



# **UNIVERSIDAD DEL SURESTE**



**ESCUELA DE MEDICINA**

**4º Semestre**

**Grupo "B"**

## **FISIOPATOLOGÍA III**

**20 DE JUNIO DEL 2020**

**INVESTIGACIÓN**

**DR. MARCO POLO RODRÍGUEZ ALFONZO**

**Presenta:**

- ADRIÁN ESPINO PÉREZ**
- VÍCTOR DANIEL GONZÁLEZ HERNÁNDEZ**
- ADOLFO BRYAN MEDELLÍN GUILLÉN**

## Sulfonilureas

Las sulfonilureas son secretagogos de insulina, inhiben los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) y promueven la liberación de insulina a largo plazo al citosol por el transportador de glucosa 2 (GLUT-2), donde se desata la producción de ATP y disminuye el ADP.

*Correlación fisiología-fisiopatología:*

Los KATP son bloqueados por ATP de forma fisiológica.

El aumento en la glucosa citosólica disminuye entonces la actividad de los KATP, lo que ocasiona que la membrana se despolarice, desencadenando un potencial de acción que activa canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje (L-Ca<sup>2+</sup>) y provoca un influjo de Ca<sup>2+</sup> que origina la exocitosis de gránulos transportadores de insulina.

*Objetivo terapéutico;* inducir la secreción de insulina para disminuir los niveles de glucosa.

## Glinidas

Las glinidas o meglitinidas estimulan la secreción de la insulina durante la primera fase de su liberación por un mecanismo similar al de las sulfonilureas, al unirse y bloquear a los KATP, despolarizando la membrana y favoreciendo la liberación de insulina vía la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje.

*Correlación fisiología-fisiopatología:*

Las glinidas no inducen una liberación prolongada de insulina; es decir, su tiempo de acción es menor al de las sulfonilureas. La concentración máxima se alcanza alrededor de una hora después de su administración, por lo que deben darse antes de cada comida. Se sabe que su absorción no se ve alterada por la composición de la comida.

Se postula que la rápida acción de las glinidas favorece un menor estrés en las células  $\beta$ -pancreáticas, lo que elimina la necesidad de una secreción casi constante de insulina y disminuye también el riesgo de hipoglucemia.

*Objetivo terapéutico:* Tener una secreción constante y controlada de insulina para descender los niveles de glucosa sin que se corra el riesgo de causar una hipoglucemia.

## **Tiazolidinedionas**

Las tiazolidinedionas (TZD) o glitazonas, como rosiglitazona y pioglitazona, son sensibilizadoras a la insulina al ser agonistas selectivos del receptor peroxisomaproliferador-activado gamma (PPAR $\gamma$ ), un receptor de la membrana nuclear que se expresa principalmente en adipositos.

Su mecanismo de acción preciso y sus efectos metabólicos aún no son completamente claros. El PPAR $\gamma$  está involucrado en la diferenciación de adipocitos y en la captura y almacenamiento de ácidos grasos.

### *Correlación fisiología-fisiopatología:*

Las TZD disminuyen la resistencia a insulina y aumentan la respuesta a insulina endógena. Aumentan la expresión de genes involucrados en la adipogénesis y la oxidación de ácidos grasos e interfieren con la expresión y liberación de mediadores de la resistencia a insulina en el tejido adiposo, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), resistina y adiponectina, incrementando la sensibilidad a insulina en músculo e hígado. Al usarse como monoterapia, las TZD disminuyen los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada 1Ac (Hb1Ac) en niveles similares a las sulfonilureas, metformina o el tratamiento con insulina, sin causar hipoglucemia.

*Objetivo terapéutico;* sensibilizar a los receptores de insulina en hígado y músculo para que no se ocupen los receptores por los ácidos grasos no metabolizados y disminuir los niveles glicémicos.

## **Inhibidores de $\alpha$ -glucosidasa**

Su mecanismo de acción se centra en impedir, mediante inhibición competitiva en los vellos intestinales de los enterocitos del borde dentado, que las  $\alpha$ -glucosidasas y  $\alpha$ -glucosidasa-hidrolasas (glucoamilasas) degraden disacáridos y oligosacáridos a monosacáridos antes de su absorción, retrasando la absorción de glucosa.

### *Correlación fisiología-fisiopatología:*

Se provoca una reducción en la producción de insulina postprandial mediante la atenuación del incremento de glucosa postprandial. Los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa disminuyen la secreción de polipéptidos inhibitorios gástricos y aumentan la secreción del péptido parecido a glucagón 1 (GLP-1). Los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa son menos efectivos en la disminución de la glucemia que la metformina y las sulfonilureas (reducen Hb1Ac entre 0.5 a 1% en monoterapia); sin embargo, inducen una disminución significativa de los niveles de glucosa postprandial sin causar incremento en la insulina circulante y sin riesgo de hipoglucemia.

*Objetivo terapéutico;* Inhibir la absorción y metabolización de glucósidos para mantener bajos los niveles de glucosa en sangre sin que esto intervenga en la función de la insulina, disminuyendo así el riesgo de hipoglucemia.

### **Agonistas de GLP-1**

Induce la secreción de insulina dependiente de glucosa y regula la liberación de glucagón, reduciendo la hiperglucemia.

*Correlación fisiología-fisiopatología:*

Los agonistas de GLP-1, exenatida y liraglutida, son péptidos que mimetizan la acción de incretina uniéndose al receptor para GLP-1 para mejorar el control glucémico, con la ventaja de tener una vida media mucho mayor a la de GLP-1 debido a una modificación química en su estructura: la ausencia de alanina en posición 2, que es el sitio catalítico reconocido por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), lo que impide que DPP-4 los degrade, conservando los mismos efectos glucorregulatorios de GLP-1. Los agonistas de GLP-1 disminuyen los niveles de Hb1Ac entre 0.5 y 1%, principalmente por la reducción en la glucosa postprandial; también promueven la baja de peso.

*Objetivo terapéutico;* inducir la liberación de la insulina y regular la secreción de glucagón para no inhibir los efectos de la insulina y pueda esta cumplir sus funciones de disminuir los niveles de glucosa.

## BIBLIOGRAFÍA

Sánchez, L. P. (2008). Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*, 55, 17-25.

Pérez, O. M., Alfonso, A. P., Marrahí, P. R., & Fuster, S. M. (2008). Glinidas. Revisión de su uso terapéutico en la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*, 55, 26-33.

Medina, G., Sewter, C., & Puig, A. J. V. (2000). PPARγ y tiazolidinedionas, algo más que un tratamiento contra la diabetes. *Medicina Clínica*, 115(10), 392-397.

Alfaro, J., Simal, A., & Botella, F. (2000). Tratamiento de la diabetes mellitus. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 24(2), 33-43.