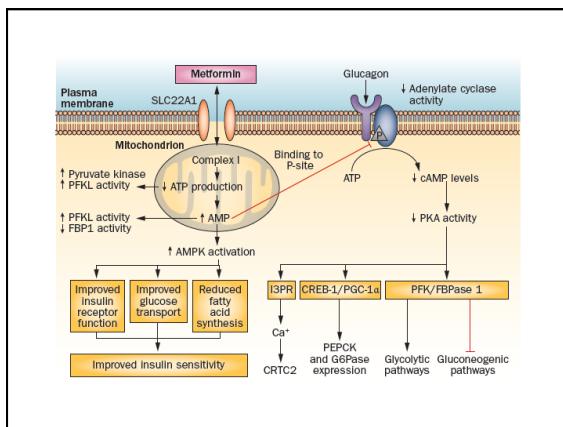
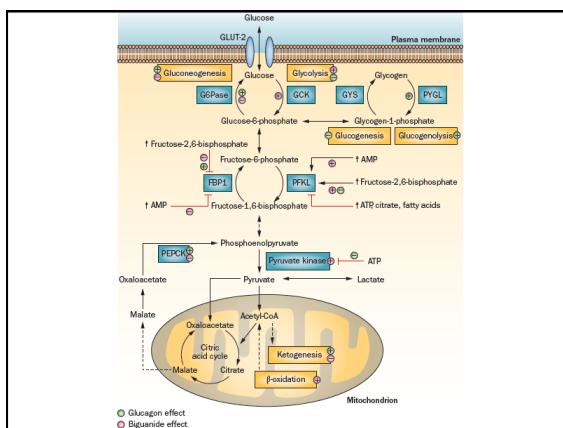


## Biguanidas

- Fenformin y metformin
- Mecanismo de acción:
  - Inhibe gluconeogénesis
  - Mejora utilización periférica de glucosa
    - Aumenta actividad tirosinkinasa
  - Mejora utilización intestinal de glucosa
  - Retarda absorción intestinal de glucosa
    - A altas dosis en animales
  - Al reducir hiperglucemia reduce la glucotoxicidad

EndoDrChen.com



## Metformin

- Mecanismos de inhibición de gluconeogénesis:
  - Reduce conversión de lactato a piruvato
  - Reduce concentración de ATP y por lo tanto aumenta activación de piruvato kinasa
  - Aumenta conversión de piruvato a alanina
  - Sitio de acción principal es la mitocondria del hepatocito donde inhibe la fosforilación oxidativa y por lo tanto la gluconeogénesis

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---

## Biguanidas

- No sufre metabolismo hepático, eliminación renal. Biodisponibilidad 50-60%
- Perfil lípidos:
  - LDL: reduce 10-15%
  - Triglicéridos: reduce 10-20%
  - HDL aumenta
- Reducción de peso, reducción de grasa corporal y visceral e insulinemia
- Reducción de oxidación de ácidos grasos libres
- Disminuye PAI-1 y aumenta tPA
- Efecto supresor de apetito?

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---

## Biguanidas

- Efectos adversos: 30% pacientes
  - Gastrointestinales: náuseas, distensión abdominal, diarrea, flatulencia. Relacionado a acumulación de metformin en pared intestinal
  - Sabor metálico
  - Acidosis láctica: 3 casos por 100.000 personas por año
  - No produce hipoglucemias
- 5% de pacientes no toleran metformin por efectos adversos gastrointestinales
- Selección adecuada del paciente

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---

## Biguanidas

- Contraindicaciones:
  - Creatinina >1.4 mg/dl en hombres
  - Creatinina >1.3 mg/dl en mujeres
  - Cualquier condición que lleve a acidosis
  - Cualquier condición que produzca hipoperfusión tisular
  - Cualquier estado de hipoxemia
  - Insuficiencia hepática
- EMEA: UK AEC <45 cc/min, FDA <60 cc/min

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## TIAZOLIDINEDIONAS

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Tiazolidinedionas

- Troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona
- Mecanismo acción:
  - Agonistas sobre PPAR gamma
    - Genes involucrados en regular transporte lipídico y metabolismo y efectos de insulina
  - Aumenta translocación de GLUT-4
  - Inhibe gluconeogénesis
  - Aumenta adipocitos
  - Inhibe lipólisis
  - Reduce lipotoxicidad

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---



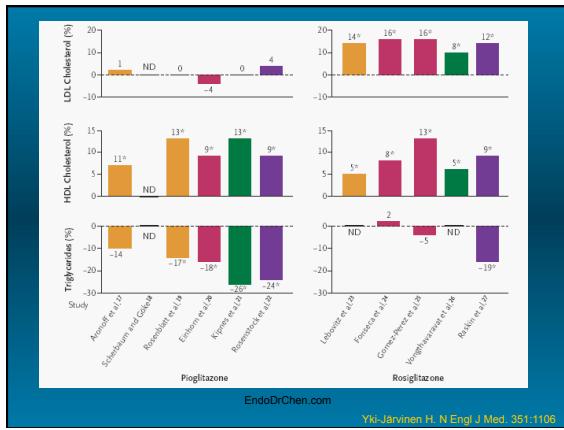
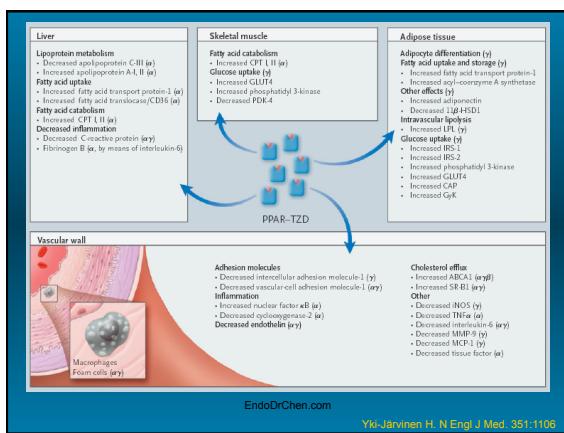
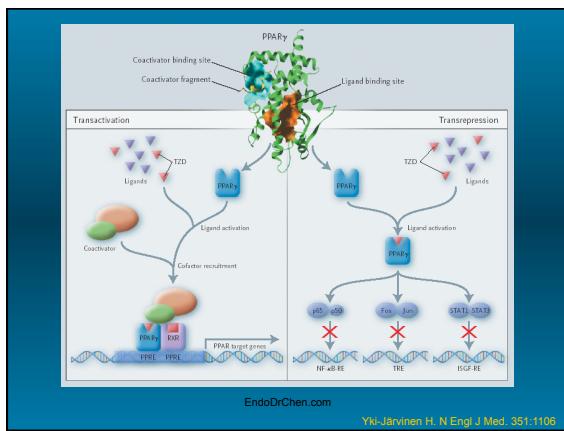
---



---



---



## Tiazolidinedionas

- Se absorben bien VO, no interfiere los alimentos
- Extenso metabolismo hepático
  - CYP2C8 y CYP3A4
  - No son inductores enzimáticos
- Efectos adversos:
  - Hepatitis: troglitazona
  - Edemas: 5%
  - Alteración de PFH
  - Más frecuentes: cefalea, migrañas, IVRS, problemas odontológicos
  - Cáncer de vejiga?
- Contraindicaciones:
  - NYHA III-IV

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Riesgo cardiovascular

- Estudios muestran que perfil de ambos agentes son diferentes
  - Aterosclerosis
  - Eventos cardiovasculares

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Otros efectos

- Aumenta riesgo de insuficiencia cardíaca
- Aumenta riesgo de fracturas
  - En extremidades inferiores y superiores, más en mujeres que en hombres
  - Usualmente en sitios no asociados a osteoporosis
- Por su mecanismo de acción, mayor preservación de células beta y por lo tanto menor agotamiento pancreático

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---



---



---



---




---



---



---



---



---



---




---



---



---



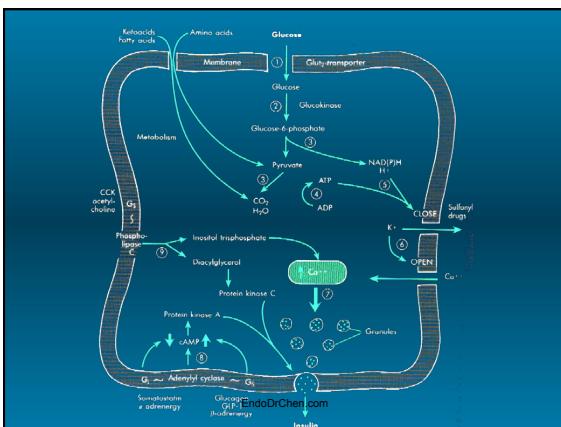
---



---



---




---



---



---



---



---



---

## Sulfonilureas

- Clasificación:
  - I generación: 100% excreción renal
    - Tolbutamida: consideraciones con IAM
      - Vida media 6 horas
      - Administración tid
    - Clorpropamida: vida media prolongada (72h)
      - Asociado a SIADH
      - Flushing con uso de alcohol

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

## Sulfonilureas

- Clasificación:
  - II generación: 50-85% excreción renal
    - Glibenclamida ó gliburide
    - Gliclazida
    - Glimepiride
    - glipizida

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

## Sulfonilureas

- Efectos secundarios:
  - Colestasis
  - Dermatitis
  - Hipoglucemia
  - Anemia hemolítica
  - Trombocitopenia
  - Agranulocitosis
  - SIADH
  - Flushing asociado al alcohol

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

## Sulfonilureas

- Falla terapéutica primaria: 20%
- Falla terapéutica secundaria: 5-10% por año de uso
- Efectos sobre perfil lipídico

EndoDrChen.com

---



---



---



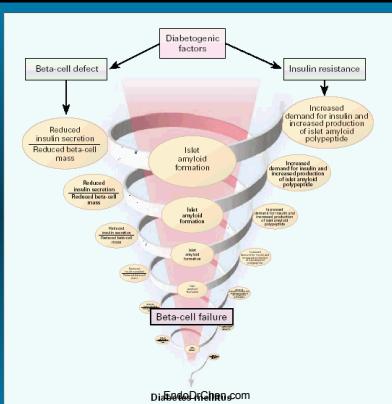
---



---



---



## Meglitinides

- Ventaja: inicio de acción más rápida y de menor duración
- Reduce severidad de hipoglicemias
- Vida media 1 hora
- Metabolismo hepático con eliminación renal
- Puede utilizarse en insuficiencia renal aún con creatininas en 2 mg/dl
- Repaglinide, nateglinide y mitiglinide

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---

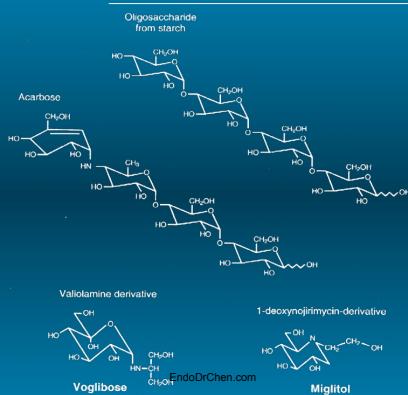
## INHIBIDORES DE ALFA GLUCOSIDASA

EndoDrChen.com

### Inhibidores de alfa glucosidasa

- Acarbosa, miglitol, voglibosa
- Enlentecen digestión de carbohidratos
  - CHO complejos son digeridos por amilasa pancreática a oligosacáridos
  - Alfa glucosidasa localizado en duodeno y parte alta del yeyuno: maltasas, sucrasa, dextrinasa, glucoamilasa y amilasa pancreática
- Disminuyen niveles séricos de insulina al disminuir estímulo

EndoDrChen.com



## Inhibidores de alfa glucosidasa

- Disminuyen triglicéridos
- Absorción:
  - Acarbose 2%
    - Degradación bacteriana produce productos que se absorben
  - Viglibosa: 3-5%
  - Miglitol: se absorbe por el mismo transportador de glucosa
    - Eliminación renal sin metabolismo

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

## Inhibidores de alfa glucosidasa

- Efectos adversos gastrointestinales
- Ocasionalmente puede aumentar PFH
- Prevención de diabetes
- Efectivo sólo si paciente ingiere al menos 40% de calorías en CHO
- No altera absorción de contenido calórico total

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

## INCRETINAS

EndoDrChen.com

---

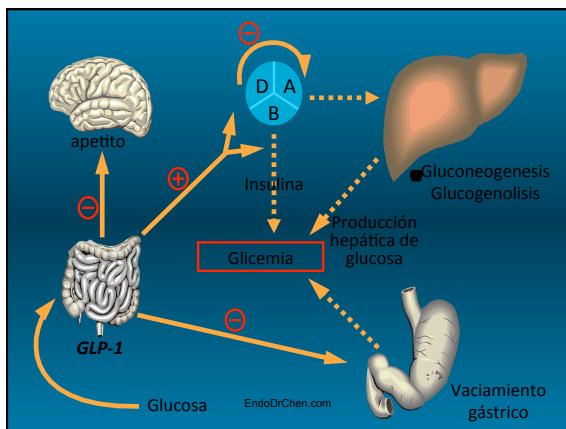
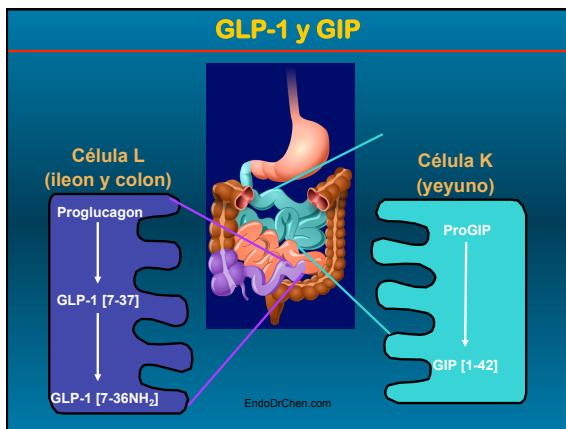
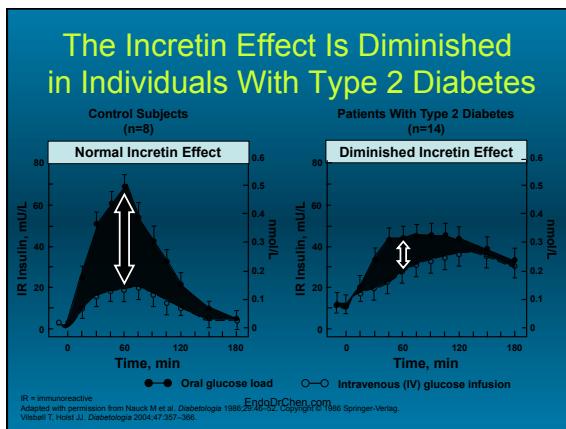
---

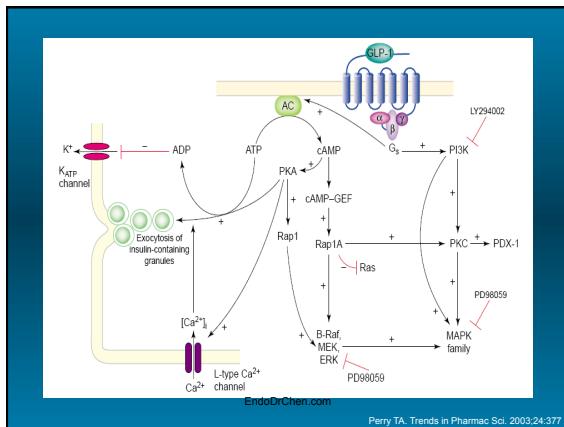
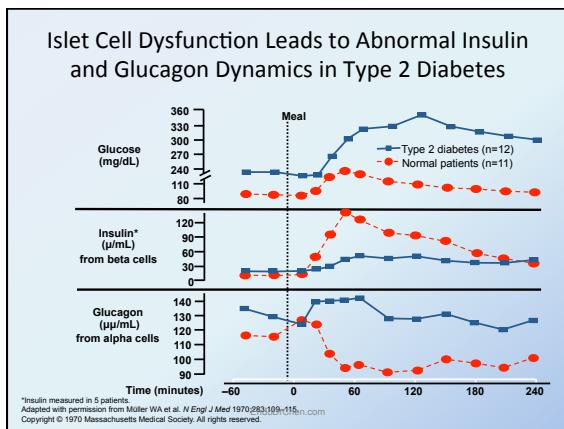
---

---

---

---





	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Alogliptin	Linagliptin
Daily recommended dose	100 mg	100 mg	5 mg	25 mg	5 mg
Pharmacokinetic properties					
Oral bioavailability	87%	85%	75%	70%	30%
Volume distribution	198 l	71 l	151 l	300 l	368 – 918 l
Fraction bound to proteins	38%	9.3%	< 10%	20%	70%
Half-life ( $t_{1/2}$ )	8 – 14 h	2 – 3 h	2.2 – 3.8 h	12.4 – 21.4 h	120 – 184 h
Kidney excretion	87%	85%	75%	76%	5%
Liver metabolism	13%	5.5%	23%	13%	85%
Proportion excreted unchanged	79%	23%	24%	95%	~ 90%
Substrate for CYP3A4/S	Low	No	Yes	No	No
Active metabolites	ND	No	Yes	ND	ND
Inactive metabolites	ND	Yes	No	ND	ND
Pharmacodynamic properties					
In vitro DPP-4 inhibition ( $\text{IC}_{50}$ )	19 nM	62 nM	50 nM	24 nM	1 nM
Selectivity for DPP-4 versus DPP-8/DPP-9	> 2,600	< 100	< 100	> 14,000	> 10,000

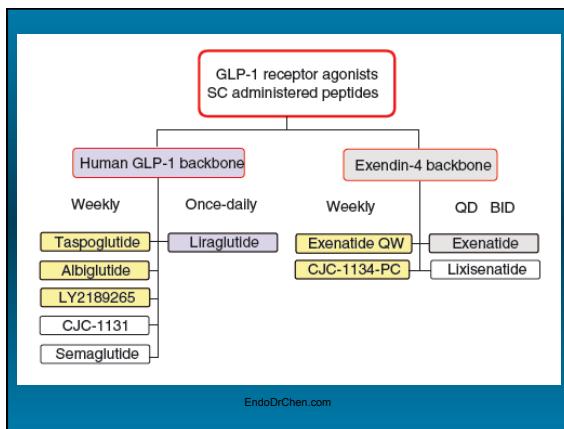
## Inhibidores de DPP-4

- A diferencia de los análogos de GLP-1, no hay pérdida de peso
- Efecto del DPP-IV no es exclusivo sobre GLP-1, puede haber acción sobre otros péptidos cuyo efecto se desconoce
- Son de administración oral
- No se produce hipoglicemias

EndoDrChen.com

## ANÁLOGOS GLP-1

EndoDrChen.com



## Análogos de GLP-1

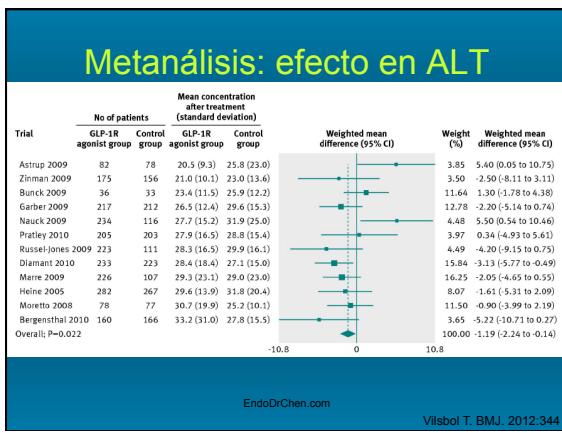
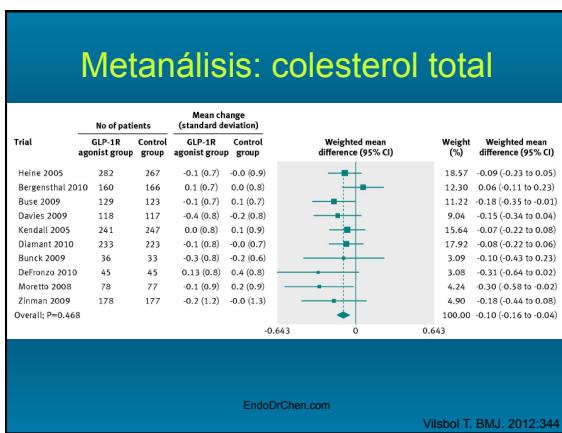
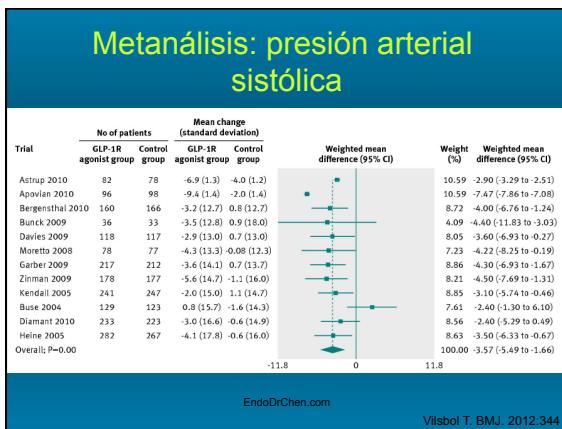
- Exenatide, liraglutide, lixisenatide, albiglutide, dulaglutide
- Efectos:
  - Aumenta secreción de insulina
  - Disminuye liberación de glucagon
  - Enlentece vaciamiento gástrico
  - Reduce ingesta alimentos
- Estudios preclínicos muestran que al parecer puede preservar y regenerar células beta aunque esto ha sido difícil de medir y demostrar en humanos

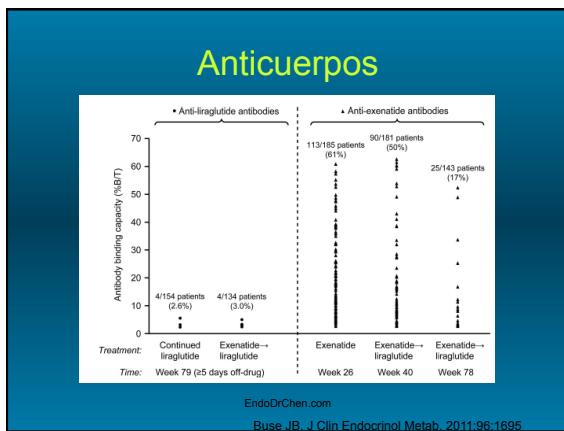
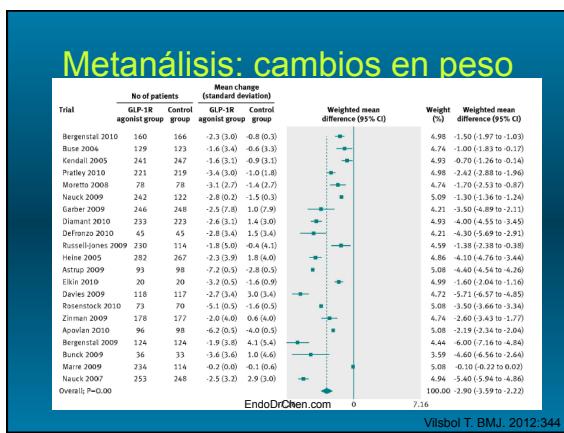
EndoDrChen.com

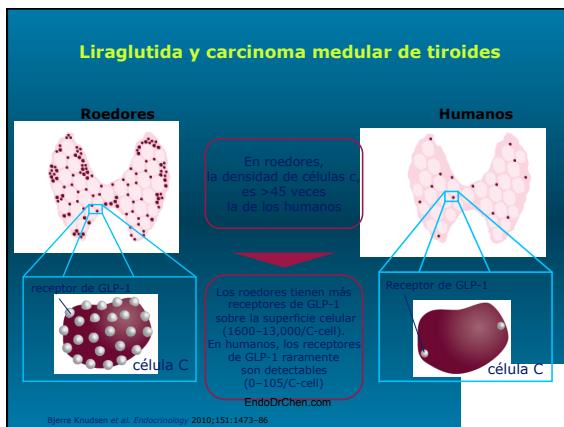
Comparison between prandial and non-prandial GLP-1 receptor agonists		
	Prandial GLP-1 receptor agonist	Non-prandial GLP-1 receptor agonist
Compounds	Exenatide Lixisenatide	Liraglutide Exenatide-LAR
Half-life	2-5 hours	12 hours – several days
Effects on fasting glycemia	Modest reduction	Strong reduction
Effects on post-prandial glycemia	Strong reduction	Modest reduction
Effects on gastric emptying	Marked deceleration	No effect

Source: Adapted from Joris Meier, MD

CACLYX240022



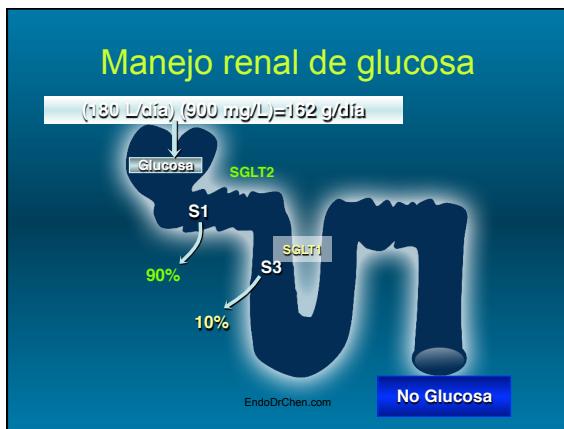




Característica	Inhibidores DPP IV	Análogos GLP1
Ruta administración	Oral	Parenteral
Efecto en peso	Neutro	Reducción
Efectos adversos	Bien tolerados en general	Náusea, vómito, anorexia
Dosificación	OD-bid	OD-bid
Experiencia	Limitada	Más extensa
Cumplimiento	Excelente	Bueno
Algunas consideraciones	Poca especificidad de enzima	desconocido

EndoDrChen.com






---

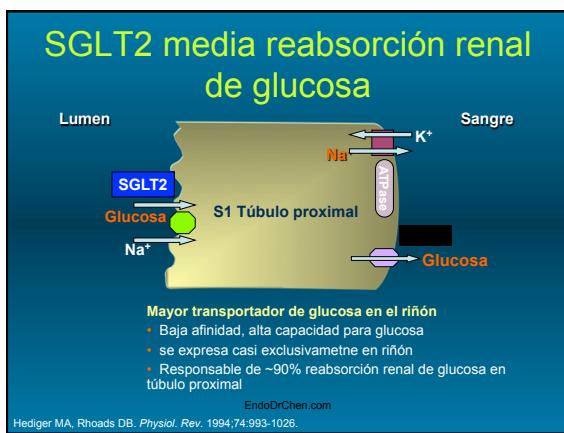
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

## Inhibidores de SGLT-2

- Dapagliflozin
- Canagliflozin
- Empagliflozin

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---

## Inhibidores de SGLT-2

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beneficios           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Reducción de glicemias</li> <li>– Reducción de glucotoxicidad</li> <li>– Pérdida de peso</li> <li>– Reducción de presión arterial</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vulvovaginitis</li> <li>– Infecciones de tracto urinario</li> <li>– Aumento de LDL</li> <li>– Hipovolemia/ hipotensión postural</li> <li>– Hueso?</li> </ul> </li> </ul> |
|---|---|

EndoDrChen.com

---



---



---



---

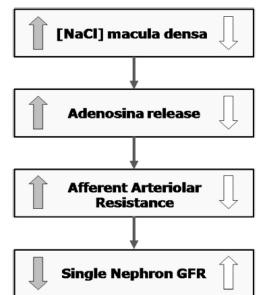


---



---

## Reflejo tubuloglomerular



EndoDrChen.com Nicola LD. Am J Kidney Dis. 2014;64:16-24

---



---



---



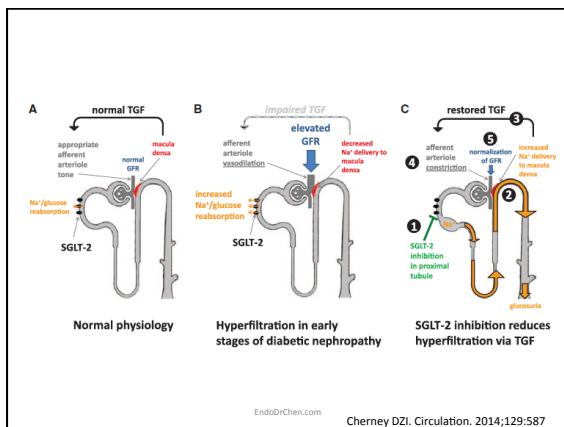
---



---



---



**FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood**

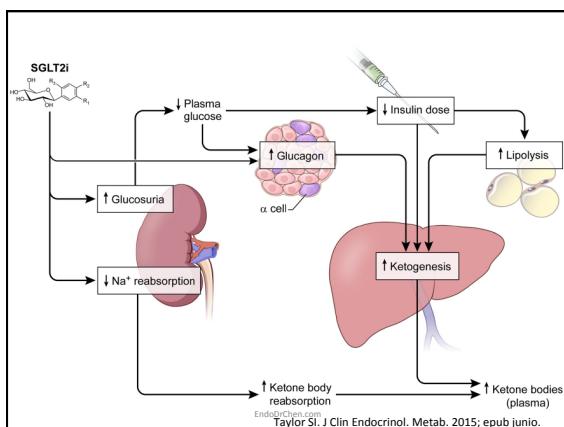
[ 05-15-2015 ]

**Safety Announcement**

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that the type 2 diabetes medicines canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin may lead to ketoacidosis, a serious condition where the body produces high levels of blood acids called ketones that may require hospitalization. We are continuing to investigate this safety issue and will determine whether changes are needed in the prescribing information for this class of drugs, called sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors.

Patients should pay close attention for any signs of ketoacidosis and seek medical attention immediately if they experience symptoms such as difficulty breathing, nausea, vomiting, abdominal pain, confusion, and unusual fatigue or sleepiness. Do not stop or change your diabetes medicines without first talking to your prescriber. Health care professionals should evaluate for the presence of acidosis, including ketoacidosis, in patients experiencing these signs or symptoms; discontinue SGLT2 inhibitors if acidosis is confirmed; and take appropriate measures to correct the acidosis and monitor sugar levels.

EndoDrChen.com



## Análogos de amilina

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

## Pramlintide

- Este fármaco es un análogo que no precipita y es hidrosoluble
  - Sustituye <sup>25</sup>Ala, <sup>28</sup>Ser, <sup>29</sup>Ser
- Vida media 50 minutos, eliminado por riñón
- Pico a los 20 minutos, niveles se reducen en las siguientes 3 horas
- Se ha demostrado que la reposición SC preprandial junto a insulina enlentece el vaciamiento gástrico

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

## Otros efectos

- Retrasa el vaciamiento gástrico
  - Puede tener un papel fisiológico en evitar las hiperglicemias postprandiales
- Es una señal de saciedad para el hipotálamo y reduce ingesta de alimentos a corto plazo
  - Ratas con deficiencia de amilina tienden a tener mayor peso

EndoDrChen.com

Rushing, P. Endocrinology. 141(2):850

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---




---

---

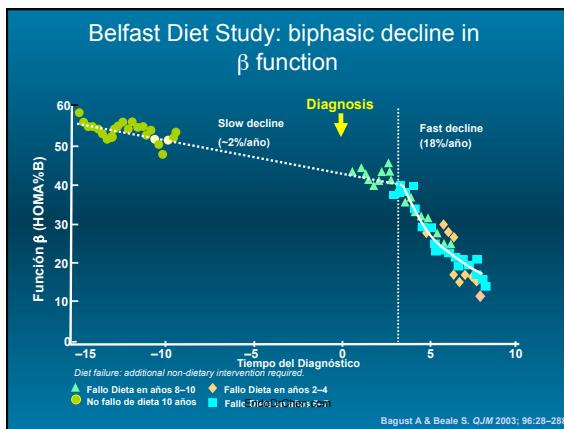
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

## Fisiología

- Hormona peptídica de 2 cadenas:
  - A de 21 amino ácidos
  - B de 30 amino ácidos
- Sintetizado como proinsulina
- Fisiología de secreción de insulina
  - Bifásica
  - Mecanismos moleculares de secreción
  - Concentración en porta 2-3x sistémica

EndoDrChen.com

---



---



---



---

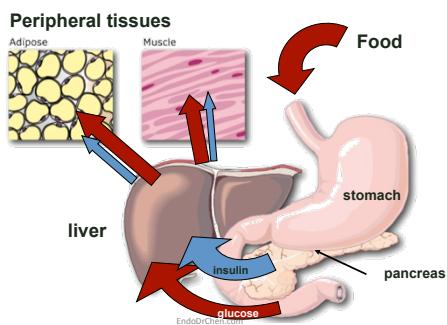


---



---

The 'Liver hypothesis': Systemic insulin in normal physiology




---



---



---



---

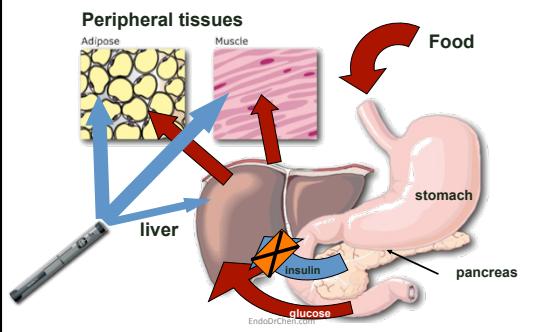


---



---

The 'Liver hypothesis': Distribution of exogenous insulin




---



---



---



---



---



---

## Efectos de insulina

- Promueve almacenamiento de energía
- Hígado:
  - Estimula acción de glucógeno sintasa
  - Inhibe conversión de ácidos grasos y amino ácidos en cuerpos cetónicos
  - Estimula glicólisis e inhibe gluconeogénesis

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

## Efectos de insulina

- Músculo:
  - Aumenta translocación de GLUT-4
  - Estimula actividad de glucógeno sintasa
  - Estimula actividad ribosómica
- Tejido graso:
  - Favorece depósito de grasa
  - Inhibe lipasa intracelular

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

## Tipos de insulina

- Bovina: 3 amino ácidos de diferencia
- Porcina: 1 amino ácido de diferencia
- Humana recombinante
  - Efecto farmacodinámico con retraso 20-40 minutos con respecto a la farmacocinética
  - Corta: regular
    - Estabilizado con zinc
  - Intermedia: NPH

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

## Tipos de insulina

- Insulina NPH
  - Neutral protamine Hagedon o isofano
    - Combinación de insulina y protamina
    - Protamina: péptidos con alta cantidad de arginina
    - Después de la inyección SC hay proteólisis de protamina y liberación de insulina

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---



---



---

## Insulinas humanas

Tipo insulina	Inicio acción	Pico acción	Duración acción
Simple	30-60 minutos	2-4 horas	6-8 horas
NPH	1-2 horas	5-7 horas	13-18 horas

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---



---



---

## Análogos de insulina

- Definición:
  - Moléculas que difieren en la secuencia de amino ácidos
  - Actúan en el receptor de insulina produciendo efectos similares

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---



---



---

## Análogos de insulina

- Acción ultrarrápida
  - Asp B10: causa tumores de mama en ratas por mayor afinidad a receptor IGF-1
  - Lispro: amino ácidos 28 y 29 de cadena  $\beta$ 
    - Afinidad 50-60% mayor por receptor IGF-1
    - Concentraciones pico 2-3x mayores que insulina regular
  - Aspart: Asp(B28)
  - Tienen menos variación en cantidad absorbida

EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---

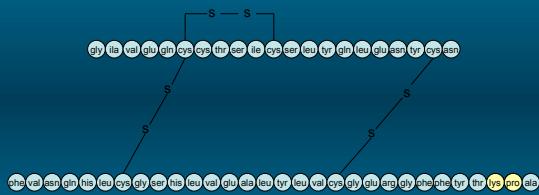


---



---

## Lispro



EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



---

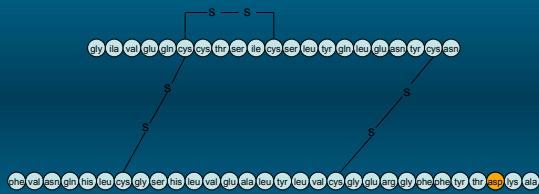


---



---

## Aspart



EndoDrChen.com

---



---



---



---



---



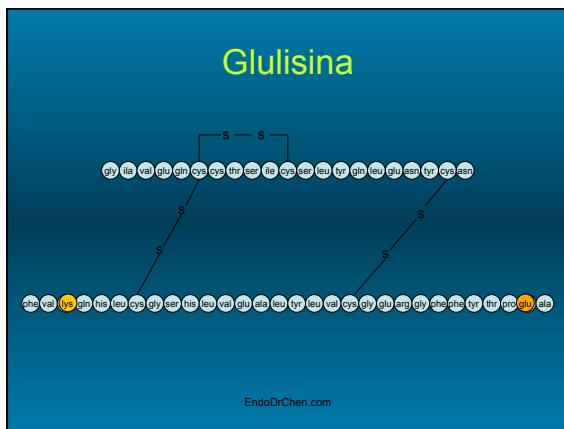
---



---



---




---

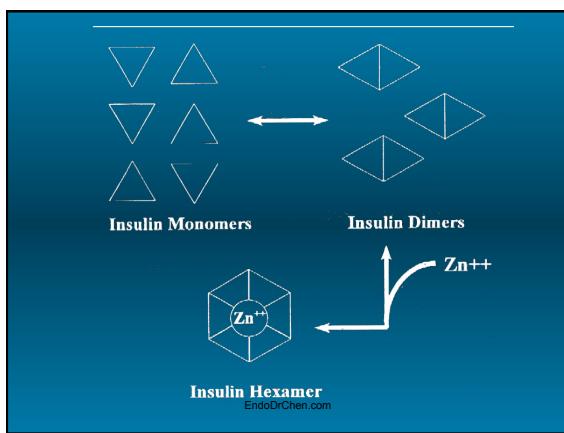
---

---

---

---

---




---

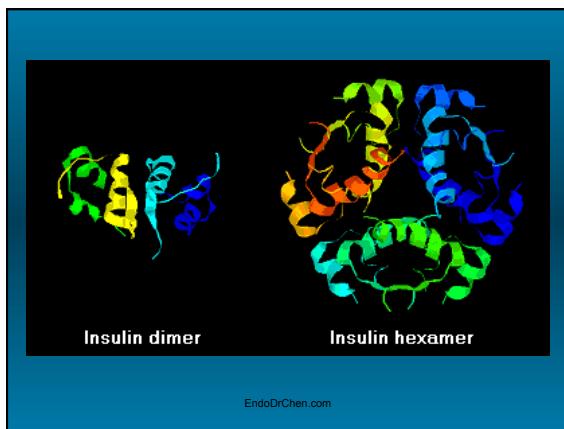
---

---

---

---

---




---

---

---

---

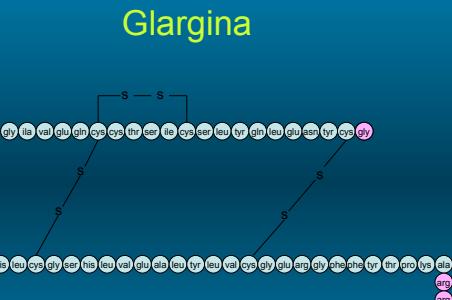
---

---

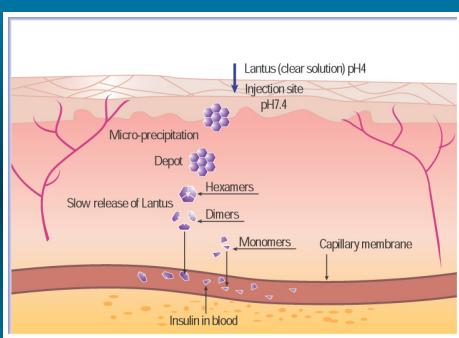
## Análogos de insulina

- Acción prolongada
    - Insulina glargina:
      - resulta de la elongación de cadena C terminal con 2 argininas
      - Sustitución en A21 de asparginasa con glicina
      - Acción sobre IGF-1 similar a la insulina humana
      - Solución clara
      - Cambios lo hacen menos soluble a pH fisiológico
      - Luego de inyectarse hace que se precipite en tejido SC
      - Riesgo de desarrollar anticuerpos?

EndoDrChen.com



EndoDrChen.com



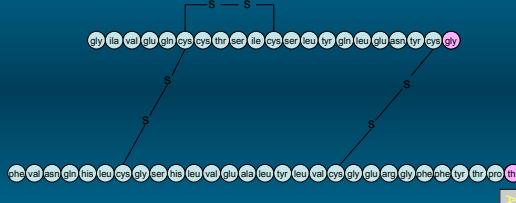
EndoDrChen.com

## Análogos insulina

- Insulina detemir
  - Acoplado a albúmina
  - Sustitución con ácidos grasos en C14
  - 24-36% de la potencia de NPH

EndoDrChen.com

## Detemir

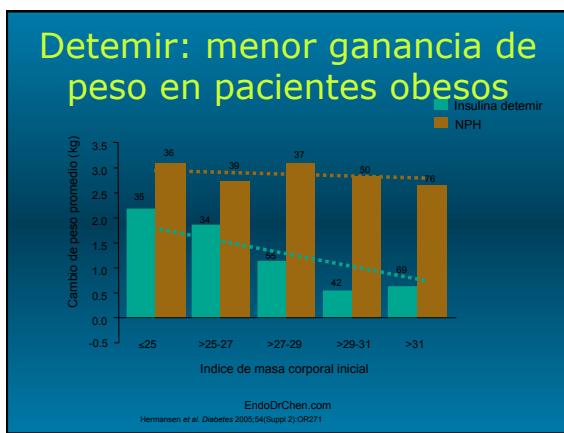
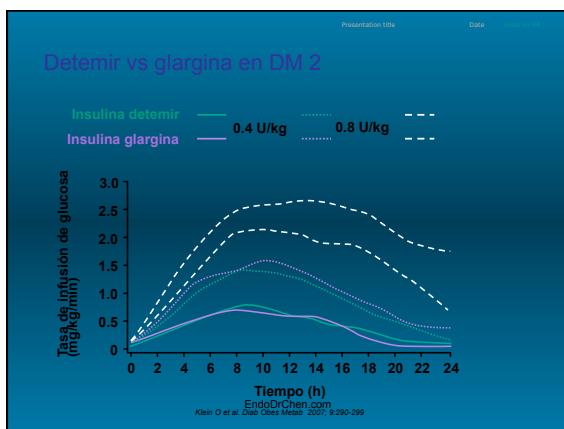


EndoDrChen.com

## Insulina detemir

- Cambios hacen que se produzca autoasociación en hexámeros
  - Retarda absorción
- Ácidos grasos se unen a albúmina y produce una forma de depósito en sitio de aplicación
- Al pasar a circulación, se une a albúmina lo que produce un reservorio

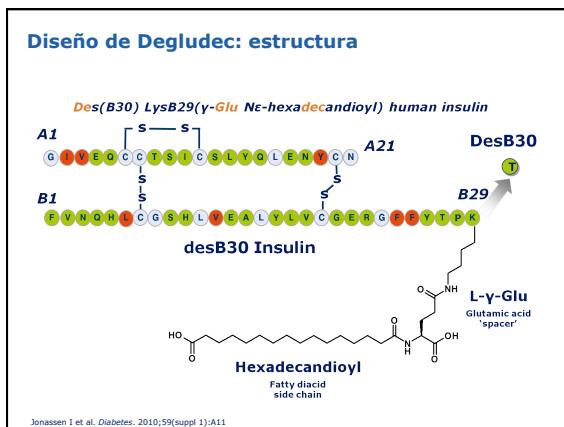
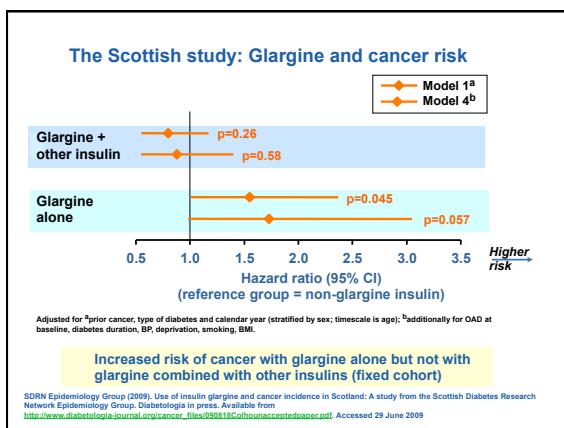
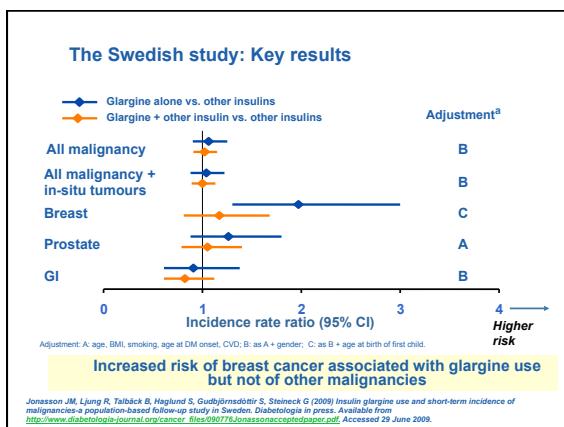
EndoDrChen.com

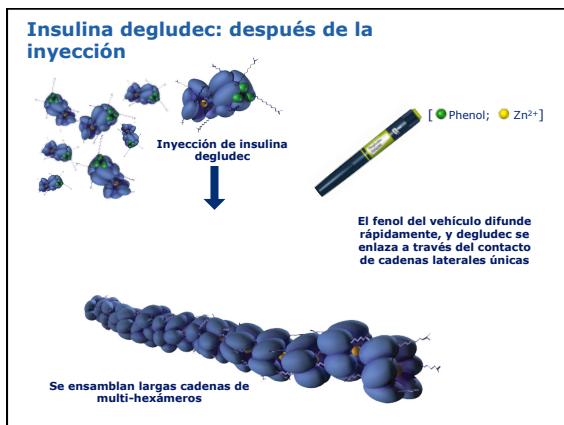


**Comparación entre análogos de Insulina.**

	Afinidad al receptor de insulina	Afinidad al IGF-1R	Tasa de disociación al receptor de Insulina
Insulina Humana	=100	=100	= 100
Aspart-10	205 ± 20	587 ± 50	14 ± 1
Insulina aspart	92 ± 6	81 ± 9	81 ± 8
Insulina lispro	84 ± 6	156 ± 16	100 ± 11
Insulina glargina	86 ± 3	641 ± 51	152 ± 13
Insulina detemir	18 ± 3	16 ± 1	204 ± 9

Kurtzhals P, et al. Diabetes 2000; 49: 999  
EndoDrChen.com






---

---

---

---

---

---

**Degludec**

- Tiene una vida media de aprox. 25 horas, el doble que insulina glargina
- Duración de acción de más de 42 horas
- Insulina degludec alcanza el estado de equilibrio en 2-3 días con dosis diarias
- Efecto plano y estable de reducción de glucosa en pacientes con DM1 y DM2
- Un cuarto de la variabilidad comparada con glargina

---

---

---

---

---

---

**Análogos de insulina**

Tipo insulina	Inicio acción	Pico acción	Duración acción
Lispro	5-15 minutos	1-2 horas	4-5 horas
Aspart	5-15 minutos	1-2 horas	4-5 horas
Glulisina	5-15 minutos	1-2 horas	4-5 horas
Glargina	6-8 horas	---	24 horas
Detemir		6-7 horas	12-20 horas

---

---

---

---

---

---

