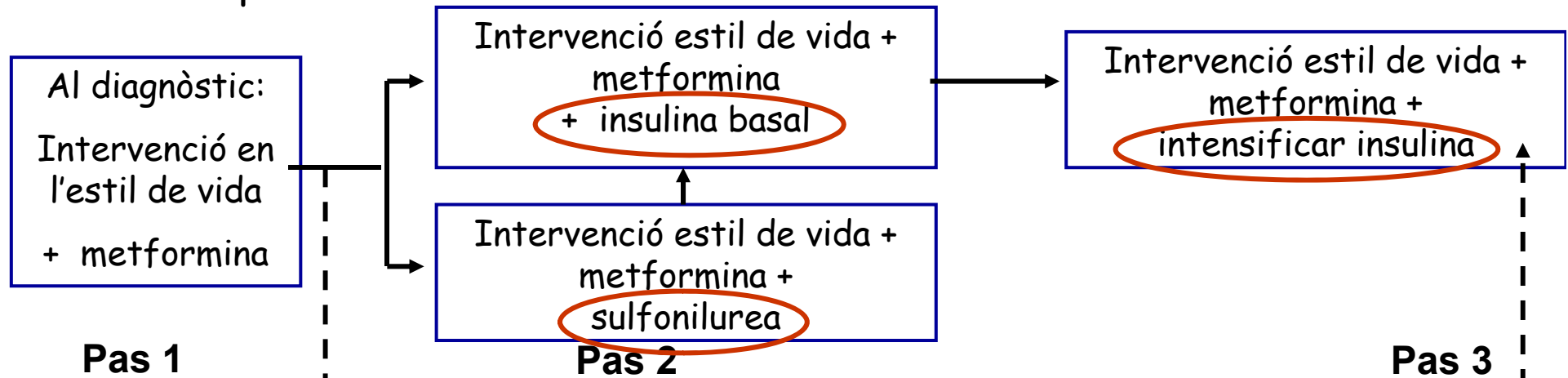


Mecanisme d'acció del fàrmacs orals en el tractament de la Diabetis

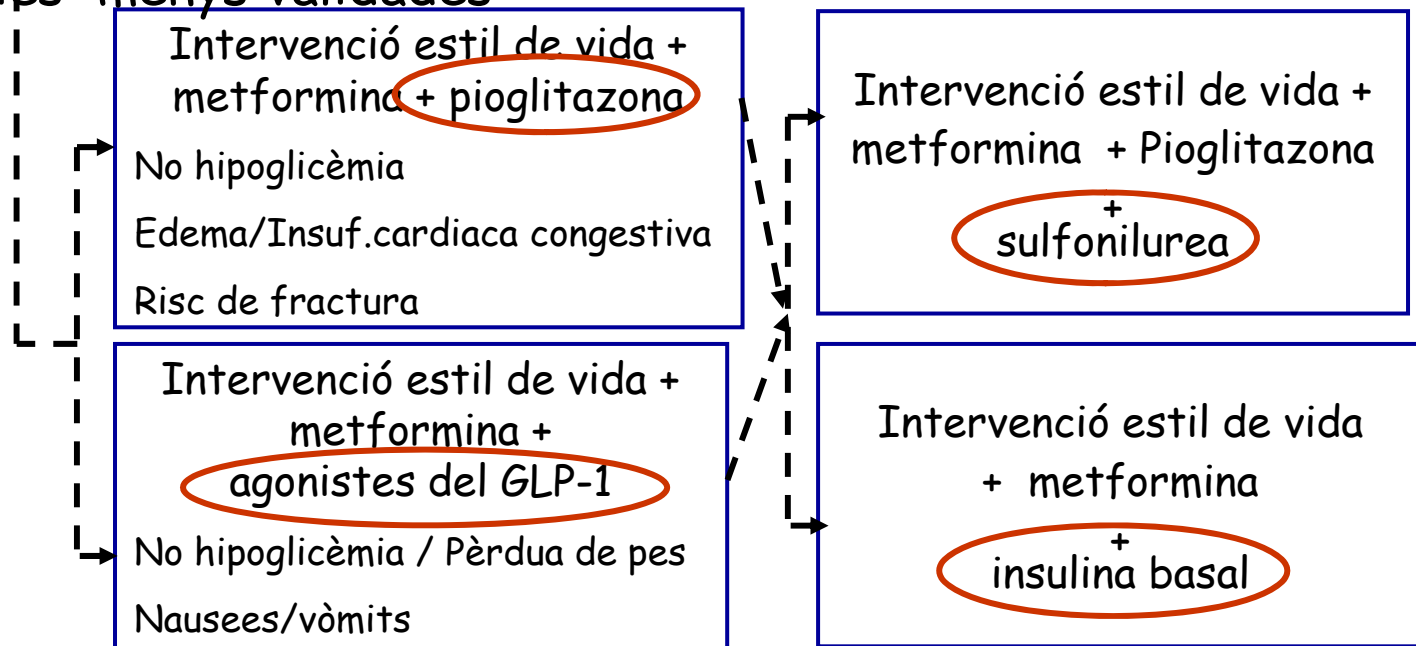
Algoritme de tractament de la DM2

ADA/EASD 2008 (Diabetologia 2009,52:17-30)

Fila 1- teràpies ben validades



Fila 2- teràpies menys validades



Tractament de la DM2 ADA/EASD 2008

(Diabetologia 2009,52:17-30)

Table 1 Summary of glucose-lowering interventions

Intervention	Expected decrease in HbA _{1c} (%) with monotherapy	Advantages	Disadvantages
Tier 1: well-validated core			
Step 1: initial therapy			
Lifestyle to decrease weight and increase activity	1.0–2.0	Broad benefits	Insufficient for most within first year
Metformin	1.0–2.0	Weight neutral	GI side effects, contraindicated with renal insufficiency
Step 2: additional therapy			
Insulin	1.5–3.5	No dose limit, rapidly effective, improved lipid profile	One to four injections daily, monitoring, weight gain, hypoglycaemia, analogues are expensive
Sulfonylurea	1.0–2.0	Rapidly effective	Weight gain, hypoglycaemia (especially with glibenclamide or chlorpropamide)
Tier 2: less well-validated			
Thiazolidinedione	0.5–1.4%	Improved lipid profile (pioglitazone), potential decrease in MI (pioglitazone)	Fluid retention, CHF, weight gain, bone fractures, expensive, potential increase in MI (rosiglitazone)
GLP-1 agonist	0.5–1.0	Weight loss	Two injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
Other therapy			
α-Glucosidase inhibitor	0.5–0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, three times/day dosing, expensive
Glinide	0.5–1.5 ^a	Rapidly effective	Weight gain, three times/day dosing, hypoglycaemia, expensive
Pramlintide	0.5–1.0	Weight loss	Three injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
DPP-4 inhibitor	0.5–0.8	Weight neutral	Long-term safety not established, expensive

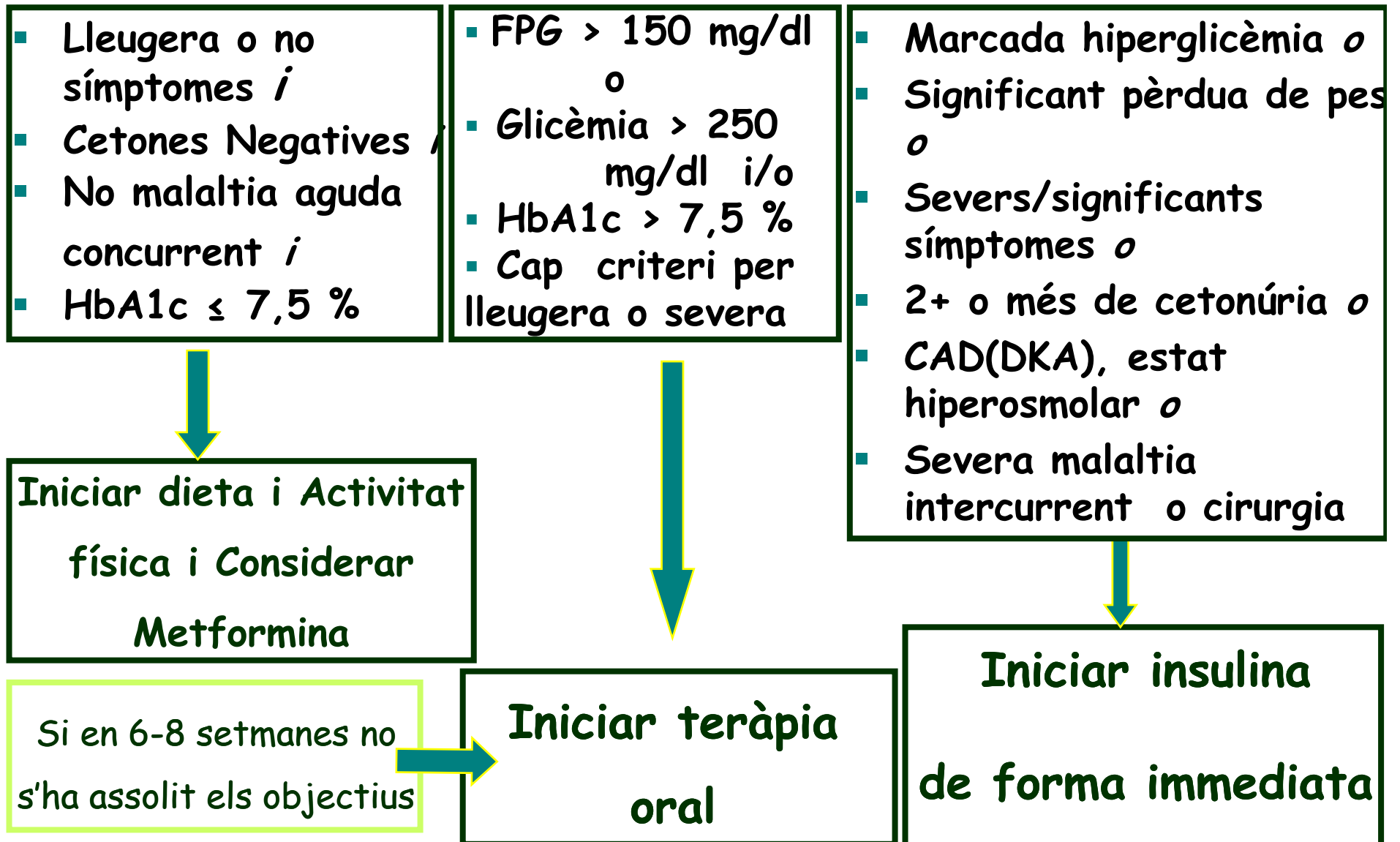
^aRepaglinide more effective in lowering HbA_{1c} than nateglinide

CHF, congestive heart failure; GI, gastrointestinal; MI, myocardial infarction

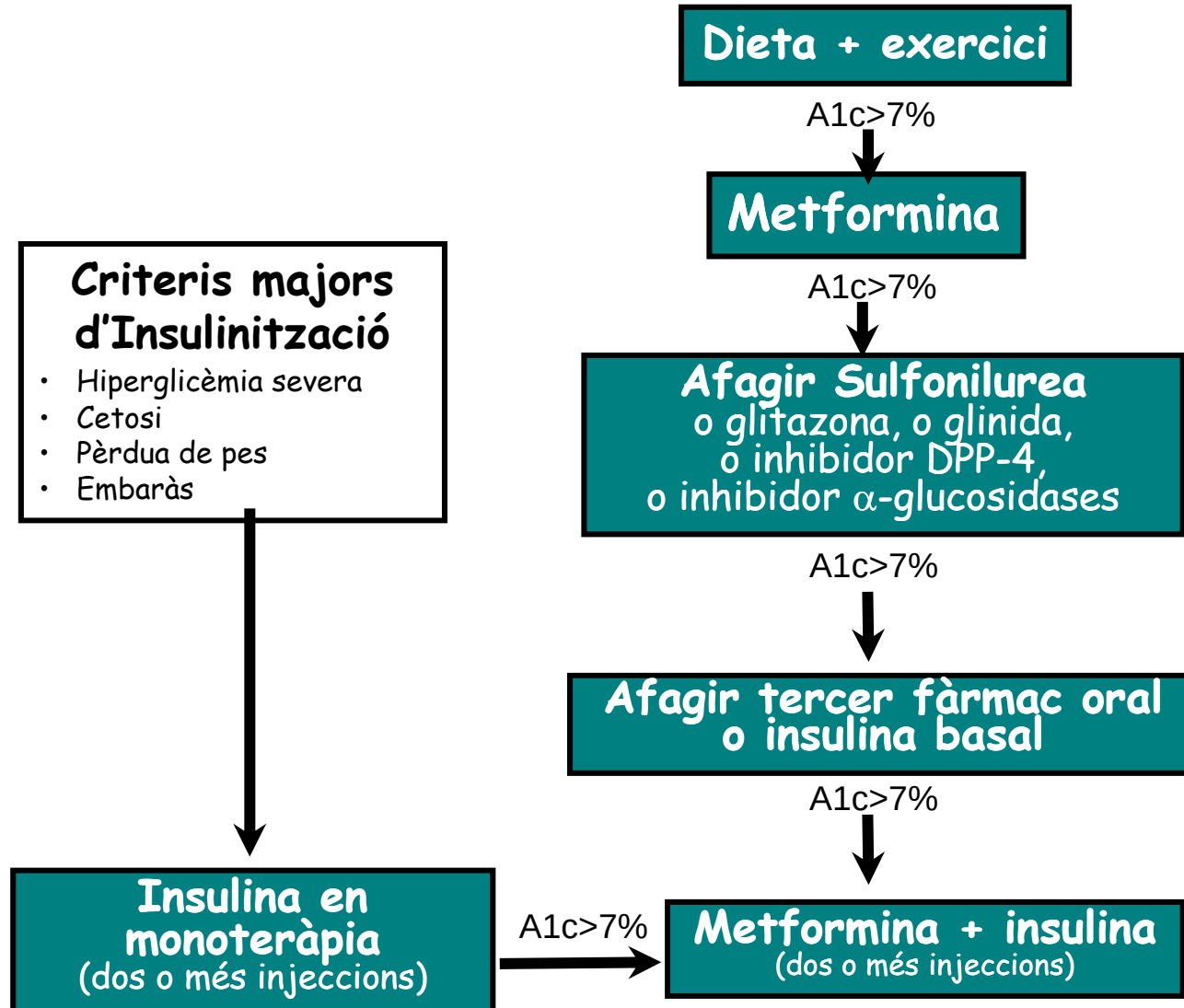
Objectius de control glicèmic en els pacients diabètics *(Joslin 9.1.2009)*

Índex Bioquímic	Normal	Objectiu
Promitg de Glucosa plasmàtica en dejú (mg/dl) o Preprandial	< 100	70 - 130
Promitg Postprandial 2 hores (mg/dl)	< 140	< 180
Promitg Glucosa a l'anar a dormir (mg/dl)	< 120	90 -150
A1C (%) - mantenida	< 6%	< 7%

Estratègia inicial de tractament de la hiperglicèmia segons la presentació. (Joslin 9.1.2009)

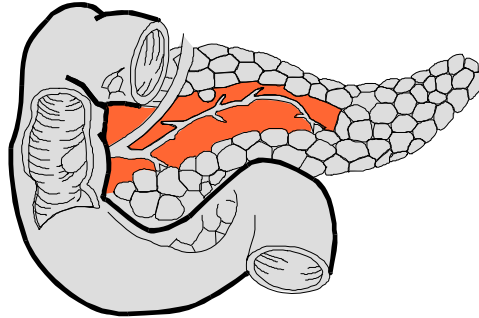


Algoritme de tractament de la DM2.GEDAPS 2008



L'objectiu $A1c < 7\%$ correspon a un interval de normalitat de 4-6% . Per altres valors de normalitat l'objectiu a de calcular-se (mitja + 4DE)
Ha d'individualitzar-se segons característiques del pacient.

Pathogenesis of type 2 diabetes

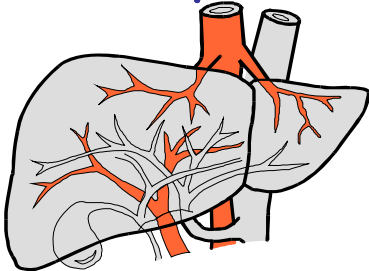


Reduced/altered insulin secretion

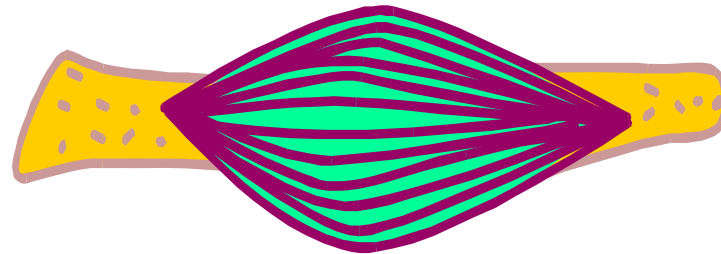


Hyperglycemia

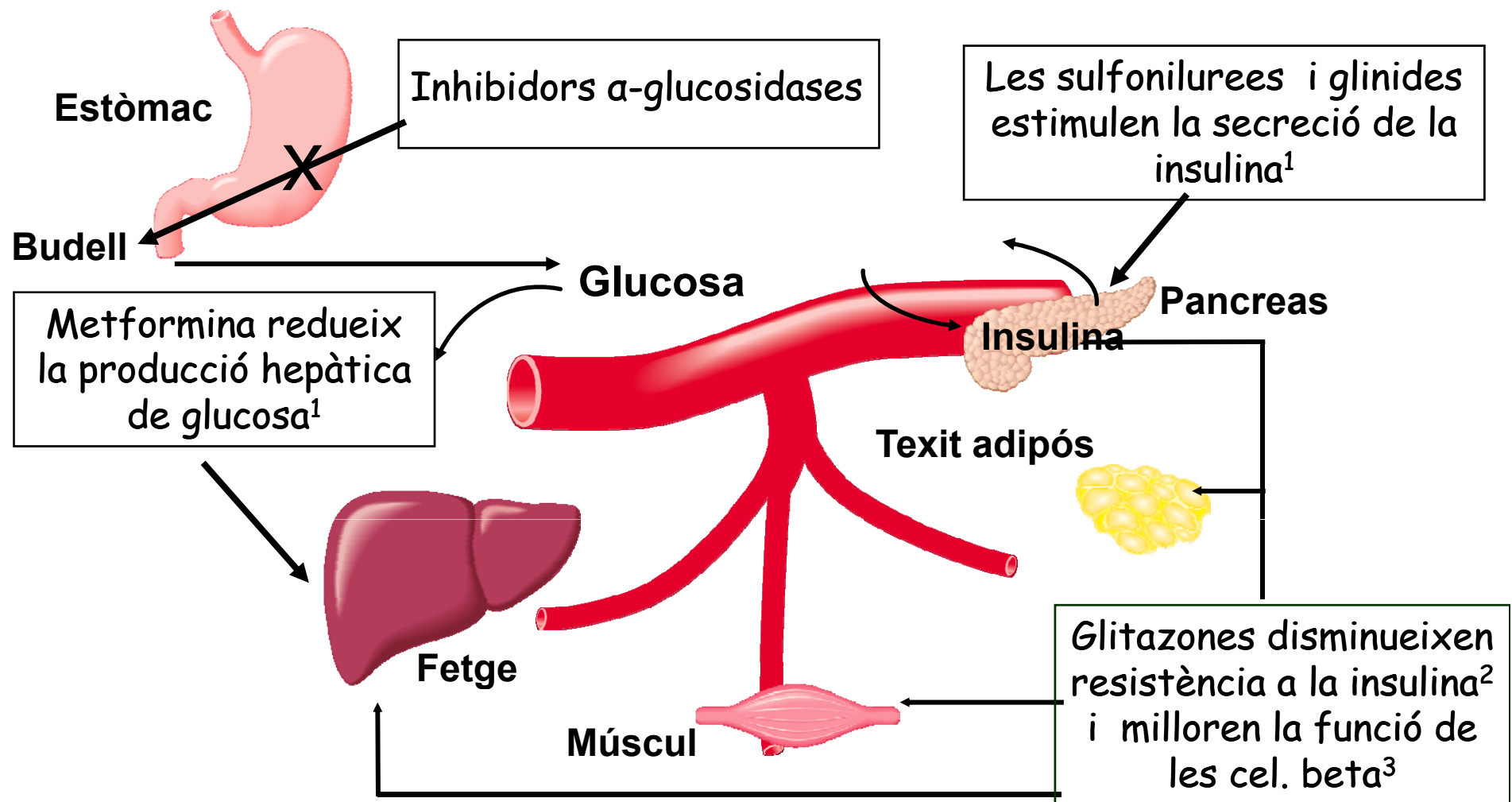
Inappropriate endogenous
glucose production



Impaired insulin-mediated
glucose disposal



Mecanismes d'acció dels antidiabètics orals més freqüentment utilitzats



Adaptat de ¹Kobayashi M. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1(Suppl. 1):S32-S40.

²Nattrass M & Bailey CJ. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13:309-329.

³Del Prato S & Marchetti P. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6:719-731.

PERSPECTIVES DE TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS DE L'ADULT

- ❑ Reducció de la insulín-resistència:
Metformina, Inhibidors PPAR- α i γ
- ❑ Estimulació de la insulín-secreció:
Sulfonilurees, secretagogs no sulfonilurees (glinidines),
Incretinmimètics (GLP-1 i agonistes, inhibidors de la degradació del GLP-1 :Inhibidors DPP-IV)
- ❑ Disminució de la glicèmia postprandial
- ❑ Inducció de la pèrdua de pes:
Orlistat, Sibutramina.
- ❑ Suplementació d'insulina

PERSPECTIVES DE TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS DE L'ADULT

Reducció de la insulín-resistència

➤ Biguanides:

- metformina (Dianben , metformina)

➤ Inhibidors PPAR- α i γ :

✓ Derivats de les Tiazolidinediones:

- Rosiglitazone (Avandia 4 i 8 mg)
- Pioglitazone (Actos 15 i 30 mg)

✓ No derivats de les Tiazolidinediones:

- Altres en estudi (Ragaglitizar, Tesaglitizar)

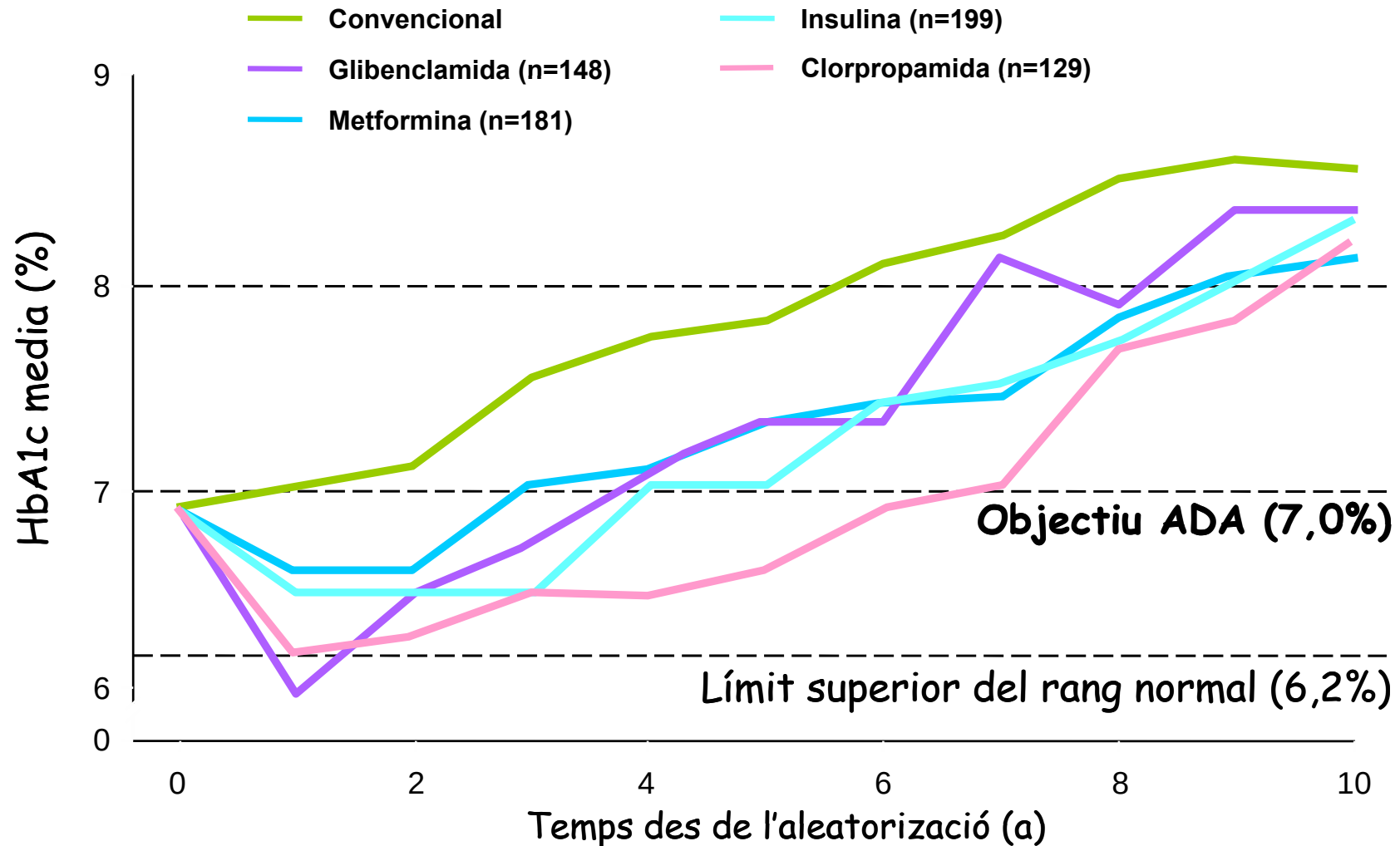
Biguanides: metformina

- ❑ Sintetitzada a 1922 no és fins als anys 50 que s'inicia la seva utilització com hipoglicemiant
- ❑ Les *biguanides* disminueixen la producció hepàtica de glucosa i augmenten la seva captació perifèrica mediada per la insulina.
- ❑ L'única del grup que actualment està comercialitzada, havent-se retirat les altres per efectes secundaris
- ❑ Eficàcia
 - Disminueixen a glicèmia plasmàtica de dejú de 60-70 mg/dl (3,3-3,9 mmol/L)
 - Redueix l'HbA1c de 1.0-2.0%
- ❑ Altres efectes:
 - Moderada disminució de pes
 - Lleu disminució de LDL-C i TG
 - No produeix hipoglicèmia en monoteràpia

Biguanides: metformina

- Efectes secundaris
 - Diarrea epigastràlgies i disconfort abdominal
 - Acidosi làctica si es prescriu inapropiadament. Molt excepcional, encara que hi ha que vigilar situacions concomitants que poden precipitar-la (menys d'un cas per 100,000 pacients)
 - Contraïndicada en cas de disminució filtrat glomerular < a 30 ml/mi , sembla segura de 30-50 ml/min. però vigilar situacions que poden promoure acidosi com: hipoxèmia tisular, infeccions, edat avançada.
 - Pot interferir l'absorció de vitamina B12
- Presentacions: metformina, Dianben® 850 mg.
- En associació: Avandamet (+Avandia), Competact (+Actos) Janumet (+Januvia), Eucreas (+Galvus)

El control glicèmic empitjora amb el temps



ADA=American Diabetes Association (Asociación de Diabetes Americana);
HbA1c=hemoglobina A1c . Adaptat de UKPDS Group. *Lancet*. 1998; 352:854-865.

Tiazolidinediones o glitazones

- Les *glitazones* disminueixen la insulínresistència a nivell dels músculs i a les cèl.lules adiposes. També disminueixen la producció hepàtica de glucosa.
- Acció per medi de dos receptors nuclears PPAR- γ (*agonistes*).
- Eficàcia
 - Disminueixen la glicèmia en dejú de ~35-40 mg/dl
 - Redueixen l'HbA1c de ~0,5-1,0%
 - 6 setmanes per l'efecte màxim
- Altres efectes
 - Augment de pes, edema
 - No Hipoglicèmia per si mateixes, però sí associades a insulina o fàrmacs insulinsecretors
 - Milloria del HDL-C i triglicèrids, en especial pioglitazona ; no canvis en LDL o $\uparrow$ LDL-C però $\downarrow$ les petites i denses (fraccions aterògenes)
 - $\uparrow$ captació de AGL en el teixit adipos a expenses de $\uparrow$ greix subcutàni i $\downarrow$ de la greix abdominal

Dosificació de la Rosiglitazona (AVANDIA)

- Presentació: Comprimits de 4 mg i 8 mg
- Monodosi de 4 mg en presa única al dia o 8mg en una o 2 preses (matí i nit).
- Associacions: Avandamet (amb metformina) 1 i 2 mg/500, 2 i 4 mg/1000, Avanglim 4/4 8mg glimepirida/4

Dosificació de la Pioglitazona (ACTOS).

- Presentació: Comprimits de 15 i 30 mg
- Monodosi de 15 o 30 mg en presa única al dia
- Associacions: Competact (amb metformina) 15/850

Contraindicacions rosiglitazona i pioglitazona.

- Hipersensibilitat a rosiglitazona o pioglitazona.
- Cardiopatia: insuficiència cardíaca
- Insuficiència hepàtica (límits alts de normalitat $\times 2,5$), control cada 2 o 3 mesos.
- Insuficiència renal severa.
- Tractament conjunt amb insulina fins a 2007 a Unió Europea i ara amb precaucions, tenint en compte el risc - benefici.
- Cardiopatia isquèmica.
- Si desitja embaràs o lactància
- Vigilància en tractament aïllat de la síndrome d'ovari poliquíctic.
- No existeix informació sobre la seguretat en menors de 18 anys.

Baseline Event Rates, Estimated Absolute Risk Increases, and Numbers Needed to Harm Over 4 Years Associated With TZD Treatment

Table 6. Baseline Event Rates, Estimated Absolute Risk Increases, and Numbers Needed to Harm Over 4 Years Associated With TZD Treatment

	Congestive Heart Failure	Acute Myocardial Infarction	All-Cause Mortality
No. of patients eligible for event during entire study period ^a	131 632	130 130	156 503
No. of events	12 491	12 578	30 265
Baseline event rate, % ^b	9.54	9.67	19.33
Rate ratio (95% CI) associated with TZD use ^c	1.31 (1.17-1.47)	1.40 (1.05-1.86)	1.24 (1.11-1.39)
Estimated absolute risk associated with TZD use, % ^d	12.5	13.5	24.0
Estimated absolute risk increase associated with TZD use, % ^e	3.0	3.9	4.6
Estimated number needed to harm (95% CI) ^f	34 (21-52)	26 (12-105)	22 (13-47)

Abbreviations: CI, confidence interval; TZD, thiazolidinedione.

^aNumber of persons who did not die or lose health contact in Ontario before the end of the study.

^bBaseline event rate = $100 \times (\text{number of events/eligible cohort})$.

^cThe lowest adjusted rate ratio between TZD monotherapy and combination therapy that was statistically significant.

^dEstimated absolute risk = rate ratio $\times$ baseline event rate.

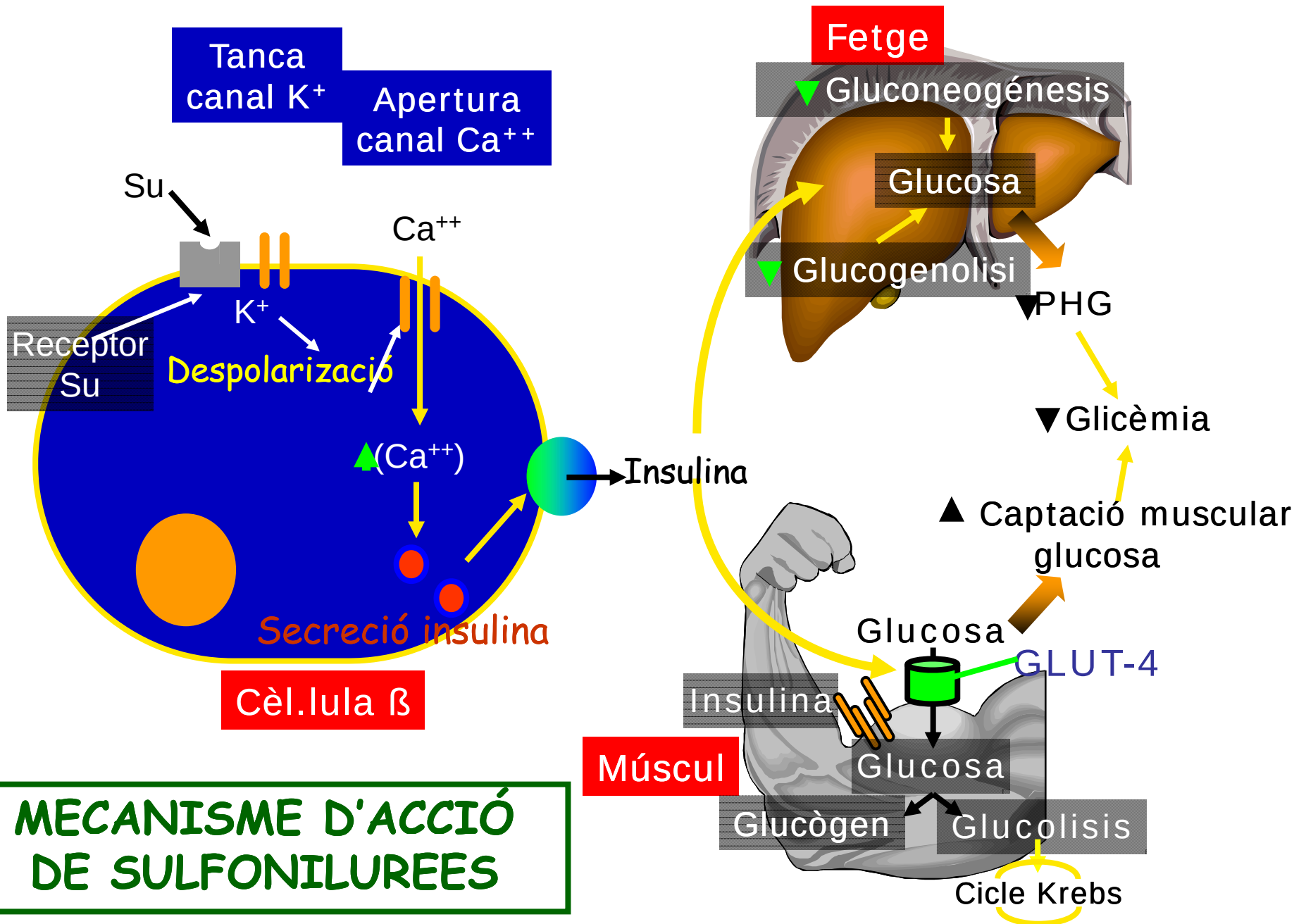
^eEstimated absolute risk increase = estimated absolute risk – baseline event rate.

^fEstimated number needed to harm = $100 \times (1/\text{absolute risk increase})$.

TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS DE L'ADULT. Estimulació de la secreció d'insulina.

- ✓ Sulfonilurees (clàssiques i 3^a generació)
- ✓ Secretagogs no sulfonilurees: repaglinida (Novonorm, Prandin), nateglinida (Starlix)
- ✓ Incretinmimètics: Pèptid glucagó-like 1 (GLP-1) :
Exenatide (Byetta), Exenatide LAR, Liraglutide.

Inhibidors de la degradació del GLP-1: Sitagliptina (Januvia; Janumet, Tesavel) Vildagliptin (Galvus. Eucreas)



HIPOGLICEMIANTS ORALS

Sulfonilurees

	Dosi mg/dia	Vida mitja(h)	Duració màxima h	mg per comp
GLIBENCLAMIDA (Daonil, Euglucon)	2,5-20	10-16	>24	5
GLICLAZIDA (Diamicron / UniDiamicron)	80-240 30-120	12 24	12-15	80 30
GLIPIZIDA (Minodiab)	2,5-20	3-7	>24	5
GLIPENTIDA (Staticum)	2,5-20		12-15	5
GLIQUIDONA (Glurenor)	15-90			30

TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS DE L'ADULT. Estimulació de la secreció d'insulina.

❑ Sulfonilurees de 3^a generació:

Glimepirida: Amaryl (1, 2 i 4mg) Roname (1 i 2 mg)

Útil per doble eliminació hepàtica-renal

❑ Modificacions farmacodinàmiques de sulfonilurees preexistents: UniDiamicron

TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS DE L'ADULT. Estimulació de la secreció d'insulina. Meglitinidas (Glinides)

- Secretagogs d'insulina (receptors SUR1, subunitat $\neq$ sulfas)
Estimulen primera fase secreció
Acció ràpida i curta.
No s'acumulen en insuficiència renal
Hipoglicèmies (menys que sulfas)

Indicacions: Similars a sulfonilurees, hiperglicèmia postprandial (millor que sulfas si hipoglucèmia tardanes).
Més cares i menys experiència.

Repaglinida (Novonorm, Prandin) 0,5-1-2 mg (0,5-12mg)
Nateglinida (Starlix) 60-120-180 mg (60-540mg)

NOVES PERSPECTIVES DE TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS DE L'ADULT. Incretinmimètics

➤ Efectes:

- ✓ Estimulen la secreció d'insulina depenent de la glucosa
- ✓ Suprimeixen els nivells excessius de glucagò
- ✓ Regulen el buidament gàstric i la disponibilitat d'aliments
- ✓ Disminueixen la gana i l'ingesta alimentària
- ✓ Tipus: (administració subcutània)
- ✓ GLP-1 : Exenatide (Byetta),
- ✓ GLP-1 llarga durada: Exenatide LAR, Liraglutide
- ✓ Inhibidors DPP-IV (Dipeptidyl peptidase -IV)(orals)
 - Sitagliptina (Januvia; Janumet, Tesavel..)
 - Vildagliptin (Galvus. Eucreas)

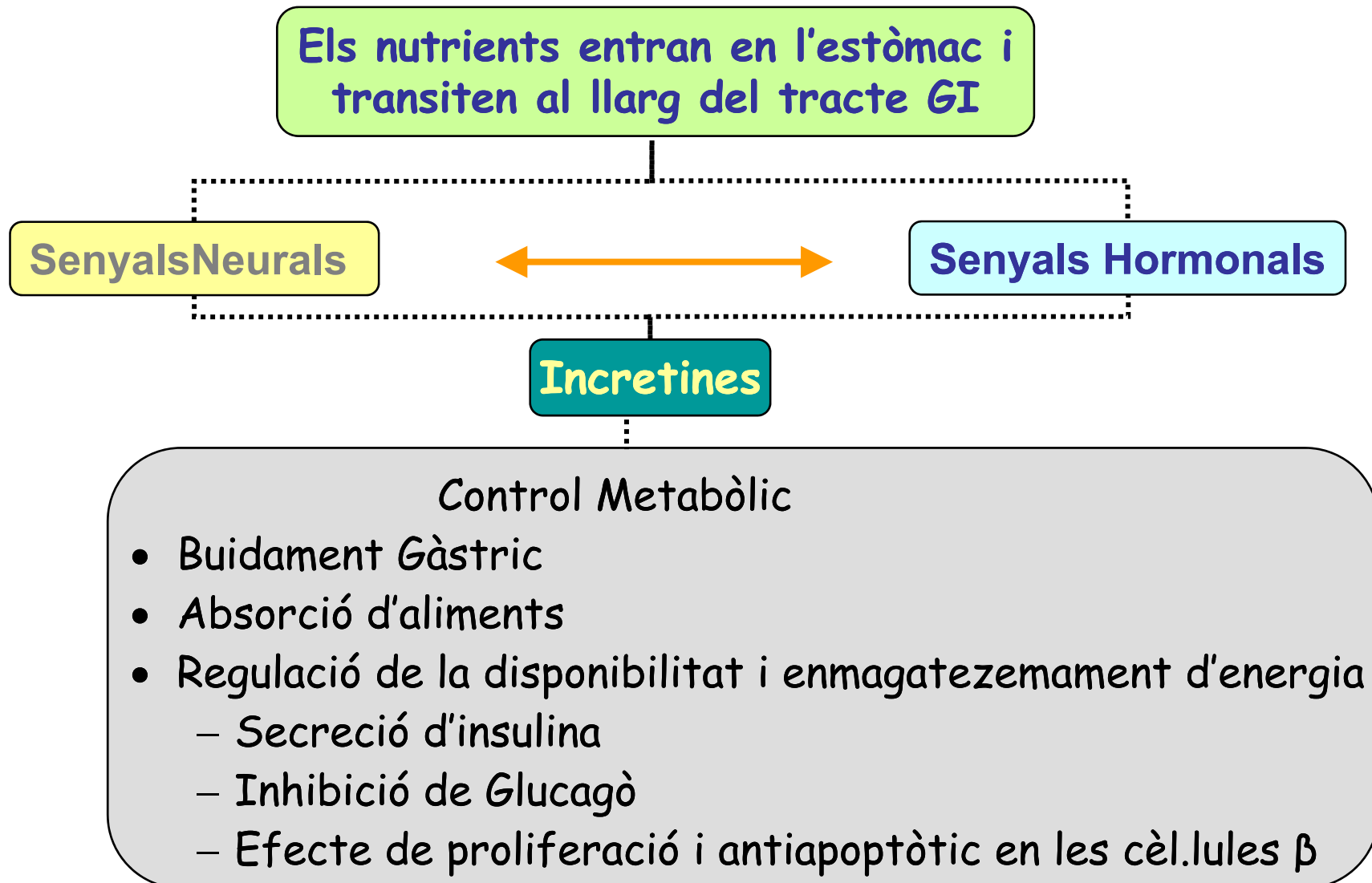
INCRETINES

- ❑ Són pèptids hormonals secretats per les cèl.lules enteroendocrines en el tracte gastrointestinal.
- ❑ Modulen la secreció de l' illot pancreàtic com a part de l'eix entero-insular.
- ❑ Existeixen dos amb major efecte a nivell del metabolisme de la glucosa i la modificació del pes:
 - ✓ *GLP-1: glucagon-like peptide-1*
 - ✓ *GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide*

INCRETINES

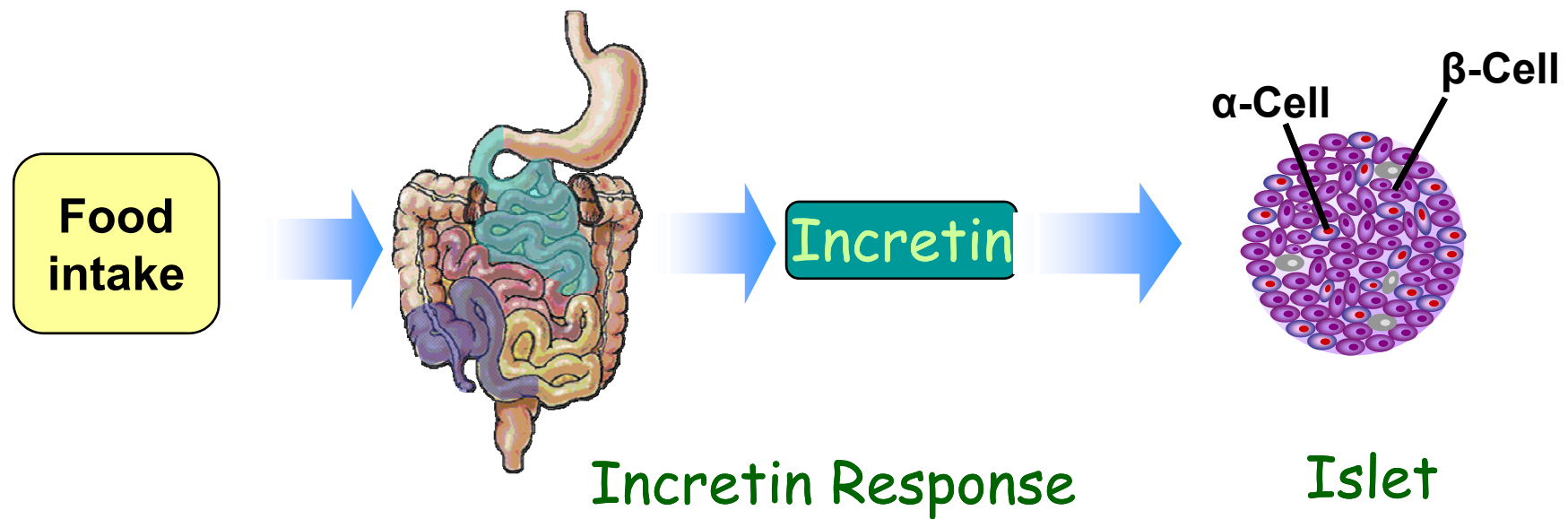
- ❑ Hormones intestinals que són lliberades a la circulació després de la ingesta d'aliments.
- ❑ GLP-1 i GIP tenen un paper ben definit en la biosíntesi i secreció d'insulina depenent de glucosa.
- ❑ En la DM2 la resposta a aquestes hormones pot estar alterada.
- ❑ Ambdues hormones són inactivades per DPP-IV i el seu bloqueig provoca un augment de la seva concentració.
- ❑ Disminueixen la secreció de Glucagó

Les incretines participen en la regulació Neurohormonal del metabolisme



Adaptat de Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940.

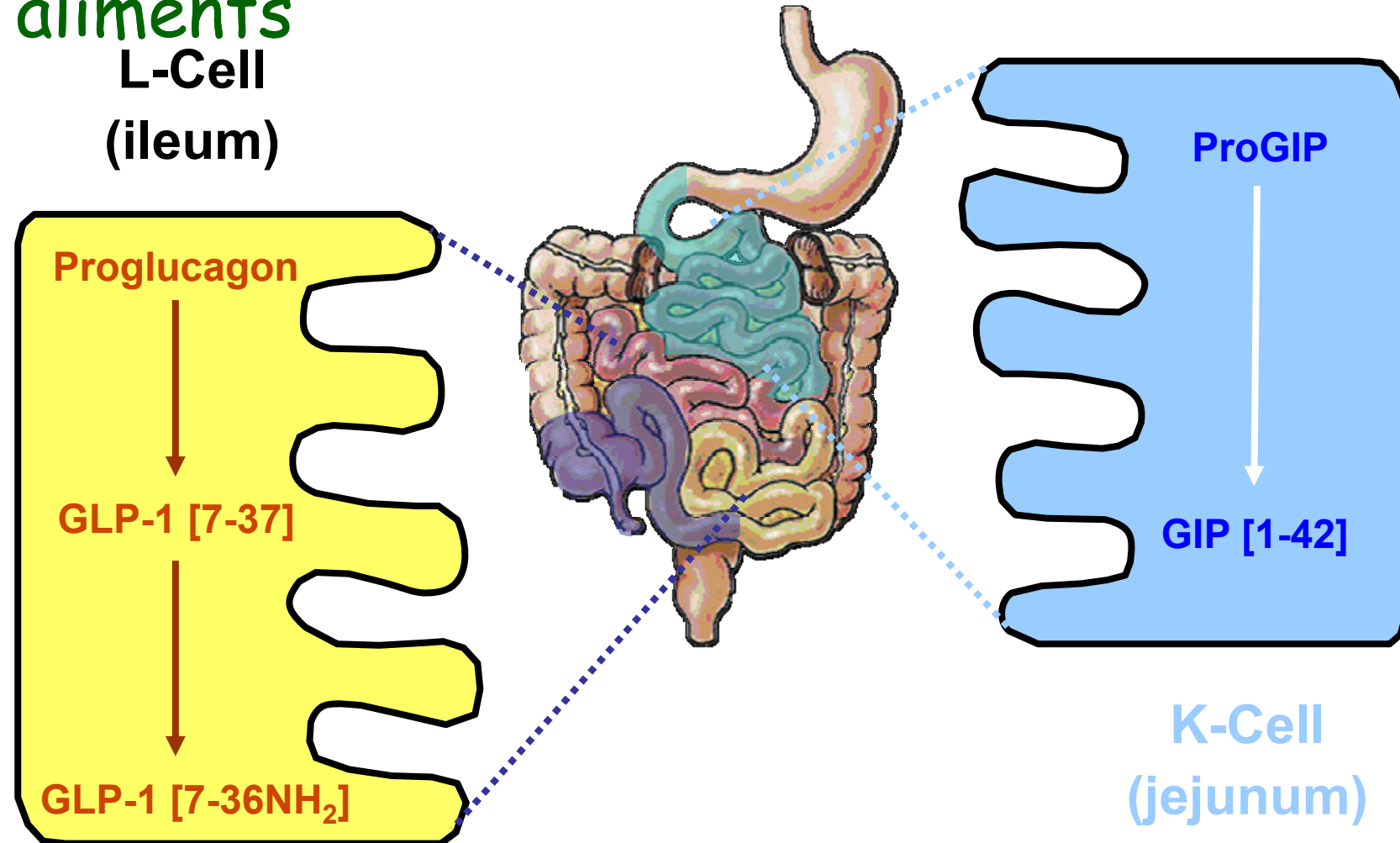
Les cèl.lules dels illots són les dianes per les Incretines



GLP-1=Glucagon-Like Peptide-1

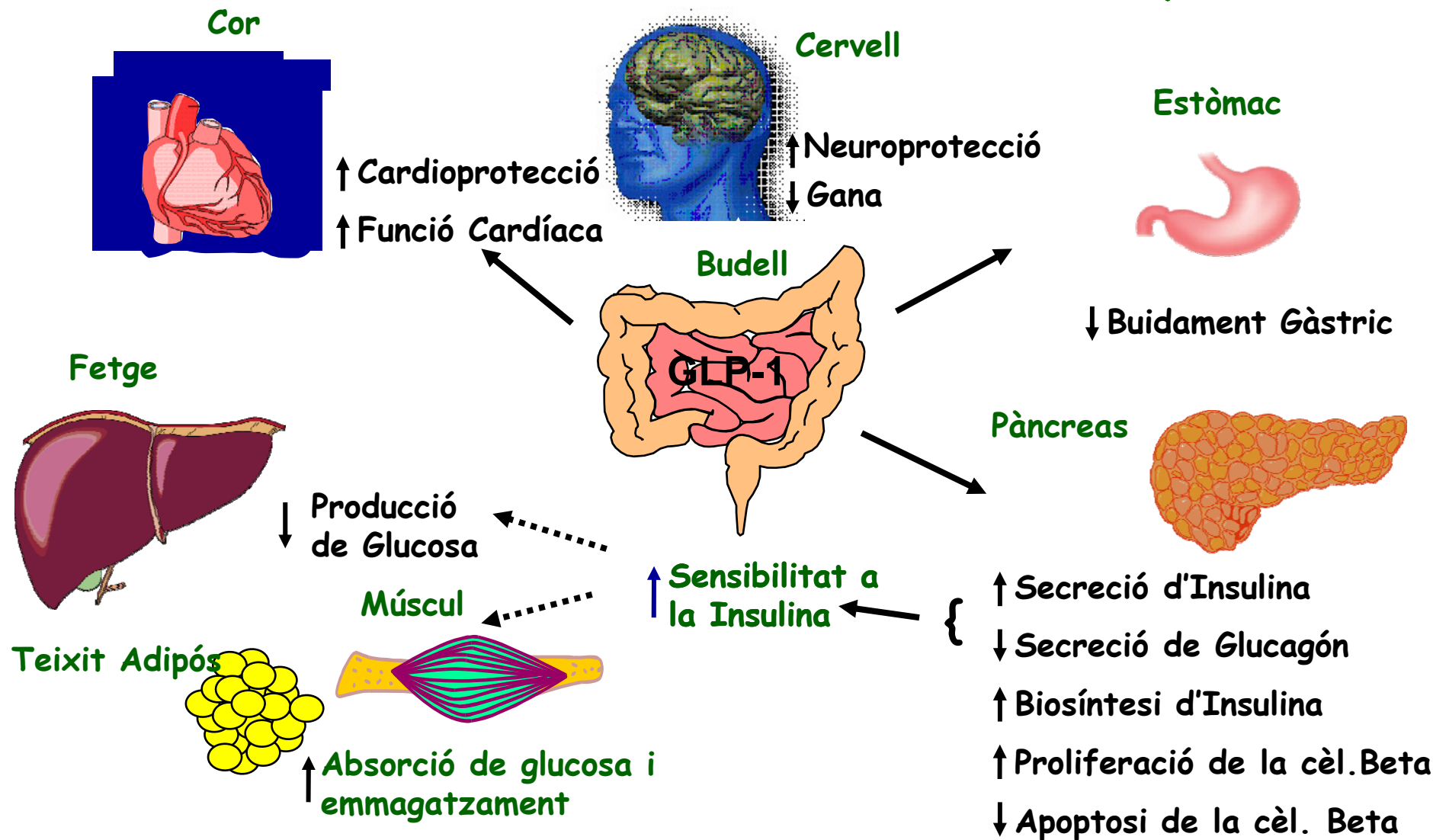
Adapted from Drucker D. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940; Wang Q, et al. *Diabetologia*. 2004;47:478-487.

GLP-1 i GIP són sintetitzats i secretats pel sistema digestiu en resposta a la ingesta d'aliments



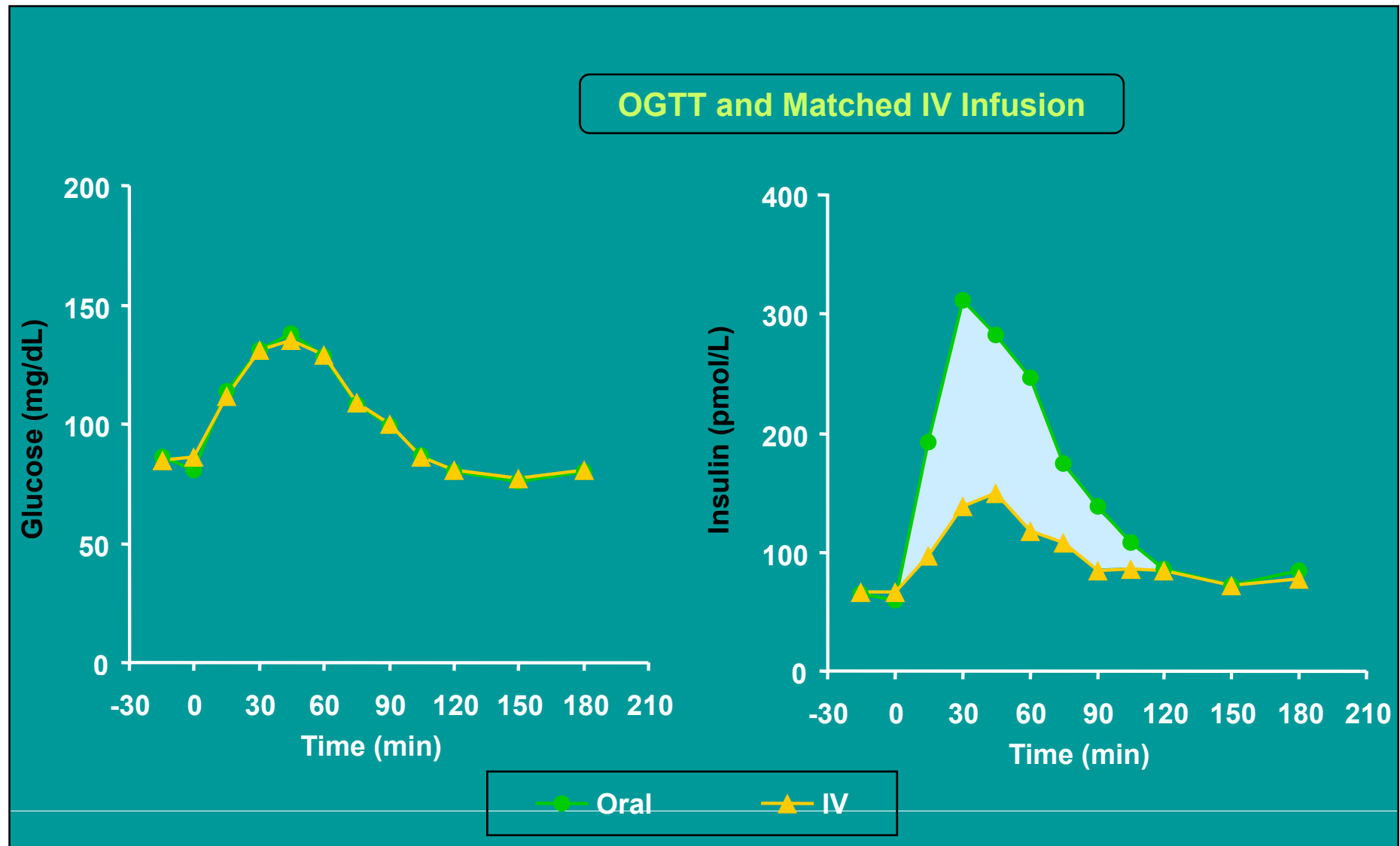
GLP-1=Glucagon-Like Peptide-1; GIP=Glucose-dependent Insulinotropic Peptide
Adapted from Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940.

Activitat de GLP-1 en Teixits Perifèrics



Baggio LL, Drucker DJ. *Gastroenterology*. 2007;132:2131-2157.
Reimpreso con permiso de Elsevier© 2007.

L'efecte "incretina" gastrointestinal. Diferent resposta en front l'administració Oral vs. IV de glucosa



Adapted from Nauck MA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-8.

TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS DE L'ADULT. Disminució de la glicèmia postprandial

- ✓ Goma guar (Fibraguar)
- ✓ Inhibidors de l'alfa-glucosidasa
 - Acarbosa (Glucobay, Glumida)
 - Miglitol (Diastabol, Plumarol)

TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS DE L'ADULT. Disminució de la glicèmia postprandial. Inhibidors de les α -glucosidases

- Inhibició competitiva i reversible de les α glucosidases intestinals (hidrolisi de oligo i polisacàrids) .
- Retarden l'absorció CH i redueix pics de glicèmia postprandial
- No afecten l'absorció de lactosa ni glucosa
- Redueixen HbA1c 0,5%
- **Efectes secundaris i adversos:** Gastrointestinals (disconfort abdominal, flatulència, diarrea)
Alteració transaminases (rar)

TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS DE L'ADULT. Fàrmacs que indueixen pèrdua de pes

- ✓ Agents que disminueixen absorció greixos
Orlistat (Xenical)
- ✓ Agonistes $\beta 3$ -adrenèrgics :Sibutramina
(Reductil 10 i 15 mg)
Estimulen la producció de calor en el greix marrò

Fàrmacs antidiabètics orals: efectes fisiològics

	Secretagogs d'insulina	Metformina	Inhibidors de la α -glucosidasa	TZD
Efecte sobre GPDejú / HbA _{1c}	↓	↓	↓	↓
Efecte sobre insulina plasmàtica	↑	↓	—	↓
Efecte sobre el colesterol-LDL	—	↓	—	↑
Efecte sobre el colesterol-HDL	—	↑/-	—	↑
Efecte sobre els triglicèrids	—	↓	—	↓/-

Adaptat de DeFronzo RA. *Ann Int Med* 1999; 131(4):281-303 .

Fàrmacs antidiabètics orals: efectes secundaris

	Secretagogs d'insulina	Metformina	Inhibidors de la α -glucosidasa	TZD
Risc d'hipoglicèmia	✓	—	—	—
Augment de pes	✓	—	—	✓
Efectes secundaris GI	—	✓	✓	—
Acidosi làctica	—	✓*	—	—
Edema	—	—	—	✓
Anèmia	—	✓	—	✓

* Descrita en pacients amb insuficiència renal

Adaptat de DeFronzo RA. *Ann Int Med* 1999; 131(4):281-303.