

The Endocrine Glands

- Pancreas:
- Located slightly behind the stomach
- Insulin: reduces blood glucose
 - Facilitates glucose transport into the cells
 - Promotes glycogenesis
 - Inhibits gluconeogenesis
- Glucagon: increases blood glucose

The Pancreas

- This gland has both endocrine and exocrine functions ... we'll only cover (exocrine is for digestion)
- The endocrine portion of the gland contains three types of cells, each making a different hormone, arranged into groups called Islets of Langerhans
 - *alpha cells*: secrete glucagon
 - *beta cells*: secrete insulin
 - *delta cells*: secrete SS (somatostatin)
- Note that these pancreatic hormones are involved in blood glucose regulation, and problems with them can lead to diabetes.

Blood Glucose Regulation by the Pancreas

Glucagon

It works on the liver to cause the production of glucose via:

- glycogenolysis
- gluconeogenesis

It is regulated by blood glucose levels directly:

- secreted when blood glucose drops (before next meal)

Prevent **hypoglycemia**

Insulin:

It works on the liver to remove glucose from the blood via:

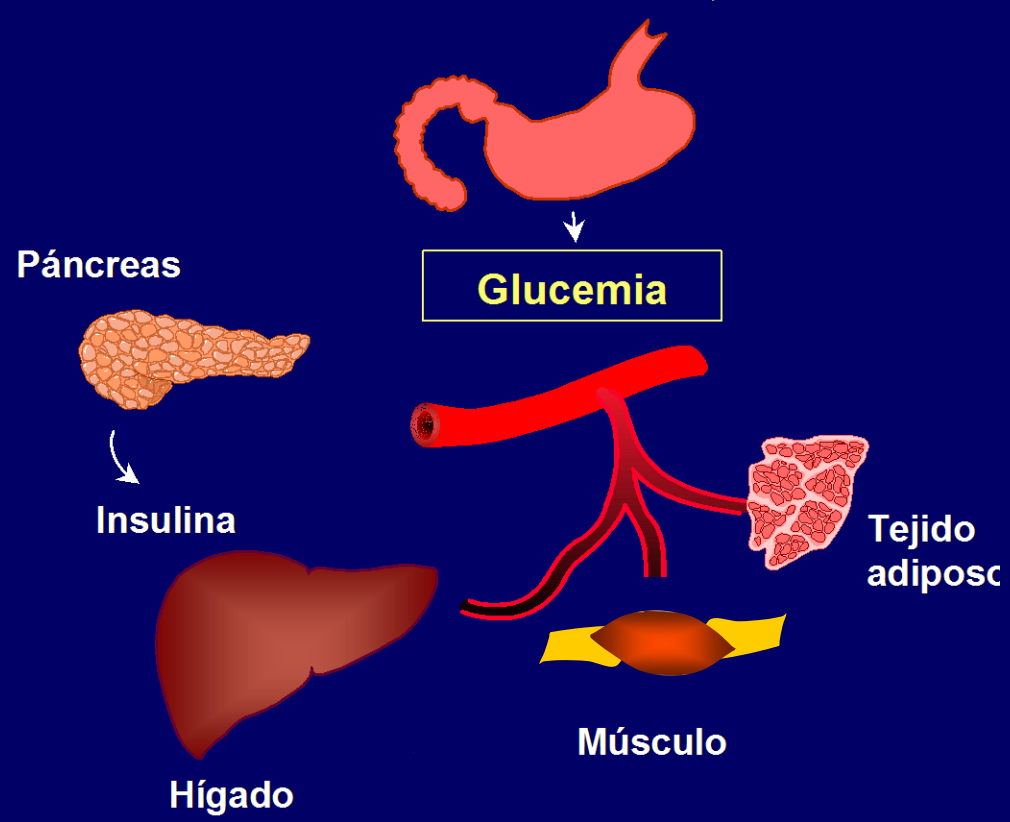
- making glycogen
- preventing gluconeogenesis
- increasing glucose transport in cells

It is also regulated by blood glucose levels directly

Prevent **hyperglycemia**

Ingestión de los alimentos

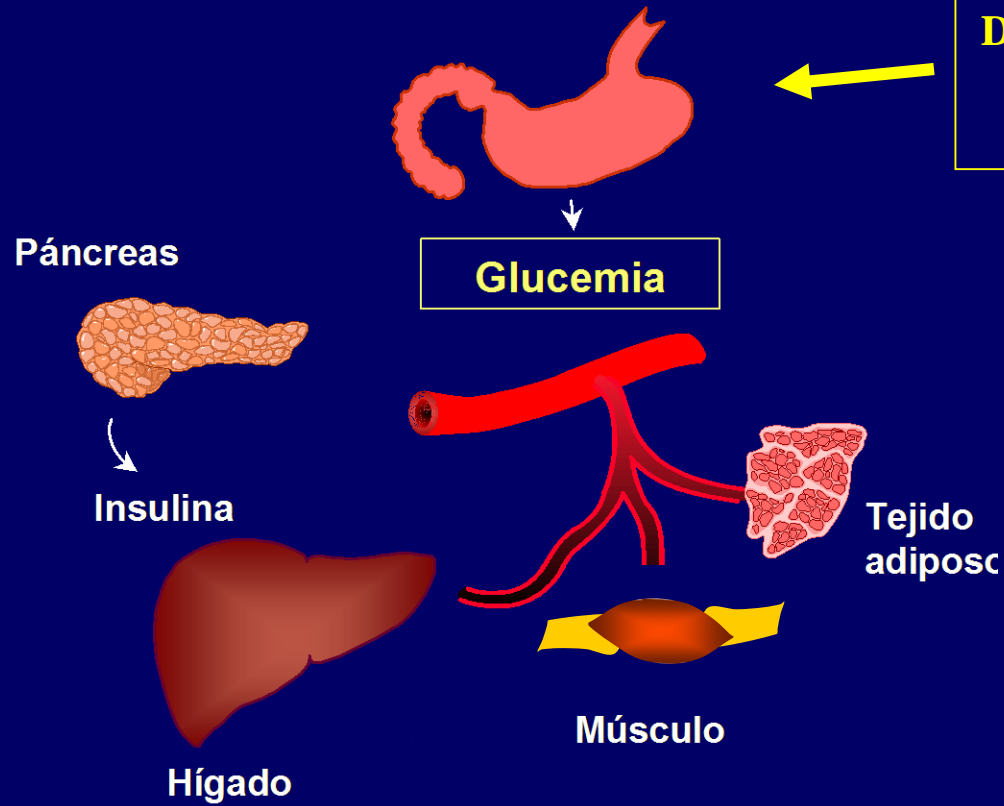
Ingesta de alimentos
(carbohidratos, grasas,
proteínas)



Digestión de los alimentos

**Ingesta de alimentos
(carbohidratos, grasas,
proteínas)**

**Digestión intestinal
de los carbohi-
dratos à glucosa**



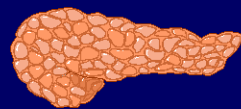
Absorción de la glucosa

**Ingesta de alimentos
(carbohidratos, grasas,
proteínas)**

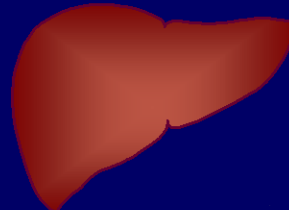
**Digestión intestinal
de los carbohi-
dratos à glucosa**

**Absorción de la glucosa
à hiperglucemia**

Páncreas

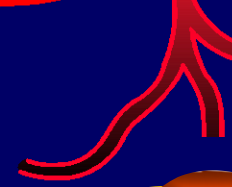


Insulina

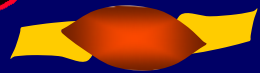


Hígado

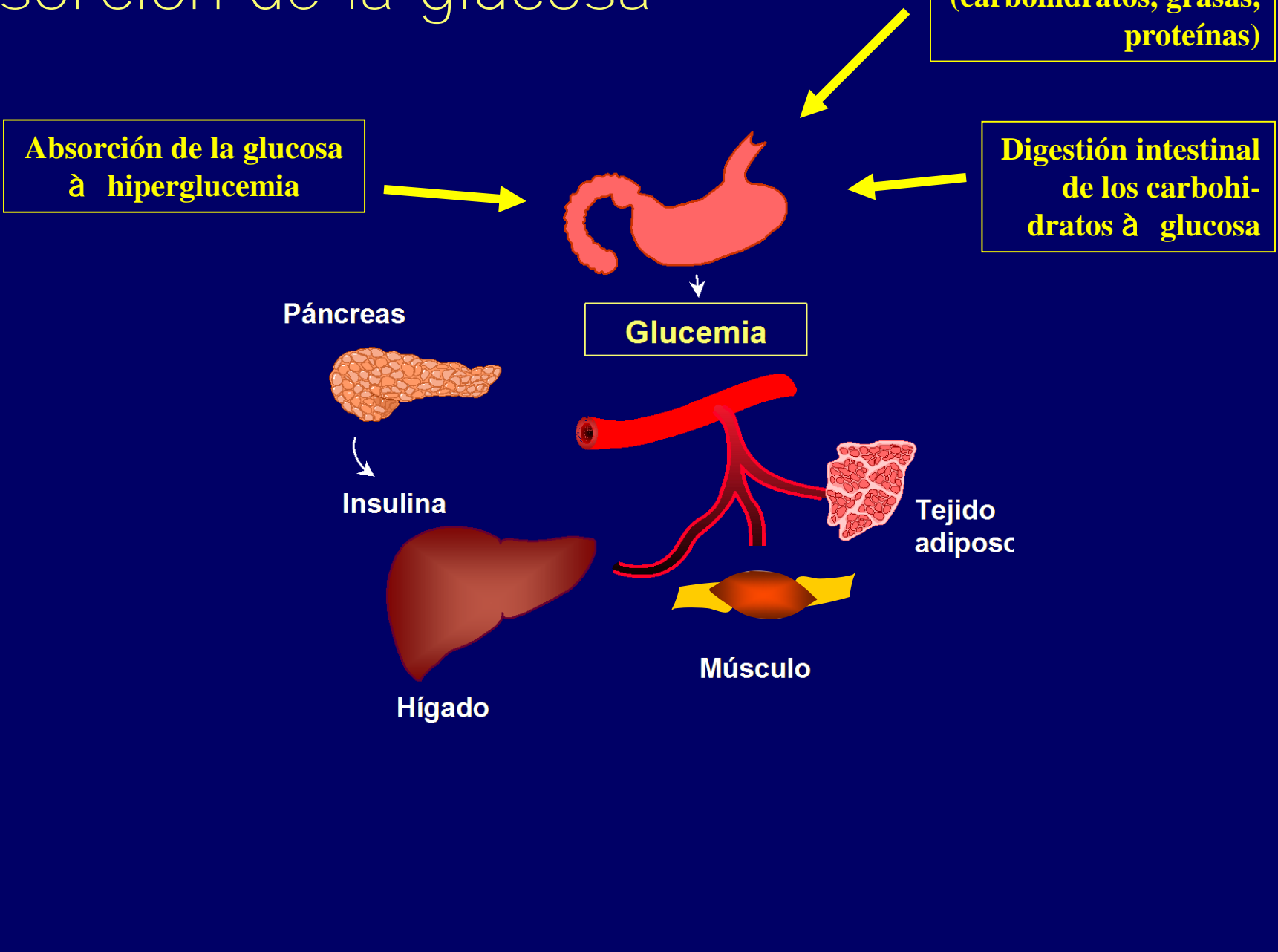
Glucemia



Músculo



**Tejido
adiposc**

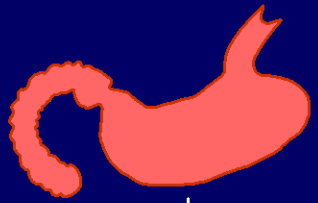


Estímulo de la secreción de insulina

**Ingesta de alimentos
(carbohidratos, grasas,
proteínas)**

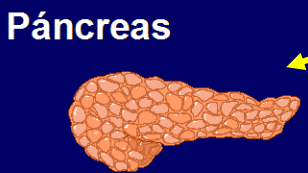
**Absorción de la glucosa
à hiperglucemia**

**Digestión intestinal
de los carbohi-
dratos à glucosa**

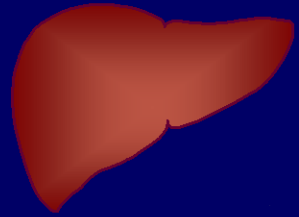


Glucemia

€ secreción de insulina



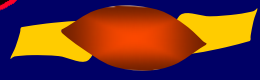
Insulina



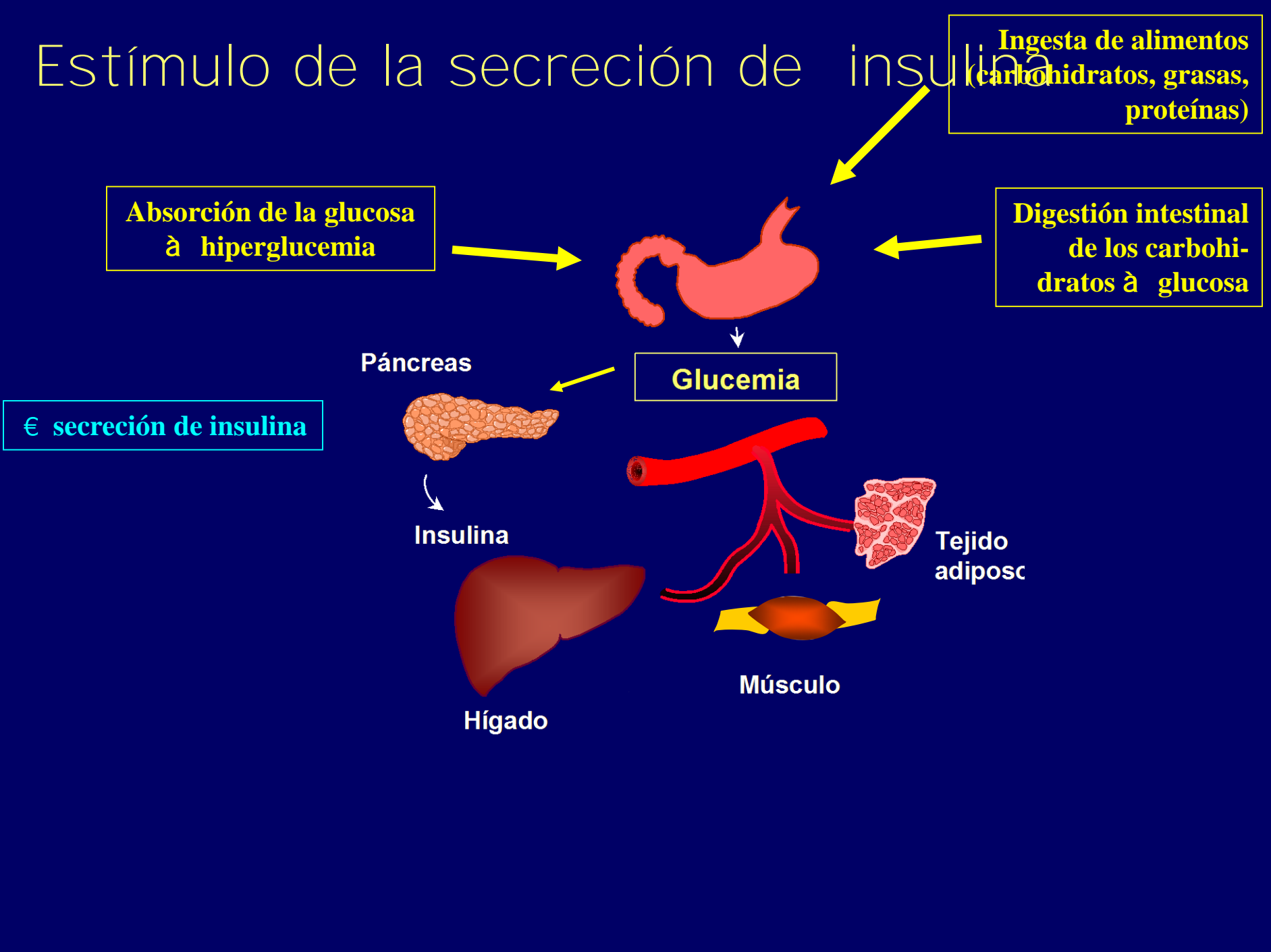
Hígado



**Tejido
adiposc**



Músculo

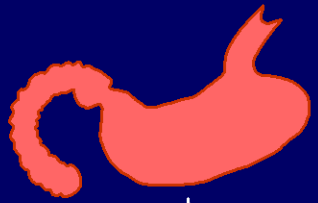


Acciones de la insulina

**Ingesta de alimentos
(carbohidratos, grasas,
proteínas)**

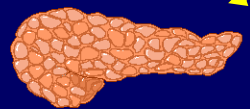
**Digestión intestinal
de los carbohi-
dratos à glucosa**

**Absorción de la glucosa
à hiperglucemia**



Glucemia

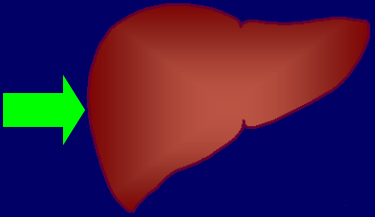
Páncreas



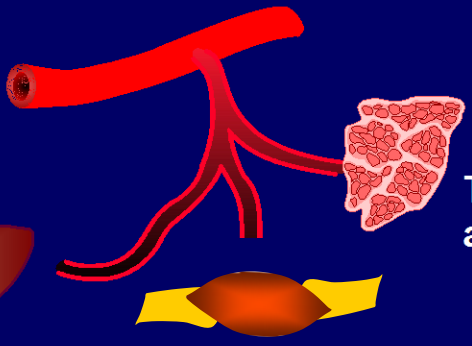
Insulina

€ secreción de insulina

**€ DEPOSITO DE GLUCOSA
COMO GLUCOGENO
f LIBERACION DE GLUCOSA
Y LIPIDOS A LA SANGRE**



Hígado



**Tejido
adiposc**

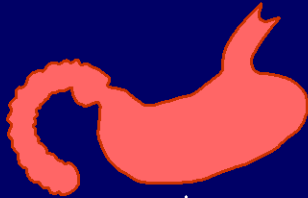
Músculo

Acciones de la insulina

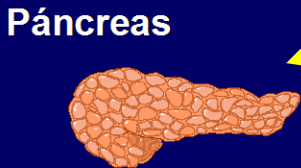
**Ingesta de alimentos
(carbohidratos, grasas,
proteínas)**

**Digestión intestinal
de los carbohi-
dratos à glucosa**

**Absorción de la glucosa
à hiperglucemia**



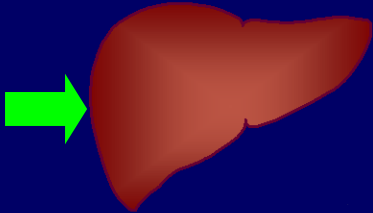
Glucemia



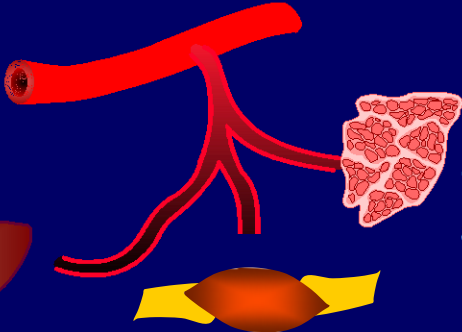
€ secreción de insulina

Insulina

**€ DEPOSITO DE GLUCOSA
COMO GLUCOGENO
f LIBERACION DE GLUCOSA
Y LIPIDOS A LA SANGRE**



Hígado



**Tejido
adiposc**

Músculo

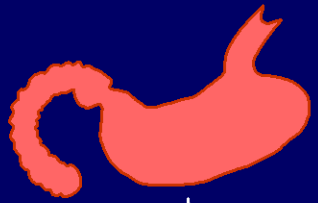
**€ CAPTACION DE
GLUCOSA
€ METABOLISMO DE
LA GLUCOSA**

Acciones de la insulina

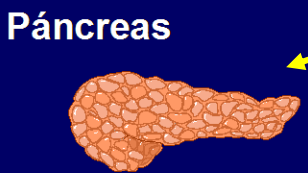
**Ingesta de alimentos
(carbohidratos, grasas,
proteínas)**

**Digestión intestinal
de los carbohi-
dratos à glucosa**

**Absorción de la glucosa
à hiperglucemia**

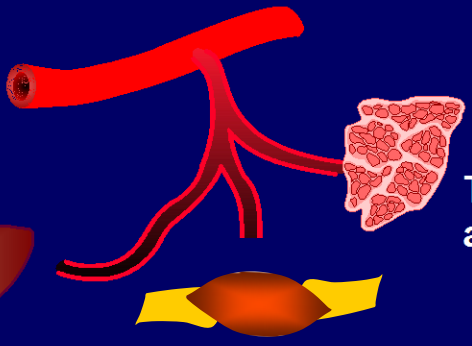


Glucemia



€ secreción de insulina

Insulina



**Tejido
adiposc**

**€ DEPOSITO DE GLUCOSA
COMO GLUCOGENO
f LIBERACION DE GLUCOSA
Y LIPIDOS A LA SANGRE**

Hígado

Músculo

**€ CAPTACION DE
GLUCOSA
€ METABOLISMO DE
LA GLUCOSA**

**€ CAPTACION DE
GLUCOSA Y
LIPIDOS
€ METABOLISMO
DE LA GLUCOSA
f LIBERACION DE
Y LIPIDOS A LA
SANGRE**

Clasificación de las distintas formas de diabetes mellitus (ADA, 1997)

✘ Diabetes tipo 1

autoinmunidad, insulinitis,
tendencia a la cetoacidosis

Diabetes tipo 2

insulinorresistencia, déficit
en la secreción de insulina
(relativo o absoluto)

Diabetes
secundaria

asociada a endocrinopatías,
destrucción pancreática, al
teraciones cromosómicas, etc.

Diabetes
gestacional

Hiper glucemia detectada
durante un embarazo

Clasificación de las distintas formas de diabetes mellitus (ADA, 1997)

- ✘ Diabetes tipo 1 autoinmunidad, insulinitis, tendencia a la cetoacidosis
- ✘ Diabetes tipo 2 insulinoresistencia, déficit en la secreción de insulina (relativo o absoluto)
- Diabetes secundaria asociada a endocrinopatías, destrucción pancreática, alteraciones cromosómicas, etc.
- Diabetes gestacional Hiperglucemia detectada durante un embarazo

Clasificación de las distintas formas de diabetes mellitus (ADA, 1997)

- ✘ Diabetes tipo 1 autoinmunidad, insulinitis, tendencia a la cetoacidosis
- ✘ Diabetes tipo 2 insulinoresistencia, déficit en la secreción de insulina (relativo o absoluto)
- ✘ Diabetes secundaria asociada a endocrinopatías, destrucción pancreática, alteraciones cromosómicas, etc.
- Diabetes gestacional Hiperglucemia detectada durante un embarazo

Clasificación de las distintas formas de diabetes mellitus (ADA, 1997)

- ✘ Diabetes tipo 1 autoinmunidad, insulitis, tendencia a la cetoacidosis
- ✘ Diabetes tipo 2 insulinoresistencia, déficit en la secreción de insulina (relativo o absoluto)
- ✘ Diabetes secundaria asociada a endocrinopatías, destrucción pancreática, alteraciones cromosómicas, etc.
- ✘ Diabetes gestacional Hiperglucemia detectada durante un embarazo

Clasificación de las distintas formas de diabetes mellitus (ADA, 1997)

- ✘ Diabetes tipo 1 autoinmunidad, insulitis, tendencia a la cetoacidosis
- ✘ Diabetes tipo 2 insulinoresistencia, déficit en la secreción de insulina (relativo o absoluto)
- ✘ Diabetes secundaria asociada a endocrinopatías, destrucción pancreática, alteraciones cromosómicas, etc.
- ✘ Diabetes gestacional Hiperglucemia detectada durante un embarazo

La diabetes tipo 2 es precedida generalmente por un estado de hiperglucemia postprandial, denominado tolerancia alterada a la glucosa o IGT

**Normo-
glucemia**

**Tolerancia
alterada a la
glucosa**

**Diabetes
mellitus**

GA <110 mg/dl

<110 mg/dl

‡126 mg/dl ó

GPP* <140 mg/dl

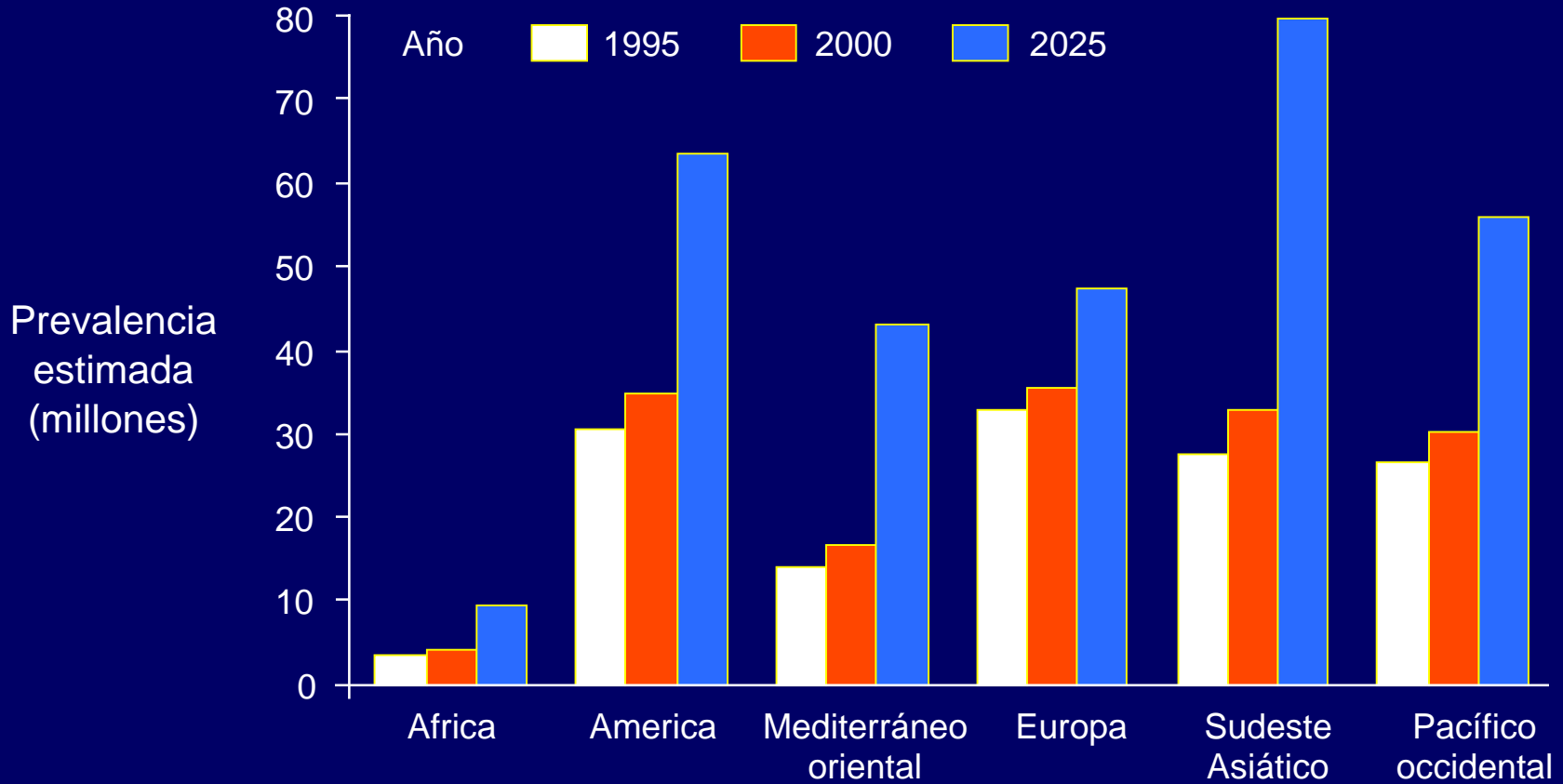
140- 199 mg/dl

‡ 200 mg/dl

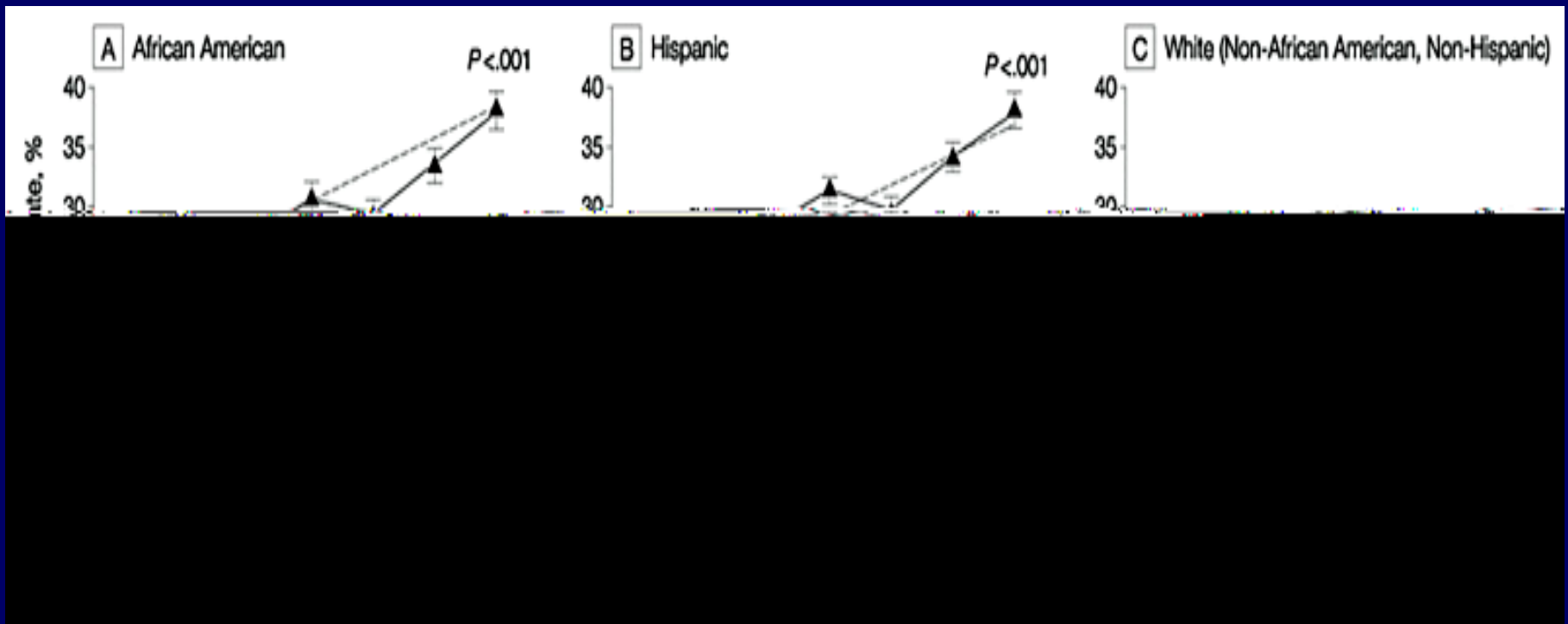
*glucemia postprandial (120 min tras 75 g de glucosa por vía oral)

Tasas de Diabetes Mellitus en el Mundo

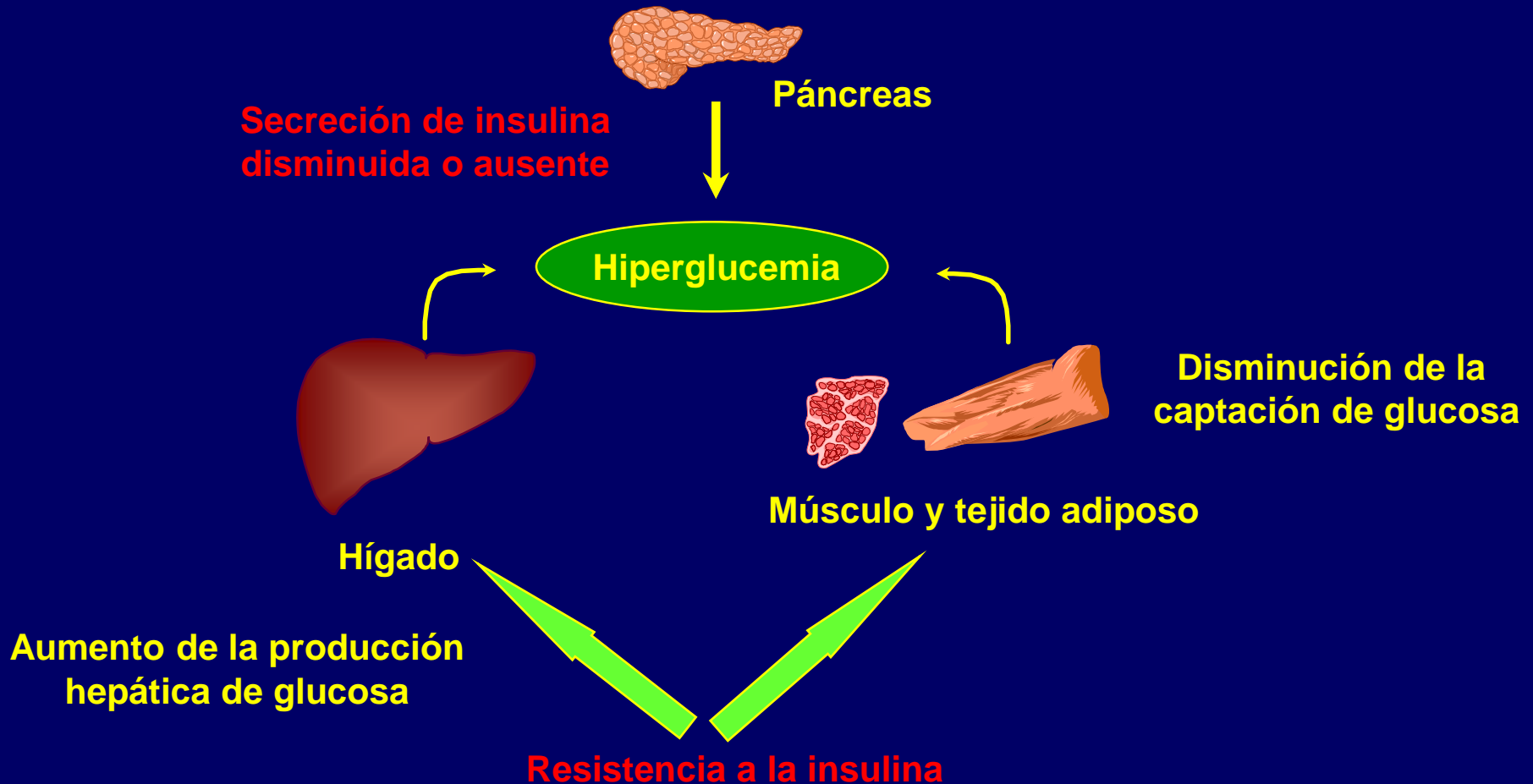
Una Epidemia que Crece



Evolución de la prevalencia de obesidad en habitantes de los EUA (1980-98)



Alteraciones metabólicas que contribuyen a la hiperglucemia en los pacientes con diabetes



Diagnóstico de la diabetes mellitus (ADA, 1997)

- ✘ Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl
(demostrada en dos oportunidades separadas por una semana)
- ✘ Glucemia postcarga ≥ 200 mg/dl
(120 min tras 75 g de glucosa por vía oral, en dos oportunidades)
- ✘ Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl + síntomas
(al azar= en cualquier momento del día, sin importar ingesta previa)

DCCT

Reducción del riesgo microvascular gracias al control glucémico estricto

**Complicación
microvascular**

**Reducción del
riesgo**

Retinopatía

63%

Nefropatía

54%

Neuropatía

60%

Tratamiento de la diabetes

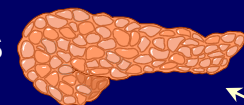
- Educación
- Plan alimentario
- Actividad física
- Automonitoreo
- Tratamiento farmacológico
(*sulfonilureas, metformina, acarbose, glitazonas o TZDs, insulinas rápidas y lentas*)

Principal sitio de acción de los distintos antidiabéticos orales

Hidratos de carbono

Las sulfonilureas y las meglitinidas estimulan al páncreas aumentando la liberación de insulina (*Eugluçon®*, *Amaryl®*, *Diamicron®*, *Starlix®*)

Páncreas



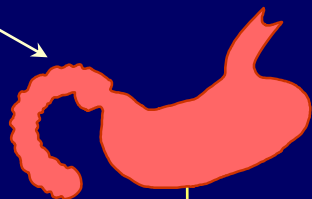
Insulina

La metformina (*DBI®*, *Glucoophage®*) disminuye la producción hepática de glucosa, y aumenta la captación muscular de glucosa



Hígado

Tubo digestivo

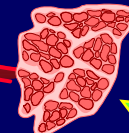


Glucemia

Los inhibidores de la U-glucosidasa retrasan la digestión y la absorción de los carbohidratos en el tubo digestivo (*Glucobay®*)



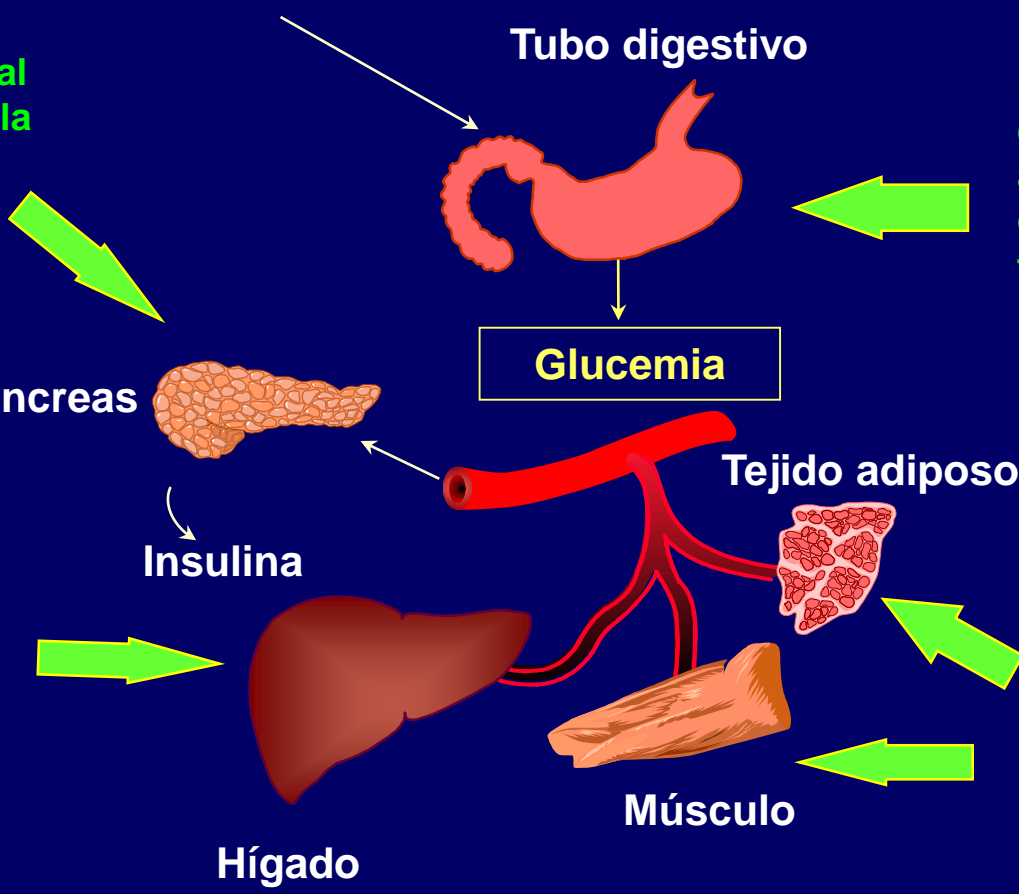
Tejido adiposo



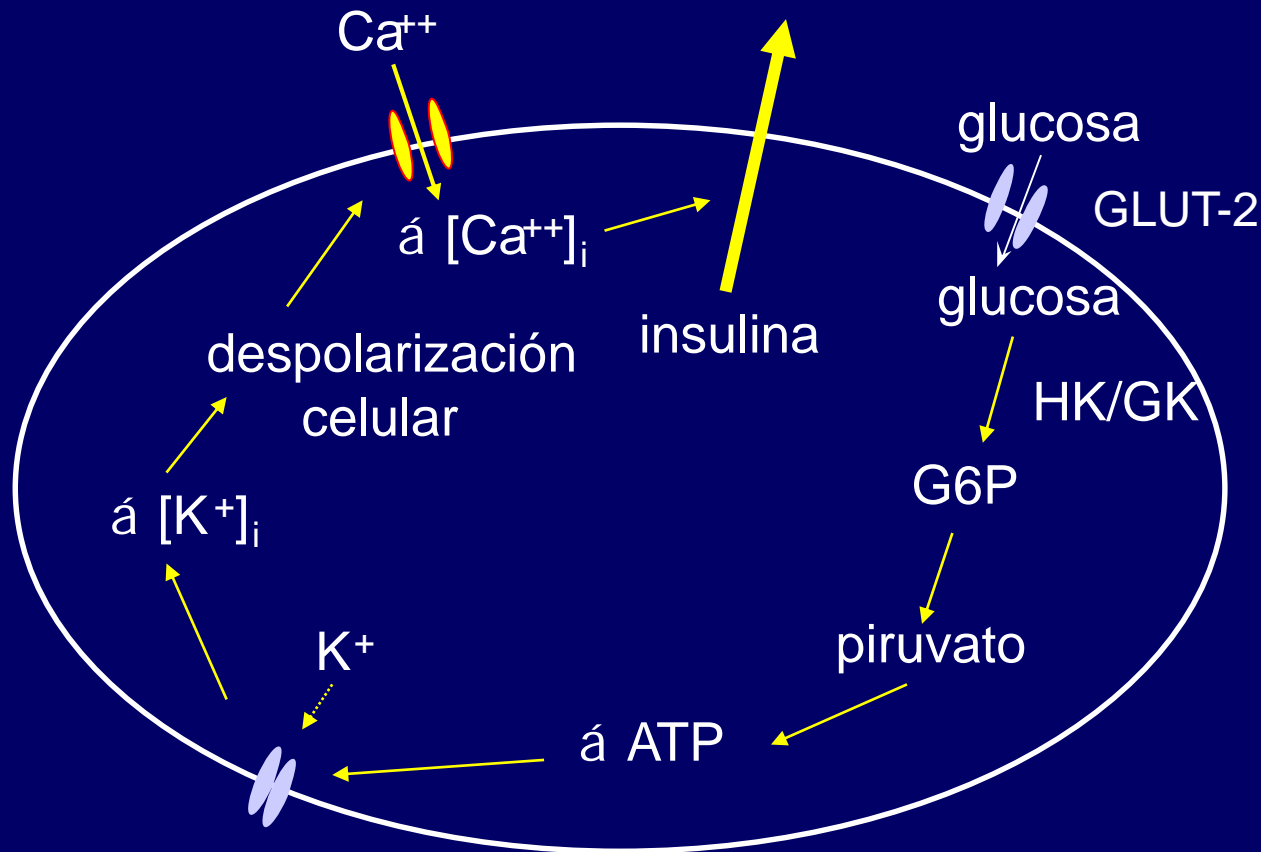
Las TZDs aumentan la captación de glucosa por el tejido adiposo y el músculo, y disminuyen la producción hepática de glucosa (*Actos®*, *Avandia®*)



Músculo



Secreción de insulina: secuencia de eventos



Las sulfonilureas y las meglitinidas inducen el cierre del canal para K^+ , imitando de esta manera el efecto de la glucosa

Acciones de la metformina (1)

GASTROINTESTINALES

- Aumento del tiempo de vaciamiento gástrico
- Discreto efecto anorexígeno
- Disminución (leve) de la absorción de glucosa

HEPATICAS

- Disminución de la gluconeogénesis, y, en menor grado, de la glucogenolisis
- Disminución de la captación hepática de lactato
- Inhibición de la PEPCK
- Disminución de la respiración celular y de la generación de AT con aumento de actividad de la glucólisis y el c. de Krebs y aumento de la captación de glucosa
- Potenciación de las acciones de la insulina

Acciones de la metformina (2)

MUSCULO ESQUELETICO

- Aumento de la captación de glucosa-~~100%~~%)
- Mayor síntesis de glucógeno (tras la ingesta)
- Aumento de la oxidación de glucosa (en ayunas)
- Aumento de la fosforilación del IRS
- Aumento del número y de la actividad de los GLUT

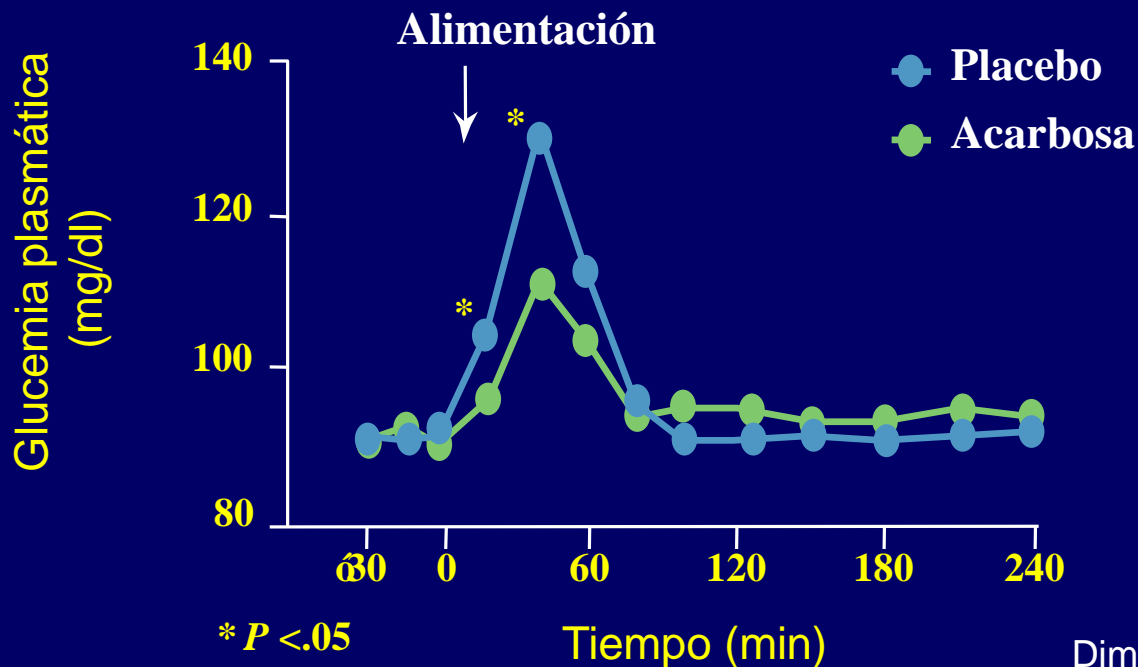
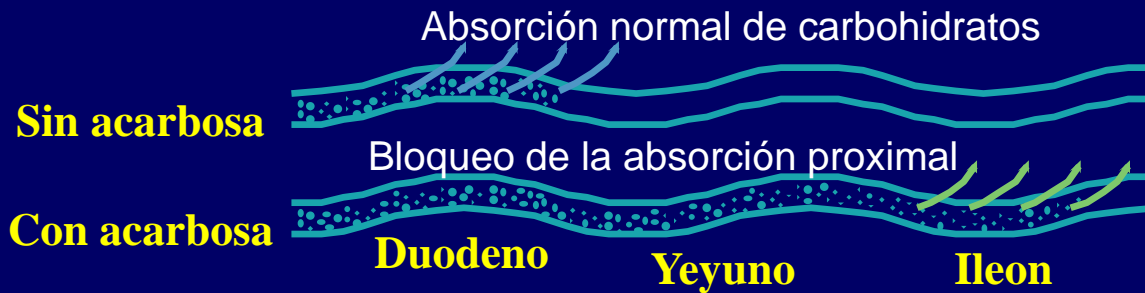
TEJIDO ADIPOSO

- Disminución de los niveles de AGL en plasma
- Disminución de la oxidación de AGL
- Disminución de la síntesis de triglicéridos

Mecanismo de acción de la metformina

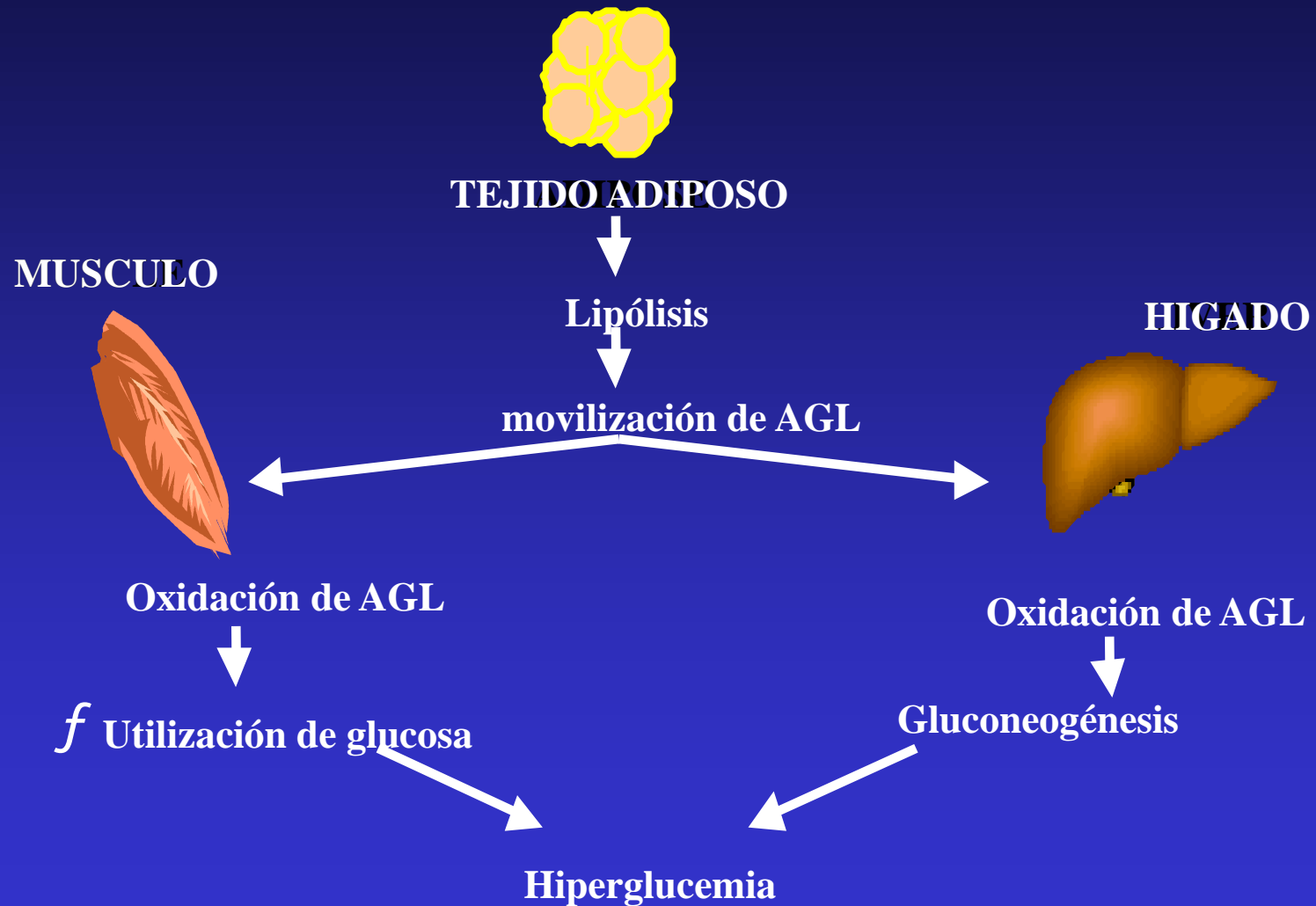
- Disminución de la actividad en la cadena respiratoria
 - a nivel del complejo 1
 - a través de la generación de mediadores aún no identificado
 - por interferencia con la fluidez de la membrana interna
- Activación de la quinasa asociada a AMP (AMPK),:con
 - aumento de la traslocación de GLUT4
 - disminución de la síntesis de triglicéridos
 - aumento de la oxidación de AGL

INHIBIDORES DE LA ALFA-ALFA-GLUCOSIDASA: EFECTO SOBRE LA GLUCEMIA POSTPRANDIAL



Mediante el retraso de la absorción intestinal de la glucosa, el acarbose reduce las excursiones glucémicas postprandiales

Papel de los ácidos grasos libres en el desarrollo de la hiperglucemia



Qué son los PPARs?

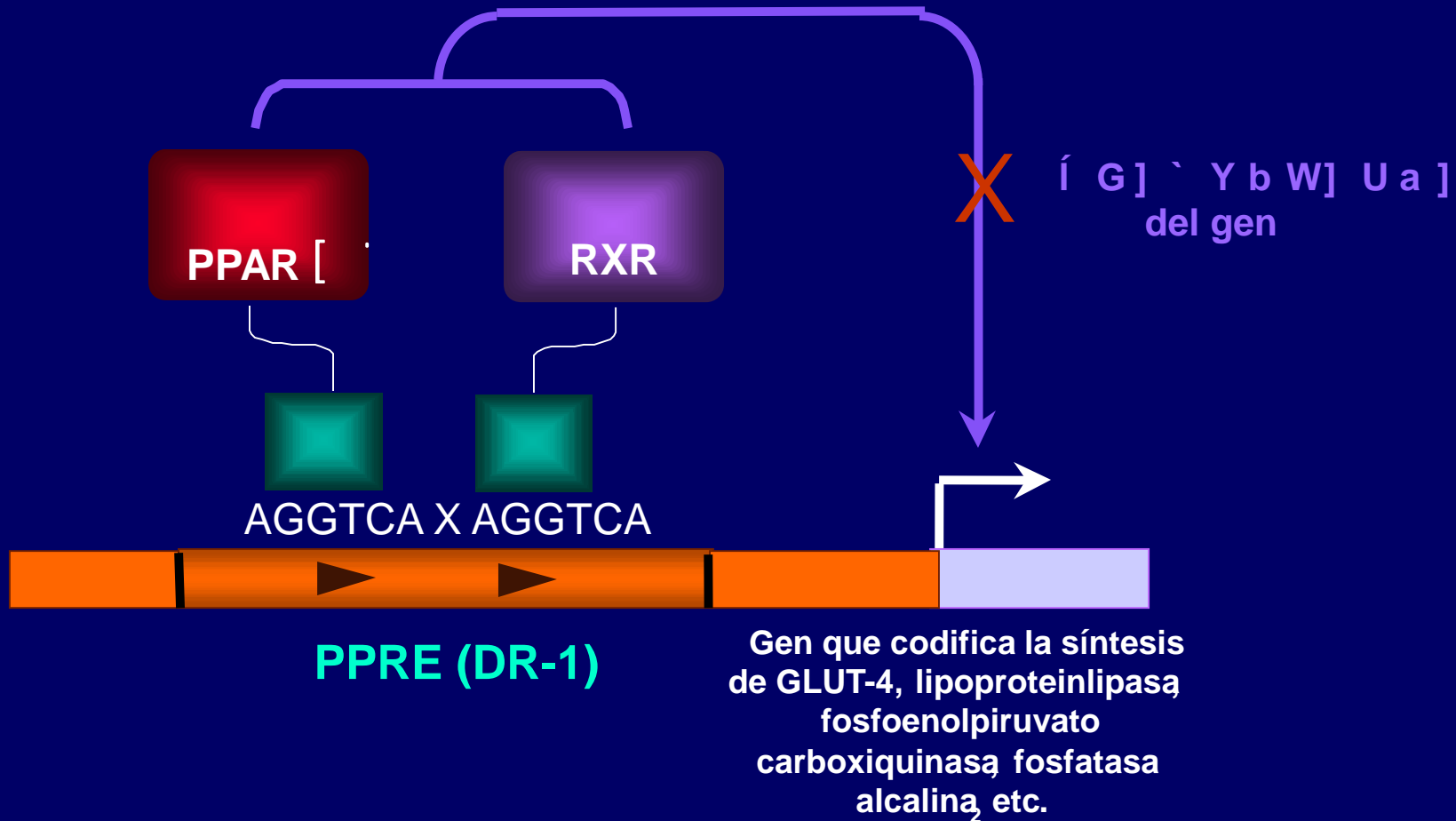
Receptores
Activados por
Proliferadores
Peroxisomales

Los agentes que estimulan la proliferación peroxisomal son diversas sustancias conocidas desde décadas atrás, que incrementan, entre otras cosas, la actividad de detoxificación por hidroxilación a nivel de los hepatocitos

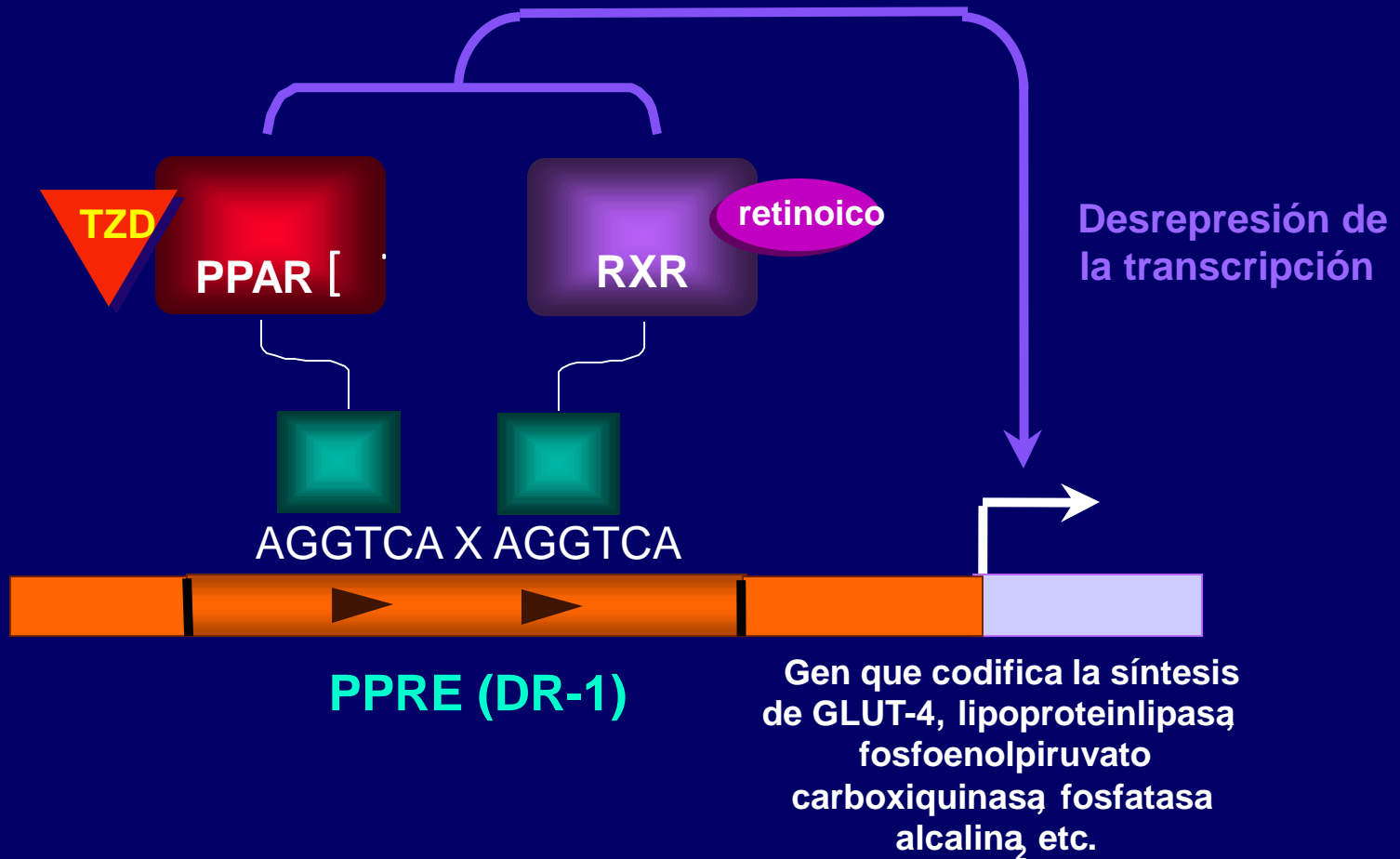
Expresión tisular de los distintos subtipos de PPAR

	PPAR U	PPAR X	PPAR γ
Tejidos en los que se expresan	hígado, riñón músculo esquelético, tej. adiposo pardo	ubicuo	tej. adiposo >> m. esquelético, hígado, riñón, GI macrofagos, cél. musc. vasculares
Isoformas	U	X	γ_1, γ_2
Ligandos endógenos	ác. grasos	ác. grasos	15desoxi^{8,12,14}PGJ₂
Activadores farmacológicos	fibratos		tiazolidíndionas

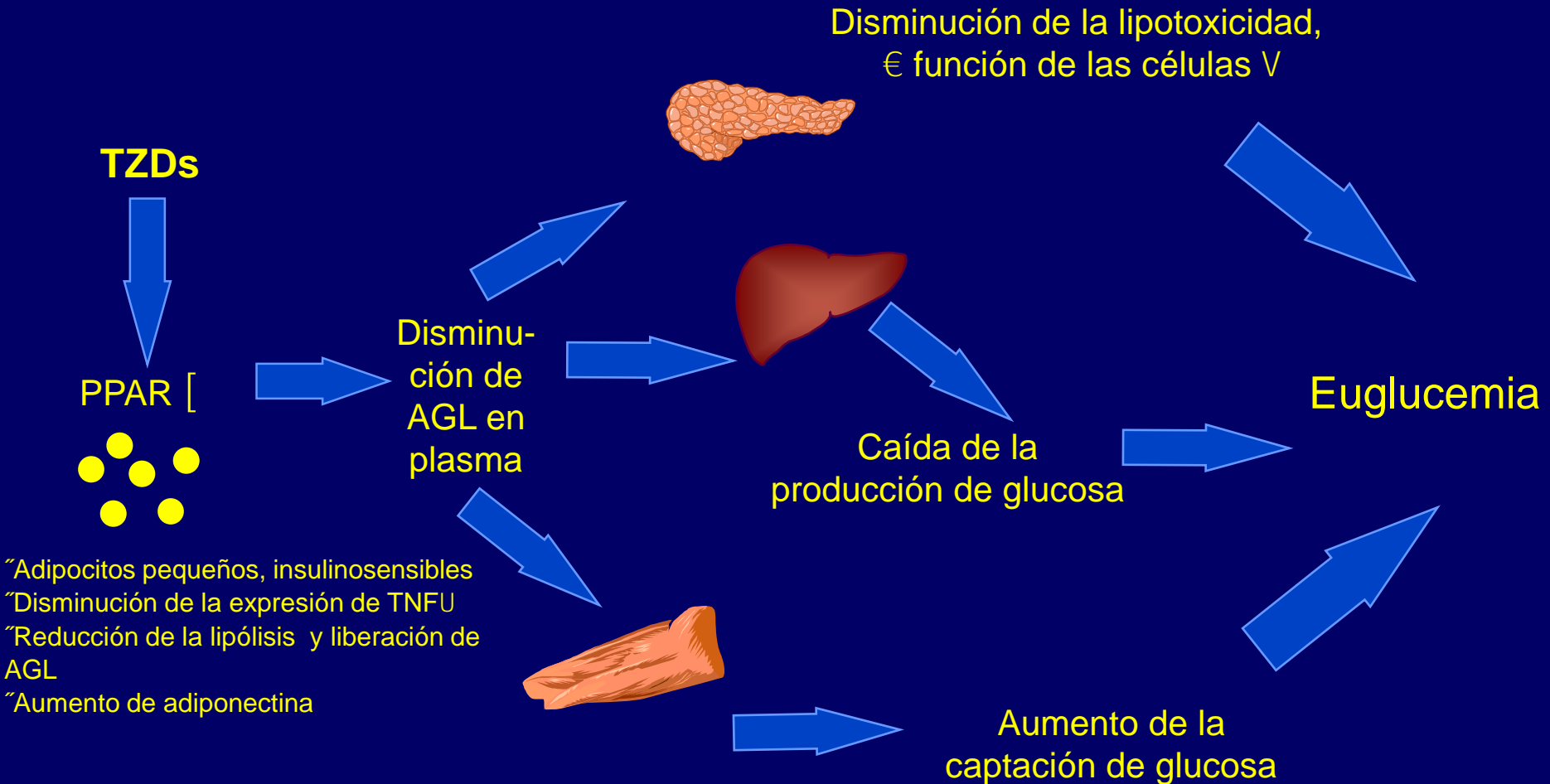
La activación de los PPAR [modifica la expresión de genes específicos



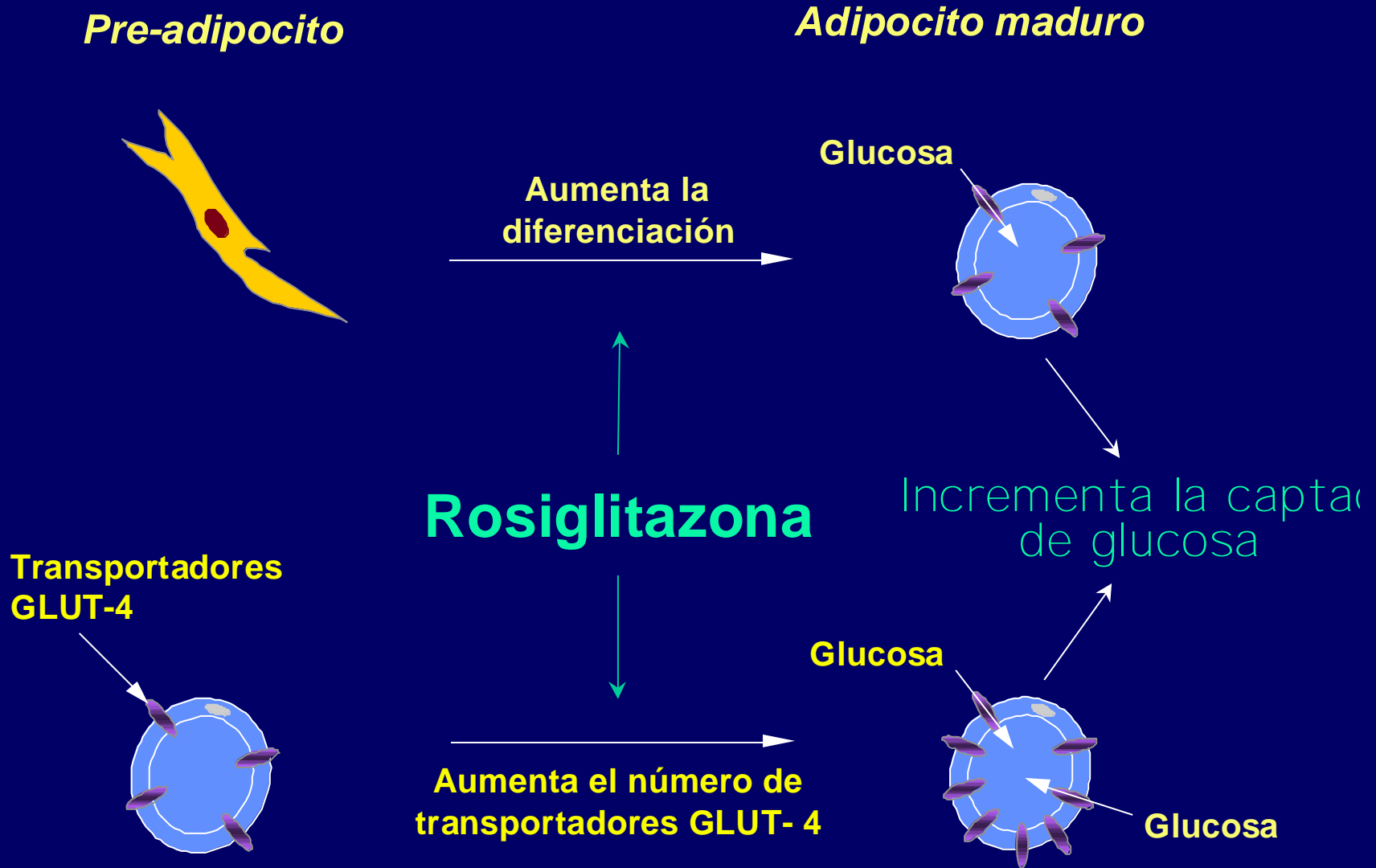
La activación de PPAR [modifica la expresión de genes específicos



Las TZDs, a través de la activación PPAR α , disminuyen la insulinoresistencia en los tejidos blanco

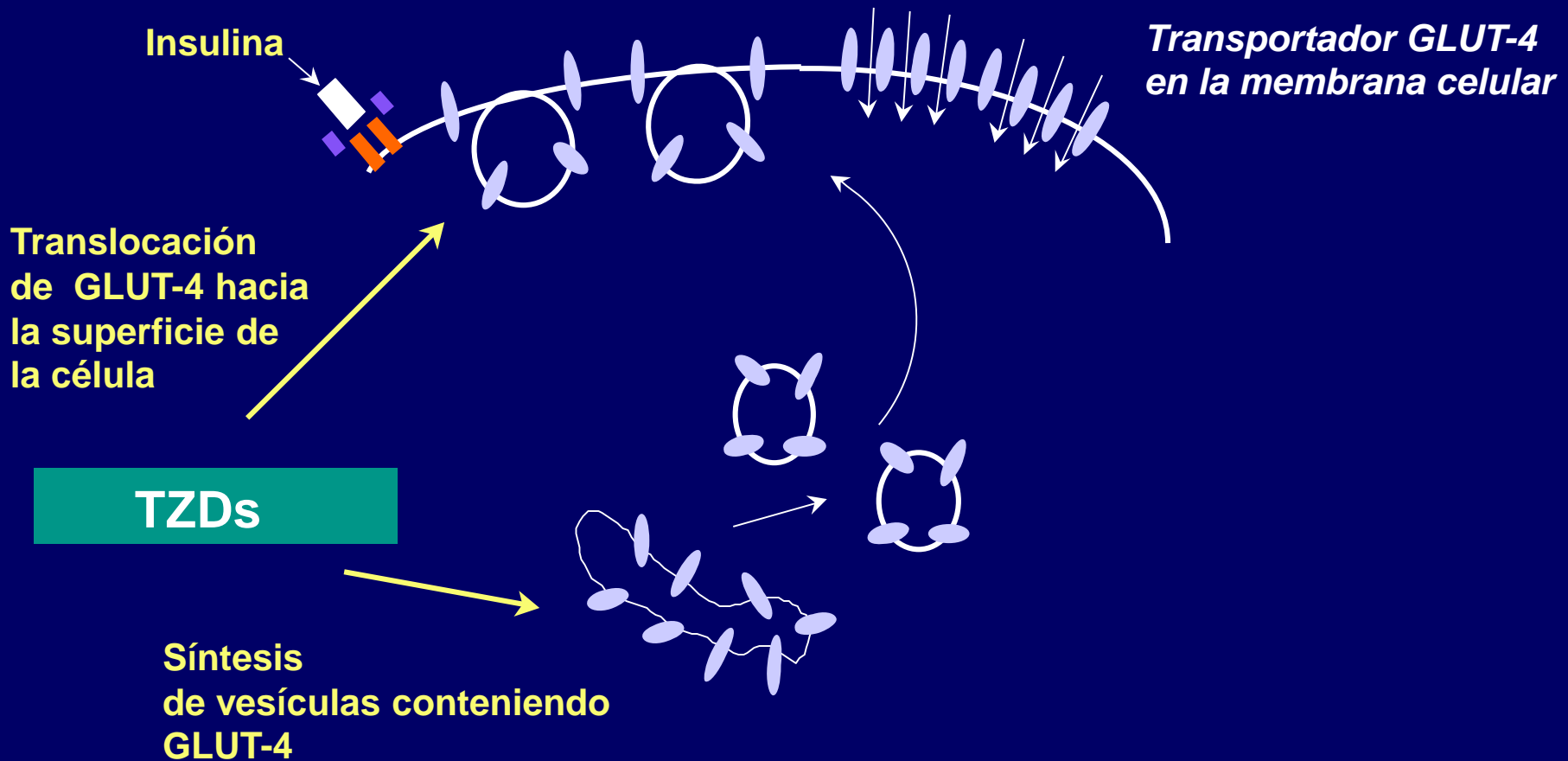


Rosiglitazona: efectos sobre el tejido adiposo



Las glitazonas aumentan la síntesis de GLUT-4 y su translocación estimulada por insulina en adipocitos

Captación de glucosa



Análogos de la insulina: pequeños cambios estructurales traen grandes ventajas farmacocinéticas

- “ La sustitución/transposición/adición de aminoácidos en la cadena B modifica el perfil farmacocinético de la insulina
- “ Así, contamos en nuestro país con análogos de acción ultrarrápida (insulinas *lispro* y *aspart*) y prolongada (insulina *glargina*)

Modificaciones de la estructura primaria de la insulina humana que dan origen a los análogos ultrarrápidos

Human insulin



Insulin lispro

Proline and lysine reversed
at B28 and B29

1

Insulin lispro

Insulin aspart

Aspartate at B28
instead of proline

2

Insulin aspart

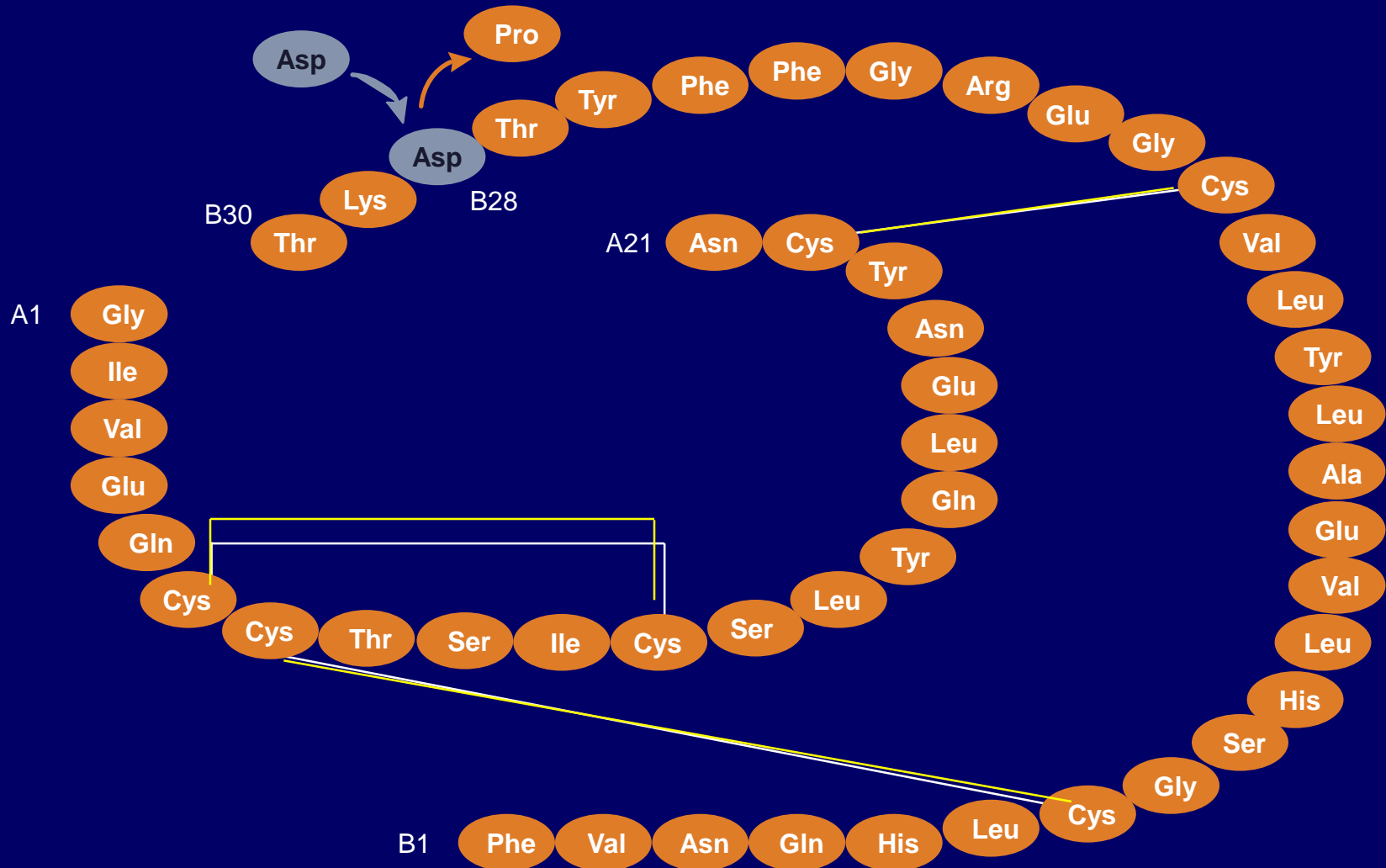
Insulin glulisine

Lysine at B3
instead of Aspartate
Glutamate at B29
instead of lysine

3

Insulin glulisine

Insulina aspart



Modificaciones de la molécula de insulina humana que dan origen a los análogos lentos

Human insulin



Insulin glargine

Glycine at position A21; Addition of two arginines at end of B-chain

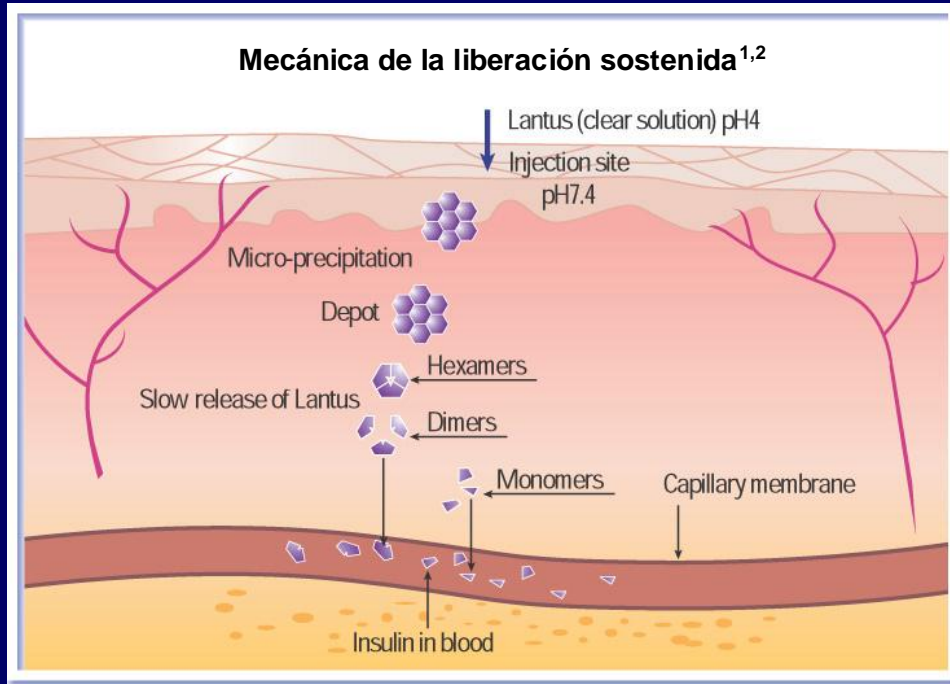
1 Insulin glargine

Insulin detemir

Fatty acyl at position B29
B30 threonine removed

2 Insulin detemir

Insulina glargina: mecanismo de acción



Inyección de una solución ácida (pH 4.0)³

ê

Microprecipitación de insulina glargina en el tejido subcutáneo (pH 7.4)³

ê

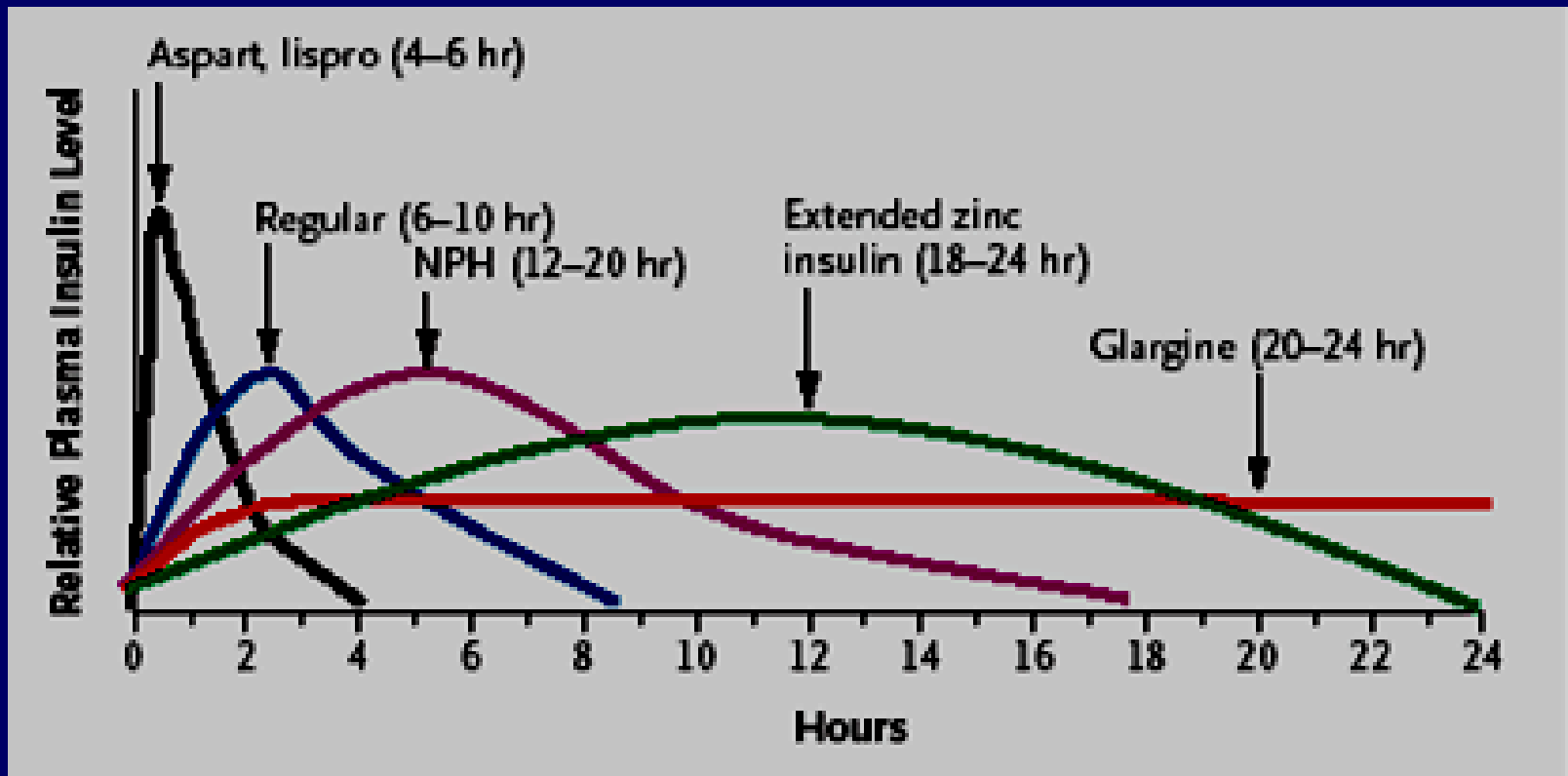
Disolución lenta de hexámeros libres de insulina glargina de los microprecipitados (agregados estabilizados)³

ê

Acción prolongada³

1. Lantus® (insulina glargina) EMEA Resumen de las características del producto. 2002.
2. McKeage K et al. *Drugs*. 2001;61:1599-1624.
3. Kramer W. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(suppl 2):S52-S61.

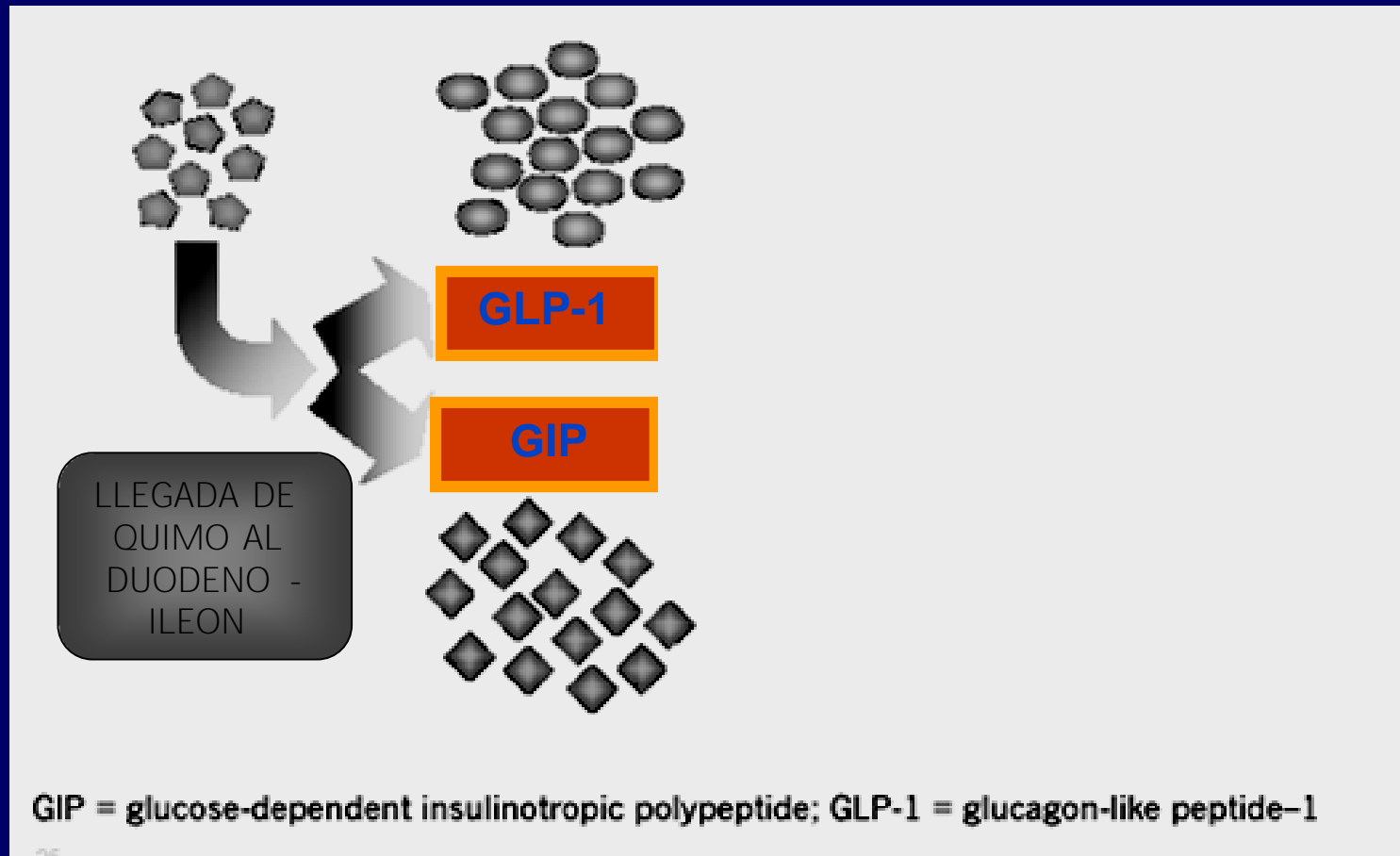
Niveles séricos alcanzados tras la inyección s.c. de distintos preparados de insulina



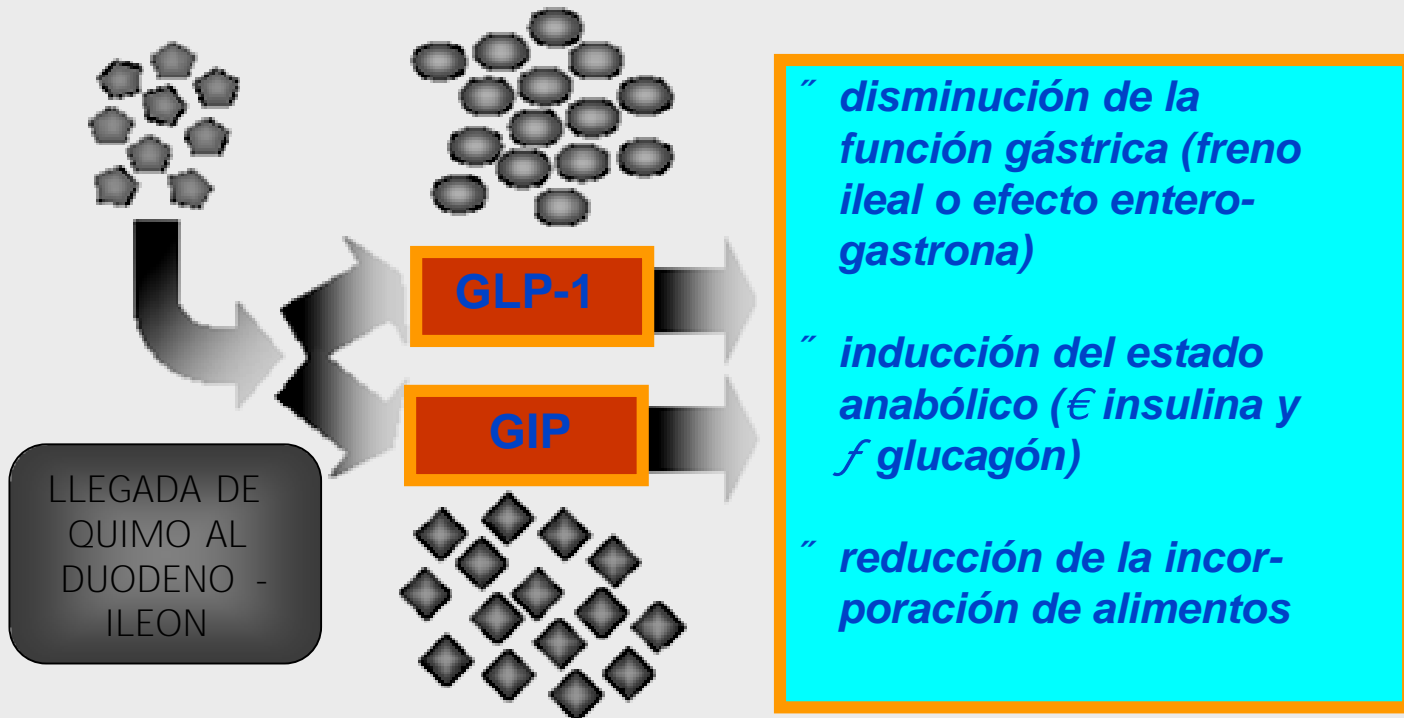
TIPOS DE INSULINA Y TIEMPOS DE ACCIÓN

TIPOS DE INSULINA	INICIO	ACCIÓN MÁXIMA (h)	ACCIÓN EFECTIVA (h)	DURACIÓN MÁXIMA (h)
ULTRARRÁPIDA • Aspartica, Lispro, Glulisina	5-15 min	1-2	3 - 4	4 - 6
RÁPIDA • Cristalina (Corriente o Soluble)	5 Æ 1 h	2 - 3	3 - 6	6 - 8
INTERMEDIA • NPH y Lenta	2 - 4 h	6 - 10	10 - 16	14 - 18
PROLONGADA • Ultralenta	6 - 10 h	10 - 16	18 - 20	20 - 24
• Glargina, Detemir	2 a 4 h	no tiene	16, 24	28
MEZCLAS (Corriente/NPH humanas; 70/30)	0,5 - 1 h	2 a 8	10-16	14 - 18
ANALOGO BIFASICO Aspártica Bifásica (70/30) Lispro Bifásica (25/75, 50/50)	5 Æ 15 min	1 a 4	10-16	14-18

Las incretinas regulan efectos metabólicos y digestivos múltiples en respuesta al ingreso de alimentos

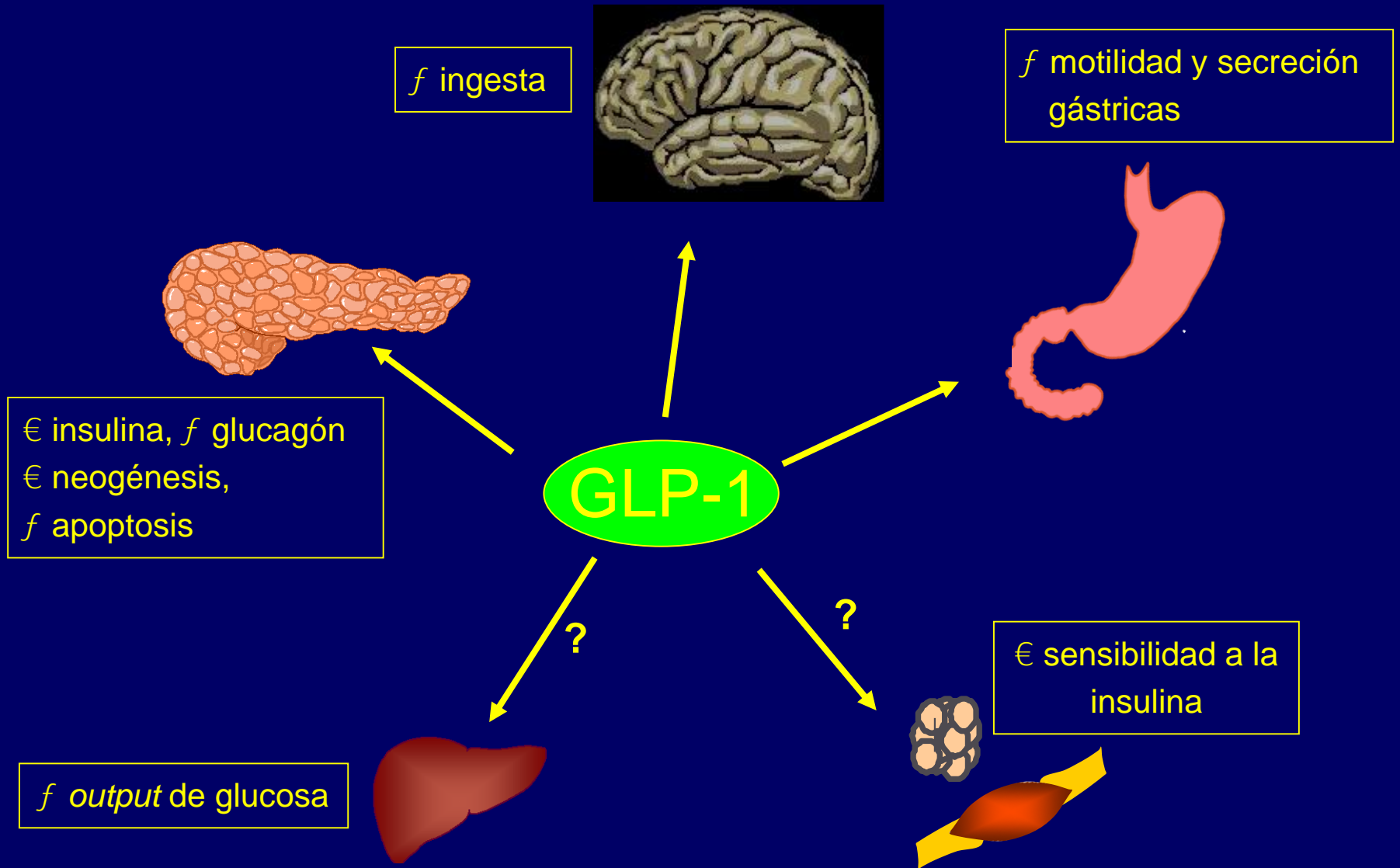


Las incretinas regulan efectos metabólicos múltiples en respuesta al ingreso de alimentos



GIP = glucose-dependent insulintropic polypeptide; GLP-1 = glucagon-like peptide-1

GLP-1: múltiples sitios de acción



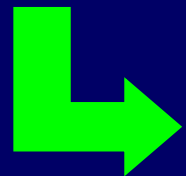
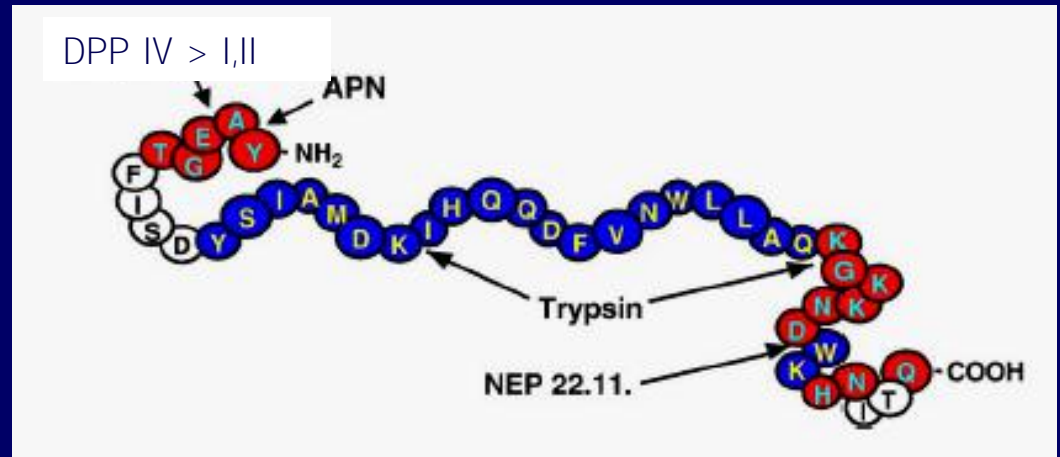
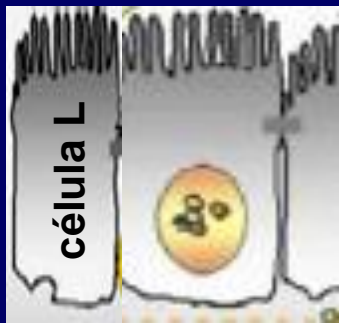


GRPP: glycentin -related polypeptide; IP -1: intervening peptide 1; MPGF: major proglucagon fragment



Tras su secreción, el GLP sufre una rápida e importante inactivación enzimática

QUIMO



Formas activas:
GLP-1
7-37, 7-36 NH
(~20%)



**CLIVAJE
ENZIMÁTICO**
(~80%)

**BIOFASE
(RECEPTORES)**

**EFFECTOS
BIOLÓGICOS**
(metabólicos, digestivos,
nerviosos)



Exopeptidasas

- Aminopeptidasa N (APN)
- DPP I, II y IV

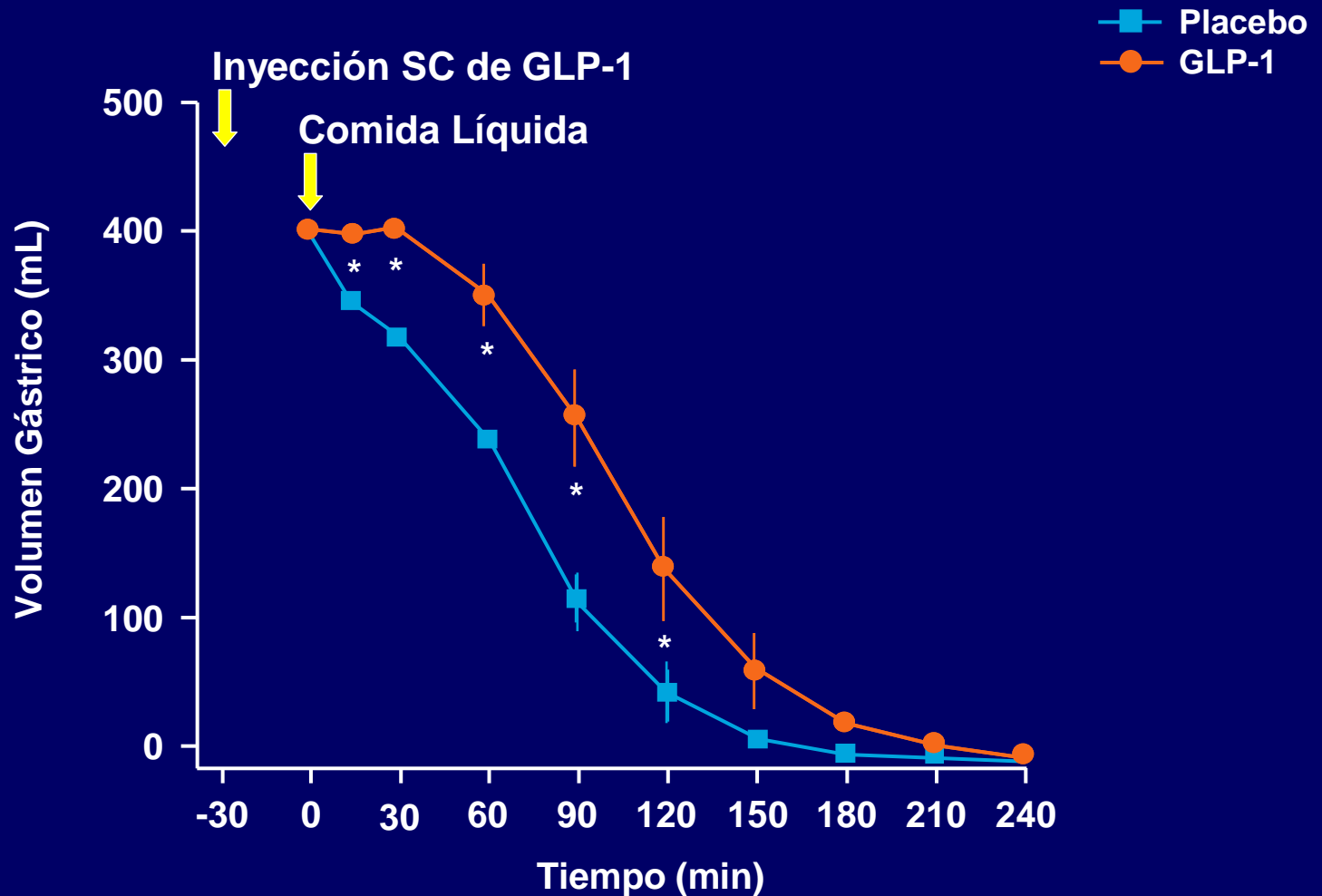
Endopeptidasas

- Tripsina
- Endopeptidasa neutra (NEP)

Estrategias farmacológicas utilizadas para circunvenir la inactivación por la DPP4

- *Infusión s.c. de GLP-1 (7-37 o 7-36-NH₂)*
- *õ R t q v g e e k » p öte'rmfingl n " g z v t g*
à exendina⁴, liraglutida, albugon
- *Inhibición de la enzima DPP-4*
 - à reversibles (unión no covalente):
MK 0431, PSN 9301
 - à modificantes (unión covalente):
LAF237, BMS477118, GW~~2~~29A

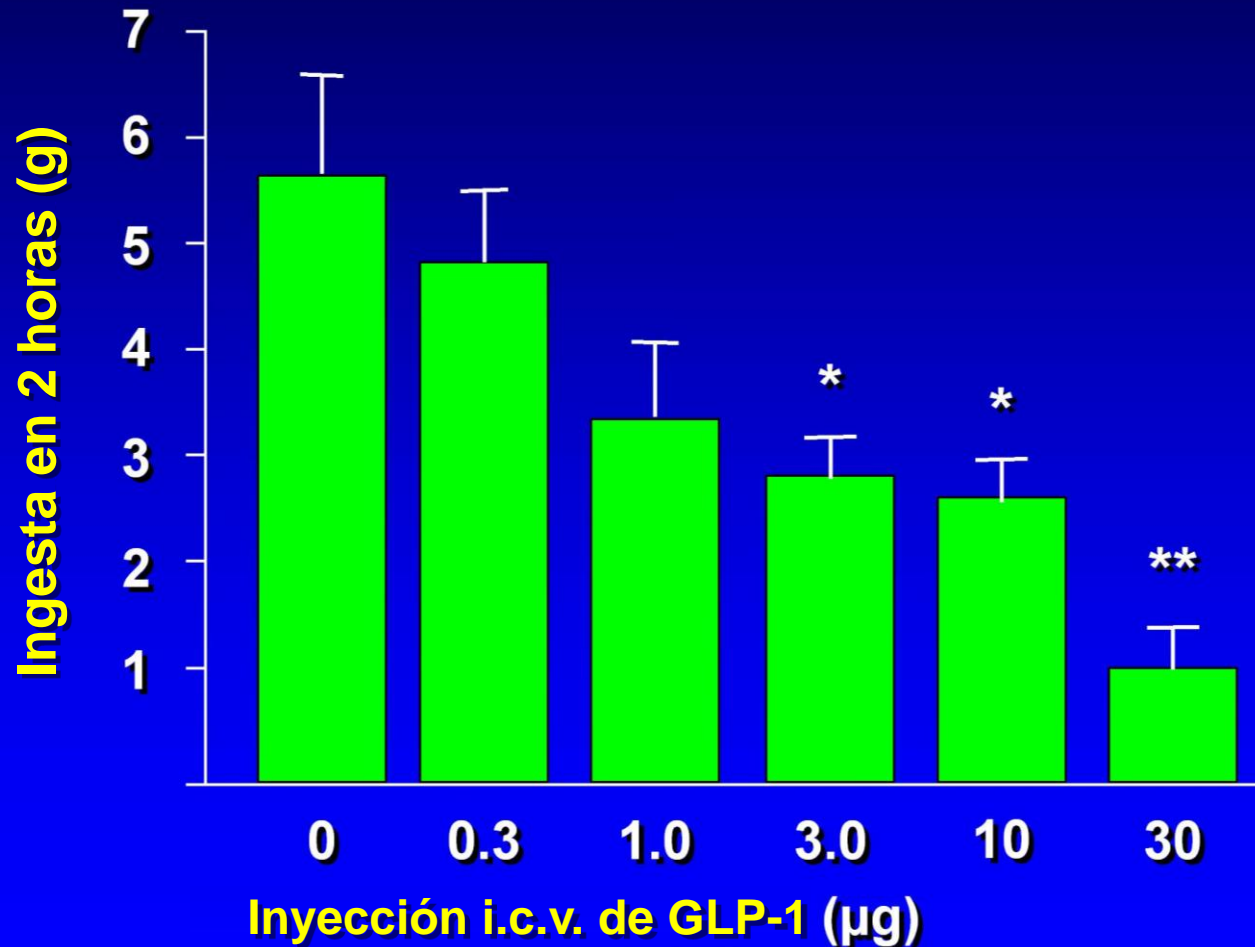
La inyección subcutánea de GLP-1 retrasó el vaciado gástrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2



Media \pm SEM; N = 7; *P < .0001.

Nauck MA, et al. *Diabetologia*. 1996;39:1546-1553.

La inyección intracerebroventricular de GLP-1 induce aumento de la saciedad en ratas

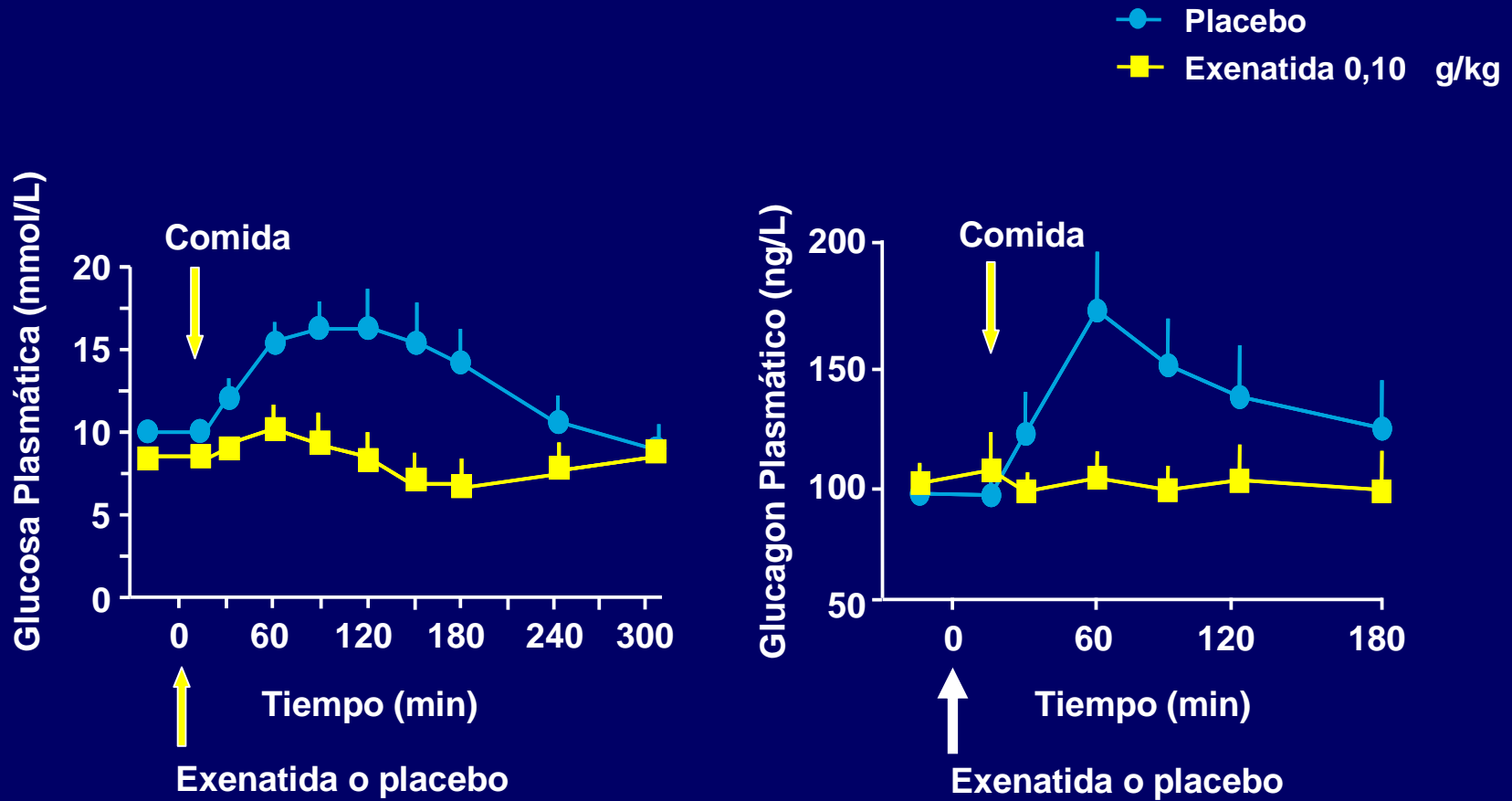


Exendina4: un análogo natural del GLP

- *la exendina-4 es un componente natural de la saliva del Heloderma suspectum*
- *presenta una homología del 53% con el GLP-1 de los mamíferos*
- *una Gly en posición 2 (N-terminal) la torna resistente al clivaje por la DPP-4 ($T_{1/2} \sim 2-4$ hs)*
- *dos dosis diarias son suficientes para obtener un efecto biológico sostenido durante 24 hs*



Niveles plasmáticos de glucosa y de glucagón tras una comida de prueba: efecto de una dosis de exenatida



N = 20; Media (SE).

Adaptado de Kolterman OG, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3082-3089.