

DIABETES MELLITUS

CONCEPTO

Síndrome clínico que engloba una serie de entidades que comparten el fenotipo común de la hiperglucemia y sus consecuencias:

- Síndrome metabólico**
- Síndrome vascular**
- Síndrome neuropático**

SINDROME METABOLICO

- Obesidad abdominal
- Dislipemia aterógena
- Hipertensión arterial
- Resistencia a la insulina
- Estado protrombótico
- Estado proinflamatorio

DEFINICIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA

- **Histórica:** Respuesta pobre a la insulina exógena en los pacientes diabéticos obesos
- **Actual:** Respuesta biológica alterada de la insulina exógena y endógena
- **Resistencia a la Insulina y Síndrome de Resistencia a la Insulina son dos conceptos diferentes**

Crterios para el diagnostico de la diabetes mellitus

	Glucosa ayunas	2-H Postsobrecarga
Diabetes Mellitus	≥ 7.0 (≥ 126)	≥ 11.1 (≥ 200)
Impaired Glucose Tolerance		≥ 7.8 (≥ 140) to < 11.1 (< 200)
Impaired Fasting Glucose	≥ 6.1 (≥ 110) to < 7.0 (< 126)	

Values are mmol/L (mg/dl)

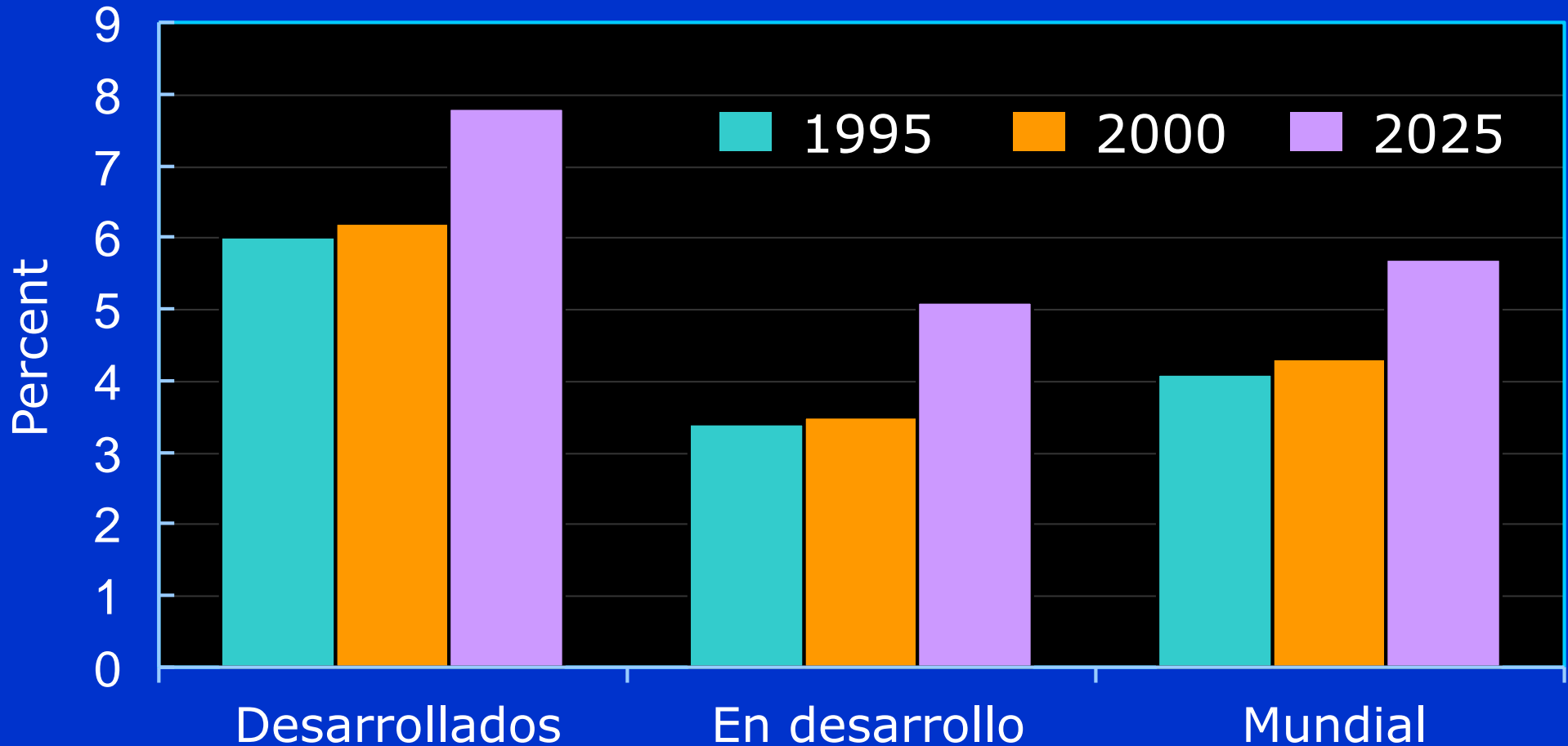
Adapted from World Health Organization. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Geneva: World Health Organization:1999:52.

Slide Source:
Lipids Online
www.lipidsonline.org

Epidemiología de la diabetes

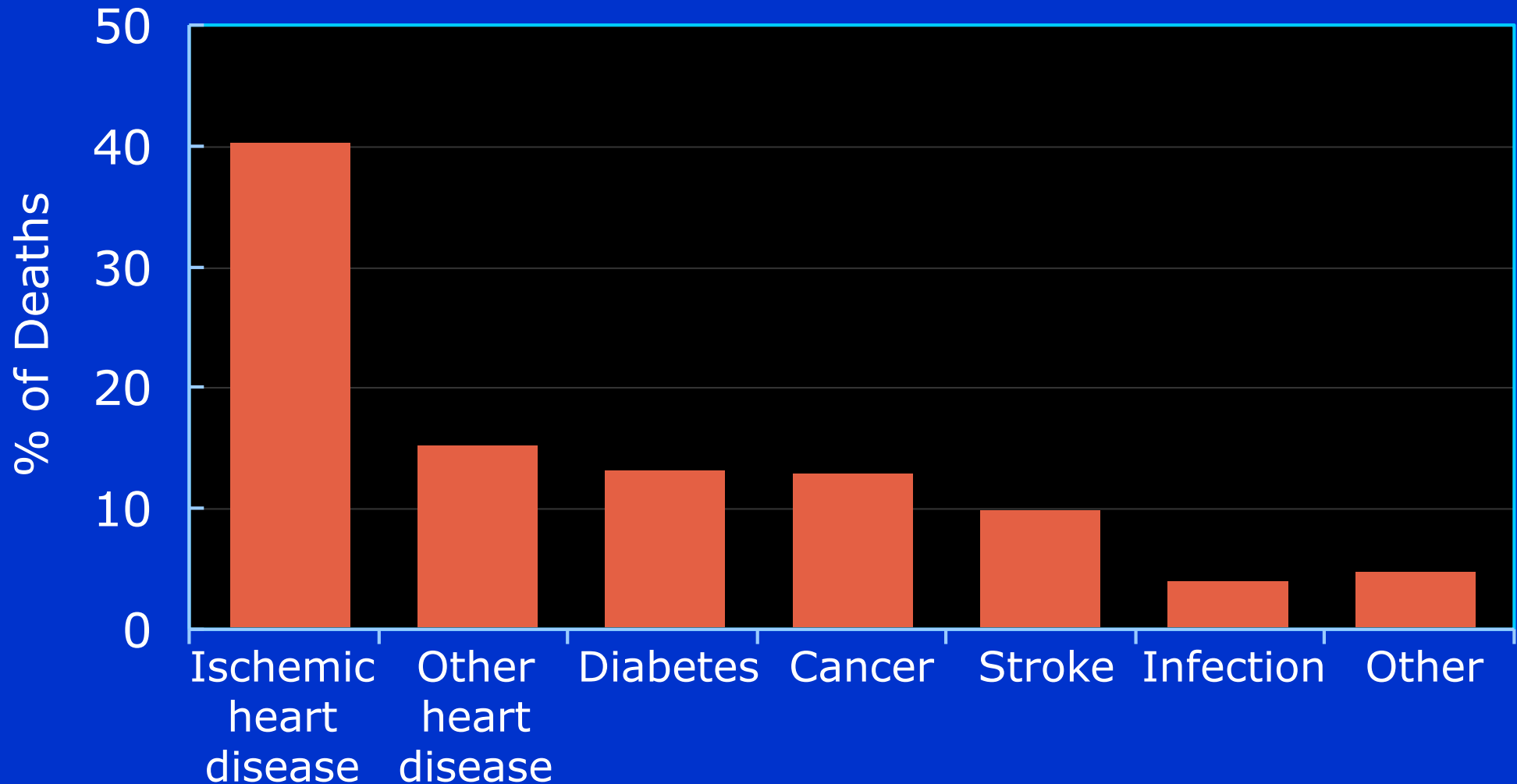
- 124 millones de pacientes con diabetes (estimados en 1997)
- 2.1% de la población mundial (estimada en 1997)
- 97% son pacientes con DMNID
- Se estima que habrá 221 millones de paciente en el 2010
- La prevalencia de HTA en diabéticos es doble.
- Entre las complicaciones de la diabetes están:
 - Arteriopatía coronaria
 - Enfermedad vascular periférica
 - Nefropatía diabética
 - Ceguera
 - Insuficiencia renal
 - Discapacidad

Prevalencia de Diabetes en Población Adulta (Edad ≥ 20 años) por Año y Región

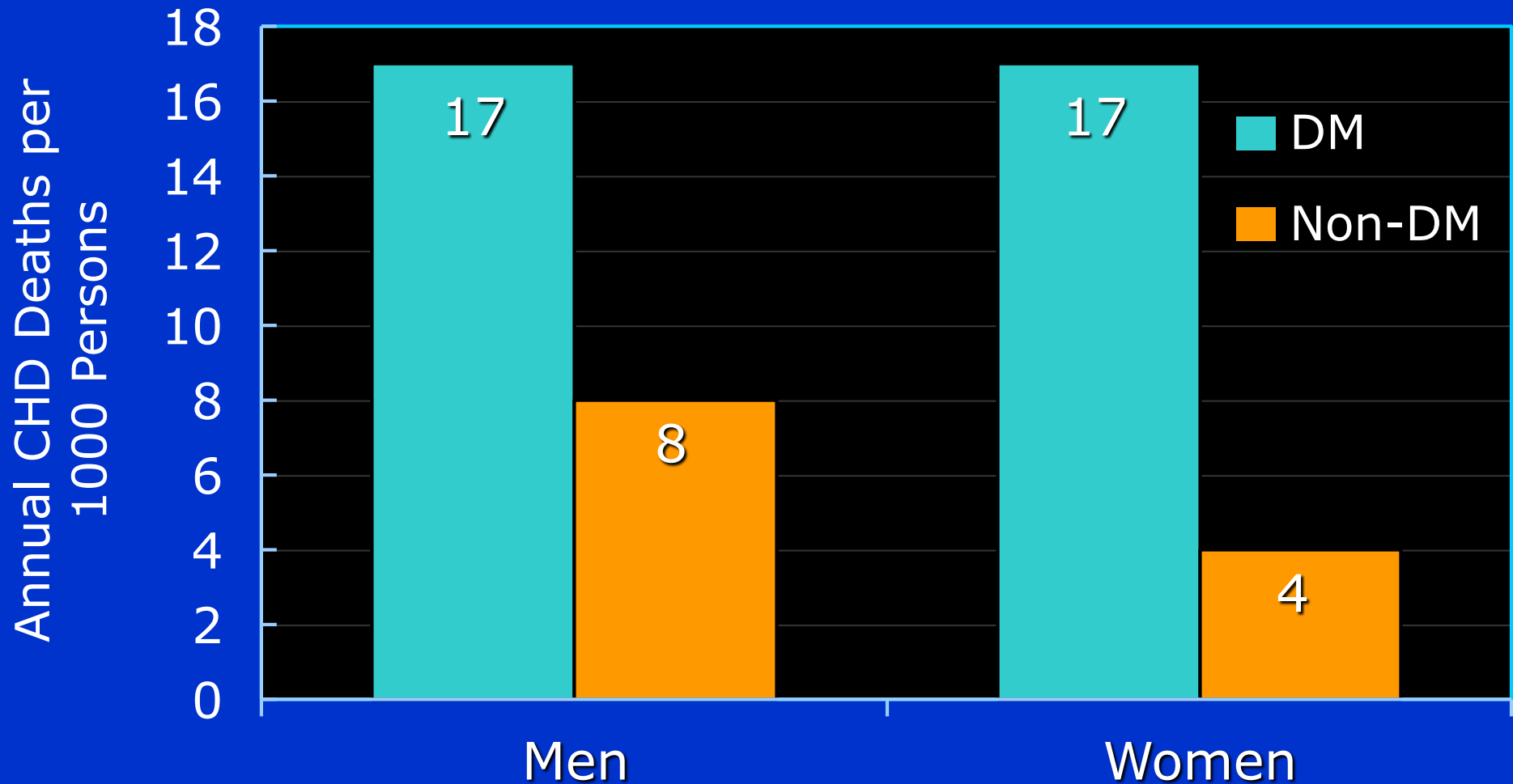


Mortality in People with Diabetes

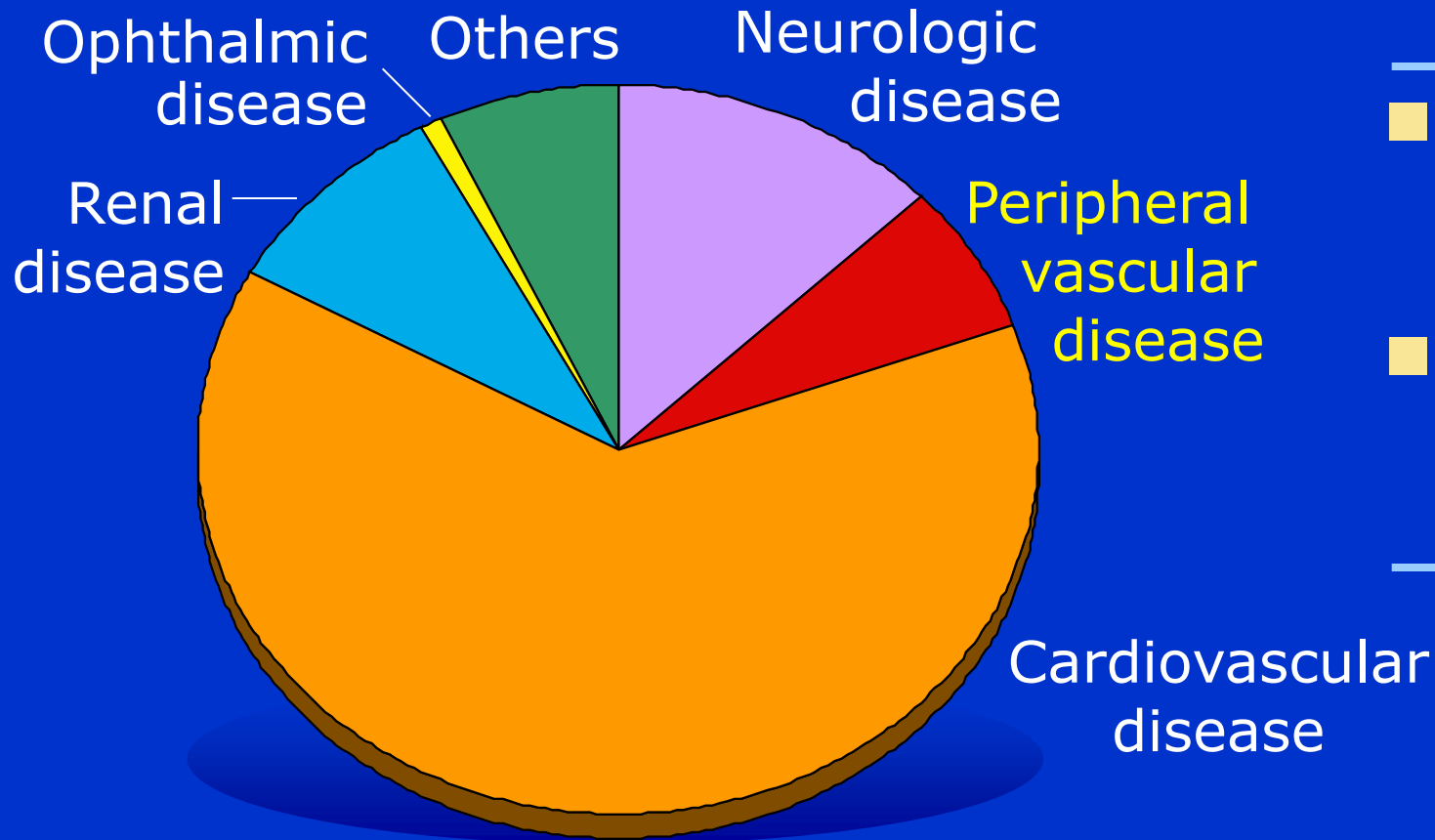
Causes of Death



Framingham Study: DM and CHD Mortality 20-Year Follow-up



Hospitalization Costs for Chronic Complications of Diabetes in the US

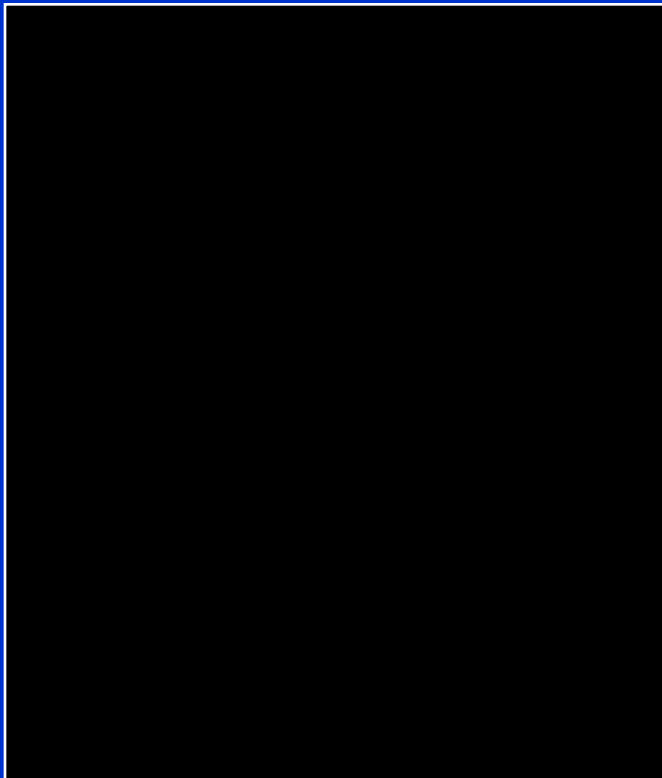


- Total costs 12 billion US \$
- CVD accounts for 64% of total costs

American Diabetes Association. *Economic Consequences of Diabetes Mellitus in the US in 1997*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1998:1-14.

Putative Mechanism for Increased Atherosclerosis in Type 2 Diabetes

BLACK BOX



- Dyslipidemia
- Hypertension
- Hyperinsulinemia/insulin resistance
- Hemostatic abnormalities
- Hyperglycemia
- AGE proteins
- Oxidative stress

AGE = advanced glycation end products

Adapted from Bierman EL. *Arterioscler Thromb* 1992;12:647-656.

Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Diabetic Subjects Relative to Nondiabetics

Risk Factor	Type 1	Type 2
Dyslipidemia		
Hypertriglyceridemia	+	++
Low HDL	-	++
Small, dense LDL	-	++
Increased apo B	-	++
Hypertension	+	++
Hyperinsulinemia/insulin resistance	-	++
Central obesity	-	++
Family history of atherosclerosis	-	+
Cigarette smoking	-	-

+ = moderately increased compared with nondiabetic population

++ = markedly increased compared with nondiabetic population

- = not different compared with nondiabetic population

Conclusiones

- Datos epidemiológicos sugieren que el riesgo de CI en la diabetes tipo 2 es equivalente a la de los pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria previa.
- Aunque la hiperglucemia se relaciona significativamente con la CI, no explica completamente el exceso de riesgo vascular de los diabéticos.
- En los diabéticos tipo 2, el aumento de la presión arterial, la elevación del LDL-C y los niveles bajos de HDL-C son predictores del riesgo futuro de infarto de miocardio

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento en la DM-2

Aliviar los síntomas

Invertir los efectos metabólicos de la hiperglucemia (toxicidad de la glucosa)

Prevenir las complicaciones a largo plazo

- Macrovasculares
- Microvasculares
- Neuropáticas

OBJETIVOS TERAPEUTICOS

Gl ayunas	80-120	<80;>140
Gl pospandrial	80-140	>140
Gl al acostarse	100-140	<100;>160
HbA1c	<7%	>8%
cLDL	<100	>100;>130
cHDL	>45;>55	
Trigliceridos	<200	>200-400
Tensión arterial	<130/85	>140/90

CONTROL GLOBAL DE LOS FACTORES DE RIESGO

- Enfermedad vascular
- DM- 2
- Historia familiar de diabetes
- Tolerancia deteriorada a la glucosa/diabetes gestacional
- Hipertensión
- Dislipemia (Aumento de triglicéridos y disminución de HDL_c)
- Historia familiar de ECV de inicio precoz (< 55 años)
- Obesidad (> 130% del PCI)
- Tabaquismo
- cLDL alto (> 160 mg/dl)

ABORDAJE DEL TRATAMIENTO DE LA DM-2

- Terapia dietética
- Ejercicio
- Agentes orales
- Insulina

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DIETÉTICO (1)

Pérdida de peso, si el paciente es obeso

Restringir las grasas totales ≤ 30 % de las calorías totales

Ingesta de grasas saturadas (< 10 % de las calorías totales)

Limitar la ingesta de colesterol (< 300 mg/día)

Hidratos de carbono 50-60 % de las calorías

- Sustituir las grasas saturadas por hidratos de carbono complejos
- Fibra (soluble) beneficiosa

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DIETÉTICO (2)

En presencia de hipertrigliceridemia, contemplar la posibilidad de:

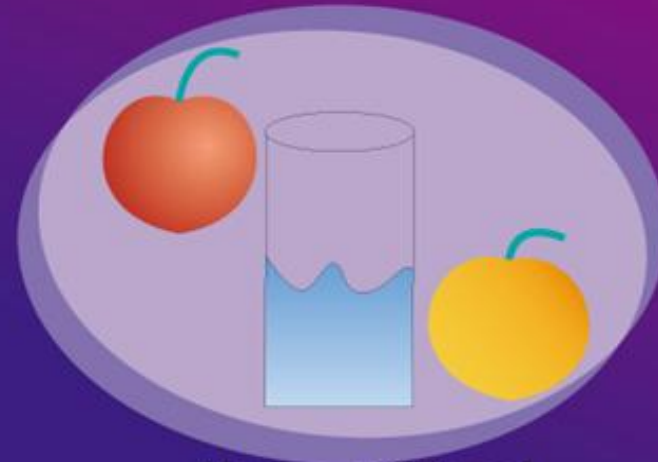
- **Reducir los hidratos de carbono al 40 % de las calorías**
- **Aumentar la ingesta de grasas totales al 40 % de las calorías**
 - **20 % grasas monoinsaturadas**
 - **< 10 % grasas saturadas**
 - **< 10 % grasas polisaturadas**

TERAPIA DIETÉTICA EN LA DIABETES

CONSIDERACIONES ESPECIALES



**Horario
personalizado**



**Plan nutricional
individualizado**



**Restricción
carbohidratos
absorción
rápida**



**Patologías
asociadas**

BENEFICIOS DEL EJERCICIO

Reduce el riesgo cardiovascular

- **Dislipemia**
- **Hipertensión**
- **Obesidad**

Reduce la resistencia a la insulina

Reduce el riesgo de desarrollar DM tipo 2

Aumenta la sensación de bienestar y la calidad de vida

RIESGOS DEL EJERCICIO

Complicaciones de la cardiopatía coronaria

- Infarto de miocardio
- Arritmias, muerte súbita

Enfermedad articular degenerativa

Lesiones de los tejidos blandos

Agravamiento de las complicaciones diabéticas

EJERCICIO / RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS/ SEGÚN CONSENSO ADA

Cribado

- **Evaluación cardiovascular**

Programa de ejercicio

- **Tipo : aeróbico**
- **Intensidad : 50-70 % de la capacidad aeróbica máxima**
- **Duración : 20-60 minutos**
- **Frecuencia : 3-5 veces por semana**

Evitar complicaciones

- **Calentamiento y enfriamiento**
- **Educación al paciente**
- **Monitorización de la glucosa, si el paciente es diabético**

Aumento del cumplimiento

- **Hacer que el ejercicio sea agradable**
- **Ubicación práctica**
- **Retroalimentación positiva por parte del personal médico y la familia**

EJERCICIO / RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS / SEGÚN LAS DIRECTRICES EUROPEAS PARA EL MANEJO DE LA DM-2

Recomendaciones específicas para el ejercicio físico en la DM-2

Valorar la actividad física habitual:

- **En casa, en el trabajo, en los desplazamientos**
- **Posibilidades de ampliarla**

Conocer aspectos del ejercicio físico

- **Mejora la presión arterial, el control lipídico y la sensibilidad a la insulina**
- **Debe realizarse, al menos, cada 2 ó 3 días**
- **Puede incrementar riesgos de hipoglucemia**
- **Debe ajustarse la dosis de tratamiento de la diabetes en función de ejercicio**

Impact of Blood Pressure Reduction on Mortality in Diabetes

Trial	Conventional care	Intensive care	Risk reduction	P-value
UKPDS	154/87	144/82	32%	0.019
HOT	144/85	140/81	66%	0.016

Mortality endpoints are:

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) – “diabetes related deaths”

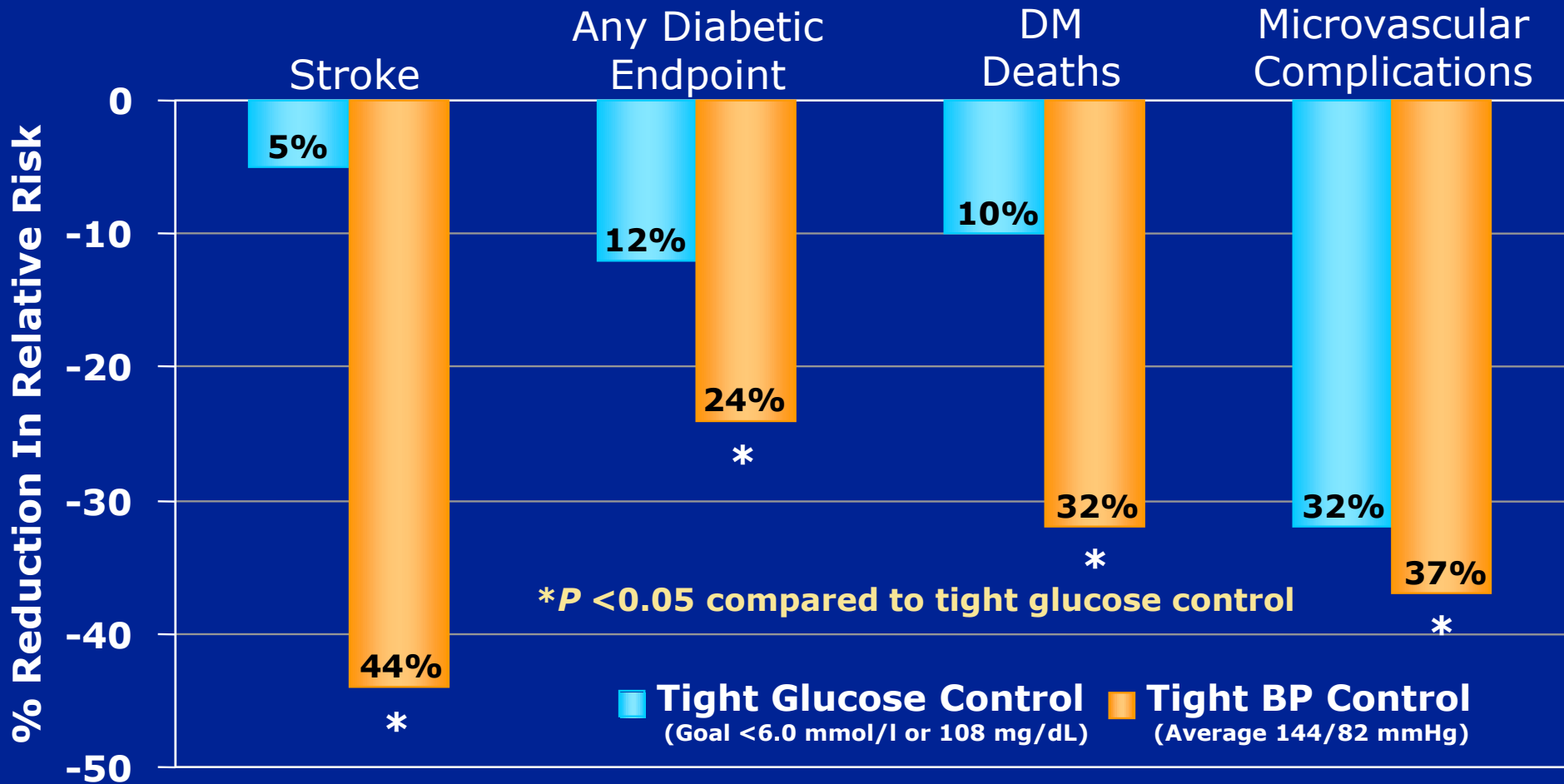
Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study – “cardiovascular deaths” in diabetics

Turner RC, et al. BMJ. 1998;317:703-713.

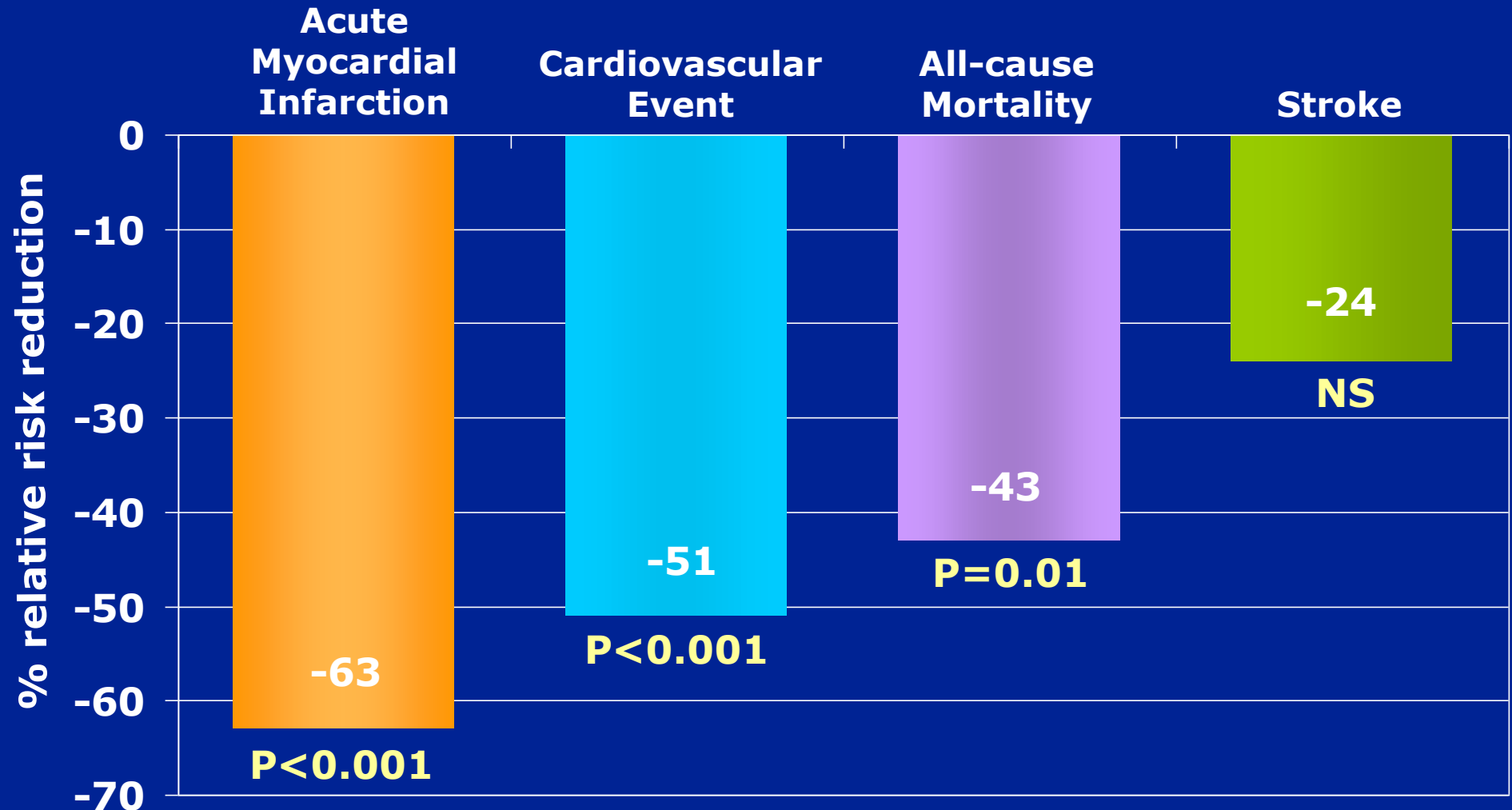
Hansson L, et al. Lancet. 1998;351:1755-1762.

www.hypertensiononline.org

Diabetes: Tight Glucose vs Tight BP Control and CV Outcomes in UKPDS



Relative Risk Reduction With ACEIs in ABCD, CAPPP and FACET



Estrategias para el tratamiento de la dislipemia del diabético

- Objetivo Primario
 - Descenso LDL- colesterol
- Objetivos Secundarios
 - Elevar HDL- colesterol
 - Bajar los trigliceridos
- Otros Objetivos
 - Colesterol no HDL
 - ApoB
 - Remanentes

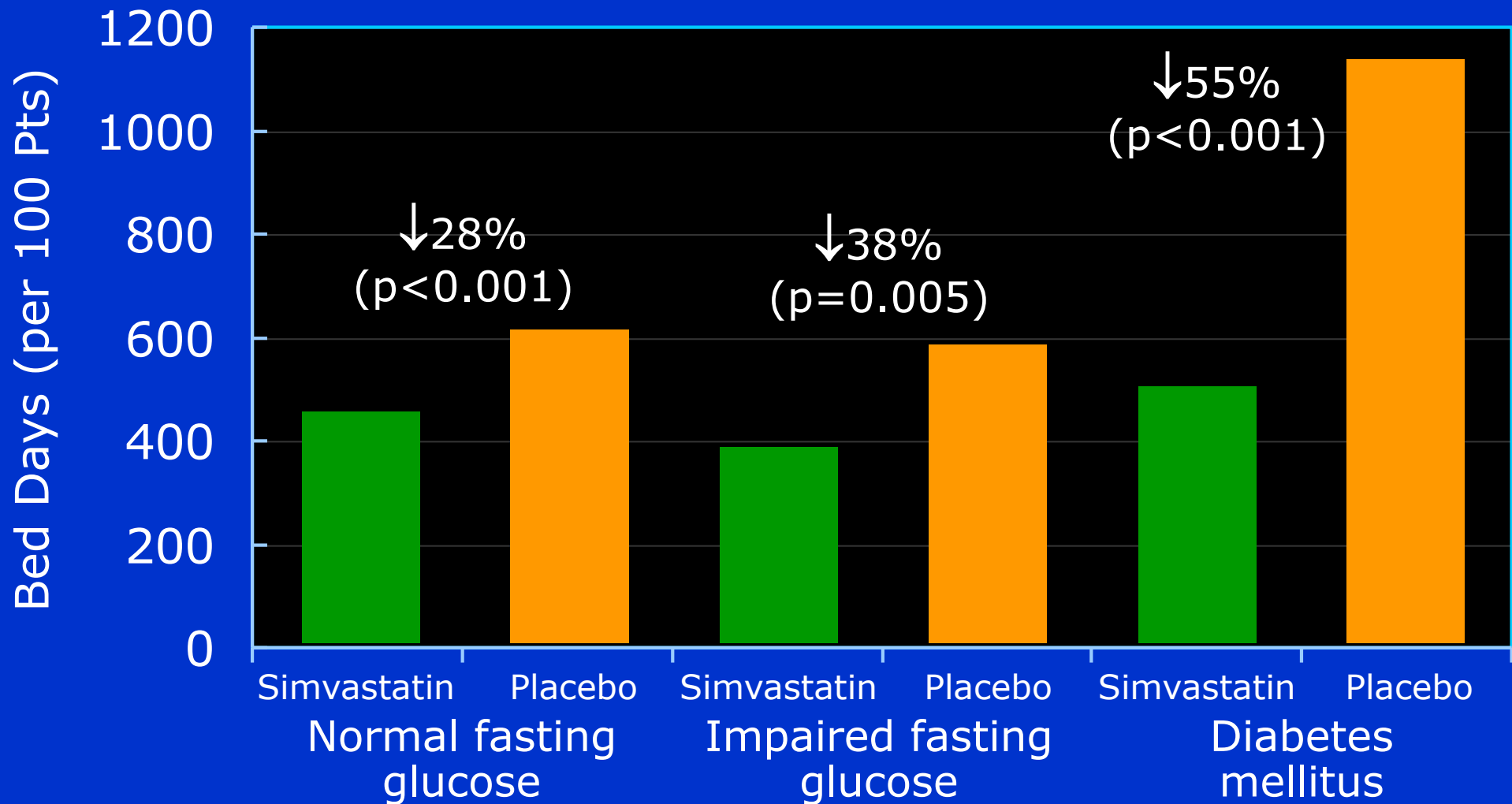
Adapted from American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2000;23(suppl 1):S57-S60; Chait A, Brunzell JD. *Diabetes Mellitus. A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Raven, 1996;772-779; European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med*. 1999;16:716-730.

CHD Prevention Trials with Statins in Diabetic Subjects: *Subgroup Analyses (cont'd)*

Study	Drug	No.	CHD Risk Reduction (overall)	CHD Risk Reduction (diabetes)
Primary Prevention				
AFCAPS/TexCAPS	Lovastatin	239	37%	43%
Secondary Prevention				
CARE	Pravastatin	586	23%	25% (p=0.05)
4S	Simvastatin	202	32%	55% (p=0.002)
LIPID	Pravastatin	782	25%	19%
4S-Extended	Simvastatin	483	32%	42% (p=0.001)

Adapted from Downs JR et al. *JAMA* 1998;279:1615-1622; Goldberg RB et al. *Circulation* 1998;98:2513-2519; Pyörälä K et al. *Diabetes Care* 1997;20:614-620; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357; Haffner SM et al. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-2667.

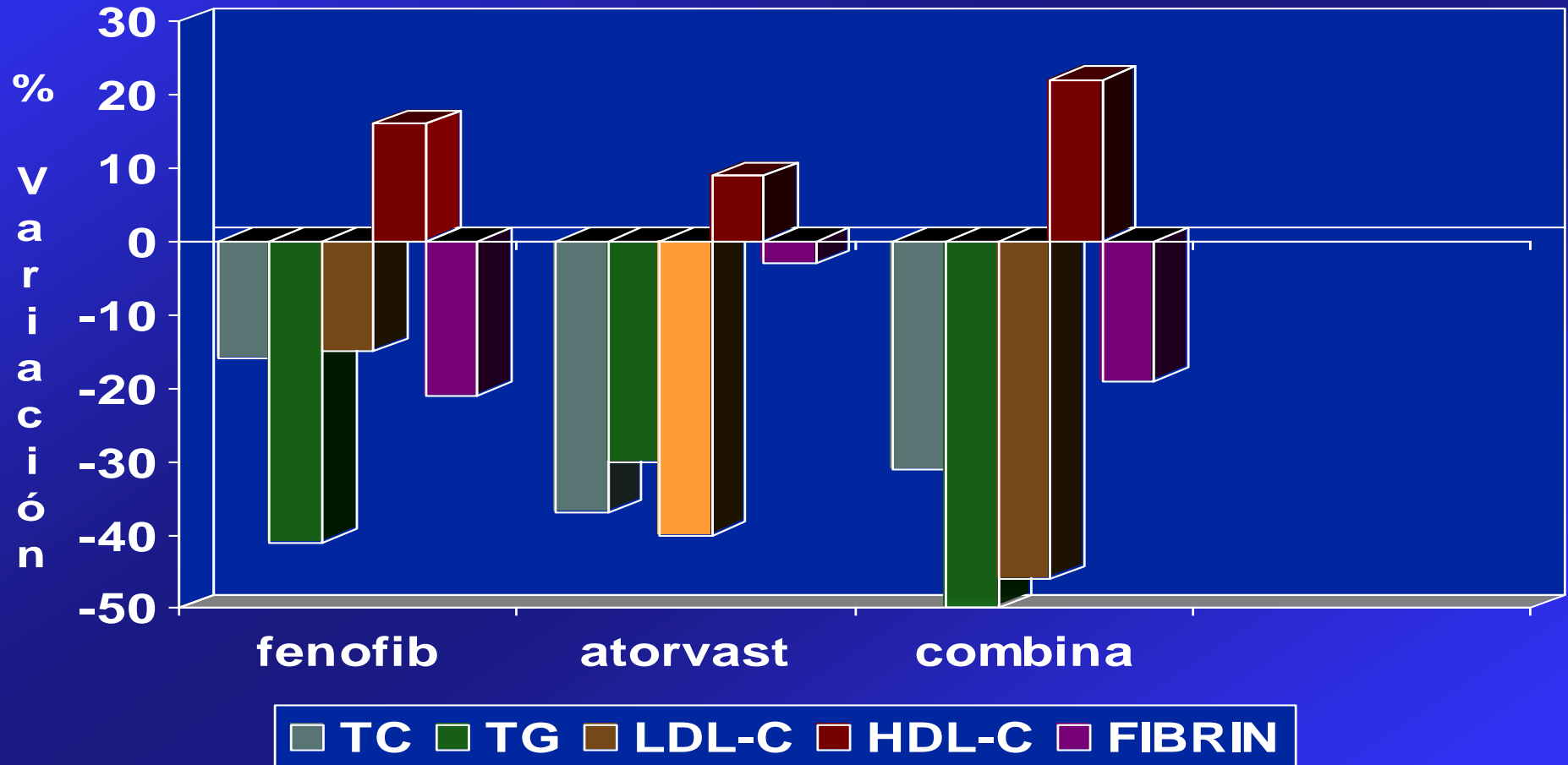
4S: Effect of Statin Therapy on Hospital Stay



Adapted from Herman WH et al. *Diabetes Care* 1999;22:1771-1778.

Slide Source:
Lipids Online
www.lipidsonline.org

Fenofibrato & Atorvastatina



MECANISMO DE ACCION DE LAS SULFONILUREAS

Páncreas



Secreción de insulina

SULFONILUREAS (FAMILIA): INTERVALO DE DOSIS

Nombre genérico	Intervalo de dosificación diaria (mg)
Tolbutamida	250 - 3.000
Glipizida	2,5 - 40
Glibenclamida	1,25 - 20
Glimeperida	2 - 8
Glicacida	60 - 180

DERIVADOS DEL ÁCIDO BENZOICO (I)

MECANISMO DE ACCIÓN

- Provocan la liberación rápida de insulina almacenada en la célula beta. Restablecen el pico de secreción de insulina que se produce inmediatamente después de la ingesta que permite controlar la hiperglucemia postprandial.
- Actúan sobre un receptor diferente a las sulfonilureas y la duración de acción es más corta.

DERIVADOS DEL ÁCIDO BENZOICO (II)

CONTRAINDICACIONES

- Las mismas que las de las Sulfonilureas, excepto la insuficiencia renal leve (creatinina < 2 mg/dl).

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Hipoglucemia
- Diarreas y náuseas, trastornos visuales transitorios y elevación transitoria de enzimas hepáticos.

INTERACCIONES

- Similares a las descritas para las Sulfonilureas, añadiendo el posible aumento de hipoglucemias por ketoconazol, miconazol y eritromicina.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA METFORMINA

Acción de la metformina



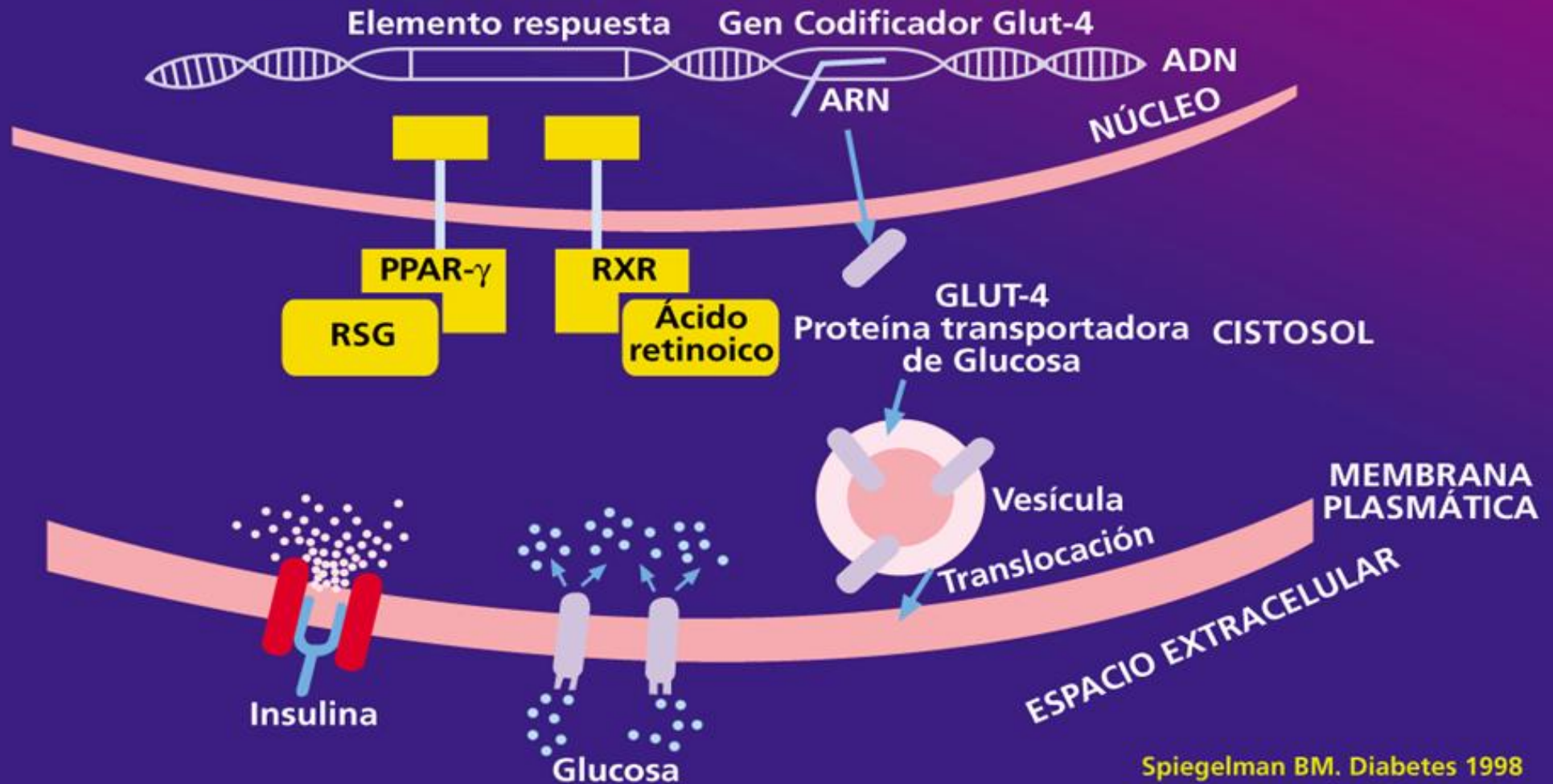
↓ producción
hepática de glucosa



↑ glucólisis

MECANISMOS DE LAS GLITAZONAS

Mecanismos de acción de las glitazonas



INFORMACIÓN ESPECÍFICA TIAZOLIDINDIONAS

Resumen de la seguridad y tolerabilidad clínica de las glitazonas

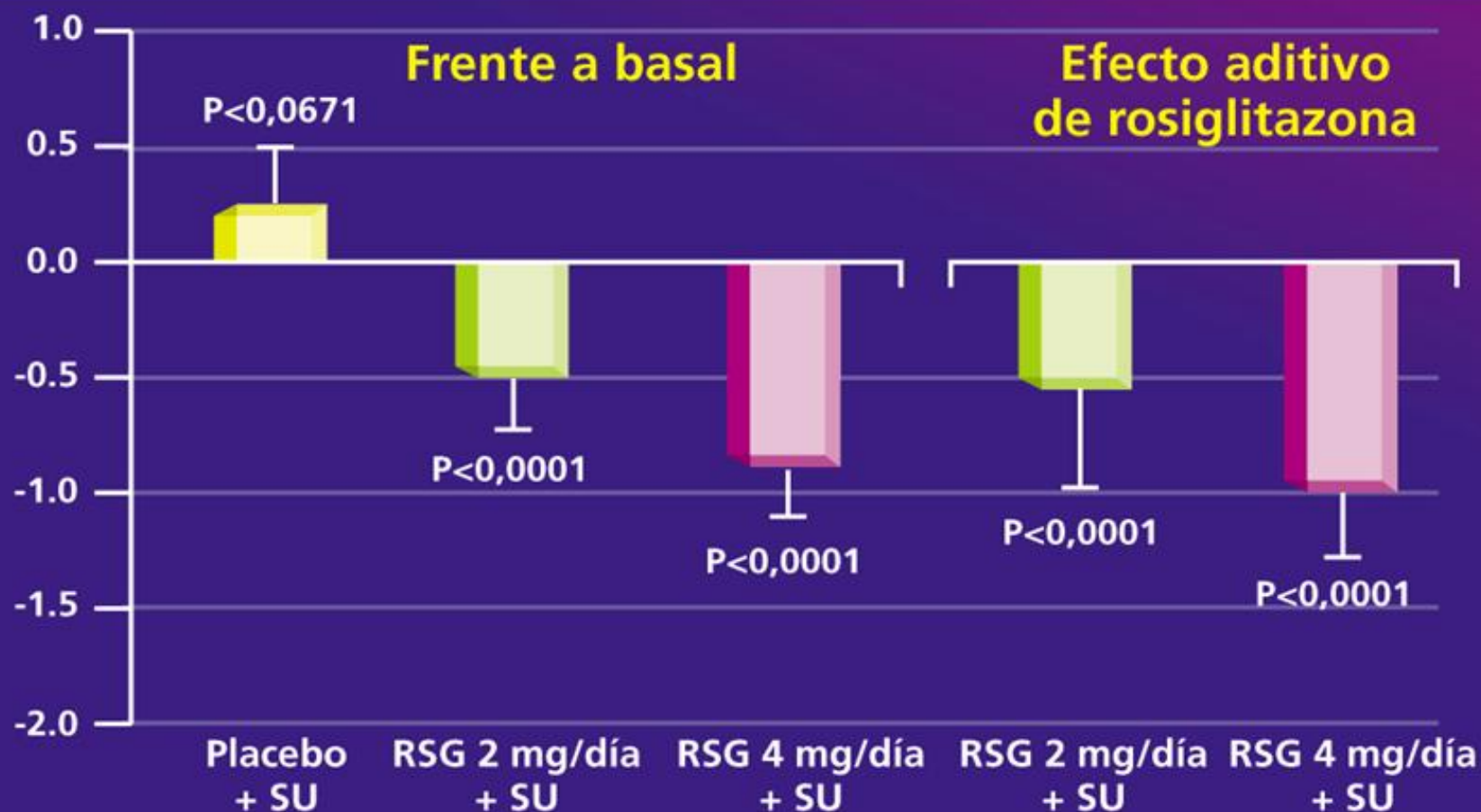
Efectos secundarios	Troglitazona	Rosiglitazona	Pioglitazona
Hepatotoxicidad grave	√	X	X
Elevación de CPK	ND	X	√
Agrandamiento cardíaco	X	X	X
Potencial interacción del fármaco con CYP3A4	√	X	√

√ = observado; X = no observado; ND = no determinado

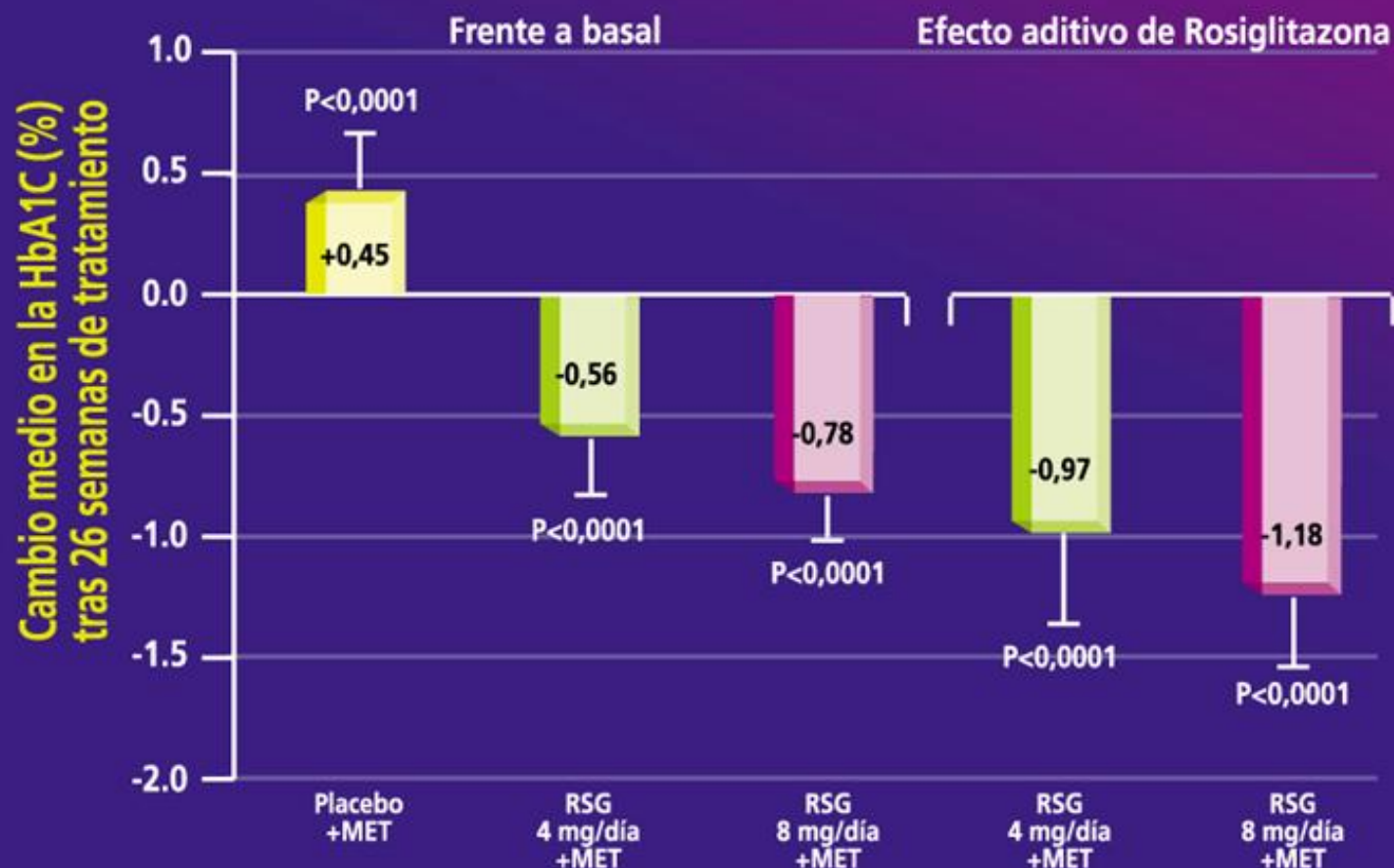
ROSIGLITAZONA EN COMBINACIÓN CON SULFONILUREAS

Rosiglitazona en combinación con sulfonilureas en dosis bajas potencia el control de la glucemia

Cambio en la HbA1C tras 26 semanas de tratamiento



Rosiglitazona en Combinación con Metformina Reduce Eficazmente la Hiperglucemia en Pacientes con Diabetes Tipo 2



COMPARACIÓN ENTRE ANTIDIABÉTICOS ORALES

	Diana	Producción hepática glucosa	Secreción insulina	Resistencia insulina	Efectos adversos
Metformina	Hígado	↓	= o ↓	= o ↓	Acidosis láctica
Sulfonilureas	Páncreas	No modifica	↑	=	Hipoglucemia
Acarbosa	Intestino	No modifica	= o ↓	= o ↓	Trastornos gastrointestinales
Rosiglitazona	Tejido adiposo / músculo	No modifica	↓	↓	Discreto ↑ de peso

NUEVAS TENDENCIAS EN MANEJO DE LA DIABETES TIPO 2:

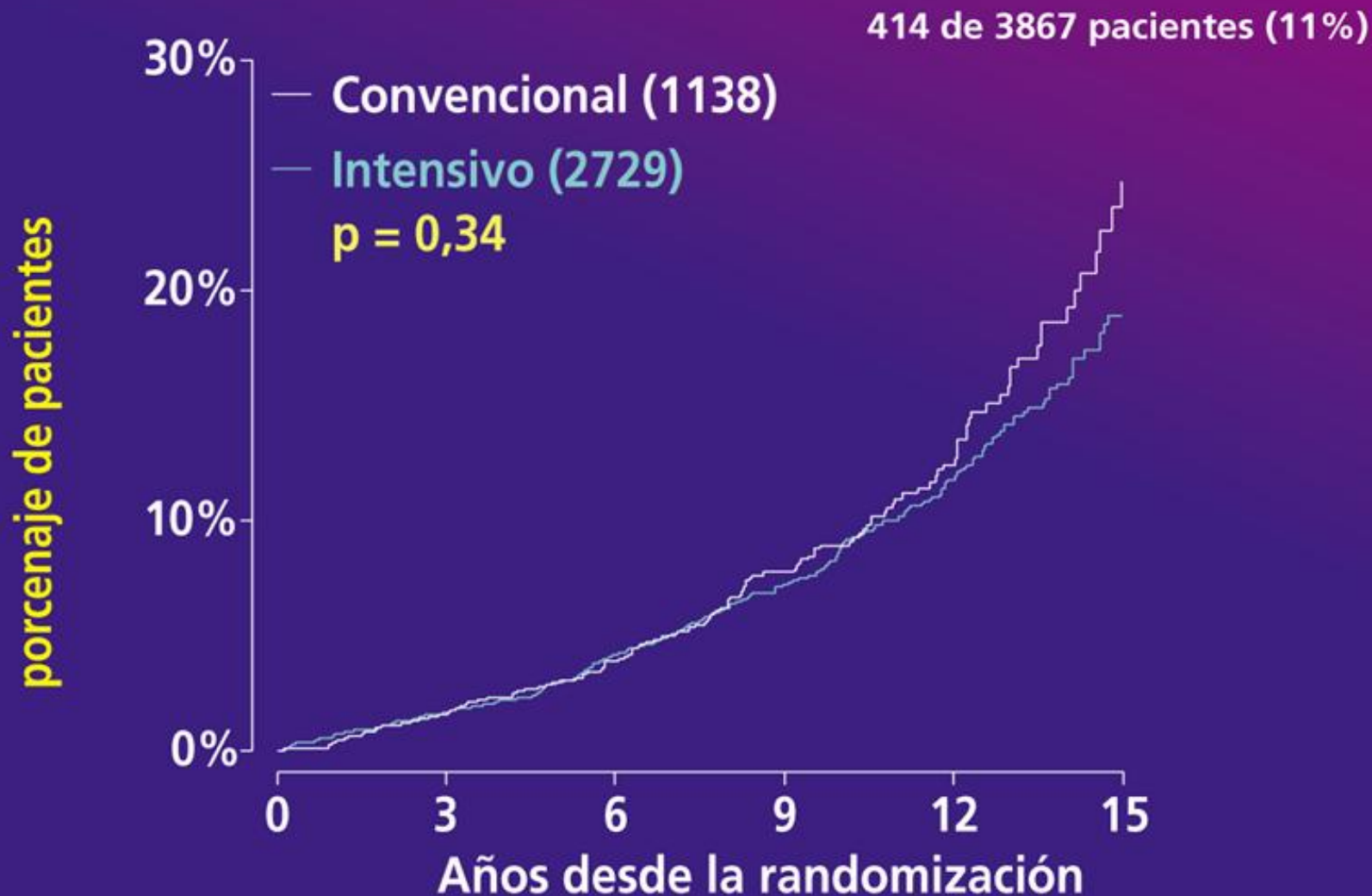
La terapia Intensiva

**UKPDS: RESULTADOS Y
APLICACIONES PRÁCTICAS**

UKPDS: OBJETIVO

- Comprobar si el tratamiento intensivo o estricto de la diabetes tipo 2 producía mejores resultados a largo plazo que el tratamiento habitual.
- Comprobar si disminuían el número de complicaciones micro y macrovasculares

MUERTES RELACIONADAS CON LA DIABETES (ACUMULADO)



CUALQUIER VARIABLE CLÍNICA AÑADIDA

