



GRUPO DE PACIENTE
FLURIPATOLÓGICO
Y EDAD AVANZADA

El Rompido, Huelva
29 al 30 de Junio, 2006

Hotel
Fuerte El Rompido

II Reunión Paciente Pluripatológico y Edad Avanzada

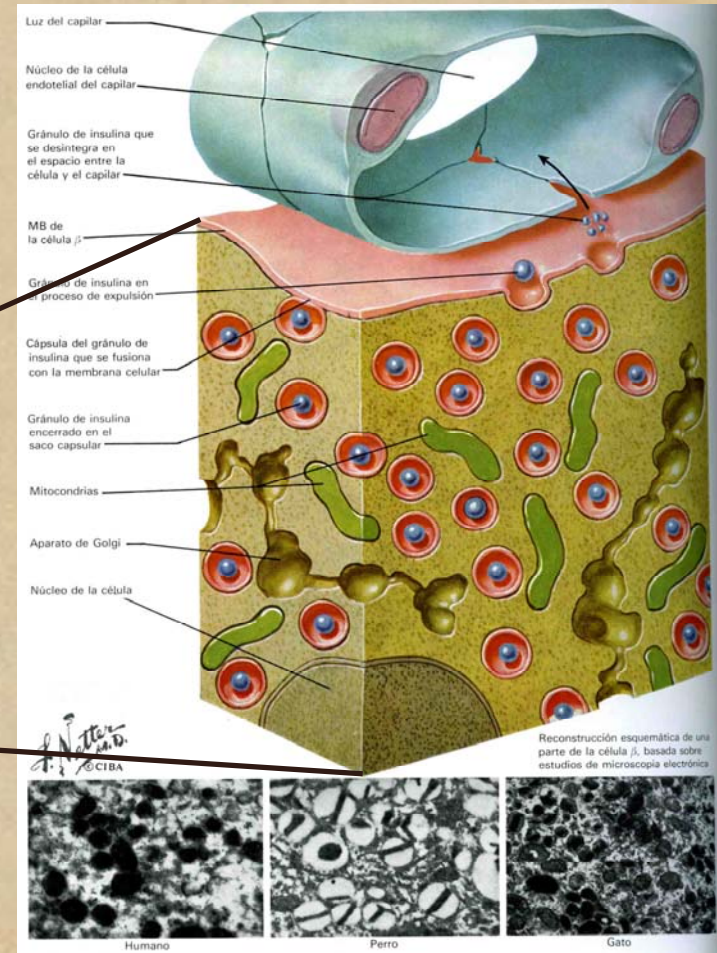
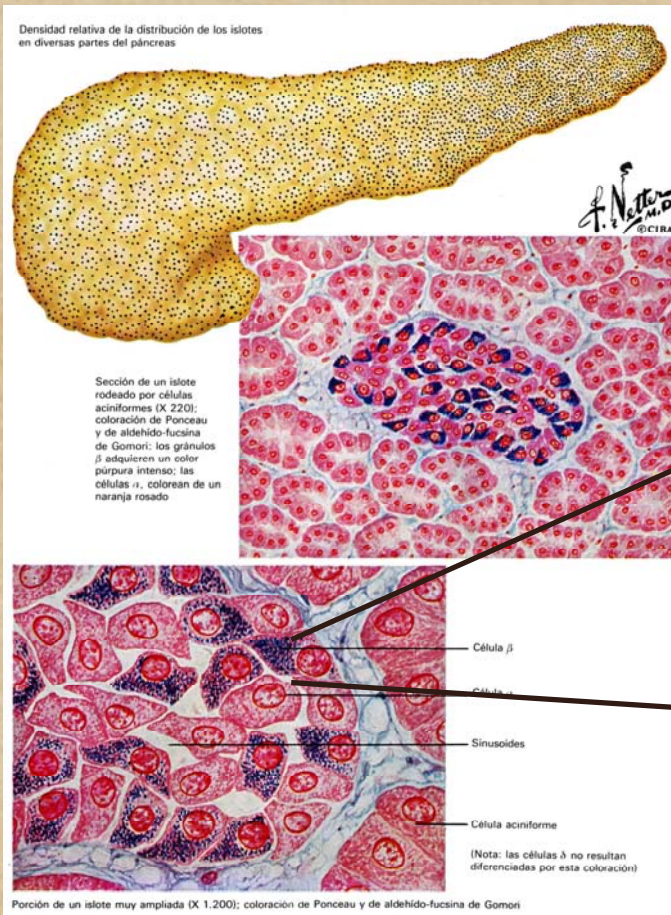
Optimización en la utilización de medicamentos
en el Paciente Pluripatológico y de Edad Avanzada.
De la Polifarmacia Innecesaria al Infratratamiento de enfermedades



Diabetes mellitus en pacientes pluripatológicos y edad avanzada

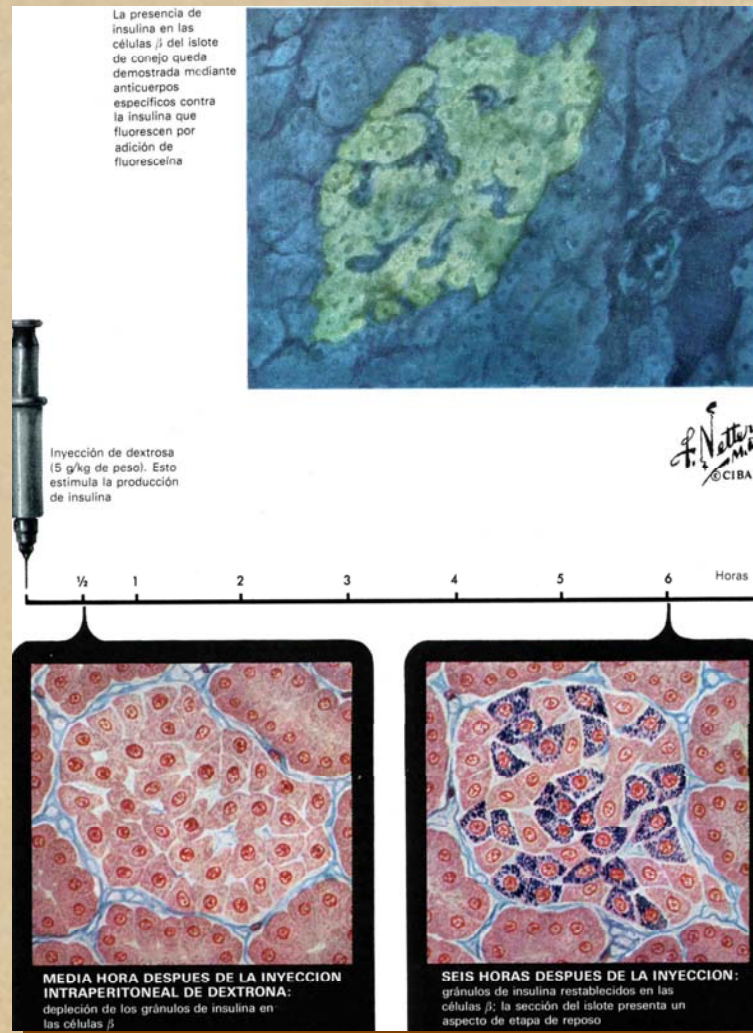
Dr Jesús Medina
Hospital Universitario
12 de Octubre de
Madrid
UPPAMI

Histología de los islotes pancreáticos



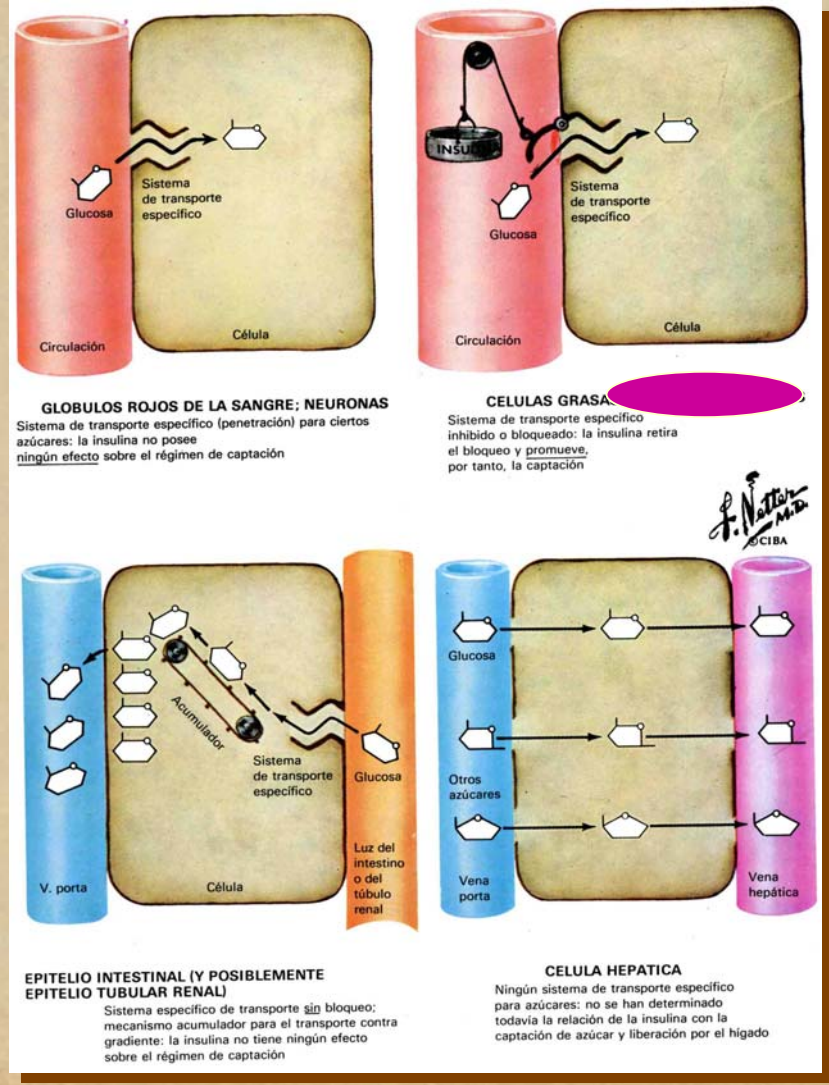


Demostración de la insulina en los islotes pancreáticos



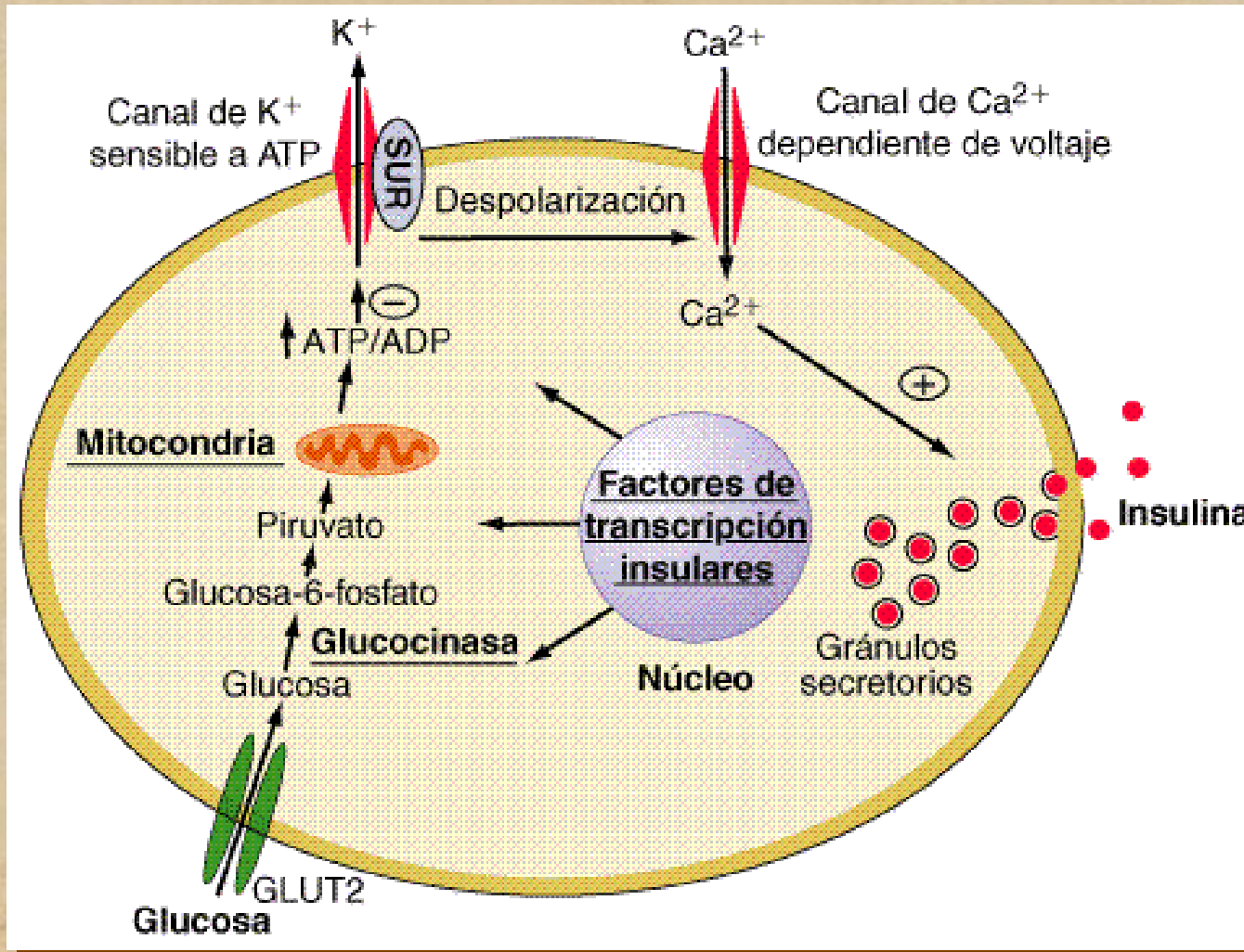


Captación de glucosa por diferentes células

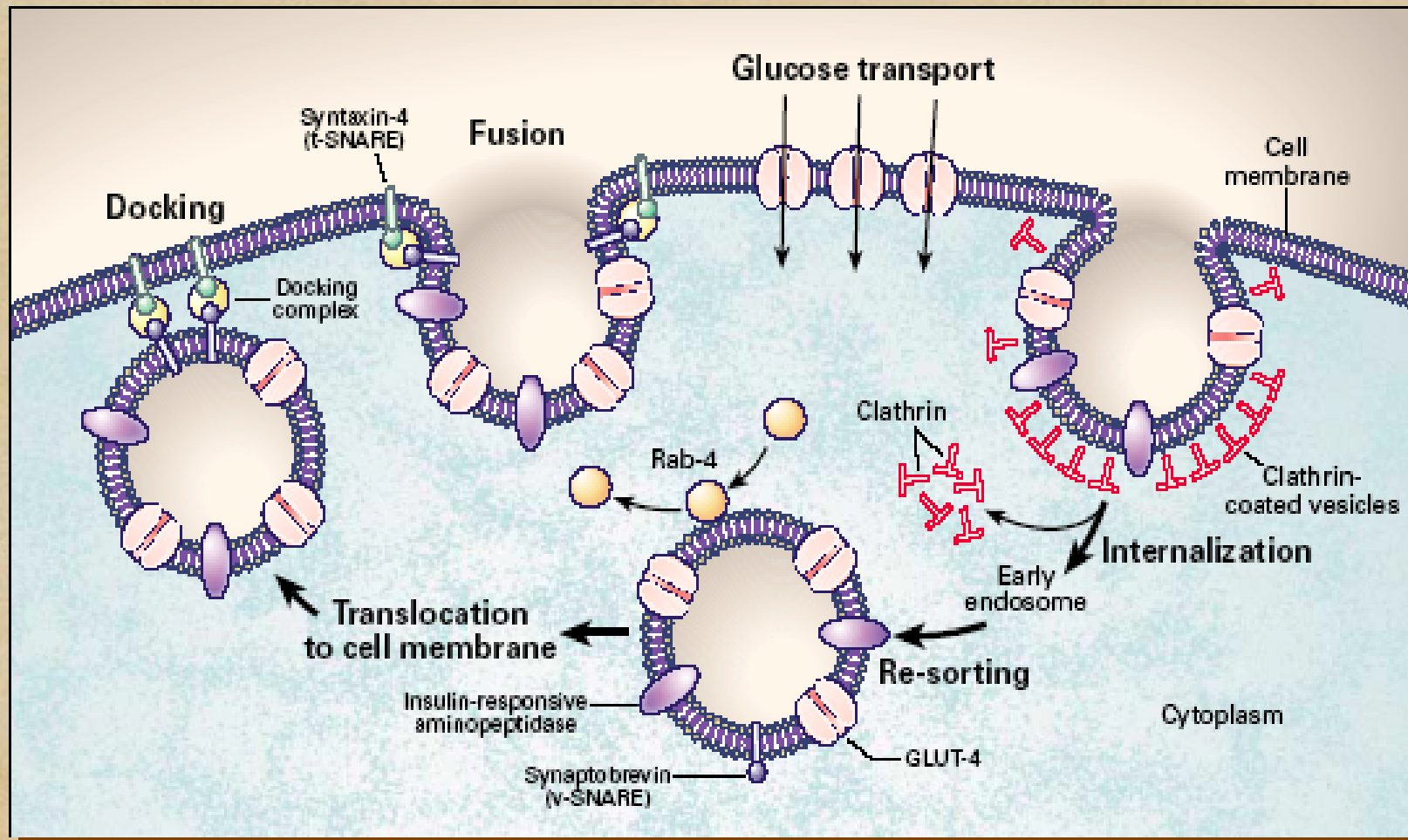




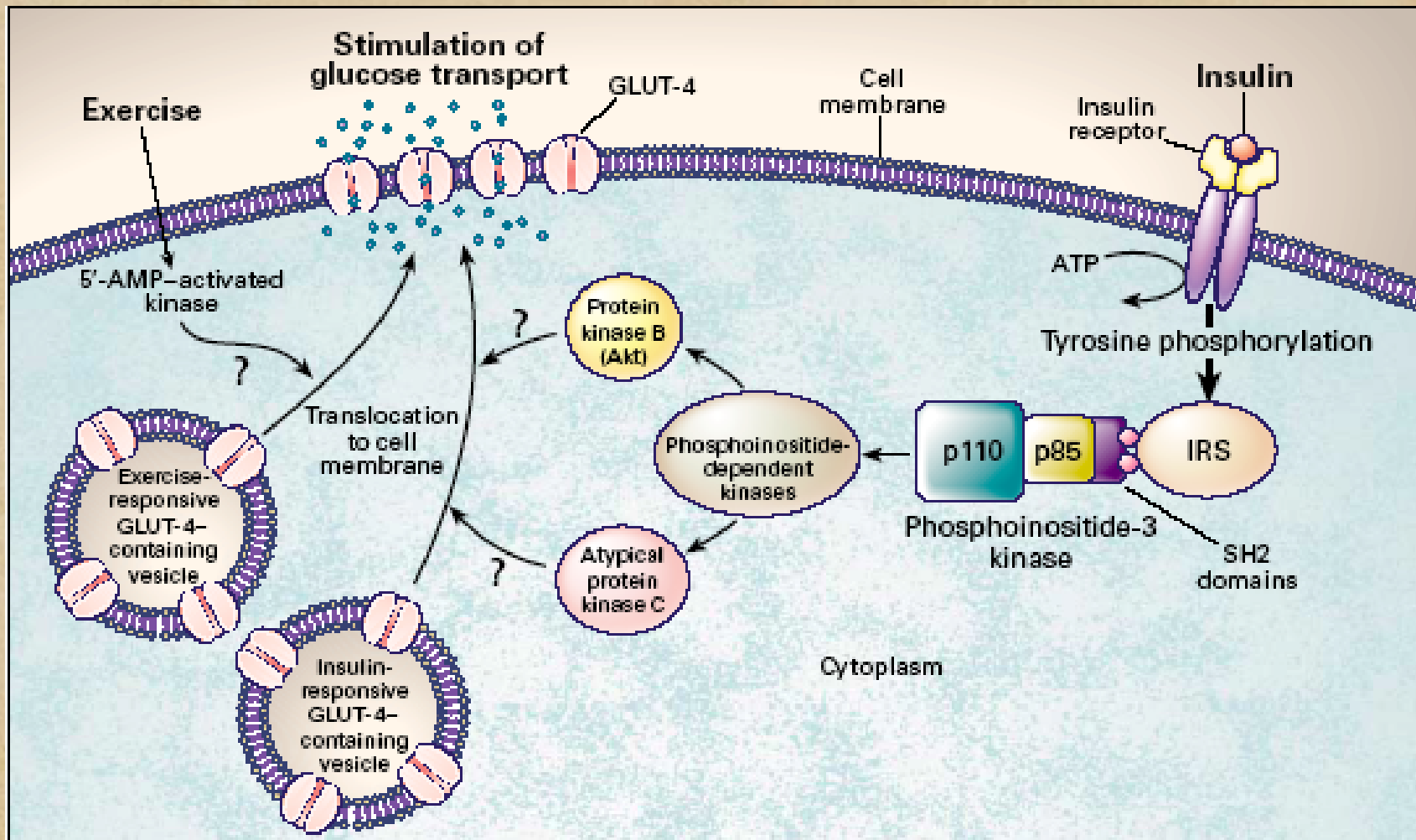
Anormalidades de secreción de insulina



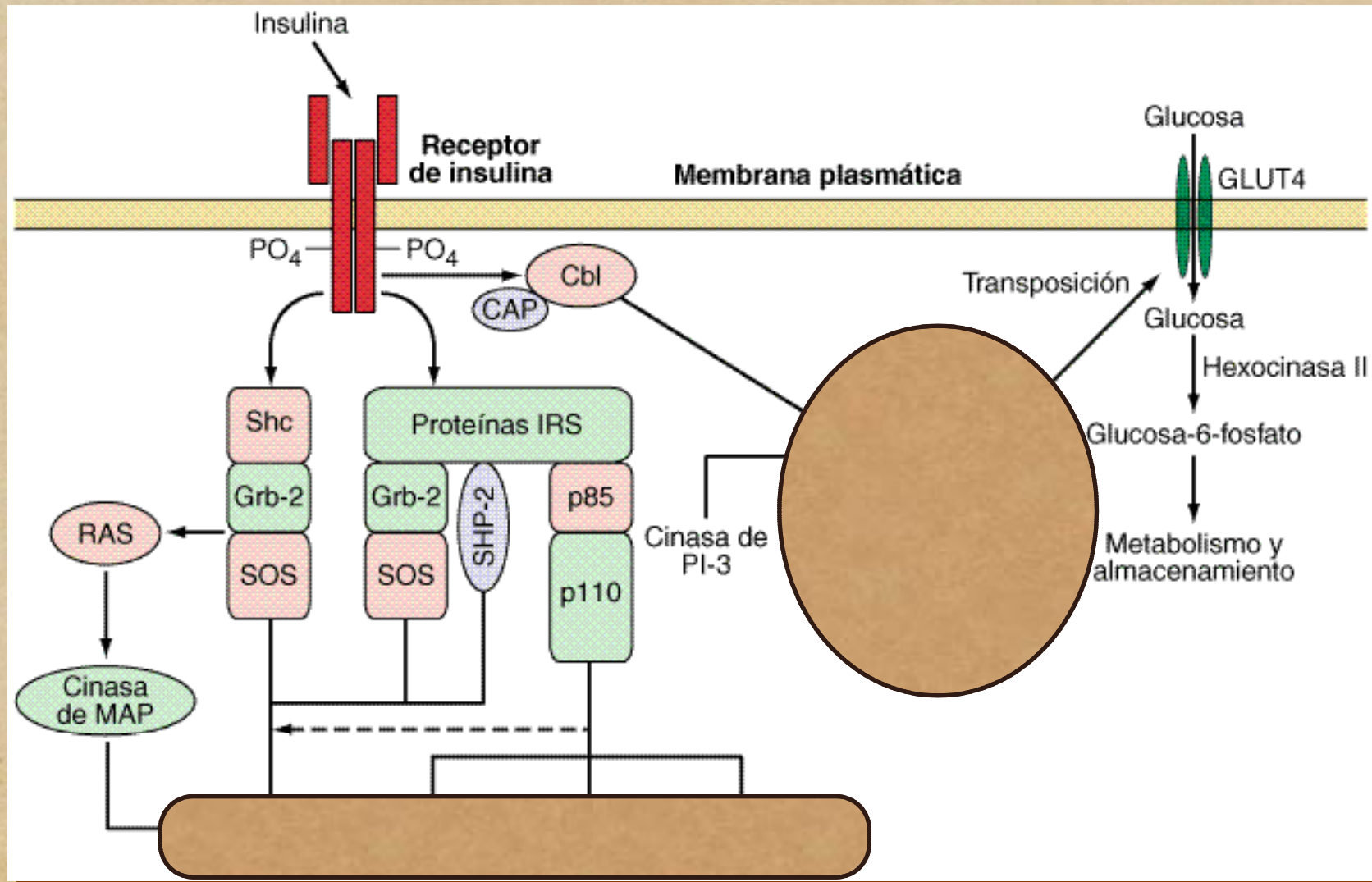
Mecanismo de translocación de GLUT-4 en el miocito y el adipocito



Transportadores de glucosa dependiente de insulina

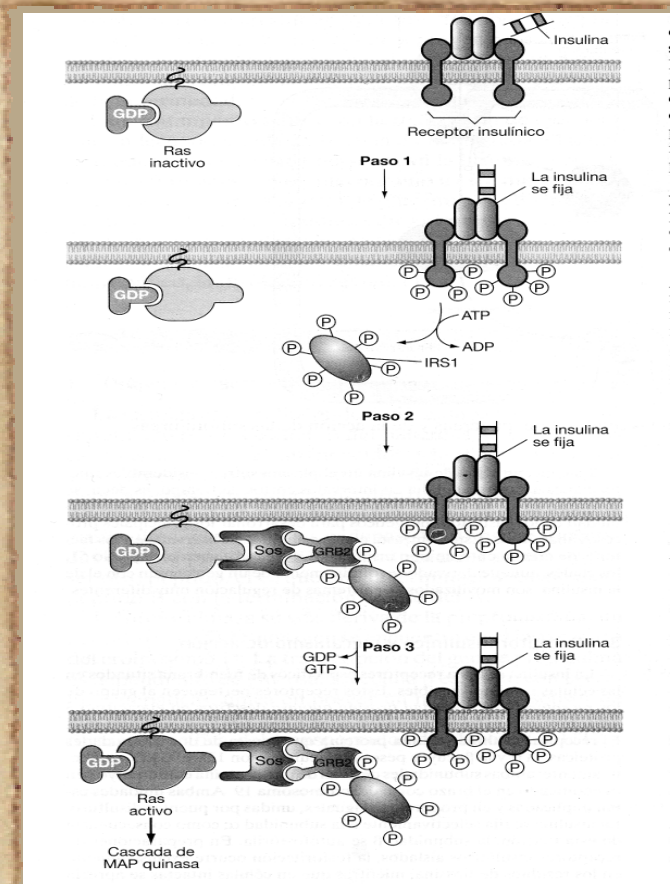


Vía de transducción de señales de la insulina



Receptor insulínico y mecanismo de acción de la insulina

- ◆ Autofosforilación
- ◆ Acción pleiotrópica
 - ◆ Activación de transportadores
 - ◆ Alteración de actividad enzimática
 - ◆ Modificación de la regulación de genes
- ◆ Manifestaciones tardías
 - ◆ Inducción síntesis ADN y ARN
 - ◆ Proteínas y lípidos
 - ◆ ↓ receptores insulínicos
- ◆ Efecto anabólico



Efectos fisiológicos de la insulina

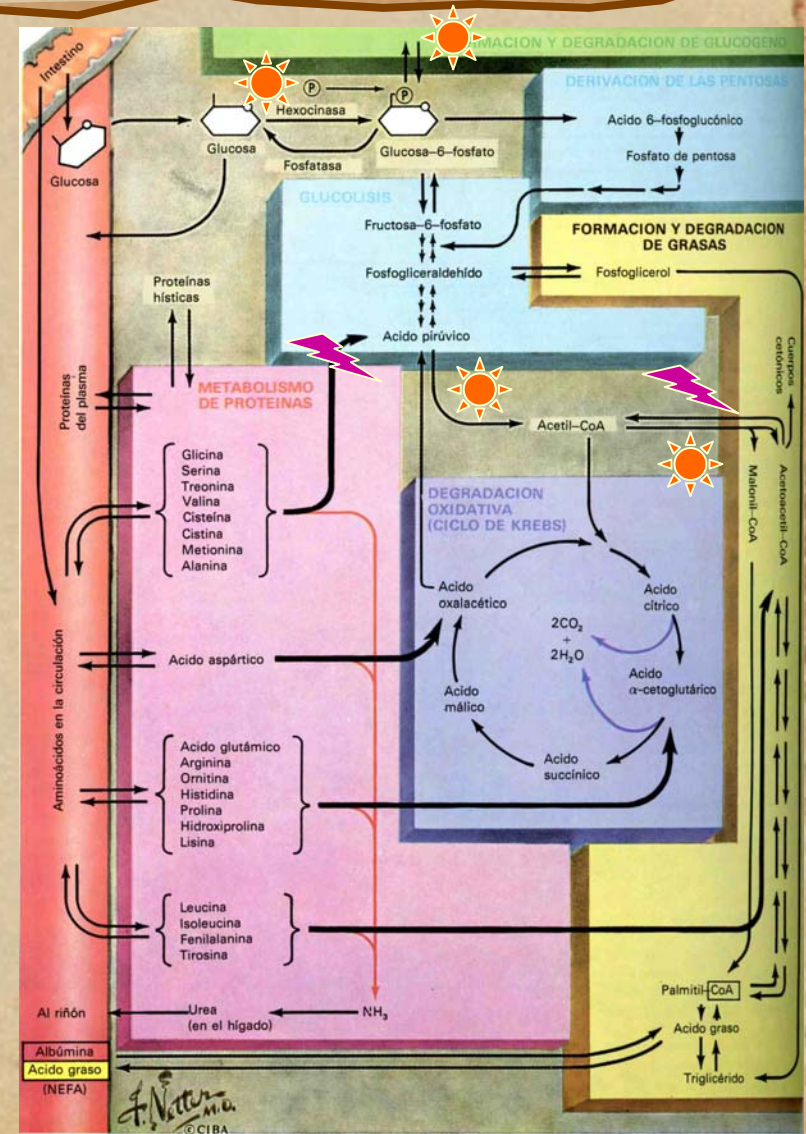
◆ Efectos anabólicos

◆ Hígado

- ◆ ↑ glucógeno sintetasa
- ◆ Inhibe la conversión de AG y AA en cetoácidos
- ◆ ↓ gluconeogénesis
- ◆ A la larga estimula (enzimas glucolíticas)
 - ◆ Piruvato cinasa, fosfofructo cinasa y glucocinasa
- ◆ Inhibe las enzimas gluconeogénicas
 - ◆ Piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, fructosa disfosfatasa y glucosa-6 fosfatasa
- ◆ Fundamentalmente opuesta a la que produce el AMPc

◆ Músculo

- ◆ GLUT 4
- ◆ ↑ Glucógeno



Estimula

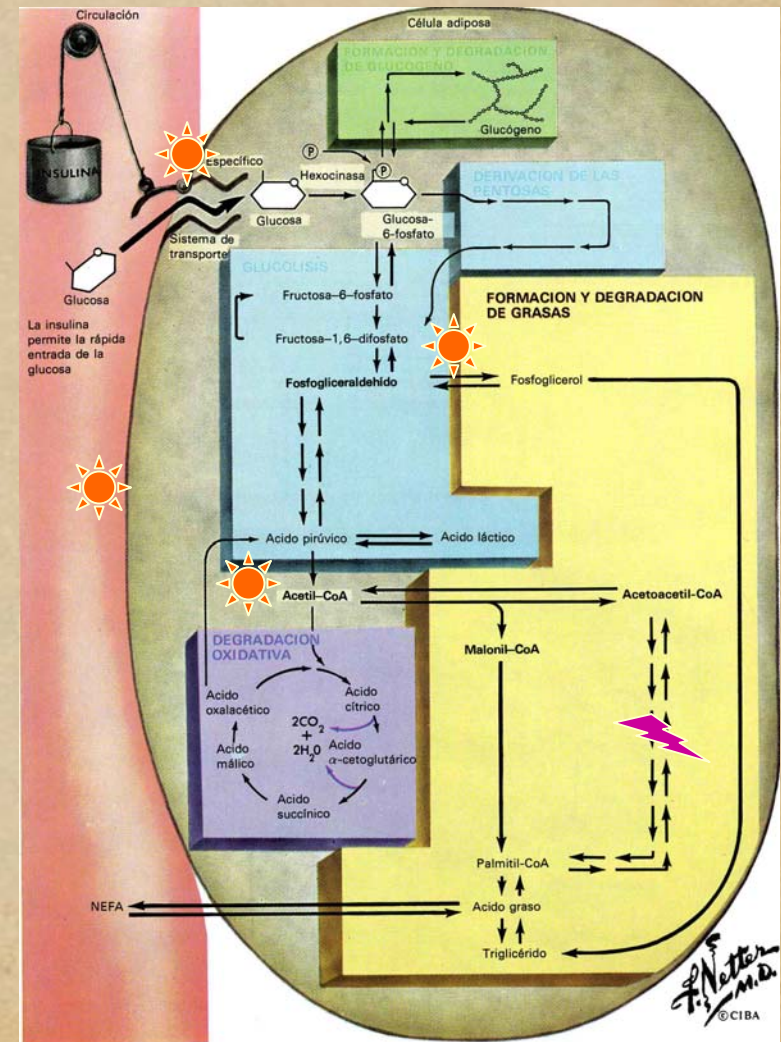


Inhibe

Efectos fisiológicos de la insulina

◆ Adipocito

- ◆ Favorece el depósito de grasa
 - ◆ ↓ lipólisis intracelular, inhibe lipasas intracelulares
 - ◆ Favorece la entrada de glucosa para formar glicerofosfatos y TG
 - ◆ Activa la lipoproteín lipasa plasmática
 - ◆ Favorece la conversión de piruvato a Acetil-CoA



Estimula



Inhibe



Otros efectos fisiológicos de la insulina

- ◆ Cerebro
 - ◆ Modula la homeostasis nutricional y metabólica del individuo
- ◆ Riñón
 - ◆ ↑ reabsorción de Na^+
- ◆ Favorece la entrada de K^+ en la célula



Objetivos del tratamiento

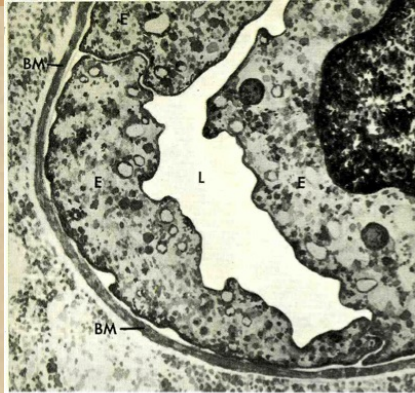
- ◆ Desaparición de los síntomas □ hiperglucemia
- ◆ Evitar las descompensaciones agudas
- ◆ Retrasar la aparición o progresión de las complicaciones
 - ◆ Microangiopáticas
 - ◆ Macroangiopáticas
- ◆ Mantener una buena calidad de vida



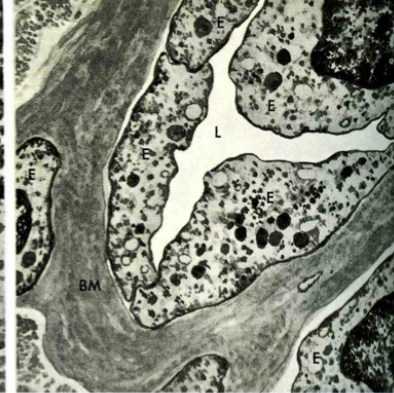
Disminuir la tasa de morbimortalidad



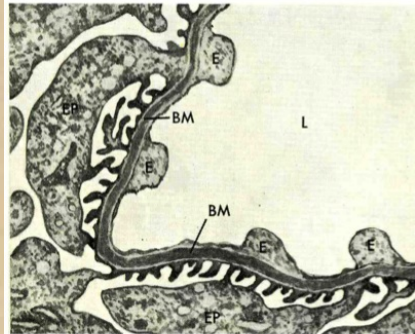
Microangiopatía



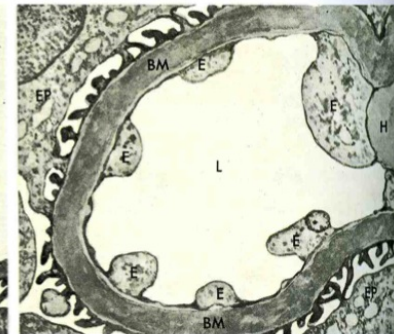
Capilar normal procedente de la papila dérmica (vista obtenida por microscopía electrónica). BM = membrana basal; E = célula endotelial; L = luz del capilar



Capilar dérmico en la diabetes: notable engrosamiento de la membrana basal por deposición de material homogéneo



Porción de un glomérulo renal normal: BM = membrana basal; E = endotelio; L = luz del capilar; EP = célula epitelial



Cambios característicos en la glomerulosclerosis diabética: notable engrosamiento de la membrana basal y deposición de hialina (H)



Vénula en la capa superficial de la retina del diabético; espesamiento excéntrico de la pared de la vénula por deposición de material PAS-positivo y estrechamiento de la luz

F. Netter
© CIBA



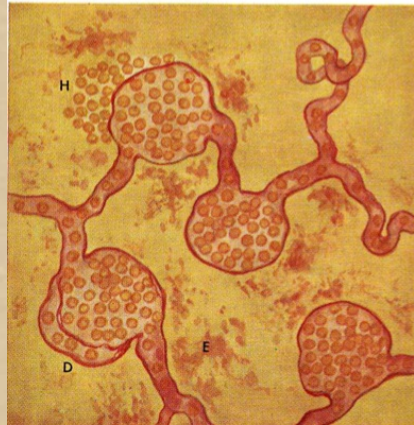
Retinopatía y cataratas diabéticas



Dilatación venosa, microaneurismas, hemorragias diminutas y manchas amarillentas en el fondo del ojo



Retinitis proliferante y hemorragia masiva



Microaneurismas de pared delgada y sinusoides capilares en una preparación plana de la retina (X 500). H = hemorragia; D = aneurisma disecado; E = exudado



Microaneurismas parcial y totalmente hialinizados (trombosados) (X 500)

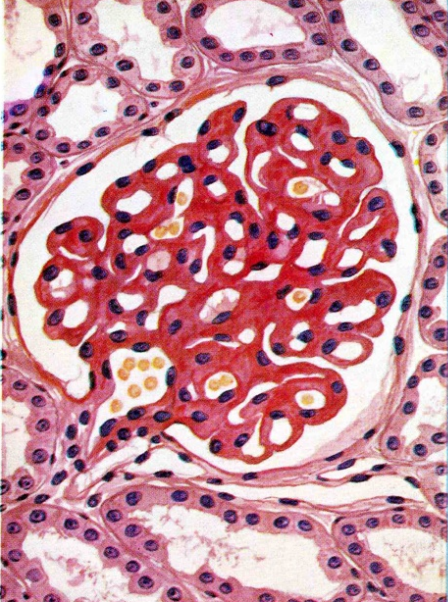
F. Netter M.D.
© CIBA





Nefropatía diabética

GLOMERULOSCLEROSIS DIFUSA




Edema

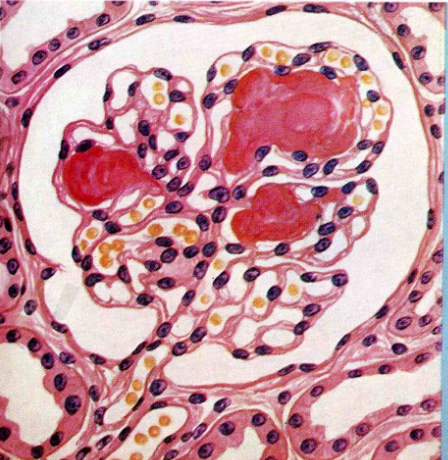
Albuminuria

Moldes cerosos


Puede causar síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal, con hipertensión o sin ella




GLOMERULOSCLEROSIS NODULAR



Raras veces causa signos o síntomas clínicos, a menos que se complique




CUADRO MIXTO: ARTERIOLOSCLEROSIS, PIELONEFRITIS Y GLOMERULOSCLEROSIS



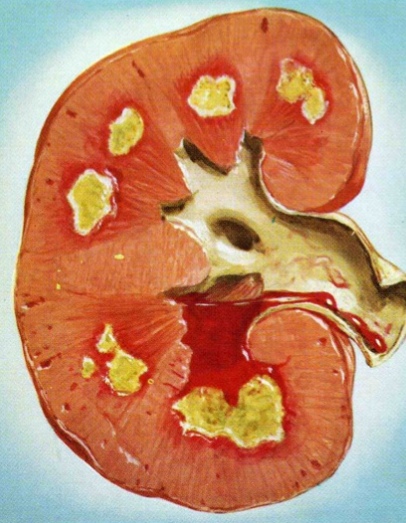
Células de pus y bacterias en la orina

Más señales de glomerulosclerosis difusa y eventual insuficiencia renal

Hipertensión frecuente, pero no siempre





PAPILITIS NECROSANTE



Hematuria

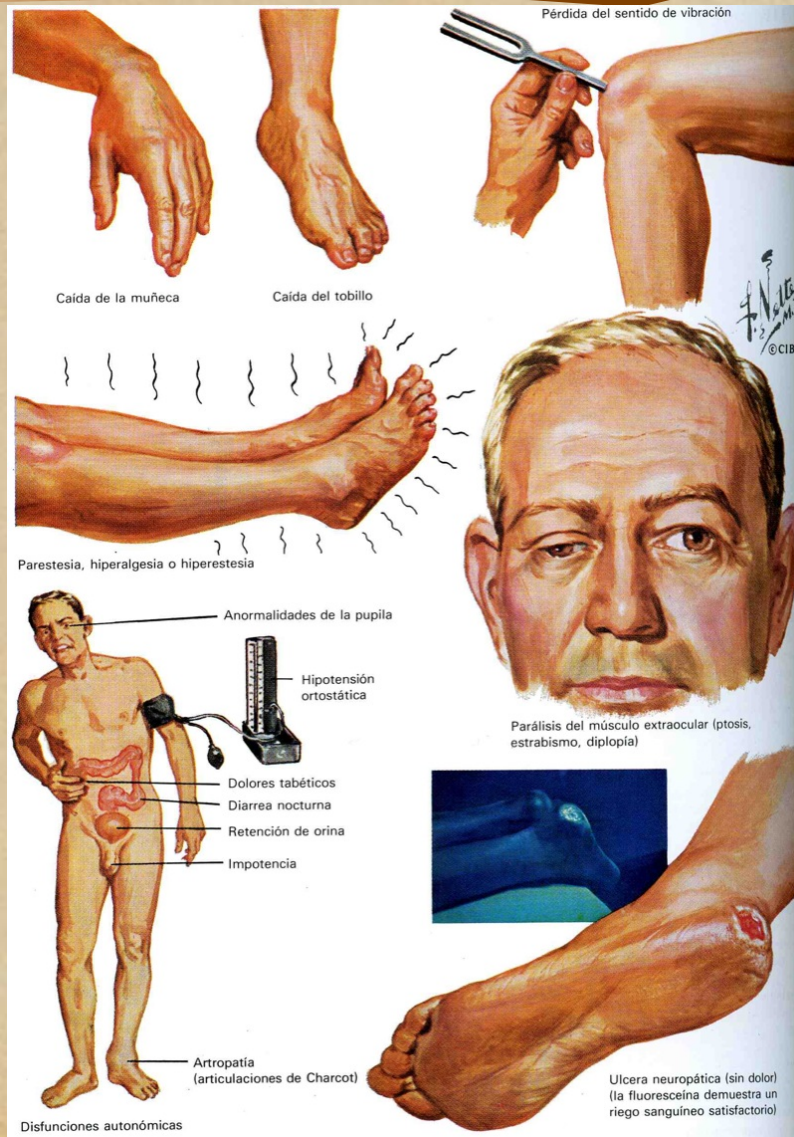
Cólico renal agudo

Cuando se desprenden las papilas



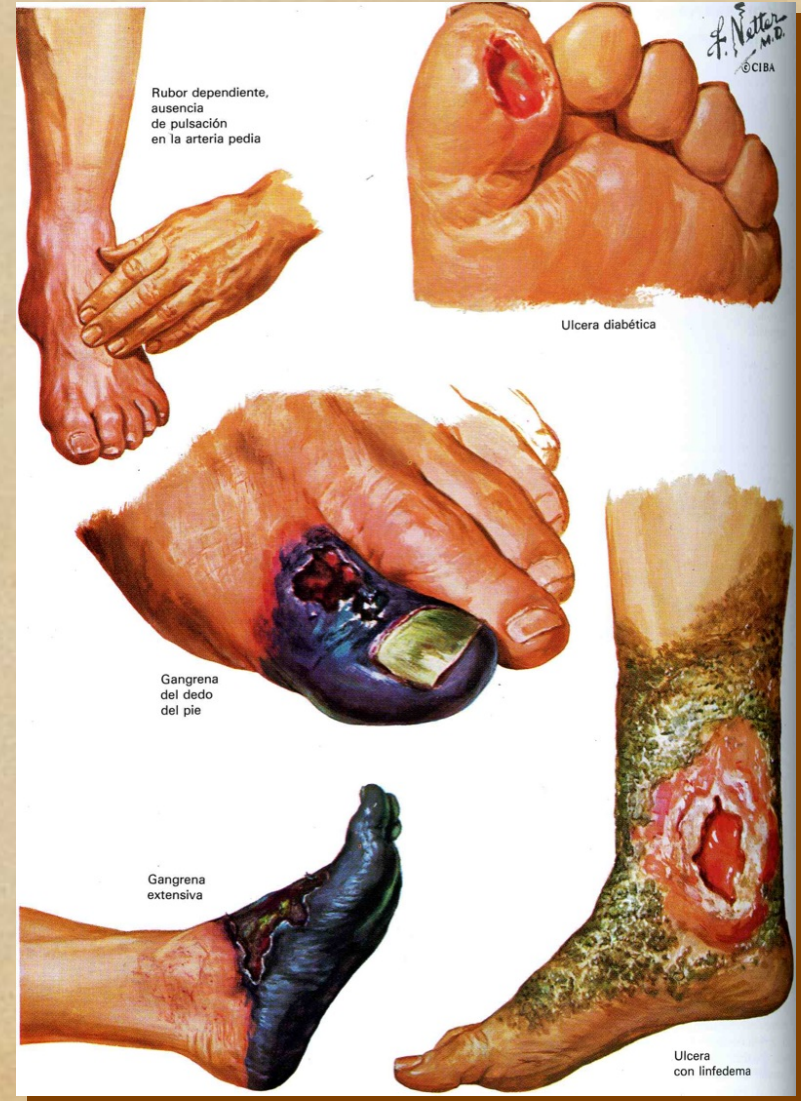
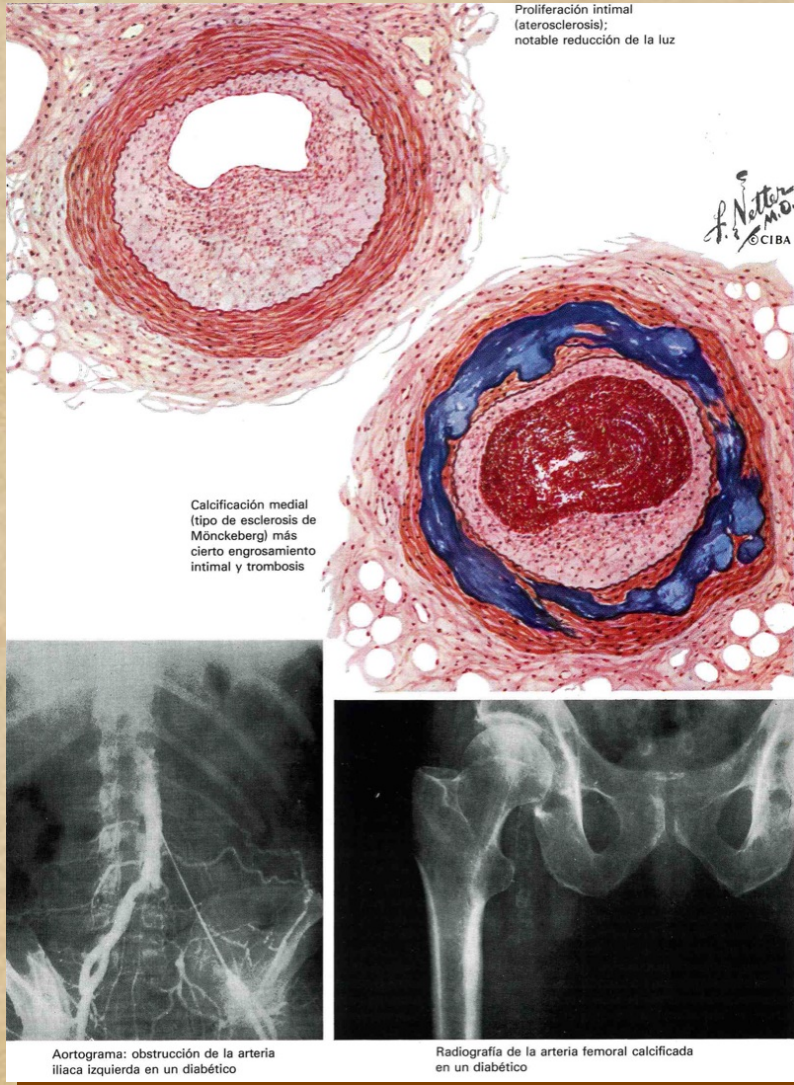


Neuropatía diabética





Macroangiopatía diabética





El hecho de tener complicaciones depende de muchas cosas...

	Retinopatía	Nefropatía	Claudicación intermitente	Cardiopatía isquémica	ACV	Neuropatía
Duración DM	+++	+++	+++	+	+	+++
Hiperglucemia	++	+	+++	+	+	++
Colesterol	+	+	+	+++	+	
Triglicéridos			+	++	+	
HTA	+++	+++	+	+	+++	
Tabaco	++	++	+++	+++	+++	++
Alcohol						+++

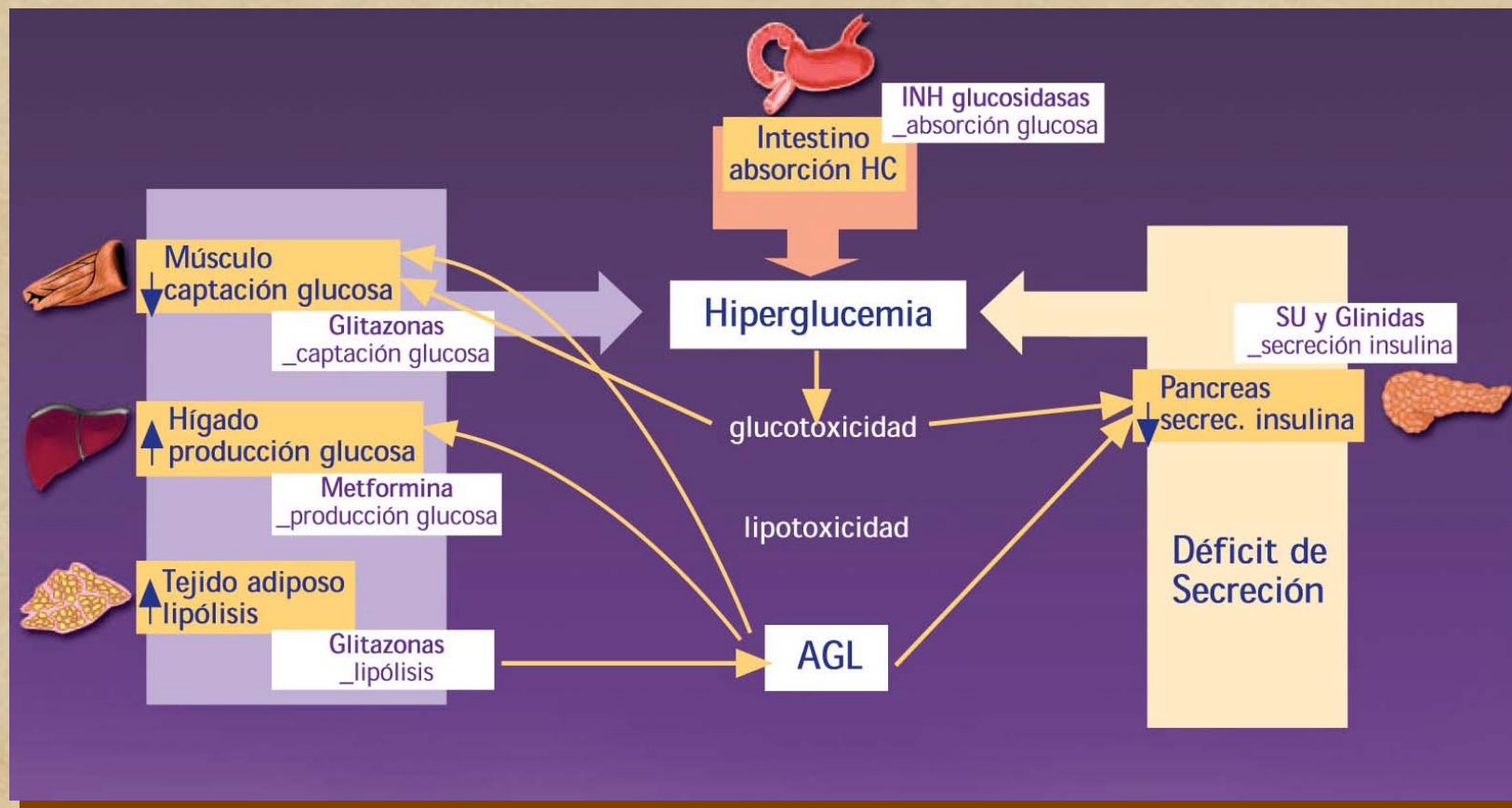
Hasta un 25% de los diabéticos pueden tener complicaciones independientemente del control metabólico !!!!!



Despistaje de la diabetes

- ◆ Factores de riesgo para DM tipo 2
 - ◆ Edad ≥ 45 años
 - ◆ Sobrepeso ≥ 25 kg/m²
 - ◆ Historia familiar de diabetes
 - ◆ Inactividad física (sedentarismo)
 - ◆ Intolerancia a la glucosa
 - ◆ HTA ($\geq 140/90$ adultos)
 - ◆ HDLc ≤ 35 mg/dL o TG ≥ 250 mg/dL
 - ◆ Síndrome ovario poliquístico
 - ◆ Enfermedad vascular

Bases para el tratamiento





Medidas prioritarias que tenemos que recomendar

- ◆ Dejar de fumar
- ◆ Practicar ejercicio físico
- ◆ Dieta saludable y peso ideal
- ◆ etc...



Elegir una dieta saludable

La dieta mediterránea constituye un patrón de alimentación saludable, considerado ideal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares

- ◆ Rica en productos frescos de origen vegetal (frutas, verduras, cereales, patatas, frutos secos, etc.).
- ◆ La coexistencia de sobrepeso u obesidad y no la diabetes en sí misma es lo que condiciona que la mayor parte de las veces la dieta sea hipocalórica.

Aumentar la actividad física

La práctica de ejercicio regular constituye una parte del plan terapéutico que no debe ser descuidada y permite reducciones adicionales de la HbA1c de hasta el 1% al cabo de un año

Hay que fomentar la actividad física en todos los grupos de edad

Objetivo: al menos media hora diaria de actividad física

- La actividad física moderada se asocia con beneficios para la salud
- Conseguir compatibilizar con rutina diaria
- En las personas sanas aconsejarla
- En los PPyEA estimular el realizar una actividad física a sus posibilidades



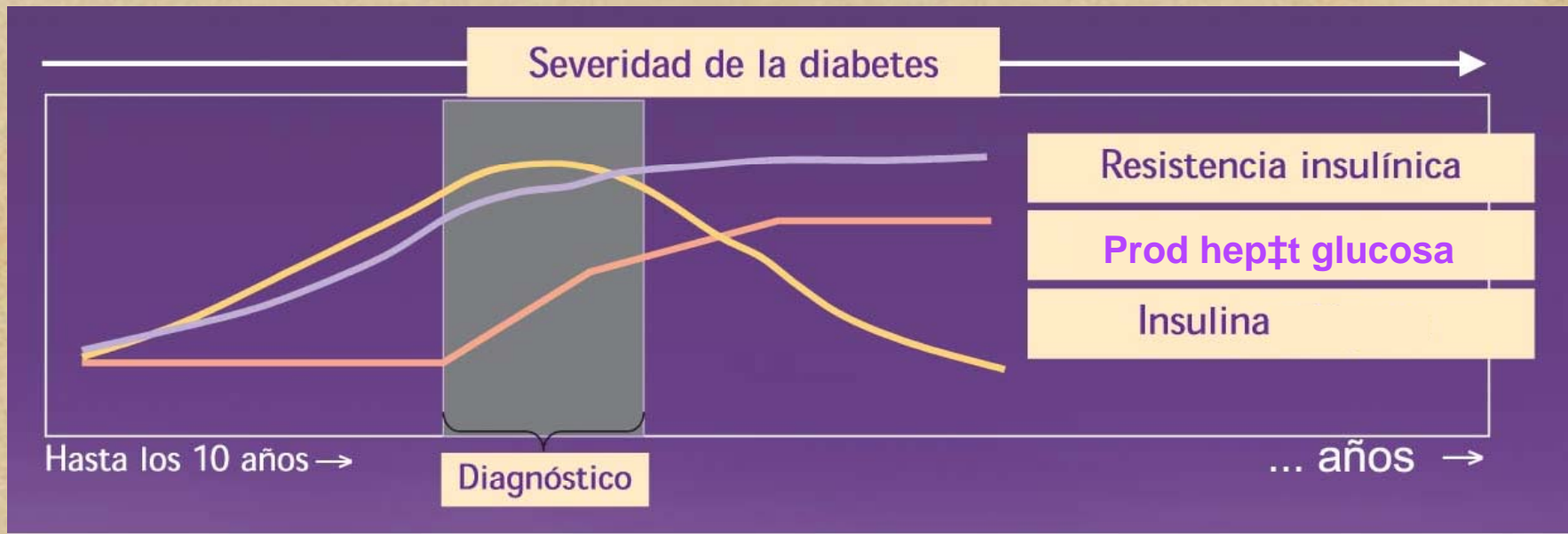


Crterios de control

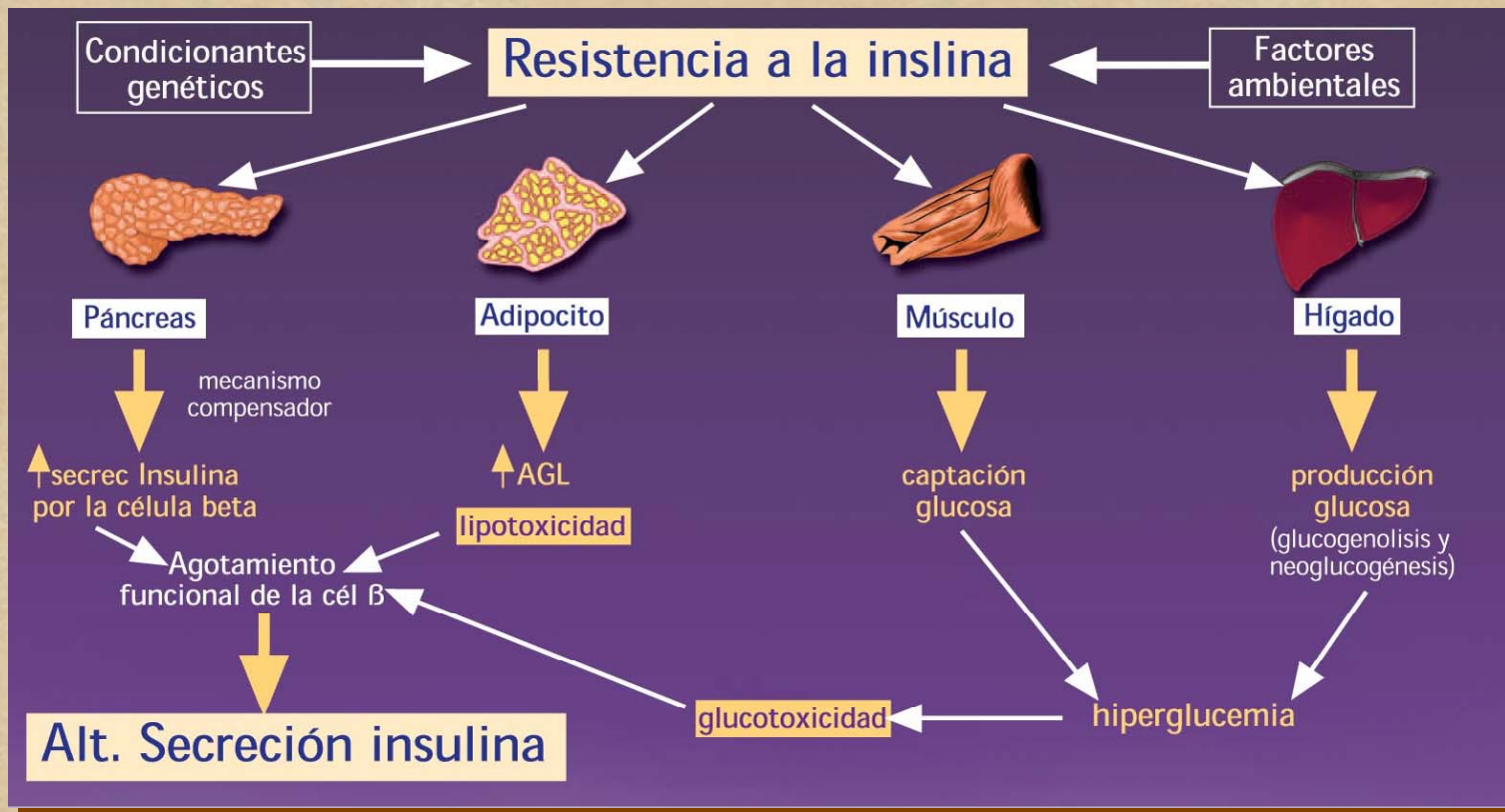
	Objetivo de control	Intensificar Intervenciones	Nuestro objetivo
HbA1c * (%)	< 7	> 8	
Glucemia basal y preprandial (mg/dl)	90-130	> 130	
Glucemia postprandial	< 180	> 180	
Glucemia al acostarse	100-140	> 160	
Colesterol Total	< 185	> 230	
LDL	< 100	> 130	
HDL	> 40	< 35	
Triglicéridos	< 150	> 200	
TA	\leq 130/ 80	> 140/ 90	
Consumo tabaco	NO	SI	



Progresión de la diabetes



Resistencia a la insulina



Resistencia

- ♦ GLUT 4 reducidos en los adipocitos de obesos y en los que tiene DM tipo 2 e intolerancia a la glucosa. GLUT 4 normales en los miocitos
- ♦ Debilitamiento de la acción de la insulina en el músculo por acción de factores circulantes o paracrinos
 - ♦ Ácidos grasos libres
 - ♦ Factor de necrosis tumoral α .

TABLE 3. CHANGES IN GLUT-4 MESSENGER RNA AND PROTEIN CONCENTRATIONS UNDER VARIOUS CONDITIONS IN HUMANS.*

CONDITION	GLUT-4	
	MUSCLE	ADIPOSE TISSUE
Type 1 diabetes	↔	ND
Pancreatic transplantation in subjects with type 1 diabetes	↓	ND
Type 2 diabetes	↔	↓
Insulin resistance in relatives of subjects with type 1 diabetes	↔	ND
Obesity	↔†	↓
Gestational diabetes	↔	↔ or ↓
Aging	↓	ND
Uremia	↔	ND
Polycystic ovary syndrome	ND	↓
Pseudoacromegaly	↔	ND
Exercise	↑	ND
Sulfonylurea therapy	↔	ND
Weight loss	↔	ND

*Data are adapted from Abel et al.²⁶ ND denotes not determined. Symbols are explained in the footnotes to Table 2.

†A decrease occurs in morbidly obese subjects.



Prevención

- ◆ Ejercicio físico
- ◆ Pérdida de peso y dieta equilibrada
 - ◆ Dieta mediterránea
 - ◆ Ingesta de frutas
- ◆ Tabaco
- ◆ Fármacos
 - ◆ Metformina
 - ◆ (Knowler, WC, Barrett-Connor, E, Fowler, SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393)
 - ◆ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group., Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The Lancet, 1998. 352(9131): p. 854-65
 - ◆ Glitazonas
 - ◆ Estudio TRIPOD. Diabetes, 2002. 51(9): p. 2796-803
 - ◆ IECA y ARA II ??
 - ◆ Inhibidores de la α -glucosidasa ?

Bases para el tratamiento

• Sulfonilureas

- ♦ A corto plazo
 - ♦ ↑ liberación de insulina (aumento a la sensibilización glucosa)
- ♦ A largo plazo
 - ♦ Depende de la capacidad de las células β

• Glinidas

- ♦ Repaglinida
- ♦ Su acción precisa de glucosa
- ♦ Actúan en un sitio diferente de las SU
 - ♦ < riesgo de hipoglucemia
 - ♦ > control de hiperglucemia posprandial

SULFONILUREAS

Tolbutamida
CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NC(C)C(C)C(C)C

Cloropropamida
ClC1=CC=C(C=C1)C(=O)NC(C)C(C)C(C)C

¿Menor producción de glucosa en el hígado?

Mayor captación de glucosa en el tejido adiposo y en el músculo

Mayor producción de insulina

Los restos de células β funcionales en los islotes pancreáticos quedan estimulados a producir insulina. Se favorece la proliferación de la célula β

Posibles acciones subsidiarias:

1. Potenciación de la acción de la insulina por liberación de sus enlaces
2. Inhibición de la producción de glucosa en el hígado

BIGUANIDA

Fenetilbiguanida
Nc1ccc(cc1)C(C)N(C)C(N)N

Posible modo de acción: inhibe el metabolismo oxidativo y provoca, por tanto, una mayor captación de azúcar en ciertos tejidos

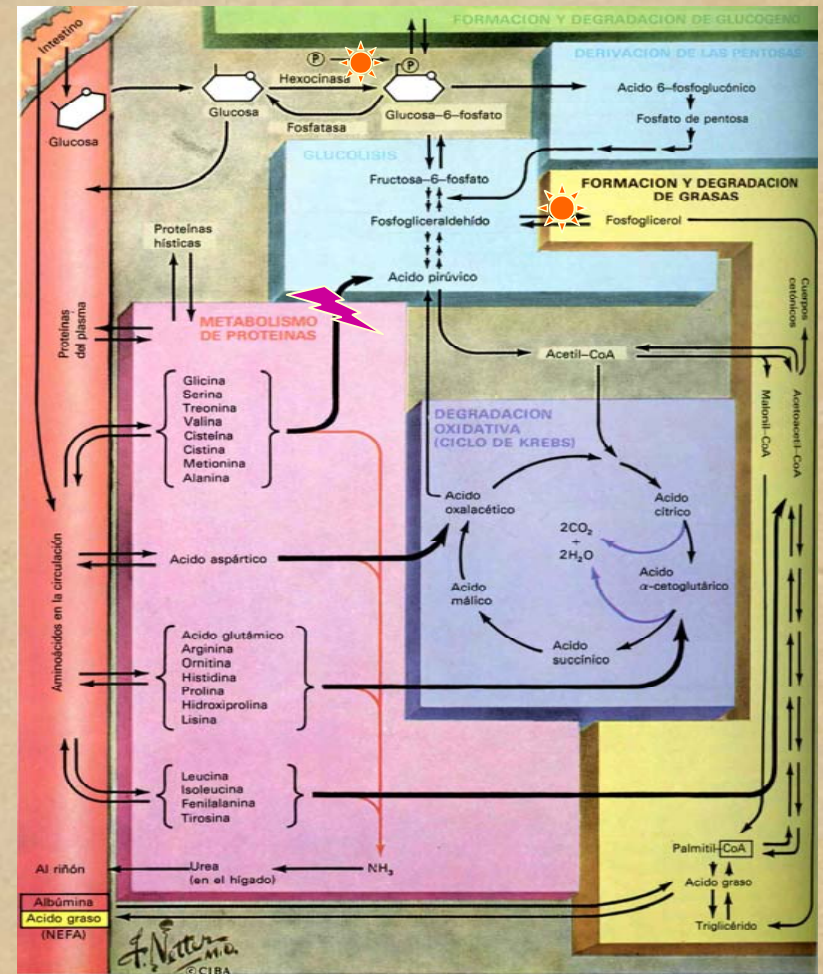
Util para estabilizar el nivel de azúcar en la sangre en diabéticos frágiles sometidos a terapéutica de insulina

Indicado solamente en diabéticos **obesos** con enfermedad leve, ya que, contrariamente a la insulina, no realiza la lipogénesis

Bases para el tratamiento

◆ Biguanidas

- ◆ Antihiper glucemiante
- ◆ No es activa en ausencia de insulina
- ◆ acción insulina
- ◆ penetración de glucosa en los tejidos
- ◆ gluconeogénesis
- ◆ Mejora el perfil dislipémico
- ◆ TG, LDL
- ◆ Mejora el estado fibrinolítico
- ◆ agregación plaquetaria



☀️ estimula

⚡ Inhibe



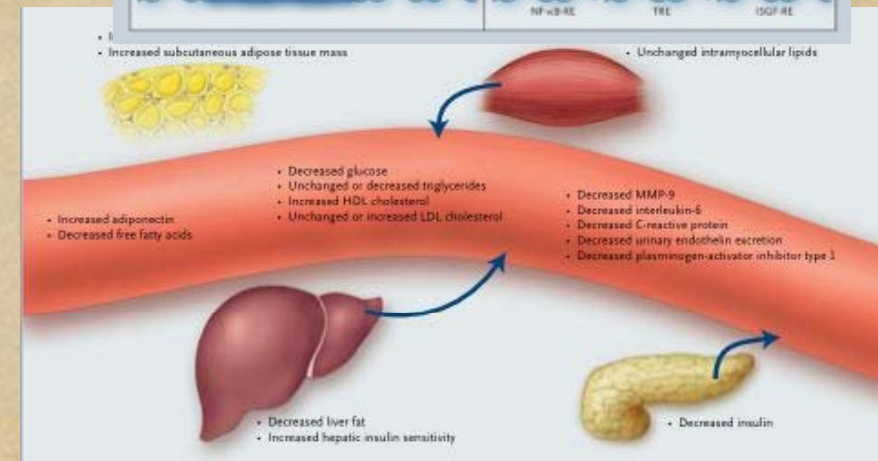
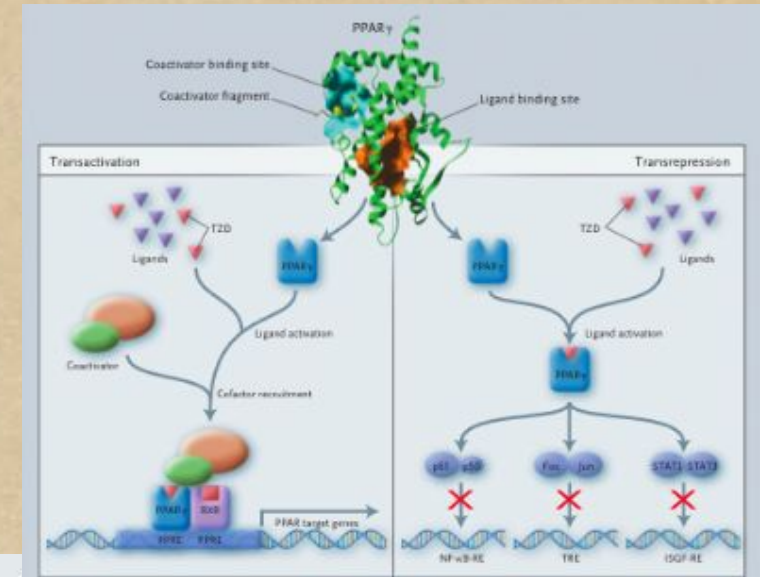
Criterios de exclusión de la metformina

- ◆ Insuficiencia renal $> 1,5$ mg/dL de Creat
- ◆ Insuficiencia respiratoria y cardiaca que produzca hipoxia grave hipoperfusión periférica
- ◆ Infección grave
- ◆ Toxicidad hepática por alcohol

Bases para el tratamiento

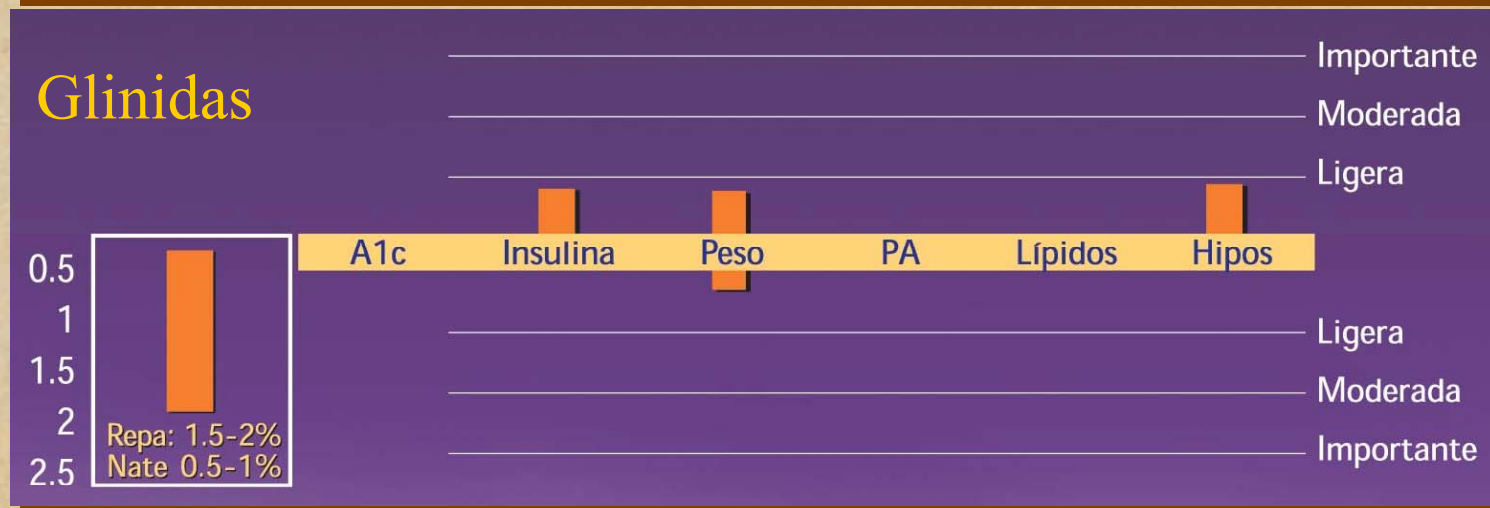
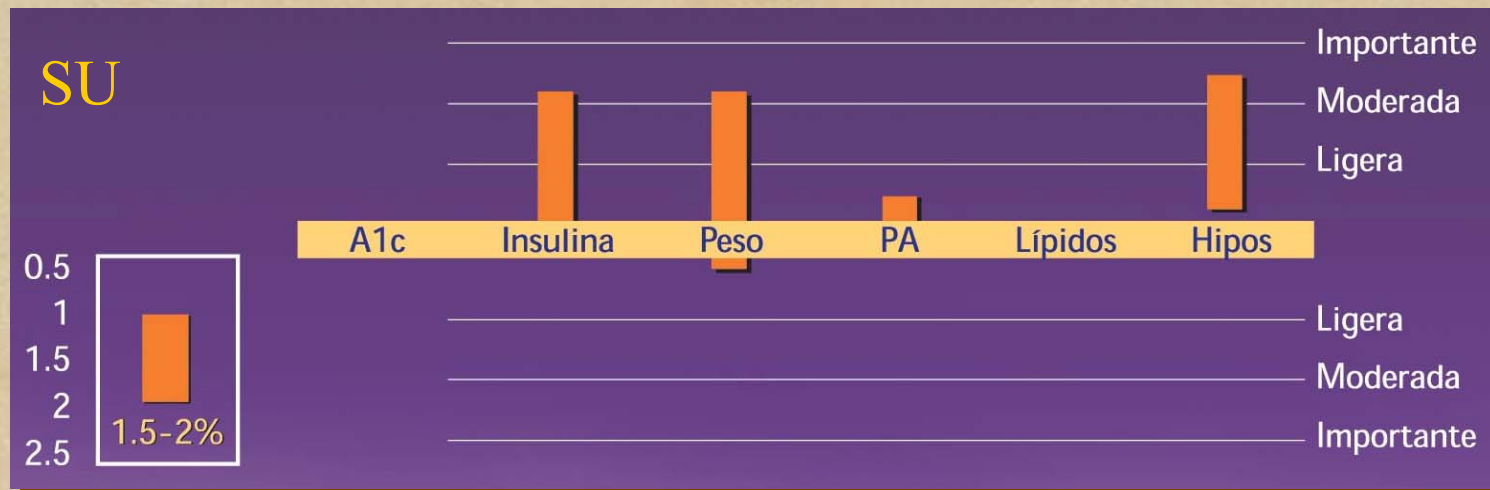
◆ Glitazonas

- ◆ ↑ acción insulina
- ◆ Fijación a un receptor nuclear (PPR γ)
 - ◆ ↑ transcripción genes de enzimas → insulina
 - ◆ Fundamental para la diferenciación de los adipocitos y la entrada y el almacenamiento de los AG
 - ◆ Transporte y metabolismo glucídico y lipídico
- ◆ ↑ penetración de glucosa en los tejidos
- ◆ ↑ la fijación de insulina (↑ receptores)
- ◆ Inhibidores α -glucosidasas
 - ◆ Retarda la absorción de los glúcidos complejos



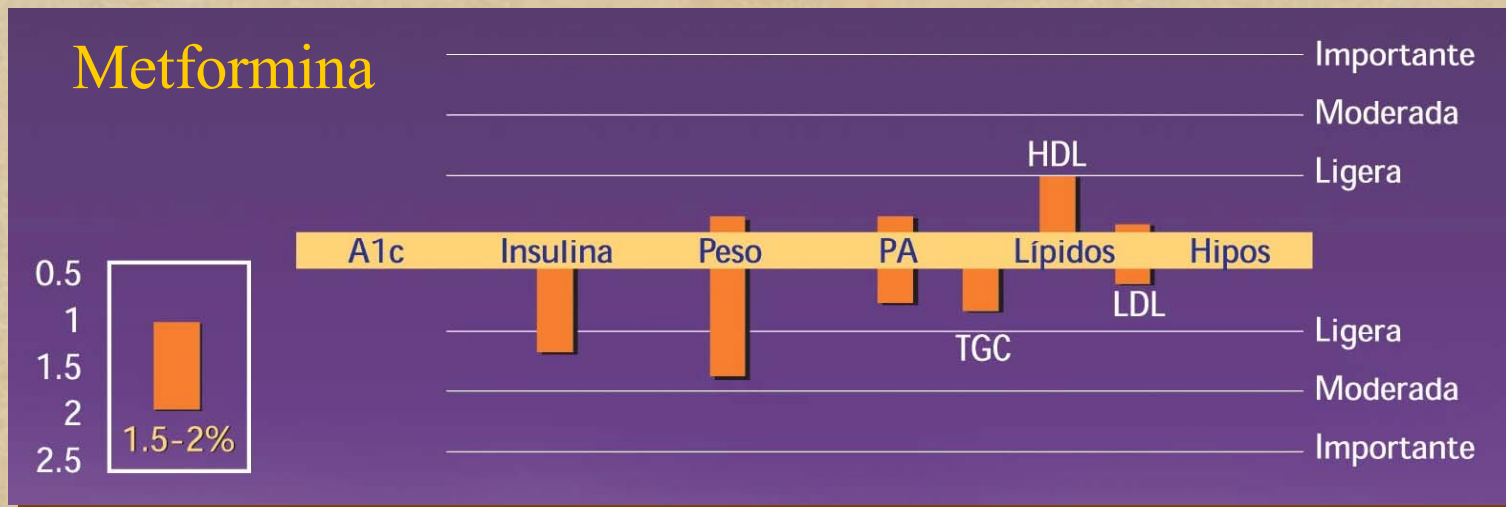


Bases para el tratamiento



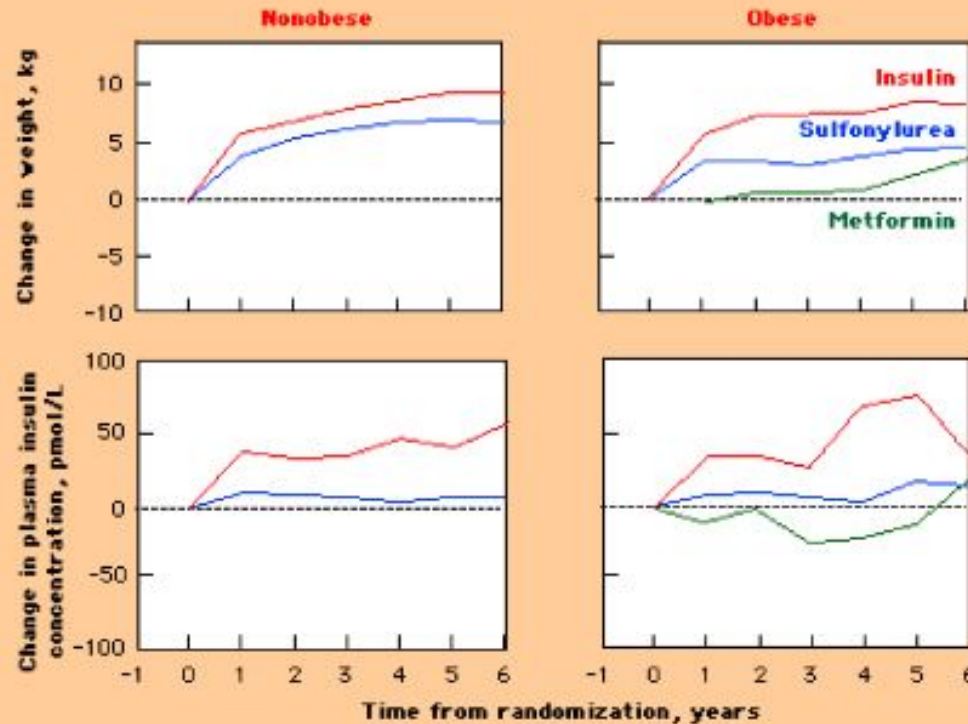


Bases para el tratamiento





Efectos metabólicos



Metabolic effects of drug therapy in type 2 diabetes Mean changes in body weight (top) and fasting plasma insulin concentrations (bottom) over six years in patients with type 2 diabetes mellitus in the primary diet failure group who were allocated to therapy with insulin (red), sulfonylurea (blue), or, only in obese subjects, metformin (green). Left panels show data from nonobese patients, right panels show data from obese patients. Metformin did not increase weight or raise plasma insulin. To convert plasma insulin values to $\mu\text{U}/\text{mL}$ divide by 6. (Data from United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, *Ann Intern Med* 1998; 128:165.)

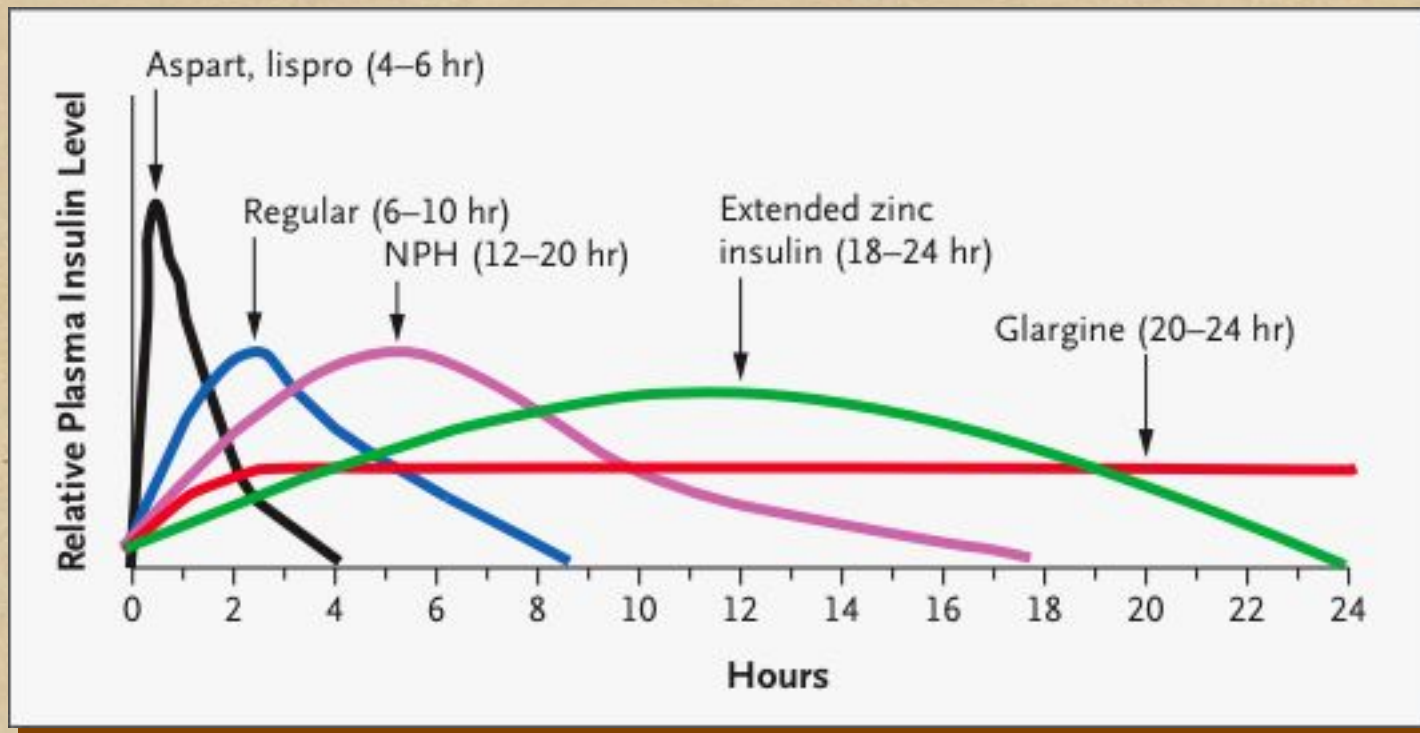


Quiénes precisan de insulinoterapia

- ◆ Pacientes con DM tipo 1
- ◆ Pacientes con insuficiencia pancreática grave
- ◆ Algunos de los pacientes con DM tipo 2
 - ◆ Sola o acompañada



Insulinoterapia





Insulinoterapia

Pharmacokinetics of Most Commonly Used Insulin Preparations

Insulin type	Onset of action	Time to peak effect	Duration of action
Lispro, aspart, glulisine	5 to 15 min	45 to 75 min	2 to 4 h
Regular	About 30 min	2 to 4 h	5 to 8 h
NPH or Lente	About 2 h	6 to 10 h	18 to 28 h
Ultralente	About 4 h	10 to 20 h	12 to 20 h
Insulin glargine	About 2 h	No peak	20 to >24 h
Insulin detemir	About 2 h	No peak	6 to 24 h

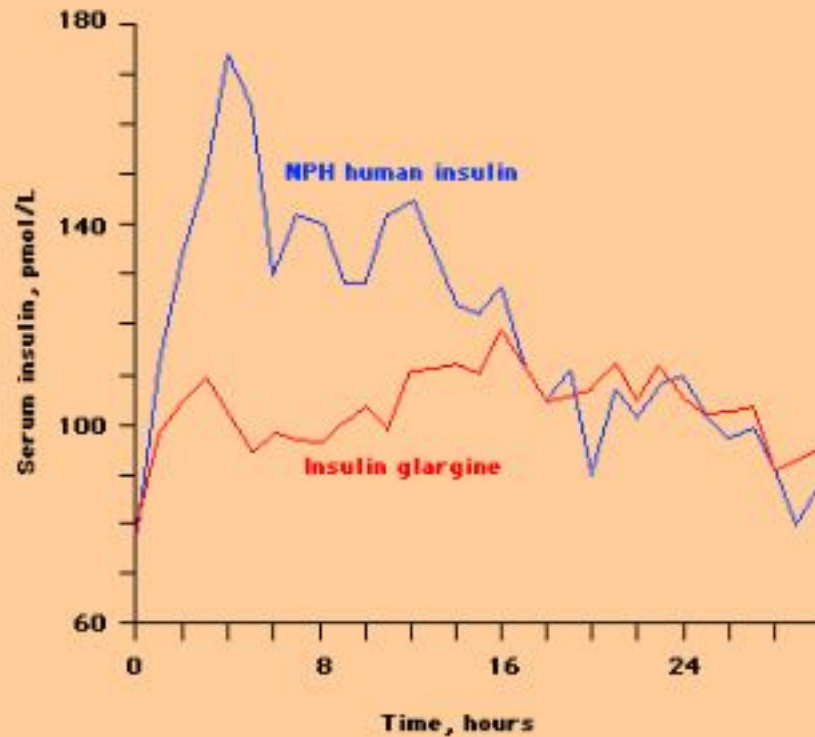
Insulina detemir 1 U □ 0,05 €

Insulina glargina 1 U □ 0,05 €

Insulina NPH 1U □ 0,02 €



Insulinoterapia



Time-action profiles for NPH and insulin glargine Serum insulin concentrations after subcutaneous injection of 0.4 U/Kg body weight of insulin glargine (shown in red) or NPH human insulin (shown in blue) on 2 different study days in 15 normal subjects. In contrast to NPH insulin, the time-action profile for insulin glargine has virtually no peak which may make it an ideal basal insulin for intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes. To convert serum insulin values to $\mu\text{U}/\text{mL}$, divide by 6. Data from Heinemann, L, et al. Diabetes Care 2000; 23:644.



Tratamiento combinado SU + Insulina

- Metaanálisis 16 estudios (351 pac.) seleccionados:
 - Randomizados, placebo-control.
 - Población homogénea, Misma sulfonilurea.
- Reducción significativa Glucemia: 45 vs 10 mg/dl
- Reducción significativa HbA1c: 1,1 % vs 0,25 %
- Disminución Dosis Insulina: -12 ui vs -1 ui
- Aumento peso similar: + 1,4 vs +0,8

Johnson JL. Archives of Internal Medicine 1996; 156: 259.



Beneficio de la adición de metformina

Criterios de inclusión: >50 u/día y HbA1c>8%

N: 43 (37% mujeres)
edad: 54 años
duración: 6 meses

	Descenso Hba1c	Incremento Dosis Insulina (UI)	Incremento Peso (kg)
Insulina + Placebo (n=22)	-1,6	22,8	3,2
Insulina + Met 2gr/d (n=21)	-2,5	-4,5	0,5

Avilés-Santa L. Ann Intern Med 1999. 131: 182-8.



¿Sulfonilureas o metformina?

Estudio FINFAT

Glibenclamida: 10,5 mg Metformina: 2.000 mg

N: 96 (41% mujeres)
edad: 58 años
duración: 12 meses

Grupo	HbA1c inicial	Reducción HbA1c	Aumento peso (Kg)	Dosis Insulina
Ins Noct+Gli 12 mg (n 22)	9,8	2	3,9	24
I Noct+MET 2 gr (n19)	9,8	2,6	0,9	36
I Noct+Gli+MET (n23)	9,9	2,2	3,6	20
2 dosis Insulina (n 24)	10,1	2,2	4,6	53

Yki-Jarvinen et al. Ann Intern Med 1999



Insulina y Glitazonas

N=319 DM2 en mal control con insulina

26 semanas	HbA1c	Insulina	Lípidos	Peso	Edemas
Rosiglitazona 4 mg	- 0,6 %	- 5,6 %	==	+4Kg	13,1%
Rosiglitazona 8 mg	-1,2 %	- 12 %	==	+5,3Kg	16,2%
Placebo				+0,8Kg	4,7%

Raskin et al. Diabetes Care 2001; 24: 1226-32



Beneficio de la adición de acarbosea

Criterios inclusión: DM2 Insulina y HbA1c 7-11%

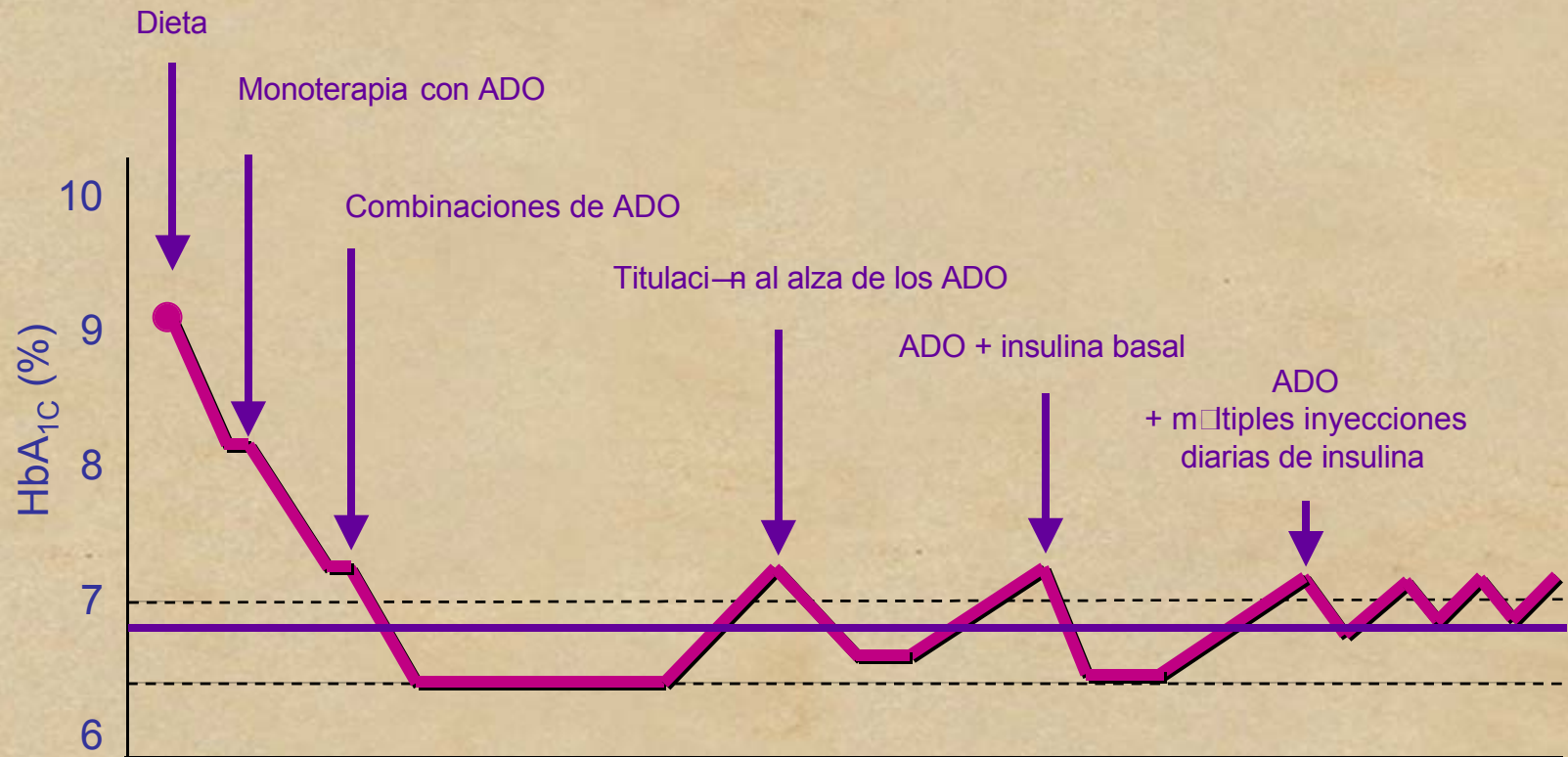
N: 145 (51% mujeres)
edad: 61 años
duración: 6 meses

	Descenso Hba1c	Cambio Dosis Insulina (%)	Efectos secundarios
Insulina + Placebo (n=73)	+0,11	8% aumento 12% dismin.	26%
Insulina + Acarbosa (n=72)	-0,58	7% aumento 12% dismin.	71%

Kelley DE. Diabetes Care 1998; 21:2056-61



Enfoque actual



Duración de la diabetes



Consideraciones especiales

- ◆ **Paciente pluripatológico**

- ◆ Dos o más enfermedades crónicas con repercusión orgánica

<ul style="list-style-type: none">◆ Categoría a◆ Cardiopatía isquémica◆ Categoría b◆ Enfermedad crónica articular con limitación funcional◆ Insuf renal crónica◆ Categoría c◆ EPOC con limitación funcional	<ul style="list-style-type: none">◆ Categoría d◆ Enfermedad inflamatoria crónica intestinal◆ Hepatopatía crónica◆ Categoría e◆ Enfermedad neurológica◆ Categoría f◆ Arteriopatía periférica◆ Diabetes mellitus con repercusión visceral
--	---

- ◆ **Edad avanzada**

- ◆ La disfunción endotelial observada en la diabetes mellitus es similar a la asociada al envejecimiento, efecto aditivo en el desarrollo de complicaciones vasculares



Conclusiones

- ◆ Para la correcta evaluación de un PPyEA con DM debe realizarse una valoración integral (clínica, funcional, afectiva y sociosanitaria)
- ◆ Los objetivos diagnósticos y terapéuticos deberán ser individualizados para cada paciente, dependiendo de la expectativa de vida corregida por función, conocimiento de la historia natural de la DM, comorbilidad y factores de riesgo cardiovascular asociados



Conclusiones

- ◆ Debe realizarse cribado de DM, mediante la medición de GPA
- ◆ Tanto el diagnóstico como el tratamiento del paciente con DM debe centrarse en el riesgo cardiovascular global.
 - ◆ Las tablas de riesgo cardiovascular son de dudosa aplicación en los PPyEA



Conclusiones

- ◆ Para prevenir las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la DM es más efectivo tratar otros factores de riesgo cardiovascular que el control glucémico estricto
- ◆ Se precisan estudios randomizados en PPyEA para evaluar la efectividad de las maniobras diagnósticas y terapéuticas en la DM



Conclusiones: tratamiento

- ◆ Si el control es inadecuado en monoterapia
 - ◆ Añadir un segundo fármaco oral de acción sinérgica
- ◆ El tratamiento combinado de dos antidiabéticos orales mejora el control
- ◆ Si el control es inadecuado con dos fármacos
 - ◆ Añadir un tercer fármaco oral de acción sinérgica
 - ◆ Preferible añadir insulina



Conclusiones: tratamiento

- ◆ La efectividad demostrada del tratamiento combinado de insulina más metformina
 - ◆ Menor aumento de peso
 - ◆ Menor necesidades de insulina
 - ◆ Menor coste
- ◆ La insulina glargina ha demostrado la misma efectividad y menos efectos adversos que la insulina NPH, acercándose al perfil ideal de una insulina.

