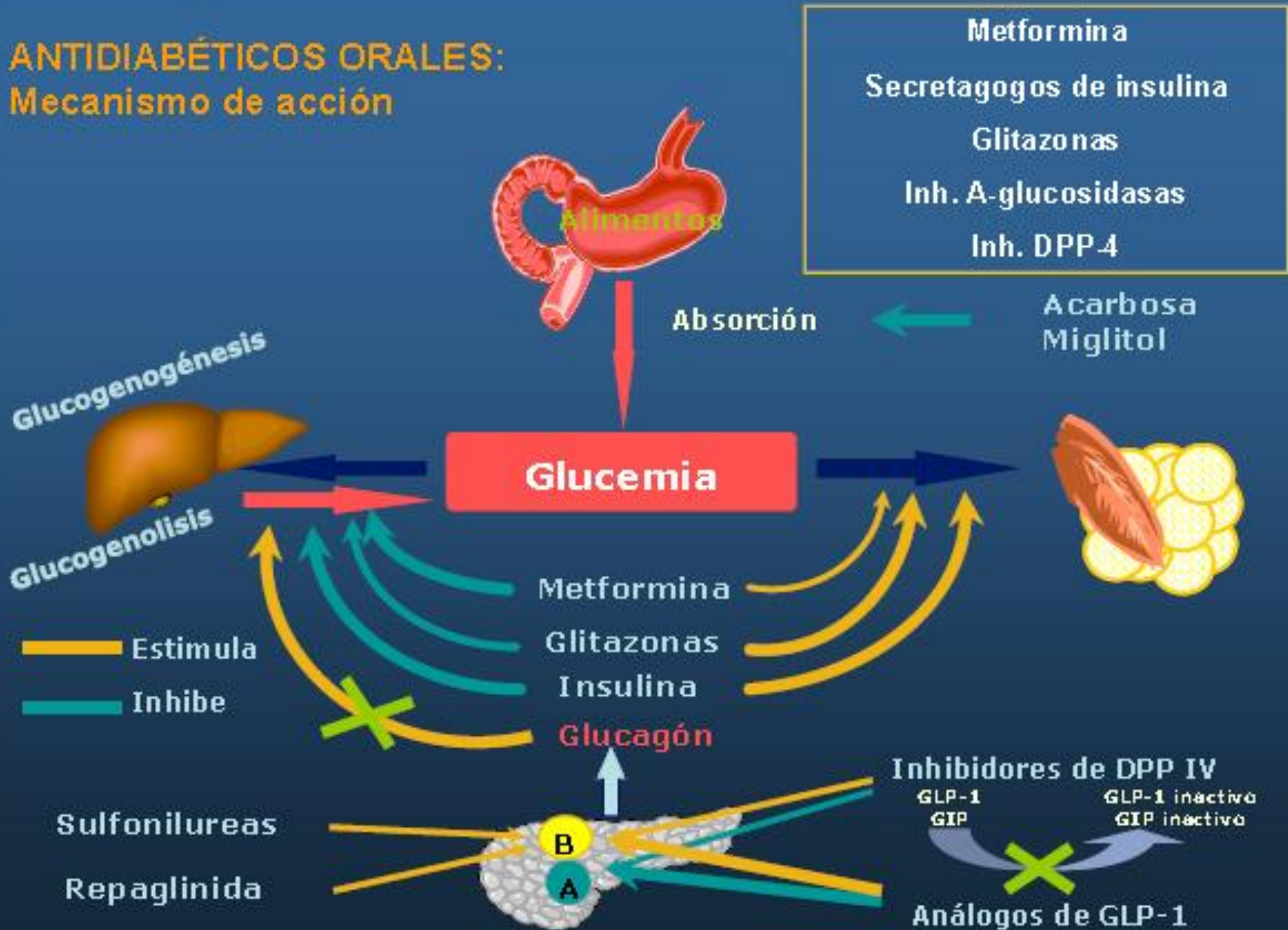


- Aumentar insulina
- Disminuir glucagón
- Hígado: Disminuir producción endógena de glucosa
- Músculo: Aumentar captación de glucosa
- Regenerar célula β pancreática

.....¿**existe?**

Que actúe sólo en condiciones
de hiperglucemia

ANTIDIABÉTICOS ORALES: Mecanismo de acción



Antidiabéticos orales

Glimepirida
Gliclazida
Glipizida
Glibenclamida
Repaglinida
Nateglinida
Metformina
Pioglitazona
Rosiglitazona
Acarbosa
Miglitol
Sitagliptina
Vildagliptina
Metformina + Rosiglitazona
Metformina + Pioglitazona
Metformina + Vildagliptina

SECRETAGOGOS DE INSULINA

Sulfonilureas y glinidas

- Mecanismo de acción: incrementan la secreción basal y/o posprandial de insulina
- Requieren células B funcionantes
- Eficacia hipoglucemiante: Disminución de la HbA1c 1,5%
- Dosificación: SU de 1 a 3 veces al día. Glinidas 3 o 4 veces al día
- Efectos adversos: Hipoglucemia (SU > glinidas), aumento de peso
- Contraíndicadas en IRC (SU > glinidas)
- Ventajas: efecto rápido

Glibenclamida tiene vida media más larga y más riesgo de hipoglucemias.

Metformina

- Mecanismo de acción: Disminuye la producción hepática de glucosa
- Eficacia hipoglucemiante: Descenso de A1c 1,5%
- Dosificación: 2 o 3 veces al día
- Efectos adversos:
 - Trastornos GI (>10%), dependiendo de dosis
 - Contraindicado en IRC, ICC, hipoxia
 - Respetando las indicaciones, no hay problemas con acidosis láctica
- Ventajas: No hipoglucemias, no aumento de peso, mejoría del perfil lipídico (↓TGC, ↓CT, ↓LDL-C)

De primera elección según el consenso ADA/EASD 2006

Se recomienda iniciar el tratamiento en el momento del diagnóstico

Empezar siempre con dosis bajas. Tomarla al final de las comidas (Intolerancia <10%)

Glitazonas

- Mecanismo de acción: Aumentan la sensibilidad a la insulina
- Eficacia hipoglucemiante: Descenso de la HbA1c 0,5-1,4%.
- Dosificación: 1 vez al día (pioglitazona)
- Efectos adversos:
 - Aumento de peso por edemas.
 - Aumento de riesgo de ICC
 - Aumento de riesgo de fracturas
 - Aumento de riesgo de IAM (rosiglitazona)
 - Hepatotoxicidad (Rosiglitazona)
- Ventajas: No hipoglucemias. Efectos "extragluicémicos": mejoría del perfil lipídico, ↓ marcadores inflamatorios. Uso en IRC.
- Monoterapia (si contraindicación o intolerancia a MET)
- Tto combinado: doble o triple terapia

Inhibidores de α glucosidasas

- Mecanismo de acción: inhiben la digestión de polisacáridos en el intestino delgado proximal
- Disminuye la hiperglucemia postprandial
- Eficacia hipoglucemiante: Disminuye la HbA1c 0,5 – 0,8 %
- Dosificación: 3 veces al día
- Alta tasa de abandonos
- Efectos adversos: Gastrointestinales
- Principal inconveniente: Flatulencia
- Útil en fases muy precoces

Monoterapia

Tto. Combinado en asociación a SU o Metformina

Empezar siempre con dosis bajas (25 mg precomidas). Aumentar semanalmente la dosis de 25 en 25 mg.

SECRECIÓN

INCRETINAS

INTESTINAL

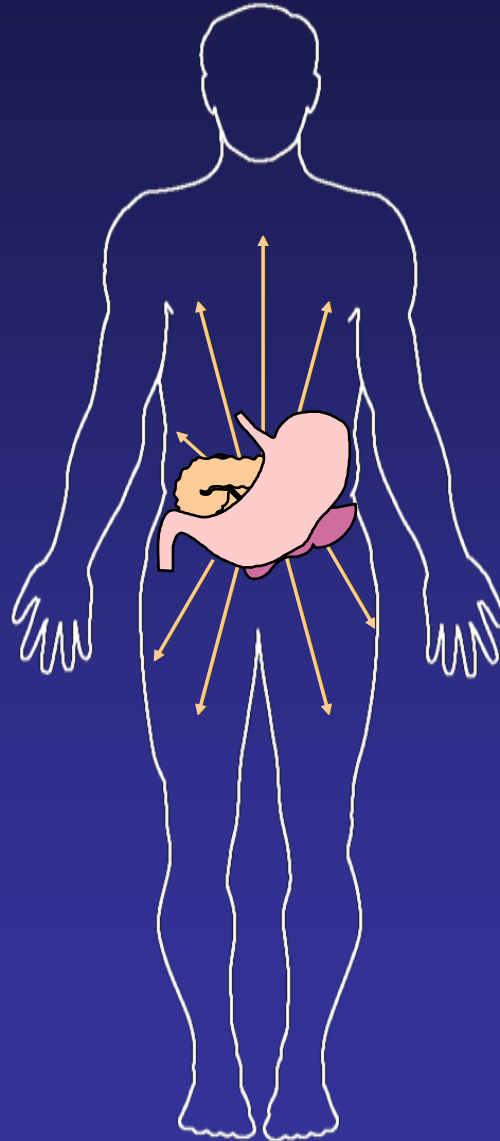
INSULINA

GLP-1 Acciones en hombres

Tras la comida...



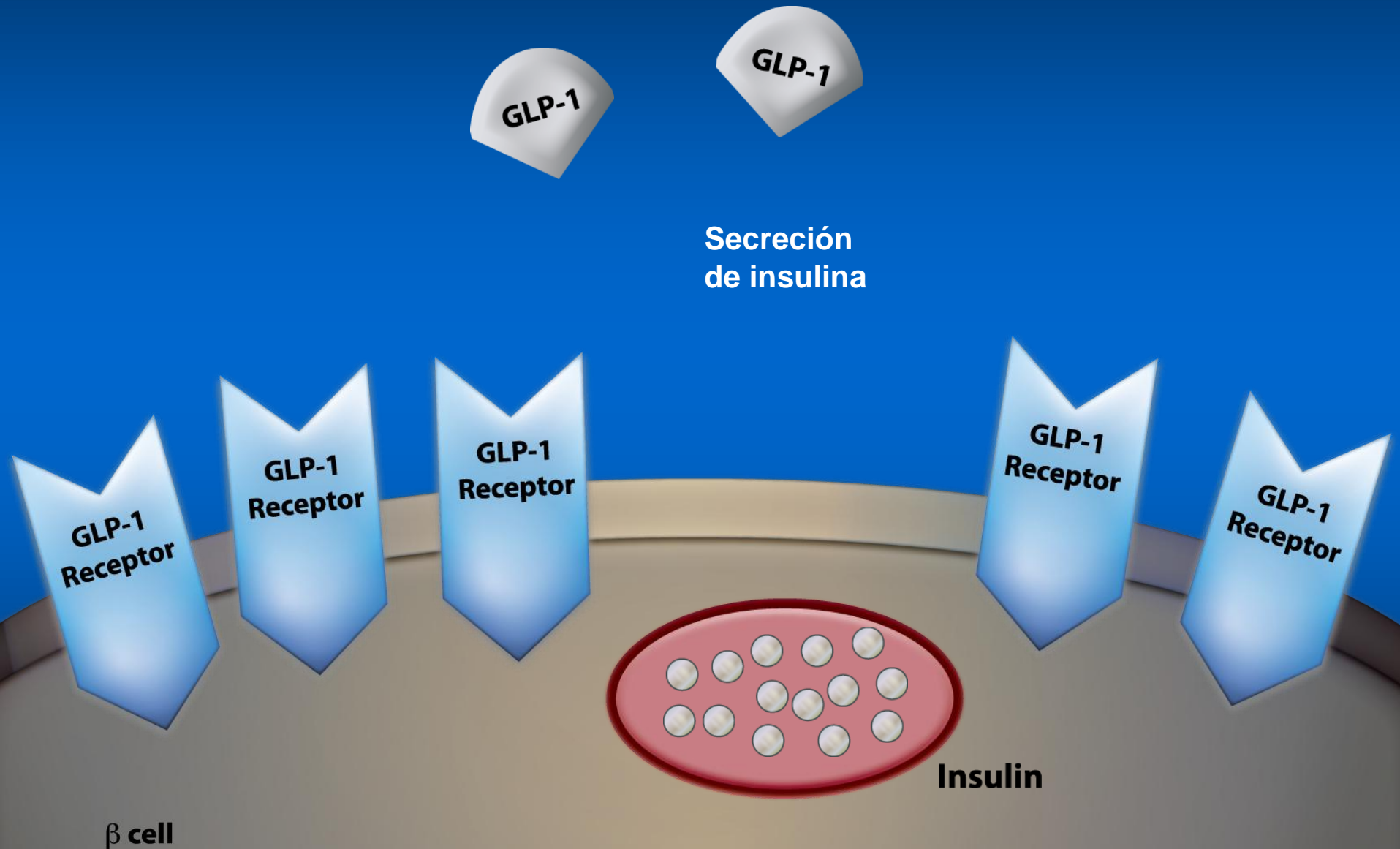
GLP-1 se secreta de las L-cells del yeyuno e ileo



- Estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa
- Suprime el glucagon
- Retrasa el vaciamiento gástrico
- Reduce el apetito
- Mejora la sensibilidad a insulina

- Aumenta las células B

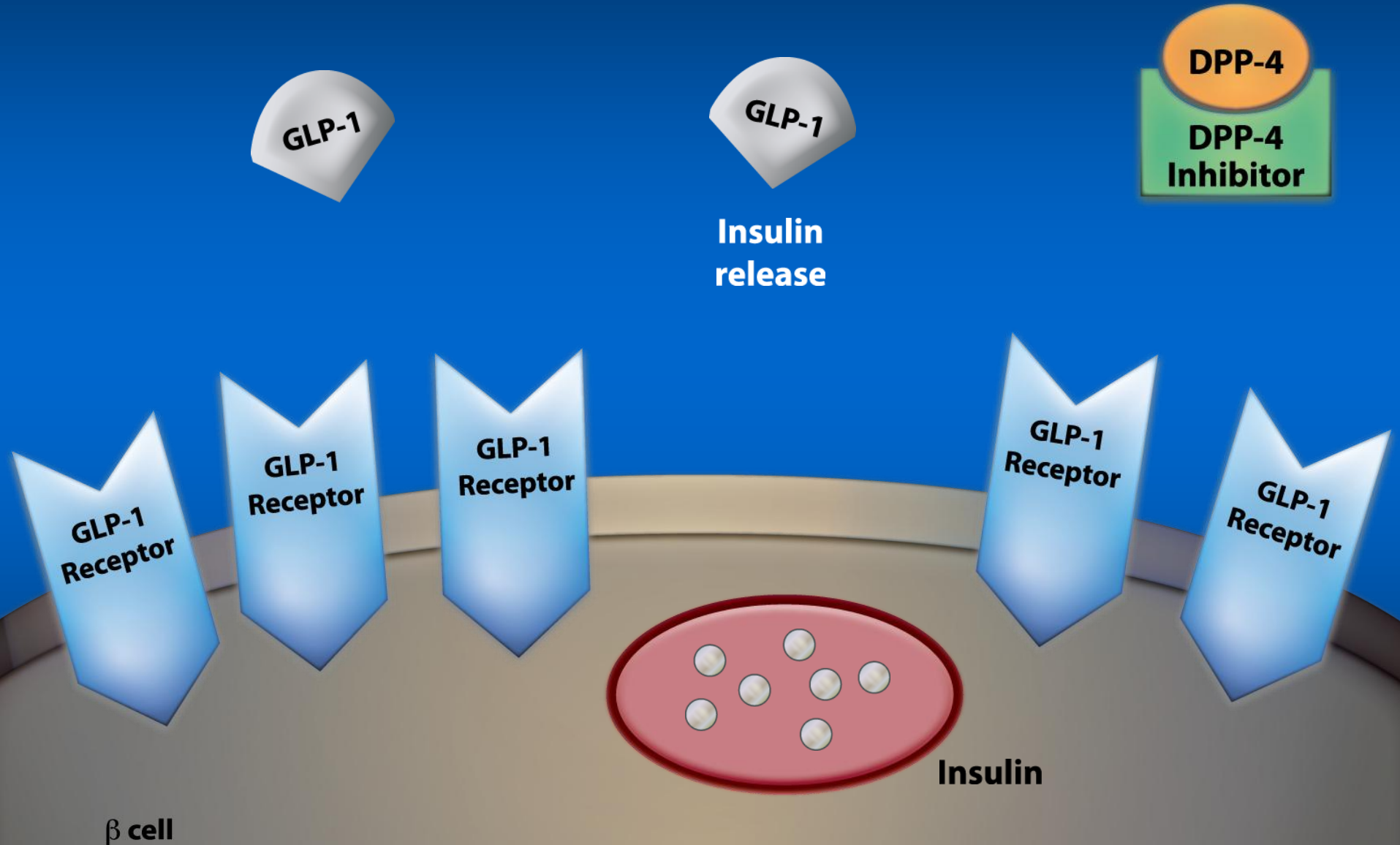
Efectos de GLP-1 en la cél. β en sujetos sanos



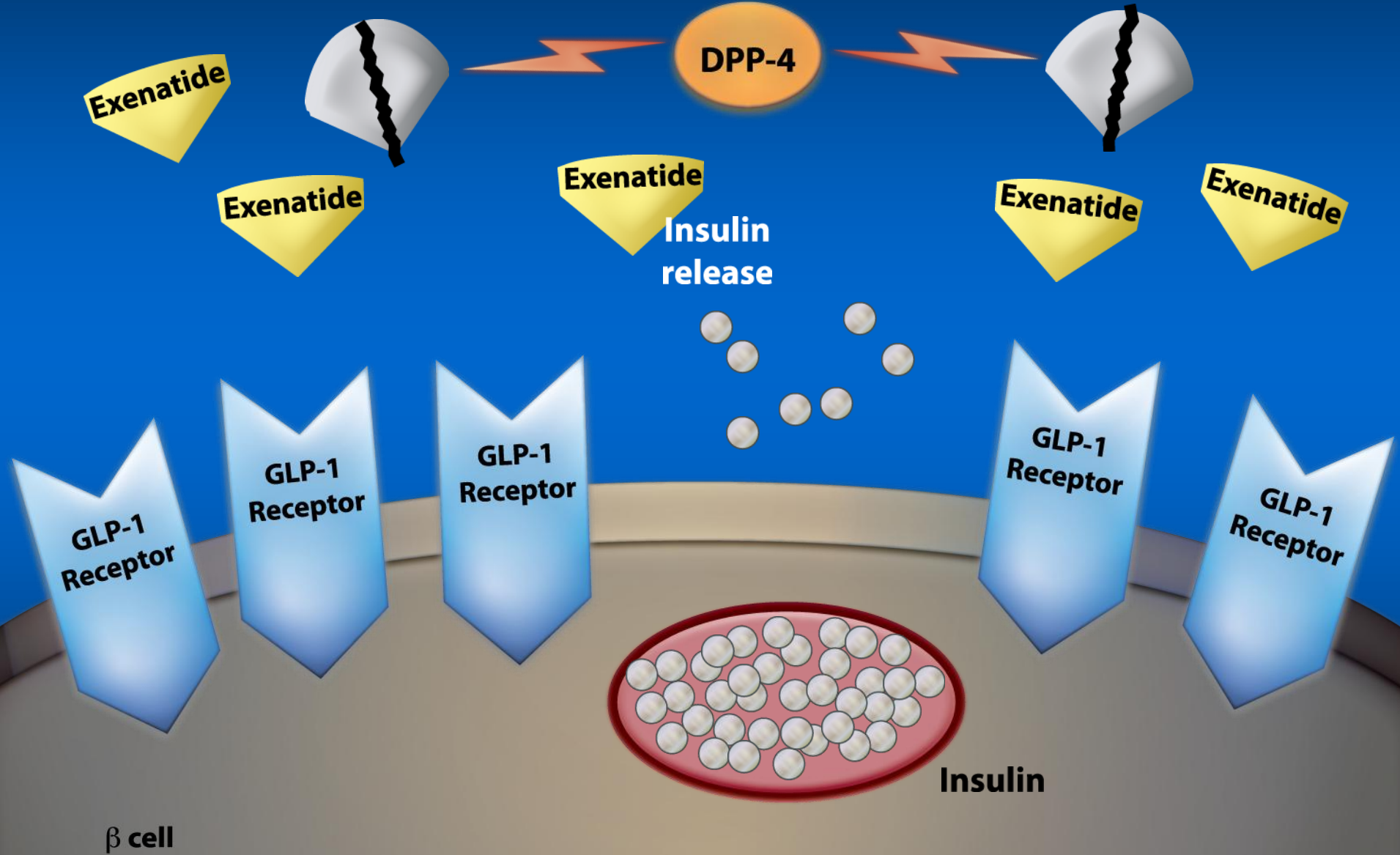
GLP-1 es clivada e inactivada por DPP-4



La inhibición de DPP-4 previene la inactivación de GLP-1



Exenatide NO es inactivada por DPP-4



Diferencias entre agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4

Agonistas del GLP-1 R Inhibidores de DPP-4

- Administración SC
 - Presenta efectos primarios en sí mismos.
 - Los niveles plasmáticos dependen de la dosis administrada.
- Vía oral.
 - Sus efectos son 2rios a la inhibición de una enzima.
 - Los niveles de GLP-1 no serán superiores a la capacidad de producción de las cél L intestinales.

Diferencias entre agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4

Agonistas del GLP-1 R Inhibidores de DPP-4

- Su eficacia se relaciona al aumento directo de GLP-1
- Su eficacia se relaciona al aumento de sus mediadores (GLP-1, GIP, y de los neurotransmisores). En ausencia de los mismos no actúa.

Inhibidores de DPP-IV

- **Mecanismo de acción:** Incrementan los niveles de incretinas: GLP-1 y GIP.
 - Potencian la secreción pancreática de insulina
 - Suprimen la secreción pancreática de glucagón
- **Eficacia hipoglucemiante:** Disminuyen la HbA1c 0,5-1,1%
- **Dosificación:** 1 vez al día (Sitagliptina) o 2 veces al día (Vildagliptina)
- **Efectos adversos:** Muy bien toleradas, posible aumento de nasofaringitis, infección de VRA, cefalea
- **Ventajas:** No aumento de peso, no hipoglucemias (acción glucosa-dependiente)
- ¿Efectos proliferativos sobre las células B?

Uso combinado con metformina, glitazonas o sulfonilureas

VENTAJAS DEL TRATAMIENTO BASADO EN INCRETINAS

- No aumento de peso
- Bajo riesgo de hipoglucemia
- No edema
- Beneficios indirectos sobre el riesgo CV
- Efectos proliferativos sobre las células B?
- Cardiopatía isquémica?
- Fallo cardíaco?
- Deterioro cognitivo?

Candidatos potenciales

- Pacientes con sobrepeso/obesidad
- DM-2 de corta evolución
- HbA1c < 8%
- Cl.Creat >50 ml/min
- Contraindicación de metformina o glitazonas (I.C.C, C.I, hepatopatía...)
- Patologías asociadas en las que el tto con sulfonilureas puede desencadenar hipoglucemias con consecuencias graves (isquemia cardíaca, arritmias, convulsiones, ictus...)

Contraindicaciones y precauciones. Limitaciones para la utilización de los tratamientos actuales para la DM-2

- Metformina** Contraindicadas en disfunción renal, evitar con enfermedad hepática, seguimiento de la función renal
- SUs** Usar con precaución en ancianos y, con alteración renal o hepática, vigilar hipoglucemias
- Meglitinidas** Usar con precaución en ancianos y con alteración renal o hepática. No asociar a gemfibrocil
- TZDs** Contraindicado en enfermedad hepática severa, insuficiencia cardíaca congestiva, seguimiento de enzimas hepáticos
- Inhibidores de la α -glucosidasa** No recomendado en IRC severa, comprobar enzimas hepáticos
- Inhib. DPP-4** Usar con precaución en IRC (ajuste de dosis si Cl.Creat < 50 ml/min) no utilizar en IRC severa, comprobar enzimas hepáticos

Resumen: Reducción de HbA_{1c} esperada

Intervención	↓ esperada en HbA1c
Insulina	Sin límite superior
Metformina	1,5%
Sulfonilureas	1,5%
Glinidas	1 a 1,5% ^a
TZD	0,5 a 1,4%
Inhibidores de la α -glucosidasa	0,5 a 0,8%
Agonista del GLP-1	0,5 a 1,0%
Pramlintida	0,5 a 1,0%
Inhibidores de la DPP-IV	~0,8%

Objetivos de HbA1c

- **Metas:**
 - En general: HbA1c < 7%
 - En el paciente individual: HbA_{1c} tan cercana al 6% como sea posible sin hipoglucemia importante
- **Nota: HbA_{1c} < 7% no será adecuada ni práctica para ciertos pacientes**

Una HbA1c de $\geq 7\%$ debe servir como un llamado de atención para iniciar o cambiar la terapia

Factores que se deben considerar cuando se escoja un agente anti hiperglucémico

- Efectividad en disminuir la glucosa
- Efectos extraglucémicos que puedan reducir las complicaciones a largo plazo
- Perfil de seguridad
- Tolerabilidad
- Costo
- Efecto sobre el peso corporal

El algoritmo de la ADA/EASD

- Tiene en cuenta las características de las intervenciones individuales, las sinergias y los costos
- **Objetivo:**
 - Alcanzar y mantener los niveles glucémicos lo más cercanos posible al rango no diabético
 - Cambiar las intervenciones a un ritmo tan rápido como lo permita la dosificación de los medicamentos

ADA/EASD algoritmo 2009

Opción 1:

Terapias bien validadas

Al diagnóstico:
Estilo de vida +
Metformina

Paso 1

E.V. + Metformina
+ Insulina Basal

Paso 2

E.V. + Metformina
+ Sulfonilurea

Si HbA_{1c} es $\geq 7\%$

E.V. + Metformina
+ Ins. Intensiva

Paso 3

Opción 2:

Terapias menos
validadas

E.V. + Metformina
+ Pioglitazona

No hipoglucemia
Edema/ICC
Fracturas

E.V. + Metformina
+ Pioglitazona
+ Sulfonilurea

E.V. + metformina
+ GLP-1 agonistas

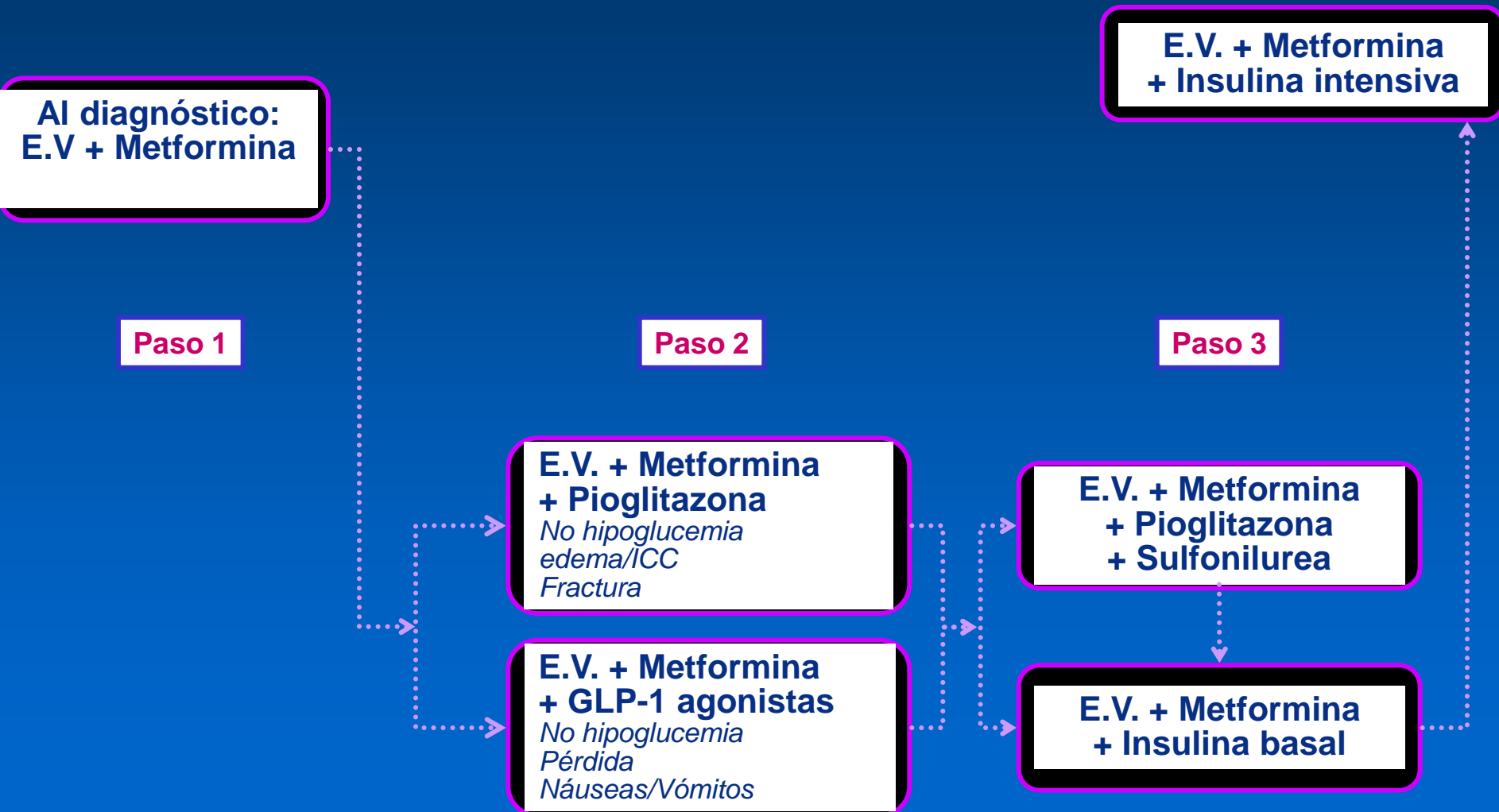
No hipoglucemia
Pérdida de peso
Náuseas/vómitos

E.V. + metformina
+ Insulina Basal

ADA/EASD algoritmo 2009

Opción 2 Terapias menos validadas

Si HbA_{1c} es $\geq 7\%$



ADA/EASD algoritmo 2009

Resumen

Comenzar con insulina basal en aquellos pacientes que no alcancen el objetivo

PASO 1

Estilo de vida + metformina

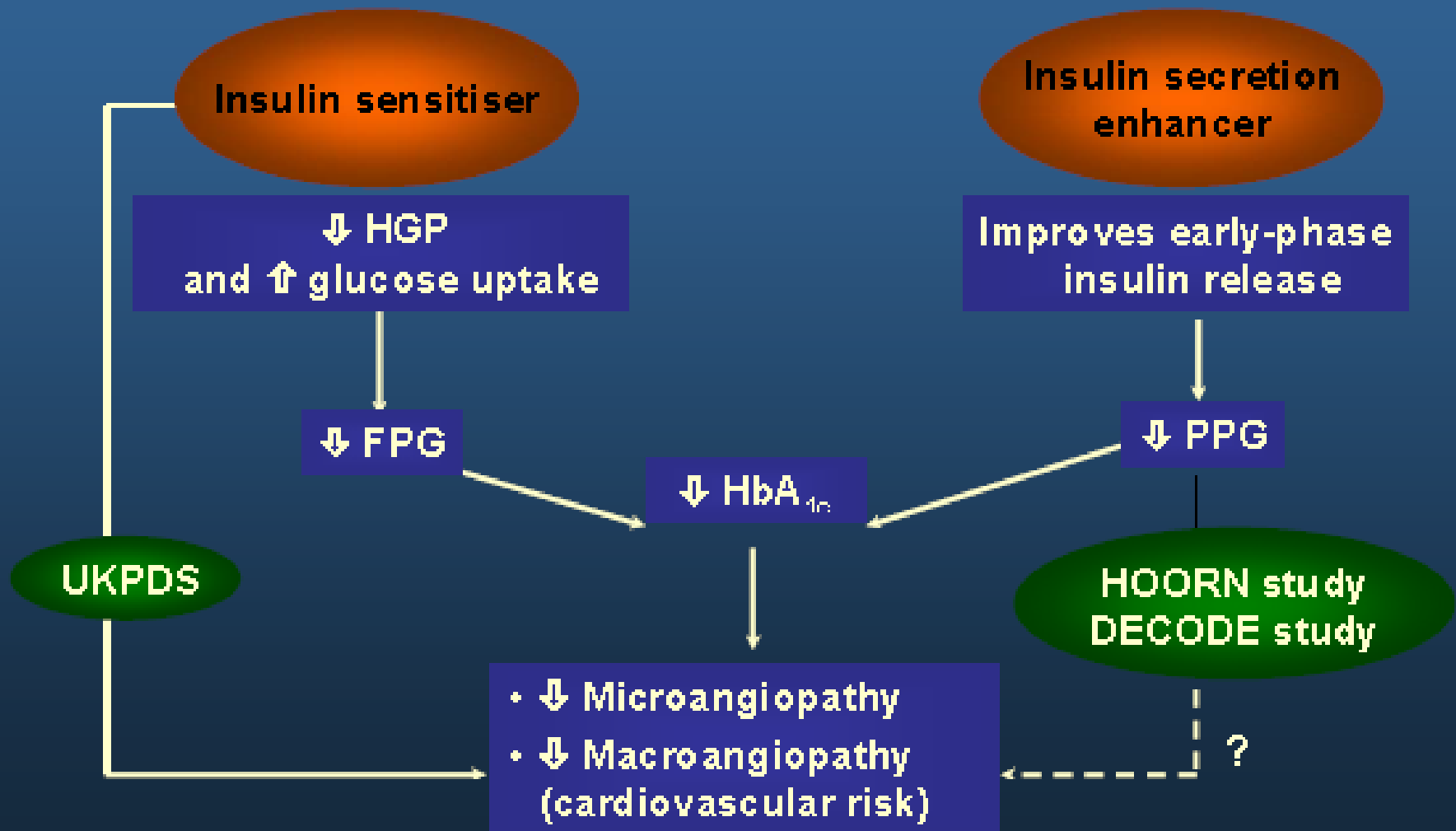
PASO 2

Agregar insulina o SU

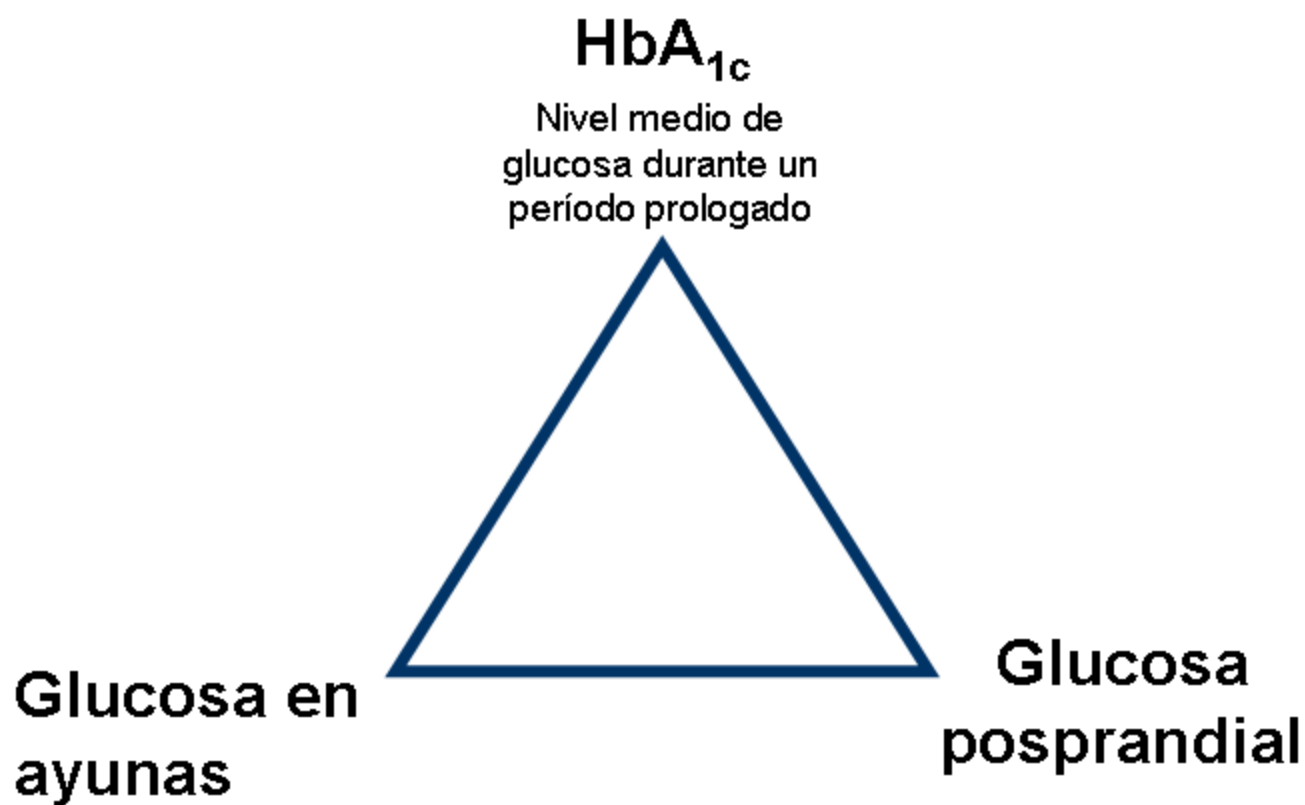
PASO 3

Intensificar tratamiento

VENTAJAS DEL TRATAMIENTO ORAL COMBINADO

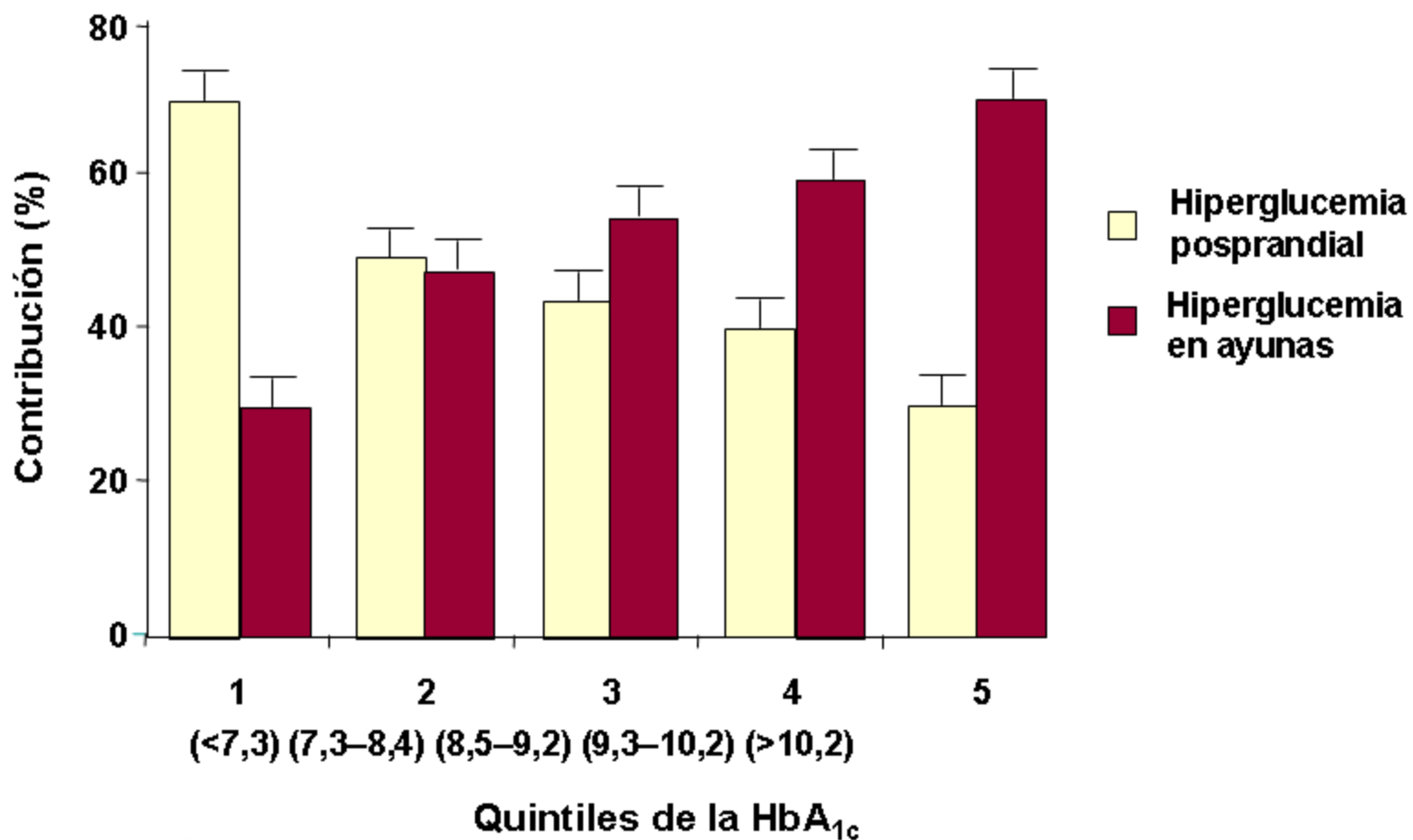


«La tríada de la glucosa» del control diabético



HbA_{1c} = hemoglobina glucosilada

La glucosa posprandial contribuye cada vez más a la glucemia total al ir acercándose la HbA_{1c} al nivel normal



PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

A. Cambios terapéuticos en el estilo de vida

- 1- alimentación saludable
- 2- actividad física aeróbica
- 3- hábitos tóxicos

+ control glucémico con Metformina

B. Si A1c >6,9% a los 3 meses

Tto. Oral combinado

- Metformina + secretagogo
- Metformina + inh. DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina)
- Metformina + pioglitazona

C. Si A1c >6,9% a los 3 meses

Triple terapia

Metformina + secretagogo + pioglitazona

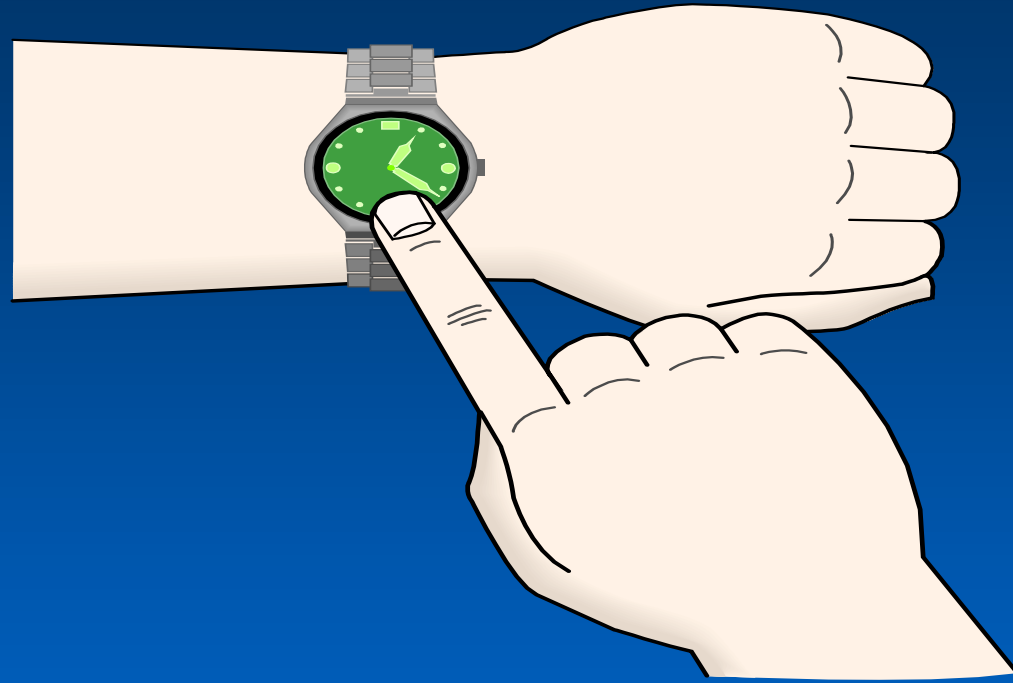
Metformina + secretagogo + sitagliptina

Metformina + inh. DPP-4 + sulfonilurea

Metformina + secretagogo + insulina basal



*La elección del tratamiento de la DM 2,
con el objetivo de alcanzar el control
glucémico adecuado, debe ser
individualizada para cada paciente*



Muchas gracias por su atención