

Insulina Recombinante Humana

Mecanismo de acción



Aspectos Farmacológicos

Tipos de insulina

Insulina Regular
Análogos insulínicos
Análogos intermedios y prolongados
Combinaciones

Indicaciones

Objetivos terapéuticos

Tabla 1. Objetivos terapéuticos en la diabetes tipo 2

Variable	Objetivo
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	< 7%
Glucosa en ayunas	< 126 mg/dL
Glucosa postprandial	< 200 mg/dL
Glucemia	Entre 80 y 180 mg/dL
Urea nitrogenada	< 6 mg/dL
Proteína de creatinina	< 30 mg/dL
Presión arterial	< 130/80 mmHg
Lípidos	LDL-C < 100 mg/dL
Triglicéridos	< 150 mg/dL
HDL-C	> 40 mg/dL

Fármacos que actúan sobre el sistema de incretina



Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Exendin-4 analogs)
Exendin-4
Exenatide
Liraglutide
Semaglutide

Acción

Estimulación de la secreción de insulina por las células beta del páncreas.
 Inhibición de la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas.
 Retraso en el vaciamiento gástrico.
 Reducción de la absorción de nutrientes.
 Reducción de la liberación de ácidos grasos libres.
 Reducción de la liberación de citoquinas proinflamatorias.
 Reducción de la liberación de factores de crecimiento.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Exendin-4 analogs)
Exendin-4
Exenatide
Liraglutide
Semaglutide

Terapia Oral de la diabetes Tipo 2

Hipoglucemiantes secretagogos
 - Sulfonilureas; repaglinida
 Hipoglucemiantes no secretagogos
 - Biguanidas
 - Tiazolidinedionas
 - Inhibidores de α -glucosidasa
 Análogos de incretina

Mecanismos fisiopatológicos

Insulina
 Reguladora de la liberación de glucosa por el hígado y la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo.
 Reguladora de la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo.
 Reguladora de la síntesis de glucógeno en el hígado y el músculo.
 Reguladora de la síntesis de proteínas y la inhibición de la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo.

Farmacología de la Diabetes

Insulina y fármacos empleados en la terapia oral



Tabla 2. Principales fármacos antidiabéticos

Fármaco	Clase	Indicaciones
Insulina	Insulina	Diabetes tipo 1 y tipo 2
Sulfonilureas	Hipoglucemiantes secretagogos	Diabetes tipo 2
Repaglinida	Hipoglucemiantes secretagogos	Diabetes tipo 2
Biguanidas	Hipoglucemiantes no secretagogos	Diabetes tipo 2
Tiazolidinedionas	Hipoglucemiantes no secretagogos	Diabetes tipo 2
Inhibidores de α -glucosidasa	Hipoglucemiantes no secretagogos	Diabetes tipo 2
Análogos de incretina	Hipoglucemiantes no secretagogos	Diabetes tipo 2

Tiazolidinedionas

Mecanismo de acción



Eventos adversos

Edema de miembros inferiores.
 Anemia.
 Hígado graso.
 Miocardiopatía.
 Hemorragias.
 Alteraciones de la función renal.

Inhibidores de α -glucosidasa

Biguanidas

is important



Acciones Farmacológicas

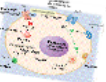
Disminuye la gluconeogénesis hepática.
 Aumenta la captación de glucosa por el músculo.
 Aumenta la síntesis de glucógeno en el hígado.
 Aumenta la síntesis de proteínas y la inhibición de la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo.

Eventos adversos

Solo en grandes dosis puede producir acidosis láctica.
 Anemia.
 Hígado graso.
 Miocardiopatía.
 Hemorragias.
 Alteraciones de la función renal.

Secretagogos

Primera Generación
 Tolbutamida
 Clorpropamida
 Segunda Generación
 Glibenclamida
 Glimepirida
 Glipizida
 Secretagogos no sulfonilurea
 Repaglinida
 Nateglinida



Aspectos Farmacológicos

Estimulación de la liberación de insulina por las células beta del páncreas.
 Reducción de la liberación de glucosa por el hígado.
 Reducción de la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo.

Falla secundaria

Resistencia a la insulina.
 Deficiencia de la secreción de insulina.
 Deficiencia de la sensibilidad a la insulina.
 Deficiencia de la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo.

Contraindicaciones

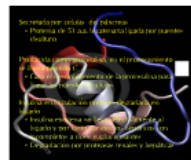
Diabetes tipo 1.
 Embarazo y lactancia.
 Insuficiencia renal y hepática.

Eventos adversos

Hipoglucemia.
 Anemia.
 Hígado graso.
 Miocardiopatía.
 Hemorragias.
 Alteraciones de la función renal.

Farmacología de la Diabetes

Insulina y fármacos empleados en la terapia oral



CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS PARA LA TERAPIA ORAL	
Nombre	Glucosil
Indicación	Diabetes mellitus tipo 2
Clase farmacológica	Glucosil
Mecanismo de acción	Actúa sobre la liberación de glucosa por el hígado y sobre la captación de glucosa por los tejidos.
Efectos secundarios	Hipoglucemia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.
Contraindicaciones	Diabetes mellitus tipo 1, embarazo, lactancia.
Precauciones	Monitorizar la glucemia, evitar el alcohol.
Dosis	1-2 comprimidos al día.
Forma farmacéutica	Comprimidos.

Secretada por células del páncreas

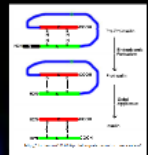
- Proteína de 51 a.a. bicatenaria ligada por puentes disulfuro

Producida como proinsulina, en el procesamiento se libera péptido C

- Guía el desdoblamiento de la proinsulina para linear los puentes disulfuro

Insulina en circulación porta es degradada en hígado

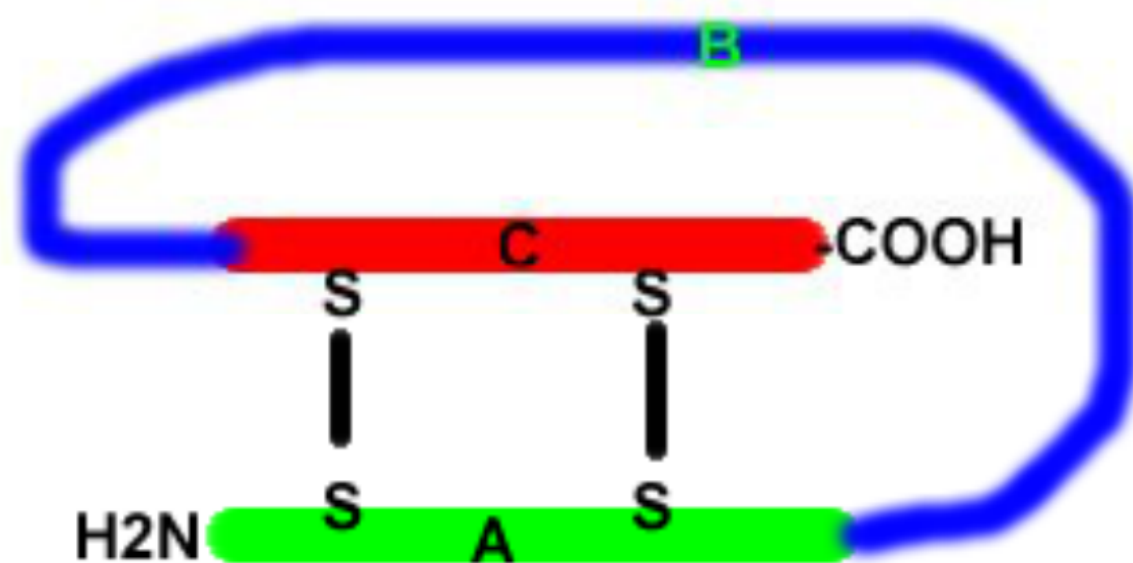
- Insulina exógena no llega selectivamente al hígado y por tanto sus efectos hepáticos son incompletos a dosis euglucemiantes
- Degradación por proteasas renales y hepáticas





Pre-Proinsulin

Endoplasmic Reticulum



Proinsulin

Golgi Apparatus



Insulin



Golgi
Apparatus



Insulin



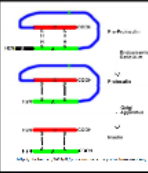
<http://biochem.co/2008/08/proteins-quaternary-structure-overview/>

Producida como proinsulina, en el procesamiento se libera péptido C

- Guía el desdoblamiento de la proinsulina para linear los puentes disulfuro

Insulina en circulación porta es degradada en hígado

- Insulina exógena no llega selectivamente al hígado y por tanto sus efectos hepáticos son incompletos a dosis euglucemiantes
- Degradación por proteasas renales y hepáticas



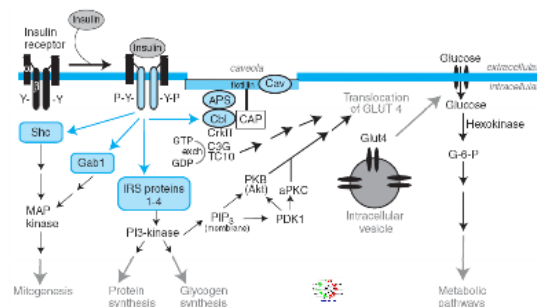
OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN ADULTOS DIABÉTICOS

<i>Índice</i>	<i>Cifra como objetivo</i>
<i>Control de la glucemia</i>	
A1C (meta primaria)	< 7.0 ...(< 6.0%) sin hipoglucemia significativa
Glucosa plasmática capilar en fase preprandial	5.0-7.2 mmol/L (90-130 mg/100 ml)
Glucosa plasmática capilar en fase posprandial (1-2 horas después de comenzar a comer)	< 10.0 mmol/L (< 180 mg/100 ml)
Presión arterial	< 130/80; < 125/75 en disminución de la filtración glomerular y con macroalbuminuria
<i>Lípidos</i>	
Lipoproteína de baja densidad	< 2.6 mmol/L (< 100 mg/100 ml)
Lipoproteína de alta densidad	> 1.1 mmol/L (> 40 mg/100 ml)
Triglicéridos	< 1.7 mmol/L (< 150 mg/100 ml)

American Diabetes Association, 2007

Insulina Recombinante Humana

Mecanismo de Acción



Tipos de insulina

Insulina Regular

Análogos monoméricos

Acción intermedia y prolongada

Combinaciones

Indicaciones: diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, diabetes gestacional, diabetes secundaria a enfermedades crónicas, diabetes idiopática.

Contraindicaciones: hipoglucemia, hipersensibilidad a los componentes de la insulina, hipersensibilidad a los excipientes.

Precauciones: monitorizar la glucemia, evitar la hipoglucemia, evitar la hipertonfia local, evitar la hipertonfia sistémica.

Aspectos Farmacológicos

Insulina	Acción	Indicaciones
Insulina Regular	Acción rápida	Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2
Insulina Análoga	Acción prolongada	Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2

Elaborar un plan de insulina que incluya la dosis y el momento de la administración. Monitorizar la glucemia y la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Efectos Adversos

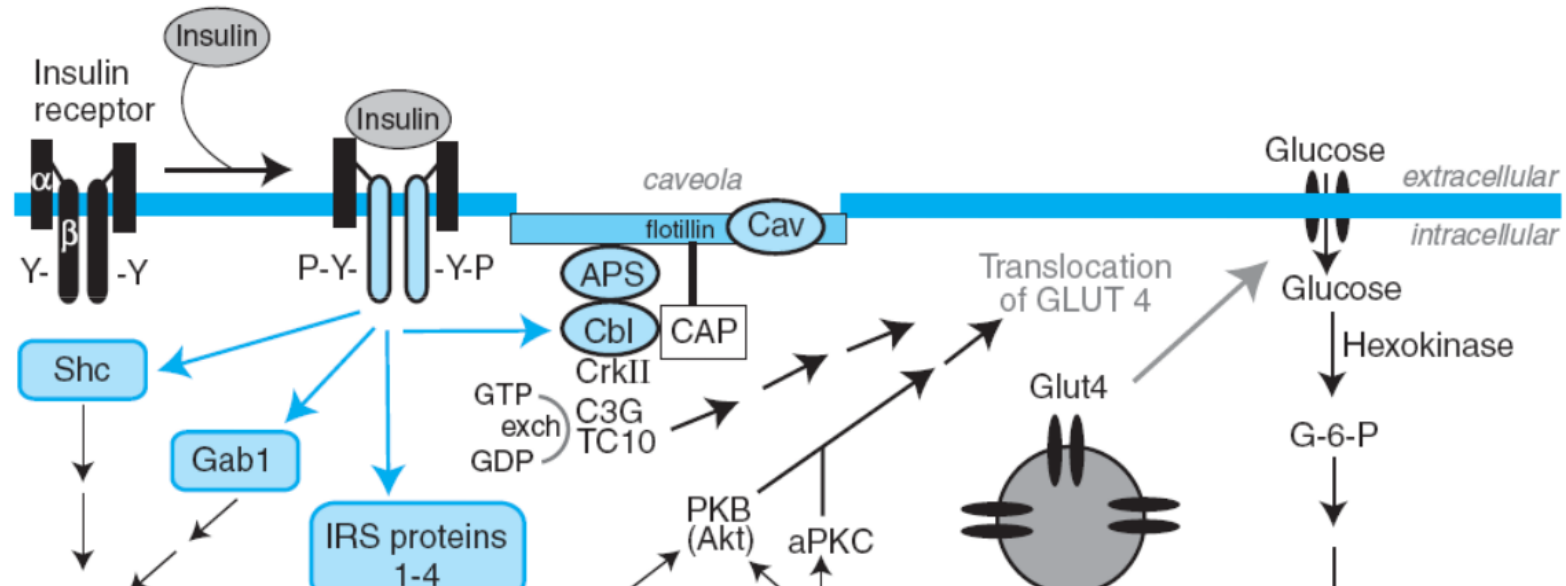
Hipoglucemia, hipersensibilidad, hipertonfia local, hipertonfia sistémica.

Indicaciones

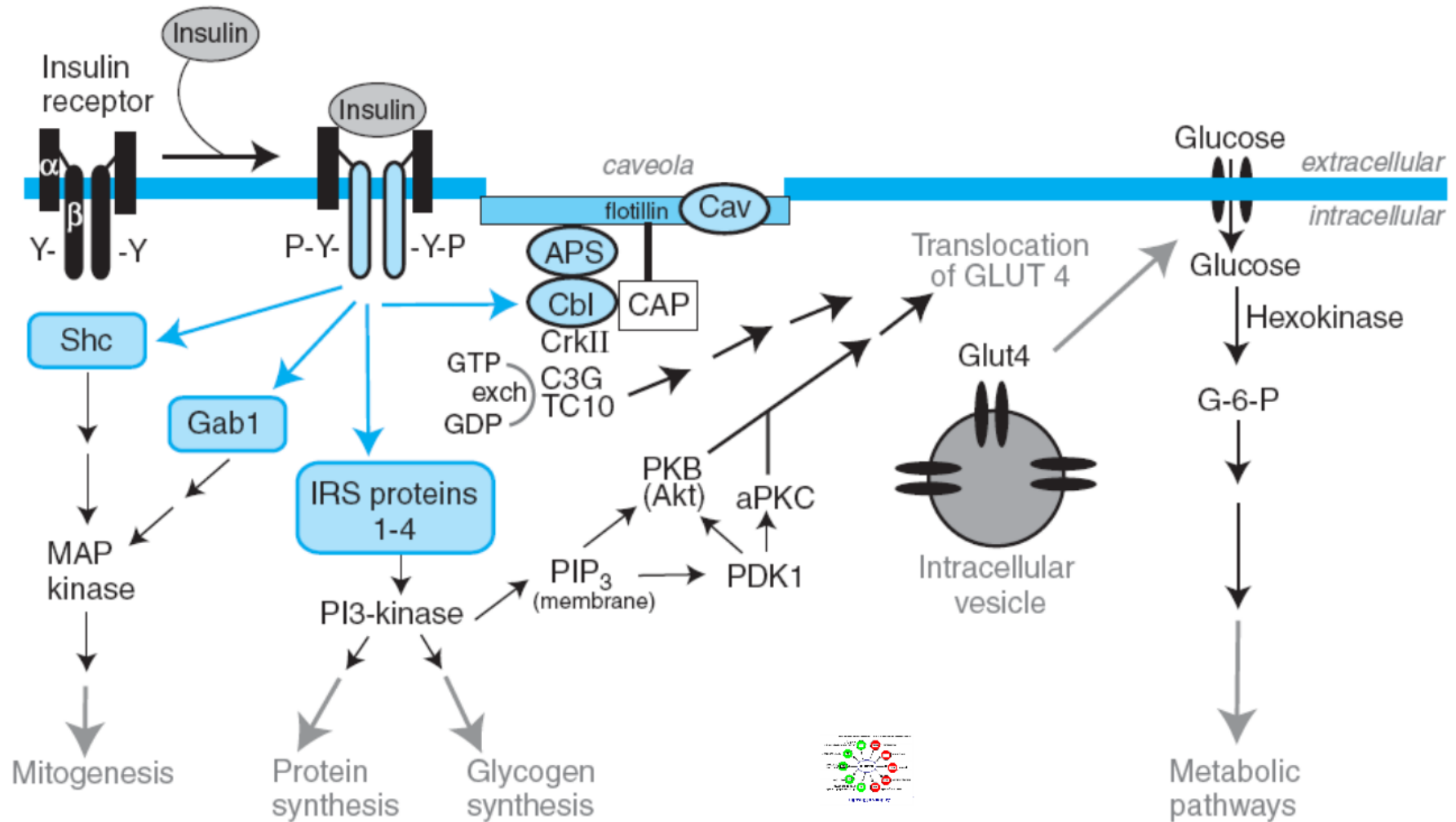
Diabetes mellitus tipo 1, Diabetes mellitus tipo 2, Diabetes gestacional, Diabetes secundaria a enfermedades crónicas, Diabetes idiopática.



Mecanismo de Acción

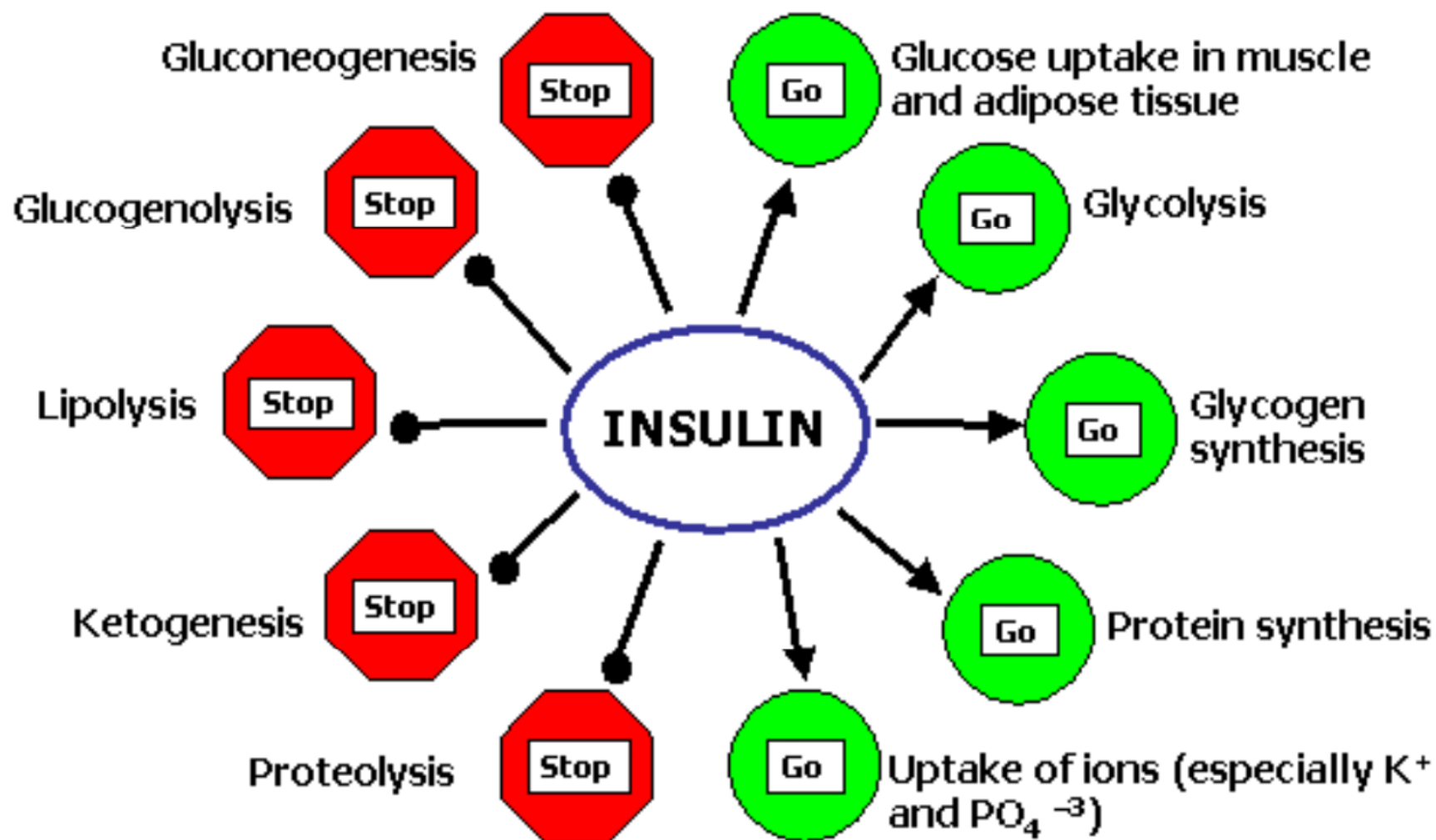


Mecanismo de Acción



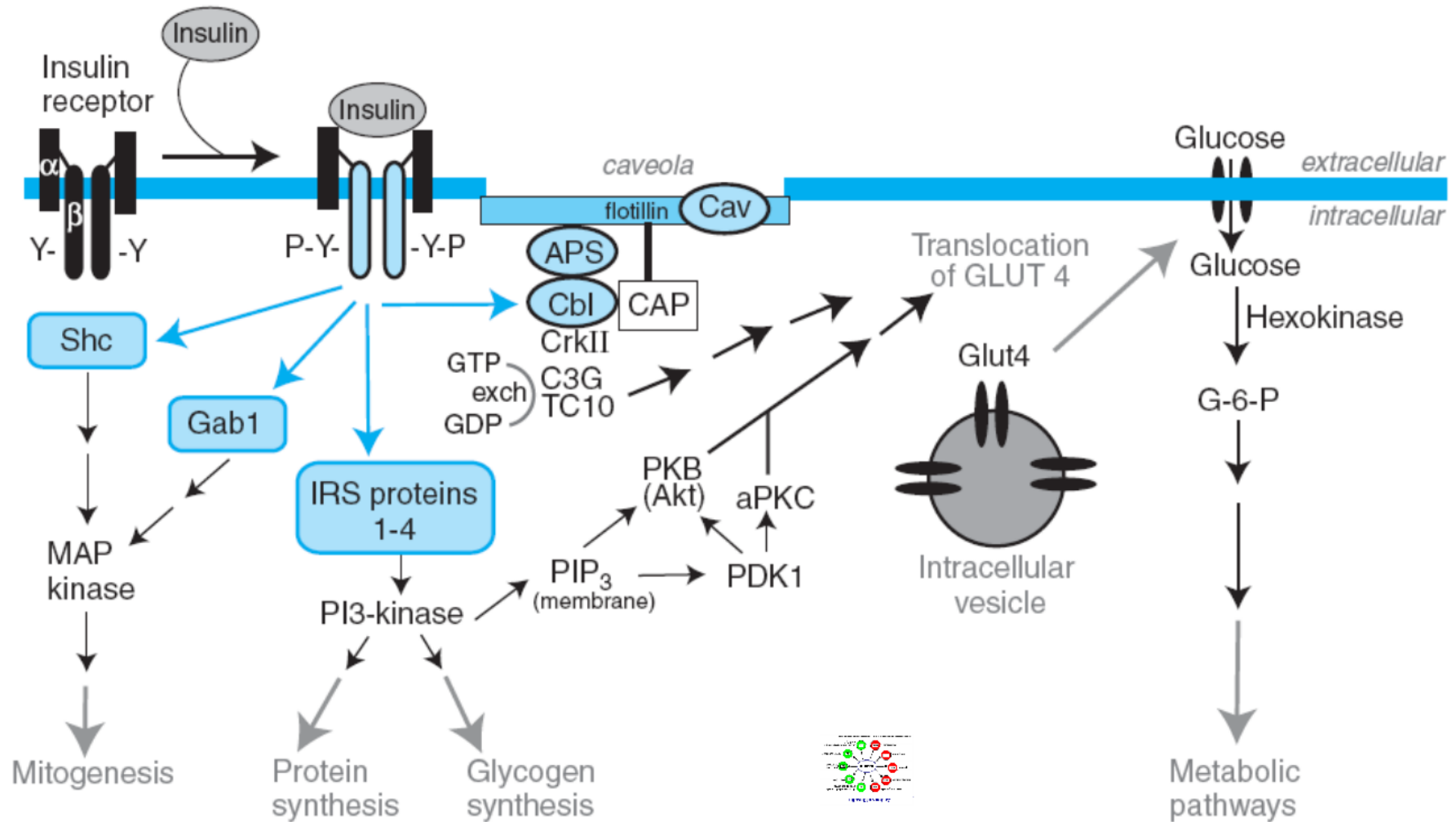
Aspectos Farmacológico

Actions of Insulin



Modified from Clinical Biochemistry, A. Gaw et al, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.

Mecanismo de Acción



Aspectos Farmacológico

Immana

Tipos de insulina

Insulina Regular

- Solución cristalina administrada
- Actúa rápido y su acción dura
- I.V: Inicio de acción en 5 min.
- S.C: Inicio de acción en 45 min.
- Se usa para normalizar la hiper
- Su administración se hace 30
- Se formula como U-100

ANÁLOGOS MONOMÉRICOS

Tipos de insul

Insulina Regular

Análogos monomé

- Solución cristalina administrada por cualquier vía
- Actúa rápido y su acción dura poco
- I.V: Inicio de acción en 5 min, duración de acción 25 min
- S.C.: Inicio de acción en 45 min, duración de acción 4-6 horas
- Se usa para normalizar la hiperglicemia post prandial
- Su administración se hace 30 minutos antes de las comidas
- Se formula como U-100

Tipos de insulina

Insulina Regular

- Solución cristalina administrada por vía subcutánea
- Actúa rápido y su acción dura por 6-8 horas
- I.V: Inicio de acción en 5 min, duración 30 min
- S.C: Inicio de acción en 45 min, duración 6-8 horas
- Se usa para normalizar la hiperglucemia
- Su administración se hace 30 min antes de la comida
- Se formula como U-100

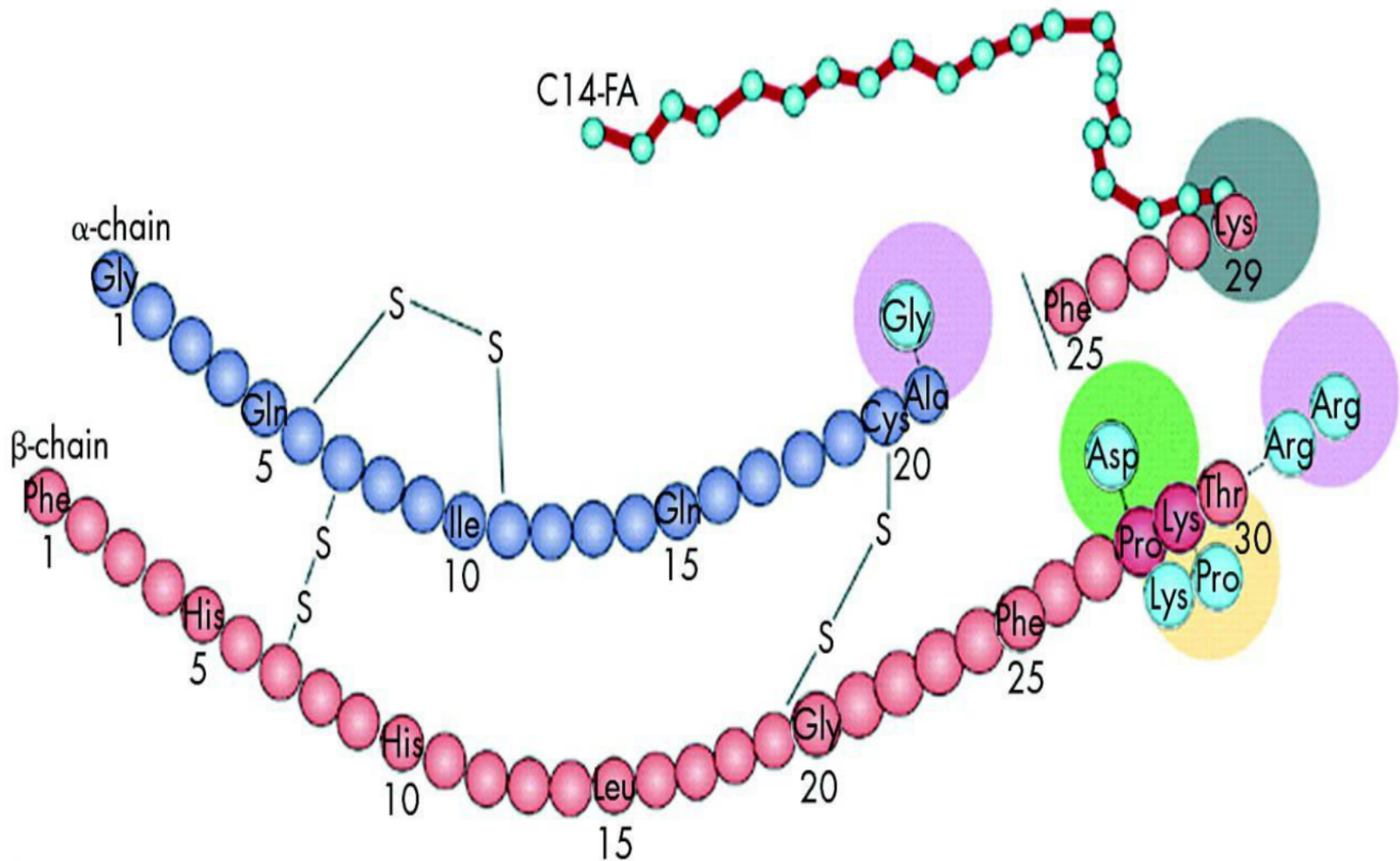
ANÁLOGOS MONOMÉRICOS

Acción intermedia y proténica

Combinaciones

Realizar la mezcla en la jeringa inmediatamente antes de usarla (no se debe guardar por más de 24 segs)

- 1 NPH y luego la regular para evitar contaminar la insulina regular
- No hay problema porque la protamina la neutraliza
- No almacenar la mezcla



Fast-acting analogues



Insulin lispro



Insulin aspart

Long-acting analogues

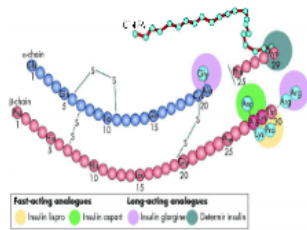


Insulin glargine



Determir insulin

EN 4-6 horas
dial
LAS COMIDAS



Lispro, aspartato, glulisina

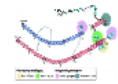
- Menor tendencia a la agregación subcutánea, con lo cual su absorción y el comienzo de su acción son más rápidos
- Inicio de acción en 15 minutos y duración de acción por 3-4 horas
- 20-30% incidencia de hipoglicemia postprandial respecto insulina regular

ngada

Tipos de insulina

Insulina Regular

- Solución cristalina administrada por cualquier vía
- Actúa rápido y su acción dura poco
- I.V: Inicio de acción en 5 min, duración de acción 2-5 min
- S.C: Inicio de acción en 45 min, duración de acción 4-6 horas
- Se usa para normalizar la hiperglicemia post prandial
- Su administración se hace 30 minutos antes de las comidas
- Se formula como U-100



Lispro, Aspartato, Glulisina

- Menor tendencia a la agregación subcutánea, con lo que el comienzo de su acción son más rápidos
- Inicio de acción en 15 minutos y duración de acción 20-30% incidencia de hipoglicemia postprandial respecto a la regular

Acción intermedia y prolongada

Combinaciones

Realizar la mezcla en la jeringa inmediatamente antes de usar (120 segs)

- 1 NPH y luego la regular para evitar contaminar la regular (al contrario no hay problema porque la protamina la neutraliza)

No almacenar la mezcla

Siempre hacer la mezcla de la misma forma para estandarizar la respuesta fisiológica a la hormona inyectada.

La insulina glargina o detemir no se puede mezclar con otras formas de la hormona.

Premezclas comerciales

- 70% de NPH y 30% de insulina simple (70/30)
- Mezclas iguales de una y otra variantes (50/50).



NPH (Neutral Protamine Hagedron)

- Inicio de acción 1 hora, máximo en 6 horas y duración 18-24 horas dependiendo de la dosis
- Poca hipoglicemia aguda
- Aspecto lechoso o turbio

Glargine

- Absorción predecible con perfil plano
- Poca hipoglicemia

Detemir

Cubren necesidades basales de insulina

Se les administra junto con una insulina de acción breve, en forma de bolo, para simular la liberación fisiológica de la hormona, con los alimentos.

Indicaciones

Diabetes tipo 1

Cetoacidosis diabética

Coma hiperosmolar no cetósico

Lactacidosis diabética

Diabetes gestacional

Diabetes tipo 2 sin obesidad cuando la dieta y los fármacos orales no basten

NPH (Neutral Protamine Hagedorn)

- Inicio de acción 1 hora, máximo en 6 horas y duración 18-24 horas dependiendo de la dosis
- Poca hipoglicemia aguda
- Aspecto lechoso o turbio

Glargine

- Absorción predecible con perfil plano
- Poca hipoglicemia

Detemir

Cubren necesidades basales de insulina

Se les administra junto con una insulina de acción breve, en un intento de simular la liberación fisiológica de la hormona, con los alimentos

Acción intermed

Combinaciones

Indicaciones

Realizar la mezcla en la jeringa inmediatamente antes de usar (120 segs)

- 1 NPH y luego la regular para evitar contaminar la regular (al contrario no hay problema porque la protamina la neutraliza)

No almacenar la mezcla

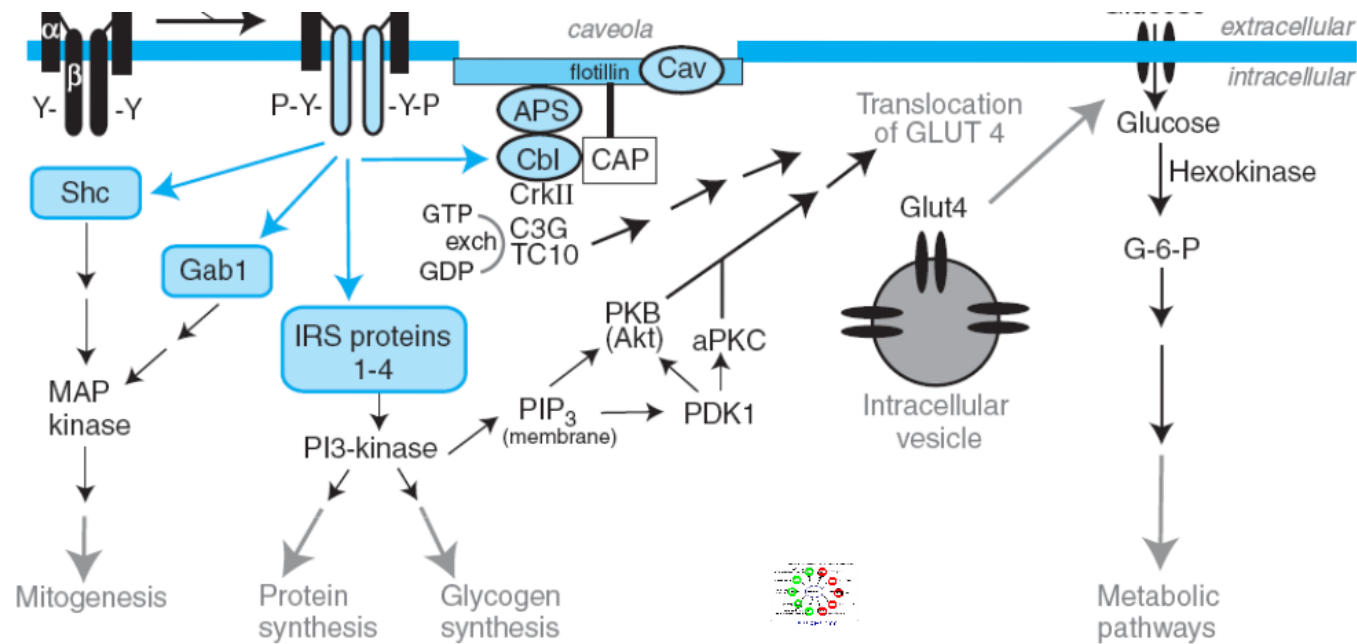
Siempre hacer la mezcla de la misma forma para estandarizar la respuesta fisiológica a la hormona inyectada,

La insulina glargina o detemir no se puede mezclar con otras formas de la hormona.

Premezclas comerciales

- 70% de NPH y 30% de insulina simple (70/30)
- Mezclas iguales de una y otra variantes (50/50).





Aspectos Farmacológicos

Características de los preparados de insulina			
Preparado	Dosis (UI/ml)	Forma farmacéutica	Indicación
Insulina humana	100	solución	diabetes mellitus
Insulina humana	100	solución	diabetes mellitus
Insulina humana	100	solución	diabetes mellitus
Insulina humana	100	solución	diabetes mellitus
Insulina humana	100	solución	diabetes mellitus
Insulina humana	100	solución	diabetes mellitus
Insulina humana	100	solución	diabetes mellitus
Insulina humana	100	solución	diabetes mellitus
Insulina humana	100	solución	diabetes mellitus
Insulina humana	100	solución	diabetes mellitus

Factores que aumentan la absorción de insulina

- Propiedades físicas de la insulina y de la preparación
- Monomérica > dimerica > hexamérica
- pH neutro
- Baja concentración en el sitio de la aplicación con volumen bajo
- Flujo sanguíneo y Ejercicio
- Sitio de aplicación:
 - Abdomen > brazo > muslo
 - A > profundidad > absorción

Efectos Adversos

- Hipoglucemia
- Lipohipertrofia
- Por efecto anabólico
- Rotación de sitios de aplicación
- Alergia, anticuerpos anti-insulina

Interacciones

- Hipoglucemia**
- Betabloqueadores
 - Salicilatos
 - Etanol
- Hiperglicemia**
- Glucocorticoides
 - Adrenalina

FARMACOCINÉTICA DE LOS PREPARADOS DE INSULINA

Preparado	Cronología de acción		
	Comienzo, en horas	Efecto máximo (pico), en horas	Duración efectiva, en horas
Insulina subcutánea de acción breve			
Lispro	< 0.25	0.5-1.5	3-4
Aspart	< 0.25	0.5-1.5	3-4
Glulisina	< 0.25	0.5-1.5	3-4
Simple (regular) S.C.	0.5-1.0	2-3	4-6
De acción larga			
NPH	1-4	6-10	10-16→22
Detemir	1-4	–	12-20
Glargina	1-4	–	24
Combinaciones de insulina			
El esquema 70/30 incluye 70% de NPH y 30% de insulina simple	0.5-1	Doble	10-16
El esquema 50/50 incluye 50% de NPH y 50% de insulina simple	0.5-1	Doble	10-16

Factores que aumentan la absorción de insulina

- Propiedades físicas de la insulina y de la preparación
- Monomérica > dimérica > hexamérica
- pH neutro
- BAJA concentración en el sitio de la aplicación con volumen bajo
- Flujo sanguíneo y Ejercicio
- Sitio de aplicación:
 - Abdomen > brazo > muslo
 - A > profundidad > absorción

Efectos Adversos

- Hipoglicemia
- Lipohipertrofia
- Por efecto anabólico
- Rotación de sitios de aplicación
- Alergia, Anticuerpos anti-insulina

Interacciones

- Por efecto ANABÓLICO
- Rotación de sitios de aplicación
- Alergia, Anticuerpos Anti-insulina

Interacciones

Hipoglicemia

Hipoglicemia

- Betabloqueadores
- Salicilatos
- Etanol

Hiperglicemia

- Glucocorticoides
- Adrenalina

Combinaciones

Indicaciones

Diabetes
Cetoacidosis
Coma hiperosmolar
Lactacidosis
Diabetes
Diabetes
basten

En medicina general se utilizan los de pocas unidades con el fin de reducir la hormona.

Premezclas comerciales

- 70% de NPH y 30% de insulina simple (70/30)
- Mezclas iguales de una y otra variantes (50/50).



Diabetes tipo 1

Cetoacidosis diabética

Coma hiperosmolar no cetósico

Lactacidosis diabética

Diabetes gestacional

Diabetes tipo 2 sin obesidad cuando la dieta y los fármacos orales no basten

Terapia Oral de la diabetes Tipo 2

Hipoglicemiantes secretagogos

- Sulfonilúreas; repaglinide

Hipoglicemiantes no secretagogos

- Biguanidas
- Tiazolidinedionas
- Inhibidores de α -glucosidasa

Análogos de incretina

Mecanismos fisiopatológicos

Mayores

- Resistencia a la insulina en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo
- Disminución progresiva de la secreción de insulina por el páncreas, que en el largo plazo lleva al agotamiento de la célula beta)
- Aumento en la gluconeogénesis hepática

Menores

Aumento en la producción de glucagón (las células alfa no se alteran en su producción de glucagón en DM2)

Disminución del efecto incretina

Aumento de la lipólisis (con aumento de la lipotoxicidad)

Disfunción de neurotransmisores a nivel central

Aumento en la reabsorción tubular de glucosa

3 Tipo 2

Mecanismos fisiopatológicos

Mayores

- Resistencia a la insulina en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo
- Disminución progresiva de la secreción de insulina por el páncreas, que en el largo plazo lleva al agotamiento de la célula

Mecanismos fisiopatológicos

Mayores

- Resistencia a la insulina en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo
- Disminución progresiva de la secreción de insulina por el páncreas, que en el largo plazo lleva al agotamiento de la célula beta)
- Aumento en la gluconeogénesis hepática

Menores

Aumento en la producción de glucagón (las células alfa no se alteran en su producción de

beta)

- Aumento en la gluconeogénesis hepática

Menores

Aumento en la producción de glucagón (las células alfa no se alteran en su producción de glucagón en DM2)

Disminución del efecto incretina

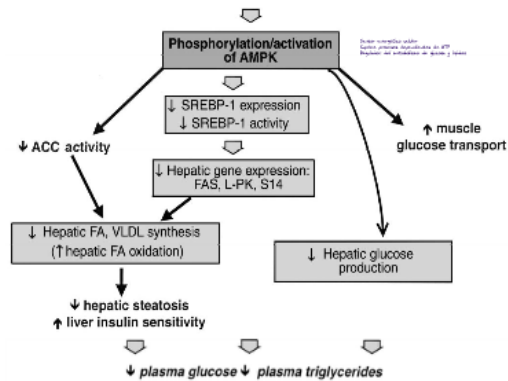
Aumento de la lipólisis (con aumento de la lipotoxicidad)

Disfunción de neurotransmisores a nivel central

Aumento en la reabsorción tubular de glucosa

Biguanídas

is important



Acciones Farmacológicas

Disminuye la gluconeogénesis hepática

- Efecto antihiperglicémico no hipoglicémico

Mejoran sensibilidad periférica a insulina

Disminuye concentración y oxidación de ácidos grasos libres

- Mejora lípidos (TGC y LDL + HDL)

Disminuye la absorción intestinal de glucosa

No modifican secreción ni niveles de insulina

Disminuyen mortalidad por infarto y asociada a DM

Eventos Adversos

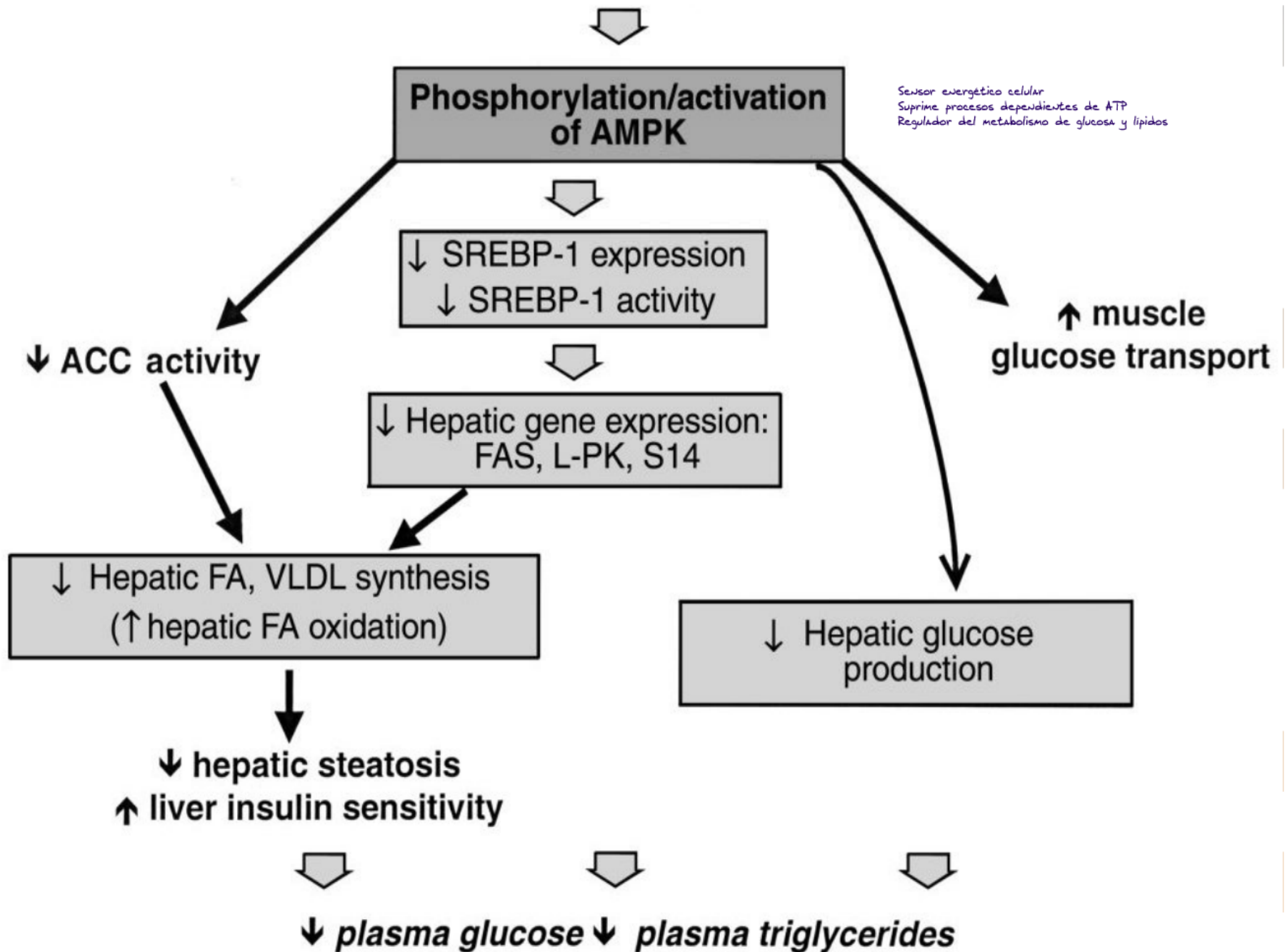
Sola no produce hipoglicemia pero si en combinación con otros hipoglicémicos

NAUSEAS, vomito, diarrea, ANOREXIA

Acidosis láctica aeróbica

Criterios de exclusión

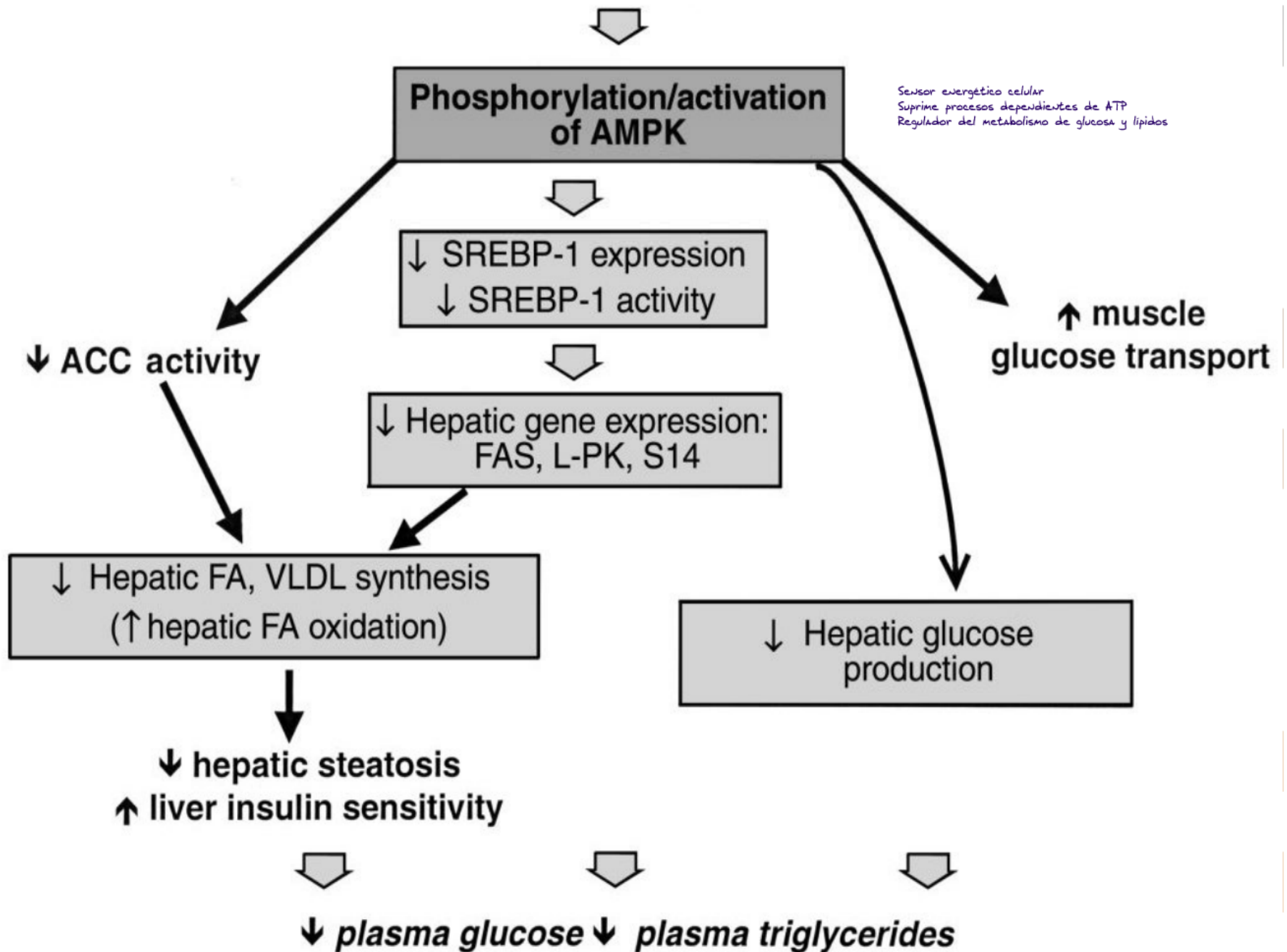
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca, pulmonar o hepática
- Cualquier situación que produzca hipoxia tisular
- Historia de acidosis láctica
- Abuso de alcohol
- Uso de medios de contraste



Sensor energético celular

Suprime procesos dependientes de ATP

Regulador del metabolismo de glucosa y lípidos



Manidas

Acciones Farmacológicas

Disminuye la gluconeogénesis hepática

- Efecto antihiperglicémico no hipoglicémico

Mejoran sensibilidad periférica a insulina

Disminuye concentración y oxidación de ácidos grasos libres

- Mejora lípidos (TGC y LDL + HDL)

Disminuye la absorción intestinal de glucosa

No modifican secreción ni niveles de insulina

Acciones Farmacológicas

Disminuye la gluconeogénesis hepática

- Efecto antihiperglicémico no hipoglicémico

Mejoran sensibilidad periférica a insulina

Disminuye concentración y oxidación de ácidos grasos libres

- Mejora lípidos (TGC y LDL + HDL)

Disminuye la absorción intestinal de glucosa

No modifican secreción ni niveles de insulina

Disminuyen mortalidad por infarto y asociada a DM

Eventos Adversos

Sola no produce hipoglicemia pero si en combinación con otros hipoglicémicos

- Mejoran sensibilidad periférica a insulina
- Disminuye concentración y oxidación de ácidos grasos
 - Mejora lípidos (TGC y LDL + HDL)
- Disminuye la absorción intestinal de glucosa
- No modifican secreción ni niveles de insulina
- Disminuyen mortalidad por infarto y asociada

Eventos Adversos

Sola no produce hipoglicemia pero si en combinación con otros hipoglicemiantes

NAUSEAS, vomito, diarrea, ANOREXIA

Acidosis láctica aeróbica

Criterios de exclusión

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca, pulmonar o hepática
- Cualquier situación que produzca hipoglicemia
- Historia de acidosis láctica

Disminuye la absorción intestinal de glucosa
No modifican secreción ni niveles de insulina
Disminuyen mortalidad por infarto y asociada a DM

Eventos Adversos

Sola no produce hipoglicemia pero si en combinación con otros hipoglicemiantes

NAUSEAS, vomito, diarrea, ANOREXIA

Acidosis láctica aeróbica

Criterios de exclusión

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardiaca, pulmonar o hepática
- Cualquier situación que produzca hipoxia tisular
- Historia de acidosis láctica
- Abuso de alcohol
- Uso de medios de contraste

Secretagogos

Primera Generación

Tolbutamida

Clorpropamida

Segunda Generación

Glibenclamida

Glipizide

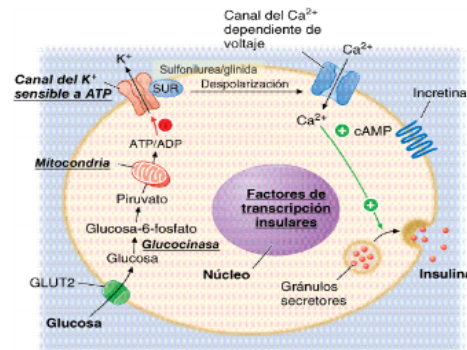
Gliclazida

Glimepirida

Secretagogo no sulfonilurea

Repaglinida

Nateglinida



Aspectos farmacocinéticos

Uso oral

Tmax: 1-4 horas

Alta unión a proteínas

Metabolismo hepático vía CYP450

Vida media (duración de acción):

- Tolbutamida: 6 horas (6-12)
- Gliburide/glibenclamida: 10 (12-24) horas
- Glipizide: 4 horas (12-24)
- Gliclazida: 10 horas (12 horas)
- Glimepiride: 5-9 (16-24) horas
- Repaglinide: 1 hora (Uso preprandial)

Interacciones

Salicilatos

Desplazamiento desde proteínas, aumento de niveles libres y > riesgo de hipoglicemia
Warfarina, sulfonamidas, ciertos anticonvulsivantes, imidazoles antimicóticos
Disminuye metabolismo hepático
Rifampicina

Aumenta metabolismo hepático y disminuye efecto hipoglicemiante

Eventos Adversos

Hipoglicemia

- Mayor con los de primera generación

Factores de riesgo
Amplia separación entre administración y comidas, edad avanzada, actividad física, desnutrición, alcohol, enfermedad renal o hepática y polifarmacia

Falla secundaria

Factores del paciente

Pobre cumplimiento

Factores de la terapia

Células beta desensibilizadas por terapia a largo plazo

Factores de la enfermedad

Escalamiento en la resistencia a la acción de la insulina

Aumento en el déficit de insulina

Aumento de peso por mejor control glicémico

Riesgo cardiovascular ?

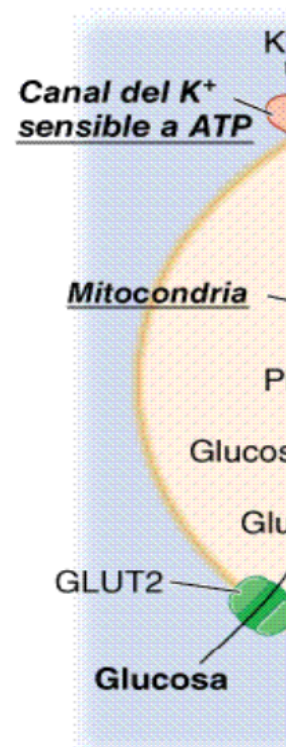
Contraindicaciones

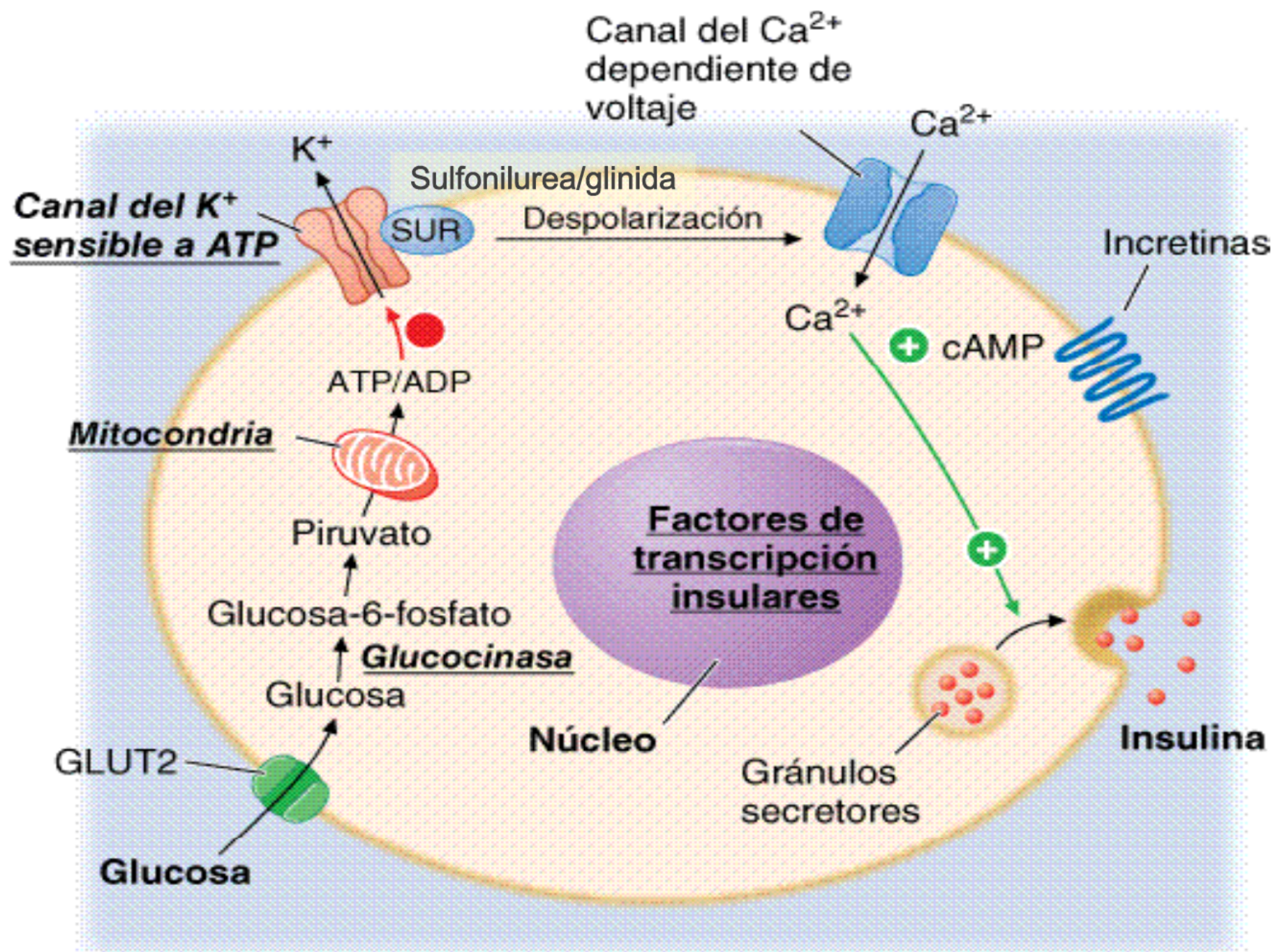
Diabetes tipo 1

Embarazo y lactancia

Insuficiencia renal y hepática

Primera Generación
Tolbutamida
Clorpropamida
Segunda Generación
Glibenclamida
Glipizide
Gliclazida
Glimepirida
Secretagogo no sulfonilurea
Repaglinida
Nateglinida





gogos

Aspectos farmacocinéticos

Uso oral

T_{max}: 1-4 horas

Alta unión a proteínas

Metabolismo hepático vía CYP450

Vida media (duración de acción):

- Tolbutamida: 6 horas (6-12)
- Gliburide/glibenclamida: 10 (12-24) horas
- Glipizide: 4 horas (12-24)

Uso oral

T_{max}: 1-4 horas

Alta unión a proteínas

Metabolismo hepático vía CYP450

Vida media (duración de acción):

- Tolbutamida: 6 horas (6-12)
- Gliburide/glibenclamida: 10 (12-24) horas
- Glipizide: 4 horas (12-24)
- Gliclazida: 10 horas (12 horas)
- Glimepiride: 5-9 (16-24) horas
- Repaglinide: 1 hora (Uso preprandial)

re: 5-9 (16-24) horas

re: 1 hora (Uso preprandial)

Eventos Adversos

Hipoglicemia

- Mayor con los de primera generación

Factores de riesgo

Amplia separación entre administración y comidas, edad avanzada, actividad física, desnutrición, alcohol, enfermedad renal o hepática y polifarmacia

Aumento de peso por mejor control

Insulina

HIPOGLICEMIA

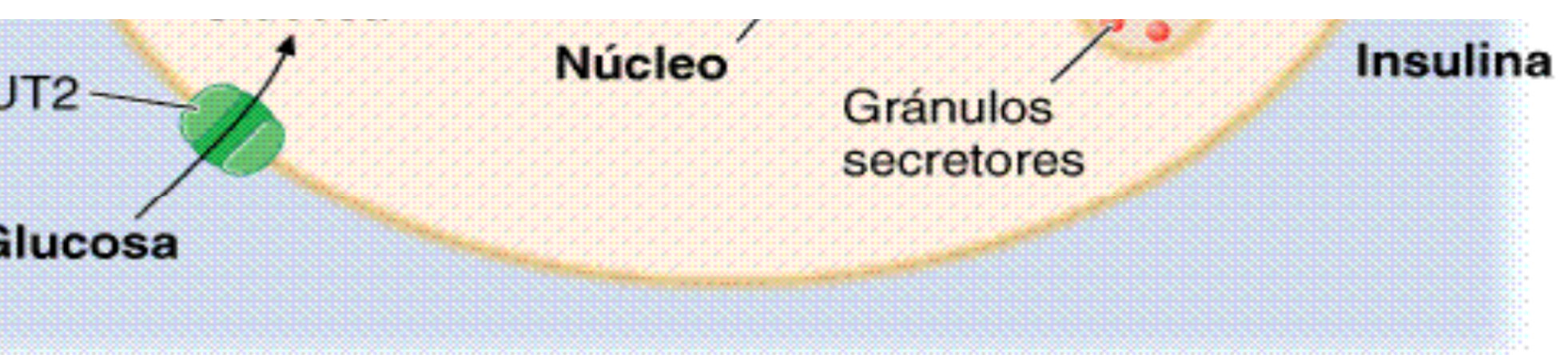
- Mayor con los de primera generación

Factores de riesgo

Amplia separación entre administración y comidas, edad avanzada, actividad física, desnutrición, alcohol, enfermedad renal o hepática y polifarmacia

Aumento de peso por mejor control glicémico

Riesgo cardiovascular ?



Interacciones

Salicilatos

Desplazamiento desde proteínas, aumento de niveles libres y > riesgo de hipoglucemia
Warfarina, sulfonamidas, ciertos anticonvulsivantes, imidazoles antimicóticos

EFECTOS ACCIONES

Salicilatos

Desplazamiento desde proteínas, aumento de niveles libres y > riesgo de hipoglicemia

Warfarina, sulfonamidas, ciertos anticonvulsivantes, imidazoles antimicóticos

Disminuye metabolismo hepático

Rifampicina

Aumenta metabolismo hepático y disminuye efecto hipoglicemiante

Contraindicaciones

Diabetes tipo I

Embarazo y lactancia

Insuficiencia renal y hepática

Falla secundaria

Factores del paciente

Pobre cumplimiento

Factores de la terapia

Células beta desensibilizadas por terapia a largo plazo

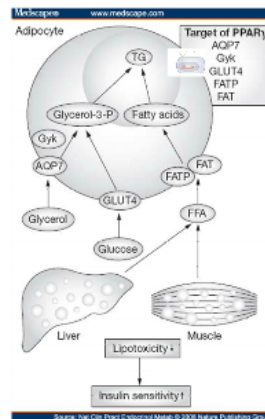
Factores de la enfermedad

Escalamiento en la resistencia a la acción de la insulina

Aumento en el déficit de insulina

Tiazolidinedionas

Mecanismo de Acción



Eventos Adversos

Aumento de peso (2-3 Kg)

- redistribución de grasa, de sitios centrales a los periféricos

Edema y retención de líquido

- Aumento de leve del volumen plasmático; no en ICC

Potencial riesgo de hepatotoxicidad

- Troglitazona retirada del mercado; no en hepatopatía

Reinicio de ovulación en premenopausia

- ovario poliquístico

Osteoporosis

Inhibidores de α-glucosidasa

Acarbosa

- Estructura semejante a oligosacáridos, se une reversiblemente a la enzima
- Es degradada por bacterias en ileon distal

Miglitol

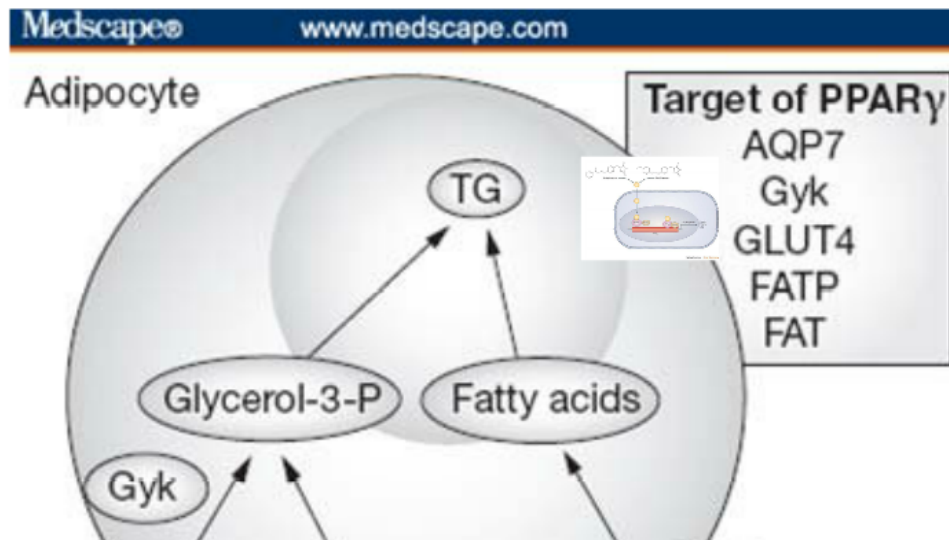
Disminución postprandial de la absorción de glucosa derivada de carbohidratos complejos

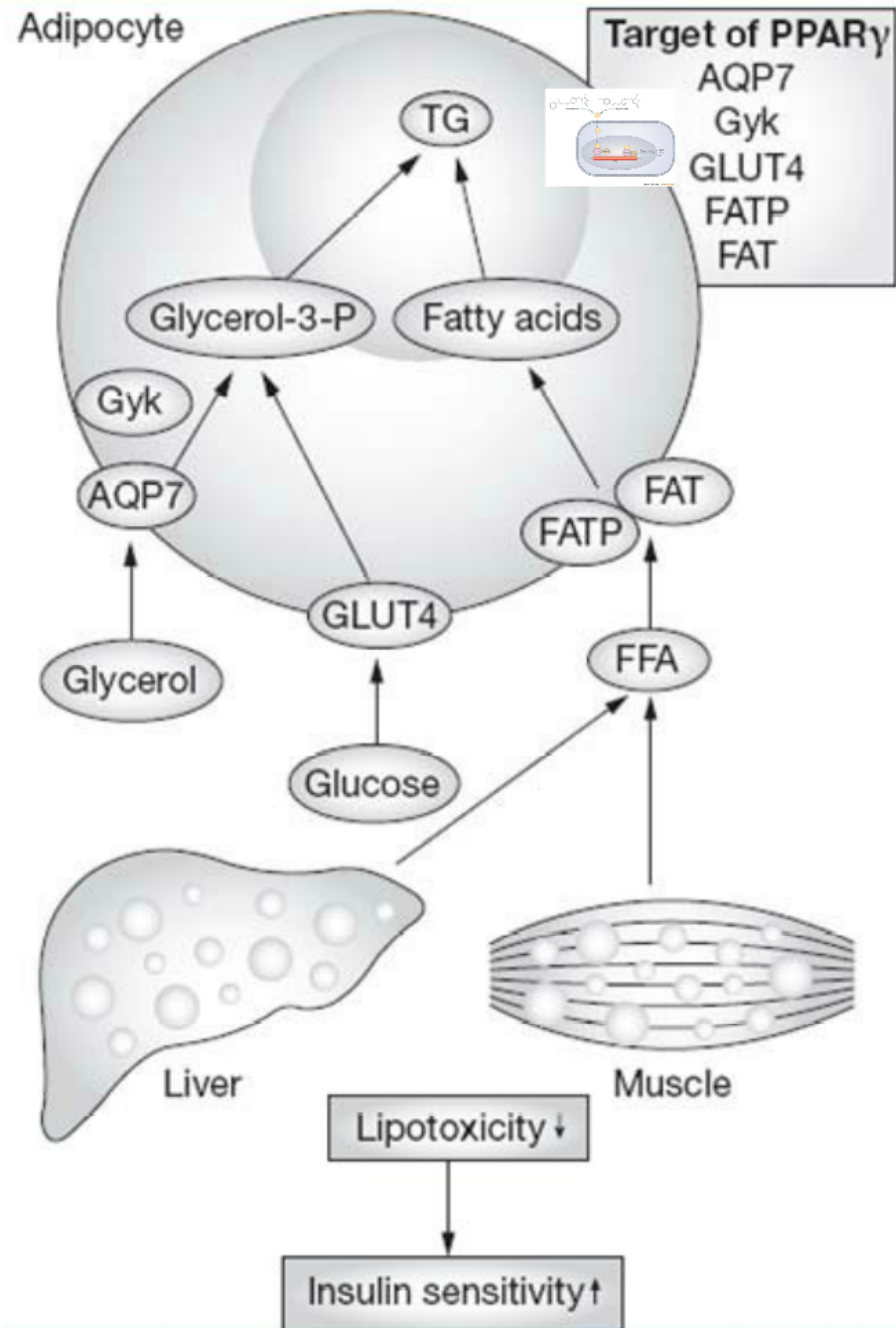
- Disminuye hiperglicemia postprandial (importante en DM2)
- Inmediatamente antes de cada comida

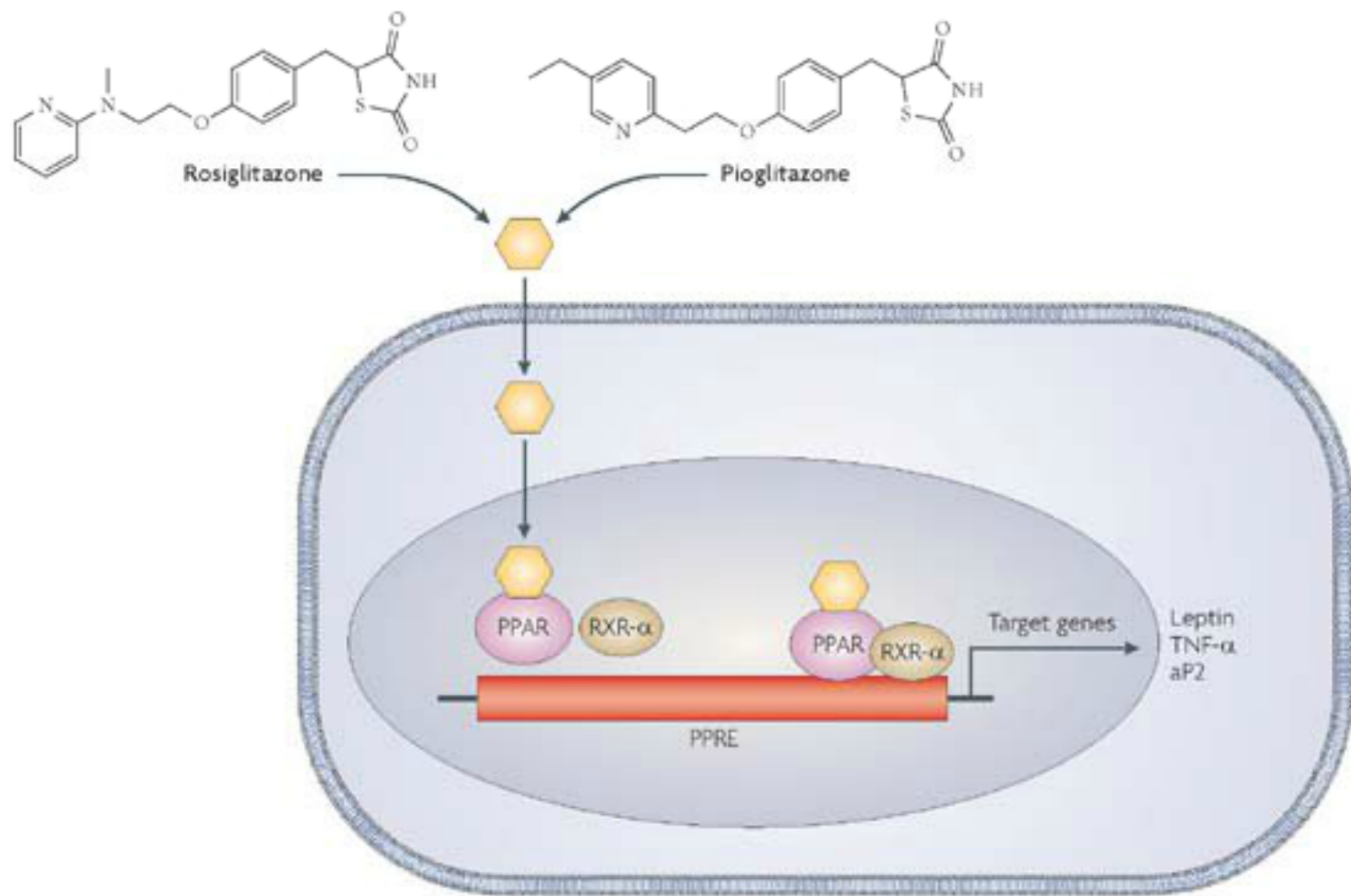
Inhibición competitiva de

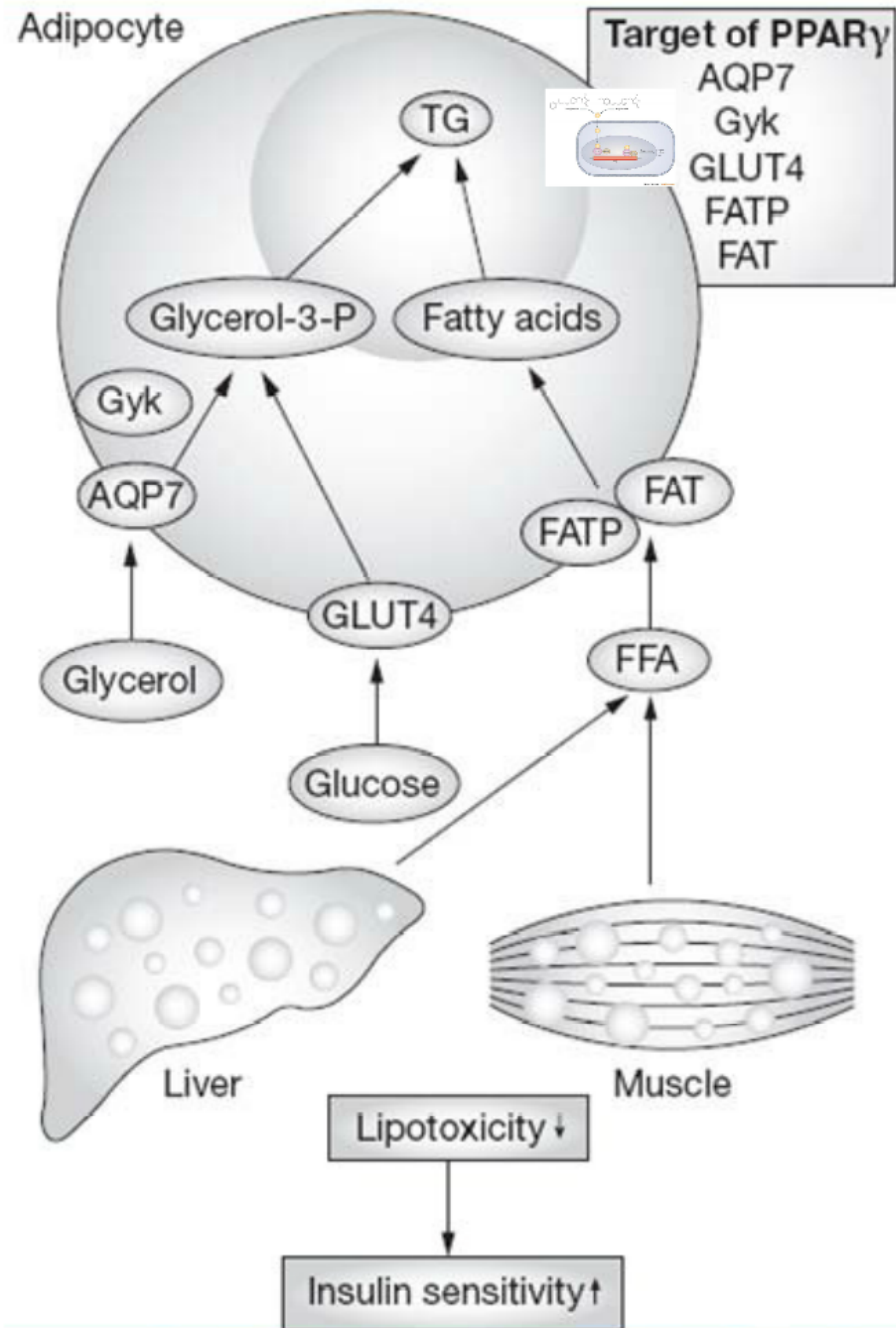
- α-amilasa pancreática, α-glucosidasa, glucoamilasa, dextrinasa, maltasa y sacarasa en intestino superior (no lactosa por ser α-galactósido)

Mecanismo de Acción









Eventos Adversos

Aumento de peso (2-3 Kg)

- redistribución de GRASA, de sitios centrales periféricos

Edema y retención de líquido

Adversos

Aumento de peso (2-3 Kg)

- redistribución de grasa, de sitios centrales a los periféricos

Edema y retención de líquido

- Aumento de leve del volumen plasmático; no en ICC

Potencial riesgo de hepatotoxicidad

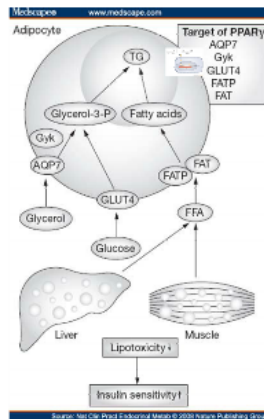
- Troglitazona retirada del mercado; no en hepatopatía

Reinicio de ovulación en premenopausia

- ovario poliquístico

Osteoporosis

Mecanismo de Acción



Eventos Adversos

Aumento de peso (2-3 Kg)

- redistribución de grasa, de sitios centrales a los periféricos

Edema y retención de líquido

- Aumento de leve del volumen plasmático; no en ICC

Potencial riesgo de hepatotoxicidad

- Troglitazona retirada del mercado; no en hepatopatía

Reinicio de ovulación en premenopausia

- ovario poliquístico

Osteoporosis

Inhibidores de α-glucosidasa

Acarbosa

- Estructura semejante a oligosacáridos, se une reversiblemente a la enzima
- Es degradada por bacterias en ileon distal

Miglitol

Disminución postprandial de la absorción de glucosa derivada de carbohidratos complejos

- Disminuye hiperglicemia postprandial (importante en DM2)
- Inmediatamente antes de cada comida

Inhibición competitiva de

- α-amilasa pancreática, α-glucosidasa, glucoamilasa, dextrinasa, maltasa y sacarasa en intestino superior (no lactosa por ser galactósido)

res de a-gl

Acarbosa

- Estructura semejante a oligosacáridos, se une reversiblemente a la enzima
- Es degradada por bacterias en ileon distal

Miglitol

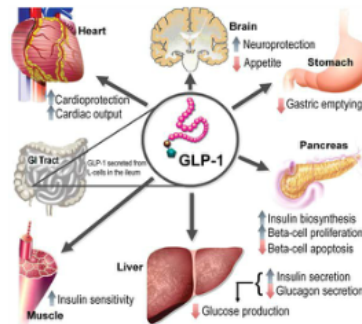
Disminución postprandial de la absorción de glucosa derivada de carbohidratos complejos

- Disminuye hiperglicemia postprandial (importante en DM2)
- Inmediatamente antes de cada comida

Inhibición competitiva de

- α -amilasa pancreática, α -glucosidasa, glucoamilasa, dextrinasa, maltasa y sacarasa en intestino superior (no lactosa por ser β -galactósido)

Fármacos que actúan sobre el sistema de incretina



Nuevos Agentes

Modificadores de la secreción de glucagón

Análogos de amilina (Pramlintide)

- Amilina se co-secreta con insulina
- Enlentece el vaciamiento gástrico (disminuye tasa de absorción de glucosa)
- Suprime secreción de glucagón
- Modula el apetito
- Tratamiento adyuvante en Diabetes tipo 1 y 2
- Produce náuseas, anorexia y dolor abdominal

Antagonista del receptor de canabinoide

- Rimonabant
- Disminuye apetito y lipogénesis

Análogos de Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Exenatide; liraglutide)

- Resistentes a DPP-4
- Aumentan la fase inicial de liberación de insulina inducida por altas concentraciones de glucosa
- No afectan la actividad del glucagón frente a hipoglucemia
- Disminución de peso (2-5 kg)
- Exenatide es de uso subcutáneo (bid); liraglutide es oral (1/día)
- RAM gastrointestinales
- Se usa en combinación con otros hipoglucemiantes orales; ojo hipoglucemia

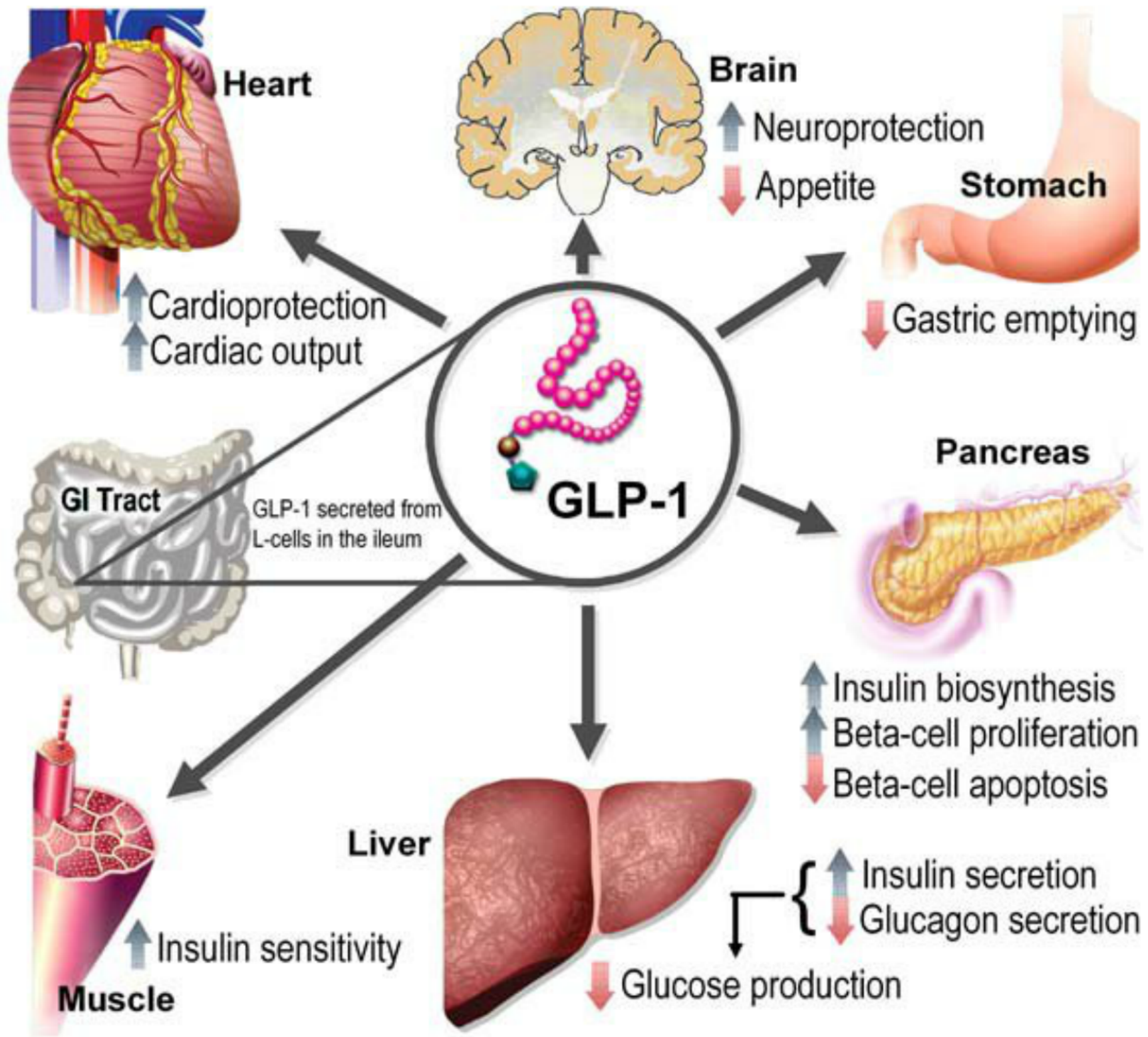
Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (Sitagliptina, Vildagliptina)

- DPP-4 degrada al GLP-1
- Administración oral
- Aumento riesgo de infecciones nasofaringitis infecciones urinarias
- Cefalea- mareos tos (vilda)
- Muy nuevos y caros

ma de incretina

Análogos de Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Exenatide; liraglutide)

- Resistentes a DPP-4
- Aumentan la fase inicial de liberación de insulina inducida por altas concentraciones de glucosa
- No afectan la actividad del glucagón frente a hipoglicemia
- Disminución de peso (2-5 kg)
- Exenatide es de uso subcutáneo (bid); liraglutide es oral (1/día)
- RAM gastrointestinales
- Se usa en combinación con otros hipoglicemiantes orales; ojo hipoglicemia



ANÁLOGOS de Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Exenatide; liraglutide)

- Resistentes a DPP-4
- Aumentan la fase inicial de liberación de insulina inducida por altas concentraciones de glucosa
- No afectan la actividad del glucagón frente a hipoglicemia
- Disminución de peso (2-5 kg)
- Exenatide es de uso subcutáneo (bid); liraglutide es oral (1/día)
- RAM gastrointestinales
- Se usa en combinación con otros hipoglicemiantes orales; ojo hipoglicemia

Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4

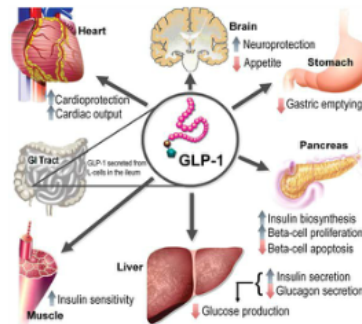
(Sitagliptina, Vildagliptina)

- DPP-4 degrada al GLP-1

Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (Sitagliptina, Vildagliptina)

- DPP-4 degrada al GLP-1
- Administración oral
- Aumento riesgo de infecciones
nasofaringitis infecciones urinarias
- Cefalea- mareos tos (vilda)
- Muy nuevos y caros

Fármacos que actúan sobre el sistema de incretina



Nuevos Agentes

Modificadores de la secreción de glucagón

Análogos de amilina (Pramlintide)

- Amilina se co-secreta con insulina
- Enlentece el vaciamiento gástrico (disminuye tasa de absorción de glucosa)
- Suprime secreción de glucagón
- Modula el apetito
- Tratamiento adyuvante en Diabetes tipo 1 y 2
- Produce náuseas, anorexia y dolor abdominal

Antagonista del receptor de canabinoide

- Rimonabant
- Disminuye apetito y lipogénesis

Análogos de Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Exenatide; liraglutide)

- Resistentes a DPP-4
- Aumentan la fase inicial de liberación de insulina inducida por altas concentraciones de glucosa
- No afectan la actividad del glucagón frente a hipoglucemia
- Disminución de peso (2-5 kg)
- Exenatide es de uso subcutáneo (bid); liraglutide es oral (1/día)
- RAM gastrointestinales
- Se usa en combinación con otros hipoglucemiantes orales; ojo hipoglucemia

Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (Sitagliptina, Vildagliptina)

- DPP-4 degrada al GLP-1
- Administración oral
- Aumento riesgo de infecciones nasofaringitis infecciones urinarias
- Cefalea- mareos tos (vilda)
- Muy nuevos y caros

Modificadores de la secreción de glucagón

Análogos de amilina (Pramlintide)

- Amilina se co-secreta con insulina
- Enlentece el vaciamiento gástrico (disminuye tasa de absorción de glucosa)
- Suprime secreción de glucagón
- Modula el apetito
- Tratamiento adyuvante en Diabetes tipo 1 y 2
- Produce náuseas, anorexia y dolor abdominal

Antagonista del receptor de canabinoide

- Rimonabant
- Disminuye apetito y lipogénesis

Insulina Recombinante Humana

Mecanismo de acción

Aspectos Farmacológicos

Tipos de insulina

Insulina Regular
Análogos insulínicos
Analogos intermedios y prolongados

Indicaciones

Objetivos terapéuticos

Tabla de objetivos terapéuticos en la diabetes tipo 2

Objetivo	Diabetes tipo 2	Diabetes tipo 1
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	< 7%	< 7%
Glucosa en ayunas	< 126 mg/dL	< 126 mg/dL
Glucosa postprandial	< 200 mg/dL	< 200 mg/dL
Glucosa al despertar	< 180 mg/dL	< 180 mg/dL
Glucosa antes de dormir	< 180 mg/dL	< 180 mg/dL
Glucosa antes de levantarse	< 180 mg/dL	< 180 mg/dL

Fármacos que actúan sobre el sistema de incretina



Antagonistas de la acción de la incretina (GLP-1R antagonistas)
Análogos de GLP-1
Análogos de GIP
Análogos de GLP-1 y GIP
Análogos de GLP-1 y GIP
Análogos de GLP-1 y GIP

Beneficios

Reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c)
Reducción de la glucemia postprandial
Reducción de la glucemia en ayunas
Reducción de la glucemia antes de dormir
Reducción de la glucemia antes de levantarse

Contraindicaciones
Embarazo y lactancia
Insuficiencia renal grave
Insuficiencia hepática grave
Insuficiencia cardíaca grave

Terapia Oral de la diabetes Tipo 2

Hipoglucemiantes secretagogos
Sulfonilureas; repaglinida
Hipoglucemiantes no secretagogos
Biguanidas
Tiazolidinedionas
Inhibidores de α -glucosidasa
Análogos de insulina

Mecanismos fisiopatológicos

Insulina
Resistencia a la insulina
Deficiencia de la secreción de insulina
Deficiencia de la acción de la insulina
Deficiencia de la sensibilidad a la insulina

Farmacología de la Diabetes

Insulina y fármacos empleados en la terapia oral



Tabla de fármacos empleados en la terapia oral

Fármaco	Clase	Indicaciones
Insulina	Insulina	Diabetes tipo 1 y tipo 2
Sulfonilureas	Hipoglucemiantes secretagogos	Diabetes tipo 2
Biguanidas	Hipoglucemiantes no secretagogos	Diabetes tipo 2
Tiazolidinedionas	Hipoglucemiantes no secretagogos	Diabetes tipo 2
Inhibidores de α -glucosidasa	Hipoglucemiantes no secretagogos	Diabetes tipo 2

Biguanidas

is important

Acciones Farmacológicas

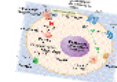
Disminuye la gluconeogénesis hepática
Aumenta la sensibilidad a la insulina
Aumenta la secreción de insulina
Aumenta la secreción de insulina
Aumenta la secreción de insulina

Eventos adversos

Acidosis láctica
Anemia
Neutropenia
Leucopenia
Pneumonía
Insuficiencia renal

Secretagogos

Primera Generación
Tolbutamida
Clorpropamida
Segunda Generación
Glibenclamida
Gliclazida
Glimiprida
Secretagogos no sulfonilurea
Repaglinida
Nateglinida



Aspectos Farmacocinéticos

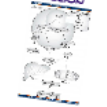
Inicio de acción
Duración de acción
Efecto máximo
Efecto residual
Efecto secundario

Eventos adversos

Acidosis láctica
Anemia
Neutropenia
Leucopenia
Pneumonía
Insuficiencia renal

Tiazolidinedionas

Mecanismo de acción



Eventos adversos

Acidosis láctica
Anemia
Neutropenia
Leucopenia
Pneumonía
Insuficiencia renal

Inhibidores de α -glucosidasa

Mecanismo de acción

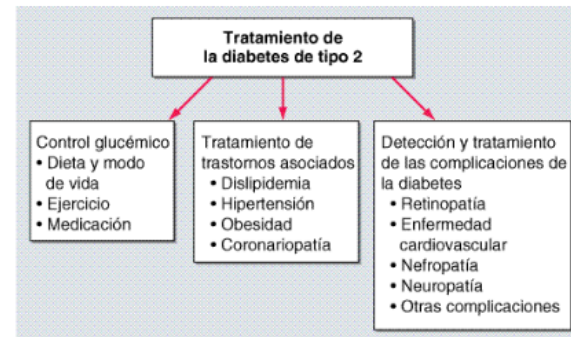


Eventos adversos

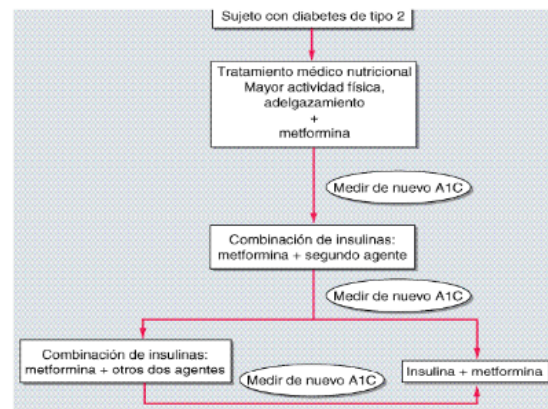
Acidosis láctica
Anemia
Neutropenia
Leucopenia
Pneumonía
Insuficiencia renal

Objetivos terapéuticos

TERAPIAS HIPOGLUCEMIANTES EN LA DIABETES DE TIPO 2		
	Disminución de A1C (%) La disminución depende parcialmente del valor inicial	Disminución de glucosa plasmática en ayuno
Biguanidas	1-2	50-70
Inhibidores de α -glucosidasa	0.5-0.8	25-50 postprandial
Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4	0.5-1.0	15-30/70pp
Secretagogos de insulina, sulfonilureas	1-2	50-70%
Secretagogos de insulina, no sulfonilureas	1-2	30
Tiazolidinedionas	0.5-1.4	-
Insulina	No hay límite	
Agonista de GLP-1	0.5-1.0	8-20/60-70pp
Agonista de amilina	0.25-0.5	-



Fuente: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: HARRISON Principios de Medicina Interna, 17a edición: <http://www.harrisonmedicina.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.



TERAPIAS HIPOGLUCEMIANTES EN LA DIABETES DE TIPO 2

	Disminución de A1C (%) La disminución depende parcialmente del valor inicial	Disminución de glucosa plasmática en ayuno
Biguanidas	1-2	50-70
Inhibidores de α -glucosidasa	0.5-0.8	25-50 postprandial
Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4	0.5-1.0	15-30/70pp
Secretagogos de insulina, sulfonilureas	1-2	50-70%
Secretagogos de insulina, no sulfonilureas	1-2	30
Tiazolidinedionas	0.5-1.4	-
Insulina	No hay límite	
Agonista de GLP-1	0.5-1.0	8-20/60-70pp
Agonista de amilina	0.25-0.5	-

Tratamiento de la diabetes de tipo 2

```
graph TD; A[Tratamiento de la diabetes de tipo 2] --> B[Control glucémico]; A --> C[Tratamiento de trastornos asociados]; A --> D[Detección y tratamiento de las complicaciones de la diabetes];
```

Control glucémico

- Dieta y modo de vida
- Ejercicio
- Medicación

Tratamiento de trastornos asociados

- Dislipidemia
- Hipertensión
- Obesidad
- Coronariopatía

Detección y tratamiento de las complicaciones de la diabetes

- Retinopatía
- Enfermedad cardiovascular
- Nefropatía
- Neuropatía
- Otras complicaciones

Fuente: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: HARRISON Principios de Medicina Interna, 17a edición: <http://www.harrisonmedicina.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.

Sujeto con diabetes de tipo 2

Tratamiento médico nutricional
Mayor actividad física,
adelgazamiento
+
metformina

Medir de nuevo A1C

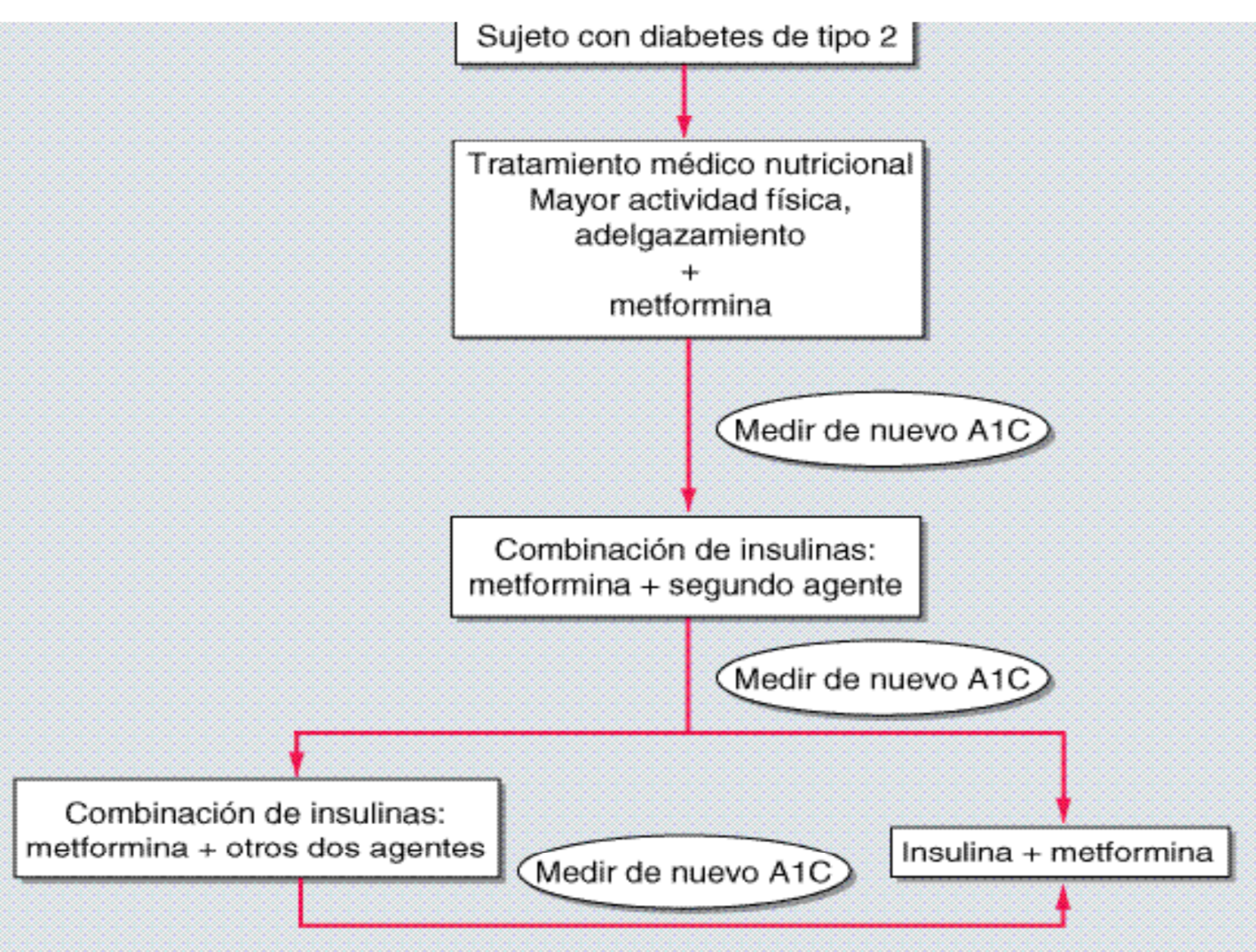
Combinación de insulinas:
metformina + segundo agente

Medir de nuevo A1C

Combinación de insulinas:
metformina + otros dos agentes

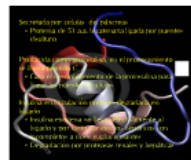
Medir de nuevo A1C

Insulina + metformina



Farmacología de la Diabetes

INSULINA y fármacos empleados en la terapia oral



CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS PARA LA TERAPIA ORAL	
Nombre	Glucosil
Indicación	Diabetes mellitus tipo 2
Clase farmacológica	Glucosil
Mecanismo de acción	Actúa sobre la liberación de glucosa por el hígado y sobre la captación de glucosa por los tejidos.
Efectos secundarios	Algunos pacientes pueden presentar náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento.
Contraindicaciones	Diabetes mellitus tipo 1, embarazo y lactancia.
Precauciones	Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
Dosis	1-2 comprimidos al día, antes de las comidas.
Forma farmacéutica	Comprimidos de 500 mg y 1000 mg.