

**Universidad del Sureste
Escuela de Medicina**

“TRATAMIENTO DE LA DIABETES”

**Materia:
Fisiopatología III.**

**Docente:
Dr. Marco Polo Rodríguez Alfonso**

**Alumno:
Jesus Alberto Perez Dominguez**

**Semestre:
4°A**



**TRATAMIENTO
DE LA
DIABETES**

TRATAMIENTO DE LA DIABETES

El tratamiento de la diabetes tiene como objetivo principal conseguir control clínico en pacientes asintomáticos y con peso normal, así como control de laboratorio adecuado

Disminuir o evitar complicaciones tardías que llevan al enfermo al desarrollo de incapacidad funcional.

El tratamiento consta de tres puntos esenciales:
DIETA, EJERCICIO Y MEDICAMENTOS.

DIETA

Indicado en pacientes con DM asintomática y que permanecen con glucosa menor a 200 mg/dl por más de un mes. DM2 (obesos). Tiene resistencia a la insulina, bajar de peso baja la glucosa y baja los triglicéridos

Ejercicio

El ejercicio está recomendado en pacientes que tienen una glucosa menor de 200 mg/dl, recomendado es la natación:

Hipoglucemiantes
orales

1. Aumentar la capacidad de oxigenación.
2. Disminuir la glucosa durante y después del ejercicio.
3. Mejorar la acción de la insulina.
4. Mejorar los niveles de los lípidos.
5. Mejorar el control de la presión arterial.
6. Contribuir a la pérdida de peso.

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Los hipoglucemiantes orales o agentes antidiabéticos se clasifican en:

I. Fármacos secretagogos: sulfonilureas y meglitinidas.

II. Fármacos sensibilizadores: biguanidas y tiazolidinedionas o glitazonas.

III. Inhibidores de la absorción de monosacáridos: inhibidores de alfa-glucosidasas.

IV. Análogos de las incretinas

Sulfonilureas

- **Normalizan la glucosa al estimular la secreción de insulina por la célula β del islote de Langerhans; mediante la inhibición de los canales de potasio, dependientes de ATP, causando despolarización de la membrana**
- **Esto produce la entrada de calcio, lo cual origina la movilización de los gránulos de insulina a la superficie y facilita la exocitosis.**
- **Aumentan la fijación de la insulina a sus receptores periférico y el número de éstos, dando como resultado un incremento en la captación de glucosa por los tejidos.**

Sulfonilureas de primera generación

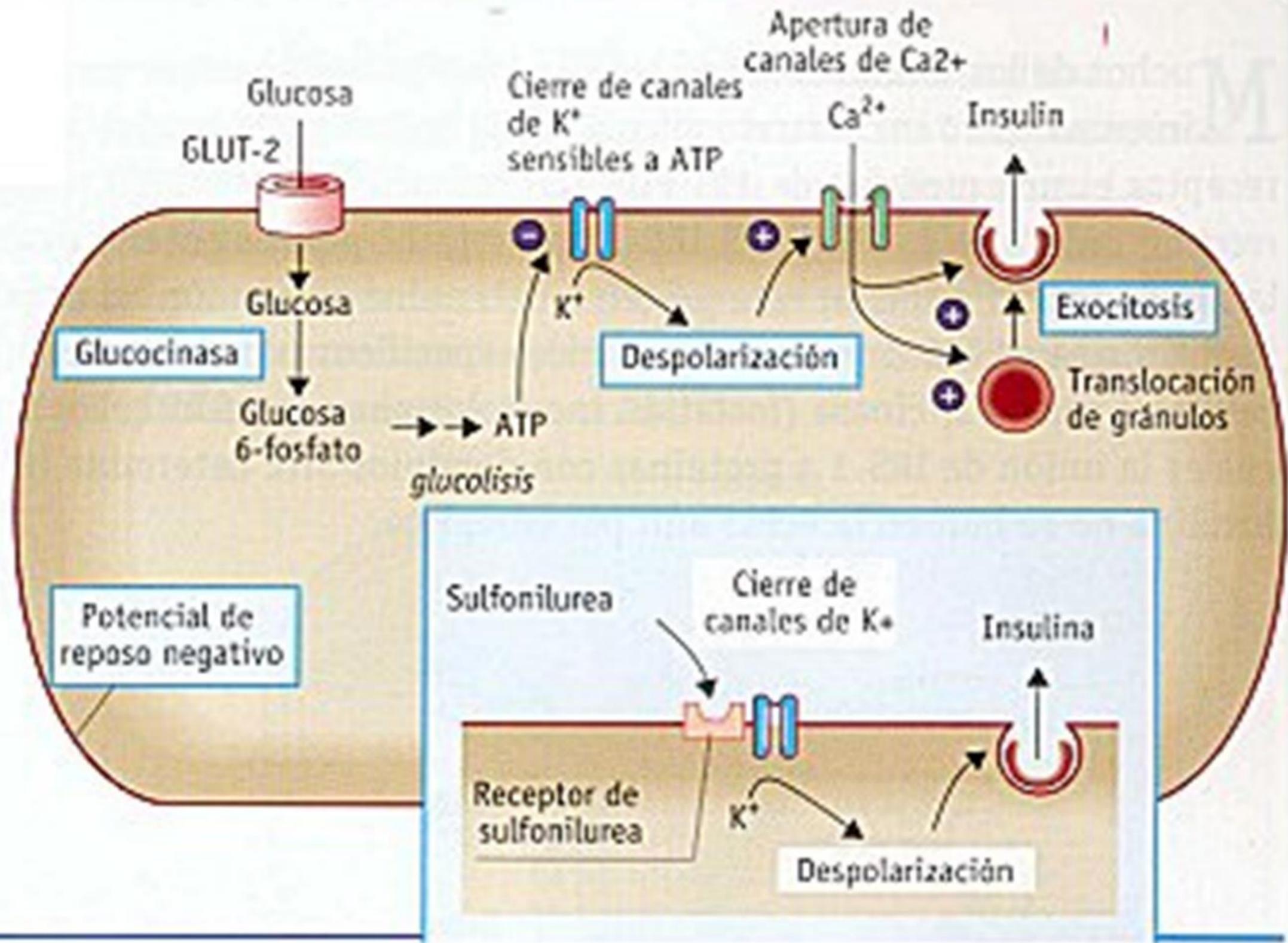
- **Tolbutamida**
- **Clorpropamida**
- **Tolazamida**
- **Acetohexamida**

Sulfonilureas de segunda generación:

- **Glibenclamida**
- **Gliburida**
- **Glipizida**

Sulfonilureas de tercera generación:

- **Glimepirida**
- **Gliquidona**
- **Glisentida**
- **Glicazida**



TOLBUTAMIDA (1ERA GENERACIÓN)

Farmacodinamia

Actúa estimulando la secreción de insulina en la célula β del islote de Langerhans y potenciando la acción de la hormona en sus células blanco.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en el tracto gastrointestinal. Su tiempo de acción dura de 6 a 10 horas. Se une a las proteínas plasmáticas, por lo general con la albúmina. Es metabolizada en el hígado y eliminada por la orina.

Indicación, dosis y presentación

- *Indicada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 delgados que no pueden controlarse de manera exclusiva con dieta, en una etapa inicial de la diabetes y sobre todo en ancianos*
- *Dosis: La dosis recomendada es de 1 500 a 3 000 mg por día, fraccionada en tres tomas, 15 minutos antes de cada alimento. La tolbutamida se presenta en tabletas de 250 y 500 mg.*
- *Presentación: tienen 1 g.*

Reacciones adversas

HIPOGLUCEMIA, irritación de tubo digestivo, dolor en epigastrio, náuseas, vómito; reacciones alérgicas: urticaria, eritema, edema angioneurótico. hematológicas: agranulocitosis.

Contraindicaciones

No se use la tolbutamida en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo I con cualquier cuadro de descontrol agudo: cetoacidosis diabética, coma diabético y coma hiperosmolar.

Durante el embarazo y lactancia

GLIBENCLAMIDA (2DA GENERACIÓN)

Farmacodinamia

Estimula la secreción de insulina por la célula β del islote de Langerhans.

Farmacocinética

Es prescrita para administrarse por vía oral. Se absorbe con rapidez en el tubo digestivo. Se une en 97% a las proteínas plasmáticas. Es metabolizada en el hígado y eliminada por la orina y bilis.

Indicación, dosis y presentación

- *Se indica sobre todo en diabéticos que no se controlan sólo con dieta o con fallas a los hipoglucemiantes orales de primera generación*
- *La dosis que se maneja es de 15 a 30 mg diarios, fraccionada en tres tomas.*
- *Presentación: en tabletas de 2.5 mg en combinación con biguanidas o tabletas de 5 mg sola.*

Reacciones adversas

HIPOGLUCEMIA, irritación de tubo digestivo, dolor en epigastrio, náuseas, vómito; reacciones alérgicas: urticaria, eritema, edema angioneurótico. hematológicas: agranulocitosis.

Contraindicaciones

No se use la tolbutamida en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo I con cualquier cuadro de descontrol agudo: cetoacidosis diabética, coma diabético y coma hiperosmolar.

Durante el embarazo y lactancia

GLIMEPIRIDA (3ERA GENERACIÓN)

Farmacodinamia

Disminuye la concentración de glucosa en sangre al estimular la liberación de insulina por las células β pancreáticas. Este efecto se debe por lo normal a que aumenta la respuesta de las células β pancreáticas ante el estímulo de la glucosa fisiológica.

Farmacocinética

Es de administración oral y se absorbe en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 2.5 horas. Se une con las proteínas plasmáticas en 99%. Atraviesa la barrera placentaria. Es metabolizada en el hígado y eliminada en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

- Se utiliza en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, cuando la concentración de glucosa en sangre no puede controlarse en forma adecuada sólo con dieta, ejercicio físico y disminución de peso.
- La dosis usual es de 1 mg al día. Si es necesario, la dosis diaria puede ser aumentada en intervalos de 1 a 2 semanas hasta 8 mg. La dosis usual en pacientes con diabetes bien controlada es de 1 a 4 mg diarios
- El fármaco se presenta en tabletas de 1, 2, 3 y 4 mg.

Reacciones adversas

HIPOGLUCEMIA, deficiencia visual al inicio del tratamiento, síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómito, sensación de plenitud en el epigastrio y dolor abdominal.

Contraindicaciones

Está contraindicado el uso del medicamento en pacientes hipersensibles al compuesto o a otras sulfonilureas, durante el embarazo y lactancia.

MEGLITINIDAS

- ***Son análogos de la meglitinida que estimulan la secreción de insulina a través de la inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP de la membrana citoplasmática de las células β .***
- ***Estimulan la secreción de insulina sólo en presencia de glucosa exógena, por lo cual se consideran ideales para satisfacer los requerimientos fisiológicos de insulina en el momento de cada comida.***
- ***El comienzo de acción es rápido y su duración es breve controlando los picos posprandiales observados en los diabéticos tipo 2 después de la ingestión de alimentos. Su uso es exclusivamente preprandial.***

MEGLITINIDAS

Farmacodinamia

Se unen a los receptores de sulfonilurea de la membrana celular que conduce al cierre de los canales de potasio sensibles a ATP. Esto produce una despolarización de la célula y una activación de los canales de calcio promoviendo la entrada de calcio en las células y secreción de insulina.

Farmacocinética

Se administran por vía oral, su absorción es rápida en el tubo digestivo, 15 minutos más tarde. Su duración de acción es de 3 a 4 horas. Son metabolizadas en el hígado y eliminadas en 80% por la orina y el resto por vía fecal.

Indicación, dosis y presentación

- Se utilizan en pacientes con hiperglucemia posprandial.
- La dosis recomendada de repaglinida es de 0.5 a 4 mg con cada alimento, y la dosis máxima al día es de 16 mg.
- La nateglinida se usa a dosis de 120 mg con cada alimento, y la dosis máxima al día es de 720 mg.
- La repaglinida se presenta en tabletas de 0.5, 1 y 2 mg, en tanto que la nateglinida está disponible en tabletas de 120 mg.

Reacciones adversas

HIPOGLUCEMIA, aumento de peso, reacciones alérgicas (prurito, erupción cutánea y urticaria), alteraciones gastrointestinales.

Contraindicaciones

Está contraindicada durante el embarazo y la lactancia, alergia o hipersensibilidad a repaglinida o nateglinida y en caso de insuficiencia hepática o renal.

Biguanidas

- ***Son fármacos que no causan liberación de insulina, no producen hipoglucemia. Aumentan la acción de la insulina en los tejidos periféricos***
- ***Su mecanismo de acción primario se da por supresión de la generación de glucosa hepática, la acción molecular exacta no es entendida, aumenta la actividad de AMP Kinasa (AMPK) que puede ser por un efecto agonista directo sobre la AMPK o por supresión de la oxidación mitocondrial hepática, resultando en una mas alta relación AMP/ATP y así una activación secundaria de AMPK.***

La Metformina tiene un aparente efecto de sensibilización de la insulina sobre la captación de glucosa en el musculo. Disminuye la producción de glucosa hepática.

Metformina

Farmacodinamia

No estimula la secreción de insulina. Baja la producción hepática de glucosa. Disminuye la absorción gastrointestinal de glucosa. Aumenta la captación de glucosa, mediada por insulina en el músculo. Tiene una probable activación de los receptores de insulina e incremento en los transportadores de glucosa GLUT4.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en el tubo digestivo. Su vida media es de 2 a 3 horas. No se une a proteínas plasmáticas. No se metaboliza y es eliminada sin ningún cambio a través de los riñones.

Indicación, dosis y presentación

- *Es prescrita en forma conjunta a la dieta, en obesos con diabetes mellitus tipo 2. Es útil en el tratamiento de ovario poliquístico, disminuye los andrógenos séricos y restablece la ovulación y los ciclos menstruales normales*
- *La dosis es de 1 000 a 2 000 mg diarios fraccionada en tres tomas.*
- *El medicamento se presenta en tabletas de 500 y 850 mg.*

Reacciones adversas

Al igual que los derivados de sulfonilureas, la metformina produce irritación del tubo digestivo, dolor en epigastrio, náuseas, vómito y diarrea; la acidosis láctica es una posibilidad muy rara con el uso de metformina.

Contraindicaciones

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad, insuficiencia renal o hepática grave, existe controversia por su uso durante el embarazo y la lactancia.

TIAZOLIDINEDIONAS O GLITAZONAS

- *Las glitazonas son una nueva familia de fármacos insulina-sensibilizadores introducidos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.*
- *Son los que disminuyen la resistencia periférica a la insulina. Los medicamentos que se encuentran disponibles para su uso clínico son la pioglitazona y la rosiglitazona.*
- Su mecanismo de acción, son ligandos del receptor gamma activador de la proliferación de los peroxisomas Gamma (PPAR- γ), un grupo de receptores hormonales nucleares que participan en la regulación de los genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y los lípidos, después de activarse el PPAR- γ y tener una compleja acción en los lipocitos, producen un aumento de la sensibilidad de los tejidos a la insulina

TIAZOLIDINEDIONAS O GLITAZONAS

Farmacodinamia

Las glitazonas normalizan la glucosa plasmática por estos mecanismos:

- Sensibilizan los tejidos periféricos a la acción de la insulina.
- Disminuyen la producción hepática de glucosa.
- Ocasionan mayor expresión del transportador de glucosa (glut1 y glut2) y aumentan la captación de la misma.
- Reducen los niveles de ácidos grasos libres.
- Estimulan los receptores llamados activadores de la proliferación de peroxisomas de la superficie nuclear (PPAR).
- Se han identificado tres subtipos de ppar, alfa, beta y gamma, las glitazonas se unen a los receptores gamma.
- Disminuyen las glucemias de ayunas y la hba1c y en menor medida las glucemias posprandiales, no producen hipoglucemias.

Farmacocinética

Las glitazonas se administran por vía oral y tienen una rápida absorción. Además, tienen una alta unión a proteínas plasmáticas y un bajo volumen de distribución. Su vida media es de 4 a 6 horas. Se metabolizan a nivel hepático. La principal ruta de eliminación es a través de sus metabolitos, los cuales se eliminan en 65% por orina, y 25% es excretado por la bilis.

Indicación, dosis y presentación

- El principal empleo de las glitazonas corresponde a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 obesos insulinoresistentes
- La rosiglitazona se presenta en comprimidos de 4 y 8 mg. Se recomienda iniciar con 4 mg una vez al día e incrementar a 8 mg si es necesario en 1 a 2 tomas al día con o sin alimentos.
- La pioglitazona se presenta en comprimidos de 15 y 30 mg. La dosis usual es de 15 a 30 mg al día, la dosis máxima es de 45 mg al día.

Reacciones adversas

La principal reacción a tomar en cuenta es el daño hepático. La ganancia de peso es muy rara, sólo cuando se combinan con una sulfonilurea o insulina.

Contraindicaciones

Se puede presentar una disminución de los niveles plasmáticos de hemoglobina de 3 a 4%. están contraindicadas en la insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia hepática

INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA

- *Las α -glucosidasas son enzimas presentes en las microvellosidades intestinales que se encargan de la degradación de los oligosacáridos de la dieta, a los que convierten en monosacáridos , permitiendo así su absorción.*
- *La inhibición de estas enzimas retrasa la absorción de los hidratos de carbono complejos procedentes de la dieta.*
- *Al ser éstos la principal fuente de glucosa exógena, los inhibidores de las α -glucosidasas consiguen reducir la hiperglucemia posprandial.*

Acarbosa

Miglitol

ACARBOSA

Farmacodinamia

Es un inhibidor competitivo de las alfa-glucosidasas en el borde en cepillo de las células intestinales, por lo que retrasa la absorción de la glucosa.

Farmacocinética

Se administra por vía oral y es absorbida en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de una hora. Es metabolizada de manera exclusiva en el tubo digestivo y eliminada en orina y heces.

Indicación, dosis y presentación

- Indicación: diabetes mellitus tipo 2 como terapia primaria; principalmente en combinación con hipoglucemiantes orales e insulina.*
- Dosis: inicial de 50 mg dos veces al día con incremento gradual hasta 100 mg tres veces al día. Debe administrarse con el primer bocado de alimento ingerido.*
- El fármaco se presenta en tabletas de 50 y 100 mg.*

Reacciones adversas

El principal efecto es la flatulencia y distensión abdominal en 30 a 75% de los casos. Diarreas, dolor abdominal debido a que los disacáridos no degradados permanecen en la luz del intestino y retienen líquido osmóticamente.

Contraindicaciones

En pacientes que presentan hipersensibilidad compuesta, menores de 18 años de edad, no se recomienda como terapia única en diabetes mellitus tipo 1. en aquellos con alteraciones gastrointestinales, así como en embarazo y lactancia, y enfermos con obstrucción intestinal

Fármacos que mimetizan las incretinas

- *Las incretinas son hormonas secretadas en respuesta a la ingesta de alimentos, que intervienen en el control de la glucemia puesto que Estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa , inhiben la secreción de glucagón y enlentecen el vaciamiento gástrico*

Péptido análogo del
glucagón tipo I (GLP - I)

Los inhibidores de la
dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4),

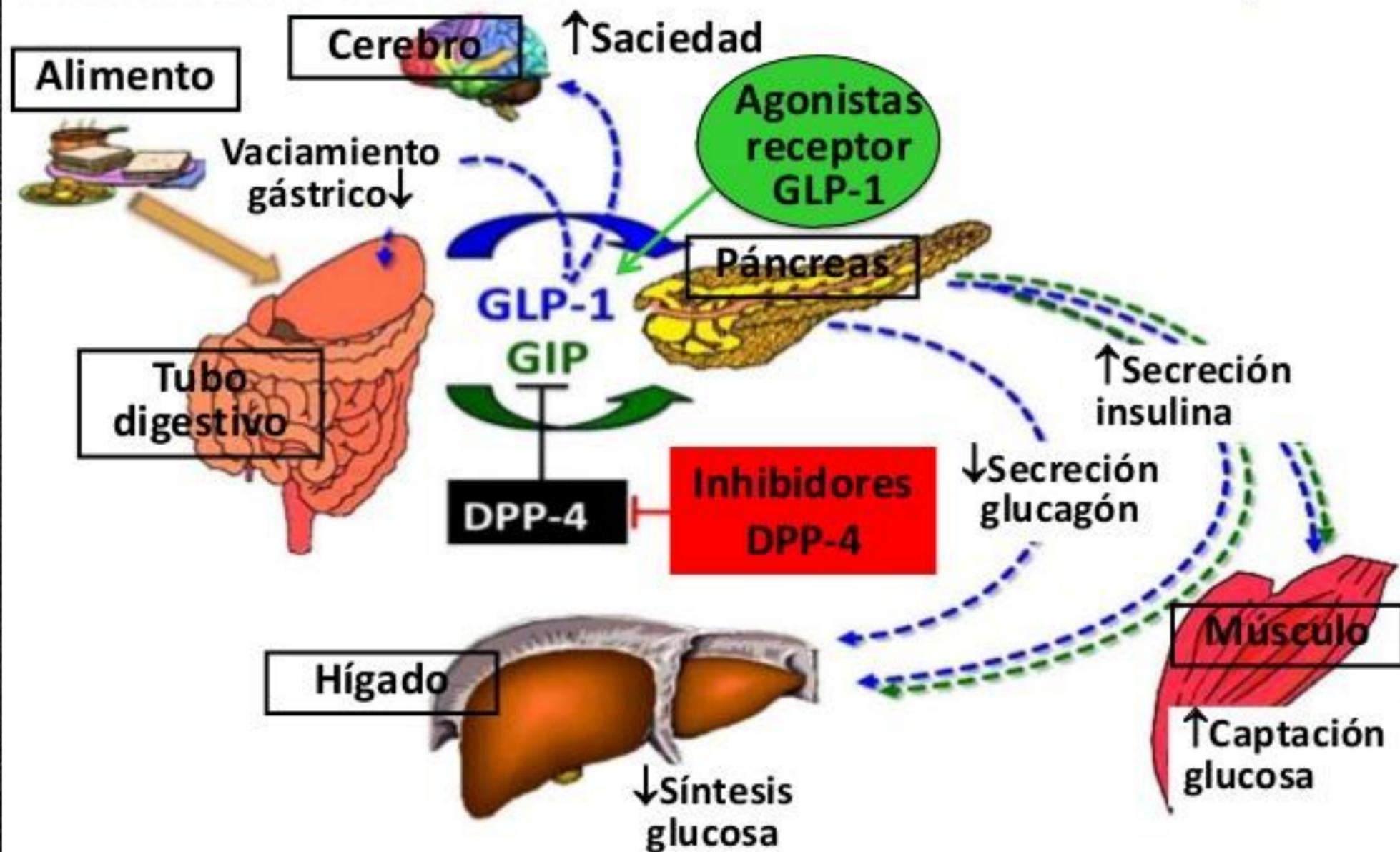
ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO ANÁLOGO DEL GLUCAGÓN TIPO 1 (GLP-1)

- *Son agonistas del receptor del GLP-1 situado en las células pancreáticas.*
- *incremento de la secreción de insulina dependiente de glucosa y reducción de la secreción de glucagón, lo que comporta una reducción de la glucemia y de los niveles de HbA1c*
- *Retrasa el vaciamiento gástrico, reducen el apetito e inhiben la ingesta al provocar sensación de saciedad, con lo que disminuye la ingesta calórica y se produce una reducción del peso corporal.*
- *Fármacos son capaces de incrementar la masa y mejorar la funcionalidad de las células B-pancreáticas .*

Incretin-miméticos

Mecanismo de acción

Jose & Inzucchi, 2012



Exenatida (GLP-1)

Farmacodinamia

- Activa el receptor de GLP-1, produce incremento en la síntesis de insulina.
- Disminuye las concentraciones de glucagón sérico durante periodos de hiperglucemia.
- Baja la velocidad del vaciamiento gástrico. También reduce la ingesta de alimentos.

Farmacocinética

Se aplica en inyección subcutánea en el abdomen, muslo o brazo, por lo general antes de los alimentos. Se absorbe con rapidez y alcanza sus concentraciones plasmáticas después de 2 horas. Es eliminada en su mayor parte por la orina.

Indicación, dosis y presentación

- Se usa en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Dosis: inicial es de 5 mcg dos veces al día, una hora antes del desayuno y la cena. De acuerdo a la respuesta clínica, se puede elevar a 10 mcg dos veces al día.
- El fármaco se encuentra disponible en jeringa prellenada de 5 o 10 mcg.

Reacciones adversas

Náuseas, vómito, diarrea, mareos, cefalea, irritación gástrica y nerviosismo. Casos graves se ha demostrado que se puede haber una pancreatitis

Contraindicaciones

La administración de la exenatida está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA

4

- Inhiben la DPP -4, de forma que incrementan la semivida y la duración de acción de las incretinas endógenas, potenciando así sus efectos.
- Son ligeramente (-) efectivos que los análogos del receptor GLP-1 y no reducen el peso corporal, debido a que las concentraciones fisiológicas de incretinas que se consiguen son inferiores a los niveles suprafisiológicos de los análogos del GLP-1.
- se incrementan los niveles de un péptido orexigénico, como el neuropéptido Y (NPY), lo que contrarresta en parte la reducción de peso promovida por el GLP-1.

Mecanismo de acción de sitagliptina, un inhibidor de la DPP-4



*Las incretinas GLP-1 y GIP se liberan en el intestino todo el día; sus concentraciones aumentan en respuesta a la comida.

GLP-1 = péptido similar al glucagón 1; GIP = polipéptido insulínótropo dependiente de la glucosa.

Brubaker PL, Drucker DJ *Endocrinology* 2004;145:2653-2659; Ahren B *Curr Diab Rep* 2003;3:365-372;

Buse JB et al. In *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003:1427-1483.

SITAGLIPTINA (DPP-4)

Farmacodinamia

Aumenta los niveles de GLP-1 y GIP, con lo que se regulan de forma fisiológica las concentraciones de glucosa en la sangre al incrementar la respuesta insulínica de las células β pancreáticas y al inhibir la secreción de glucagón de las células α pancreáticas.

Farmacocinética

La sitagliptina se administra por vía oral, se absorbe en el intestino delgado. Se metaboliza en el hígado y se elimina por medio de la orina.

Indicación, dosis y presentación

- Se usa para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como monoterapia o en combinación con otros medicamentos.
- La dosis usual es de 100 mg diarios
- El fármaco se presenta en tabletas de 100 mg o en tabletas de 50 mg combinadas con metformina

Reacciones adversas

Los efectos colaterales informados por lo regular son gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea.

Contraindicaciones

Está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

BIBLIOGRAFÍA

- **Velázquez, I. (2018). *Velázquez farmacología básica y clínica (19Th ed., cap. 37 Fármacos antidiabéticos. Insulinas y antidiabéticos orales, pag. 597-610). Madrid, España***
- **Aristil Chéry, p (Ed.). (2013). *Hipoglucemiantes orales. En Manual de farmacología básica y clínica (6ta edición ed., pp. 127-134). Puebla, México: Mc Graw Hill.***
- **González, M. A. (2018). *Diabetes Mellitus. En W. D. Lopera Lotero & A. I. Arango Villa (Eds.), Manual de Terapéutica 2018-2019 (18° Edición ed., pp. 396-405). Medellín , colombia: CLB fondo editorial***