



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**“Diabetes: Tratamientos de última generación y en estudio. Comparativa funcional y económica con las terapias actuales”.**

Autores: Solana Rodríguez, Enrique;  
Velasco Díaz, Javier

D.N.I.: 04225228J;  
04222687W

Tutor: José Ángel Otero

Convocatoria: 20 de Febrero

## **Resumen**

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El tratamiento habitual ya conocido (Biguanidinas, Sulfonilureas, Meglitinidas, etc) consigue un reajuste de esta enfermedad. Pero actualmente existen nuevos tratamientos que adquieren nuevas formas de actuación frente a esta enfermedad. En este trabajo, se han analizado estos nuevos tratamientos en búsqueda de una buena comprensión de su uso, efectos adversos y comparativa funcional con la terapéutica más conocida, incluyendo una comparativa económica. Se ha llevado a cabo también un estudio de los nuevos tratamientos frente a la diabetes que aún están en investigación.

Estos nuevos tratamientos son los agonistas GLP1, inhibidores DPP4 y los inhibidores de SGLT2. No son muy conocidos, no tienen suficientes estudios que avalen su seguridad, y en comparación con los tratamientos más clásicos, tienen un alto coste. A pesar de esto, presentan una buena posibilidad terapéutica frente a diabetes no bien controladas con terapéuticas más comunes.

## **Introducción**

La diabetes es una enfermedad que afecta, aproximadamente, a 336 millones de personas en todo el planeta. Dentro de dicha enfermedad se distinguen dos tipos de diabetes por ser las más comunes: diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. En la diabetes tipo 1 o diabetes mellitus tipo 1 se da una destrucción total de las células  $\beta$ , lo que conlleva una deficiencia absoluta de insulina; por su parte, la diabetes tipo 2 o diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente, se genera como consecuencia de un defecto progresivo en la secreción de insulina, así como el antecedente de resistencia periférica a la misma. No obstante, existen otros tipos de diabetes como la diabetes gestacional, esta es diagnosticada durante el embarazo; estas 3, son las diabetes reconocidas por la OMS <sup>1</sup>.

Por tanto, el objetivo terapéutico que se pretende conseguir es restituir a la normalidad los cambios metabólicos, esto implica un déficit absoluto o relativo de insulina. Se debe tener en cuenta que si las medidas dietéticas, el ejercicio físico y otras terapias no farmacológicas son insuficientes, será necesaria la administración de agentes que estimulen la secreción de insulina o mejoren su resistencia.

A pesar de que las primeras investigaciones realizadas son relativamente recientes, el primer tratamiento en llegar fue las sulfonilureas introducidas en el mercado en 1955, su tratamiento ha ido evolucionando a lo largo de los años. Ya en 1984 se introdujo la segunda generación de sulfonilureas, utilizadas en la actualidad. No obstante, el fármaco más usado, fehaciente y seguro actualmente es la metformina, introducidas en 1995. Pero también existen otros tratamientos como las meglitinidas (1997), y las tiazolidinedionas (1999).<sup>2</sup>

A continuación se explica brevemente qué producen los anteriores tratamientos en los pacientes diabéticos:

**Sulfonilureas.** Estimulan la secreción de insulina de las células  $\beta$ , por interacción con canales de  $K^+$  dependientes de ATP.

**Inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas.** Disminuyen los picos de glucemia tras las ingestas, inhibiendo competitivamente a las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales. Tienen un menor efecto.

**Biguanidas (metformina).** Frena la producción hepática de glucosa, efecto importante en la disminución de peso.

**Meglitinidas (repaglinida).** Estimulan la secreción de insulina, mediante actividad en los canales de  $K^+$  como las sulfonilureas, aunque mediada por receptores diferentes.

**Tiazolidinedionas.** Aumentan la sensibilidad a la insulina, ligándose a receptores intracelulares PPAR- $\gamma$ . Muy hepatotóxicos

(ver tabla 6)

Actualmente existe un gran abanico de nuevos fármacos con los que tratar esta enfermedad. Ya no solo en el tratamiento base de la diabetes tipo 1, basada en insulinas que han ido incorporándose: las de larga duración, rápidas o ultrarrápidas, sino que también ha habido un gran crecimiento en las posibilidades terapéuticas de la diabetes tipo 2, incluso llegándose a poder aplicar estos nuevos fármacos en la tipo 1.

Siendo estos:

- Los agonistas de glucose-dependent insulintropic polypeptide GIP y glucagon-like peptide-1 GLP-1. Son péptidos gastrointestinales que estimulan la producción de insulina y disminuyen tanto el flujo gástrico como el glucagón postprandial (Figura 1); GLP-1 es producido en las L-células del intestino, secretado por la ingesta de alimentos, teniendo sus receptores en diferentes tejidos

como en el páncreas (por ello la secreción de insulina en las células beta), en la mucosa gástrica, hígado, corazón, piel, entre otros. (tabla 1).<sup>3</sup>

- Inhibidores de la Dipeptidyl Peptidase IV (DPP4 que degrada esta GLP-1), de esta forma se consigue una mayor concentración de GLP-1, obteniendo el efecto anteriormente mencionado.
- Existen, por su parte, otra clase de tratamientos como los inhibidores de la alfa-glucosidasa; la pramlintida (amilina); los inhibidores de la SGLT-2, cotransportador de glucosa en el túbulo proximal, inhibiendo la reabsorción de glucosa y disminuyendo los niveles de esta en sangre; colesevelam, este es un secuestrante de la bilis, por lo que evita la reabsorción de LDL.<sup>4</sup>

Pero, a pesar de esta gran variedad, actualmente se sigue investigando para poder desarrollar nuevos tratamientos como los agonistas duales PPAR, uso de bromocriptina o insulinas inhaladas, entre otros.

Todos estos métodos, ofrecen nuevas posibilidades para tener futuras alternativas en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, estos tratamientos son muy nuevos, no muy conocidos y con pocos estudios que avalen su seguridad, así como el escaso conocimientos sobre sus posibles efectos adversos. Además de tratarse de fármacos de altos precios en comparación con los tratamientos más comunes.

### **Objetivos de la investigación**

Una vez analizados los tipos de diabetes más comunes, así como los posibles tratamientos disponibles para dicha enfermedad, es necesario concretar los dos objetivos principales del presente estudio.

- En primera instancia, se realizará un estudio detallado de los nuevos tratamientos y se tratará de establecer una comparación entre estos nuevos fármacos con los previamente utilizados, tanto a un nivel funcional (formas de actuación, efectos adversos), como a un nivel económico.
- También se pretende indagar en las nuevas formas de tratamiento aún en estudio, seleccionando aquellas que presenten un gran potencial y que puedan llegar, en un futuro, a revolucionar el método de tratamiento de esta enfermedad.

## **Material y métodos**

Para llevar a cabo lo expuesto con anterioridad hemos optado por el método de investigación bibliográfica amplia, con fines de investigación general, que nos va a permitir obtener los conocimientos necesarios para llevar a cabo un proceso de investigación más exhaustivo sobre los diferentes métodos utilizados actualmente para tratar la diabetes, incluyendo los nuevos métodos aún en fase de estudio.

Para recabar dicha información hemos recurrido tanto a bases de datos informatizadas como a manuales físicos. Debido a la dificultad para encontrar información sobre tratamientos de última generación en libros o métodos físicos, hemos recurrido sobre todo a bases de datos informatizadas. Algunas de las bases de datos que hemos utilizado son uptodate, pubmed, o webofscience, como el uso de páginas de asociaciones que luchan contra esta enfermedad como la ADA y EASD, entre otras, estas nos han aportado estudios, ensayos, y artículos sobre el tratamiento de esta enfermedad.

Su uso ha hecho posible que podamos acceder a una gran cantidad de información de manera rápida y precisa.

También hemos acudido a la ayuda de profesionales de este área como el Servicio de endocrinología del Hospital Severo Ochoa, para una mejor comprensión de estos nuevos tratamientos, y al servicio de Farmacia de este mismo hospital para obtener información económica sobre los gastos de fármacos tratados en este estudio; Estos datos han sido conseguidos en una consulta con la búsqueda del grupo terapéutico de la diabetes (A10), que tuvo lugar a lo largo de 3 años ( del 2012 al 2014).

Una vez recopilada y organizada toda la información , y desecheda la información no pertinente pasamos a realizar un estudio más detallado de la misma, esto se realizará de la siguiente manera: en primer lugar se nombra el tratamiento, se explicará su método de actuación para desarrollar posteriormente tanto sus efectos positivos como los negativos. Y finalmente se mostrarán algunos de los ensayos realizados con dichos tratamientos.

Tras esto haremos un estudio económico sobre estos fármacos, y hablaremos de fármacos aún en estudio para el tratamiento de la diabetes.

## Resultados

A continuación se expondrán los diferentes tratamientos incluidos en esta nueva generación. Entre los que se encuentran los ya mencionados en la introducción:

- Agonistas GLP-1
- Inhibidores de la DPP-4
- Inhibidores de la SGLT-2.

### AGONISTAS GLP-1

El uso de este tipo de fármacos para el control de la glucemia, conociendo su mecanismo ya expuesto en la introducción, en pacientes con DM2(diabetes mellitus tipo 2) es muy positivo, puesto que reduce la hemoglobina glicada (HbA1c) casi 1 punto más que en pacientes tratados con placebo (0.47 a 1.56 porcentual).

En su actuación vemos un valor añadido, pues se observa una **pérdida de peso** en los pacientes tratados con dichos fármacos, de 1.5 a 2.5 kg en unas 30 semanas. Mientras que otros tratamientos más clásicos provocan una subida de peso.

A la hora de elegir qué tipo de agonista GLP-1 es conveniente usar, se prefieren terapéuticas únicas de larga duración a métodos de tratamiento que requieran más de una dosis.<sup>3</sup>

Hay que tener en cuenta que son tratamientos recientes y no tienen suficientes estudios comparativos entre sí, lo que dificulta una elección preferente. No obstante, se tendrá en cuenta la reducción de HbA1c (A1C) Hemoglobina glicada.

En estos tratamientos de larga duración vemos una reducción positiva del 0.3 al 1.3% de A1C, pero no se encuentran diferencias muy sustanciales en el uso de un método de tratamiento u otro.

Sus **efectos adversos** más comunes son: náuseas, vómitos y diarrea, apareciendo en estudios entre un 10-50% de los pacientes. El riesgo de hipoglucemia es muy bajo, de hecho este fenómeno, suele ocurrir en terapéuticas de combinación de agonistas GLP-1 con otros fármacos hipoglucemiantes(insulinas, sulfonilureas, etc).

La **pancreatitis**<sup>5</sup> se ha visto asociada en el tratamiento con agonistas GLP-1. Se han realizado estudios (por la EMA) junto con los fármacos inhibidores de la DPP-4, sometiendo a diferentes pruebas los páncreas de donantes de órganos que tuvieron en vida DM2. (Tabla 2) Se observa una relación entre el aumento de la masa pancreática en

pacientes tratados con terapias de agonistas GLP1, Sin embargo estos estudios, no tienen una cohorte demasiado amplia como para poder llevar estos estudios a términos globales.

Se han visto efectos adversos en la **zona de la inyección**, más comunes en estos tratamientos con GLP-1 que en tratamientos con insulina (en el 10% de tratamientos), estos incluían abscesos y necrosis con o sin nódulos subcutáneos.

En términos de la **funcionalidad renal**, la exenatida no debe ser usada en pacientes con una creatinina menor a 30 ml/min. Y entre 30-50 ml/min siempre debe haber una monitorización en dosis de 5 a 10 mcg. Esto se debe a que se han informado de 78 casos de fallo renal por insuficiencia en pacientes que usaban exenatida. También deben llevarse especial control en caso de uso de liraglutida, albiglutida y dulaglutida en casos de creatinina de 15 a 19 ml/min, por seguridad.

Realizando una comparativa de los principios activos pertenecientes a este grupo con otros grupos respecto a su funcionalidad en la reducción de la A1C se observa que:

- **Liraglutida:** De degradación lenta, permitiendo una administración diaria de forma subcutánea. La liraglutida puede ser utilizada en monoterapia, pero no es de primera elección en el tratamiento de la diabetes. Se puede encontrar en plumas de inyección. Su dosis inicial es de 0.6 mg diaria en una semana para reducir los problemas gastrointestinales. Después de esta semana se incrementa a 1.2 mg, y puede llegar a aumentarse a 1.8 mg.

Su eficacia como monoterapia ha sido demostrada tanto versus placebo (con un 50% de pacientes en los que se redujo su A1C por debajo del 7%)<sup>6</sup>, como en comparación con tratamientos antiguos como las sulfonilureas (con el mismo criterio del estudio anterior, se consiguió en un 43% de pacientes frente un 28% con sulfonilurea)<sup>7</sup>. Además de su uso en combinación con metformina, consiguiendo bajadas de 1.24 y 1.25 del A1C.<sup>8</sup>

- **Exenatida:** La administración de una dosis semanal, de una preparación de liberación sostenida, reduce los niveles de proteína glicada (HbA1c) de manera positiva en pacientes no controlados con metformina. La dosis es de 2 mg subcutánea una vez a la semana.

Su eficacia ha sido demostrada en diferentes ensayos aleatorizados, en los que se añadió exenatida o insulina a fármacos orales en 456 adultos con DM2<sup>9</sup>, consiguiendo bajar

por debajo del 7% en un 60% de los pacientes, versus el 48% que se consiguió con la insulina glargine.

- **Albiglutida:** Es un agonista GLP1 de larga duración. Tiene una larga vida media (5-7 días), por lo que permite una administración semanal. Está permitido su uso en EEUU y Europa como monoterapia, o en combinación con metformina, sulfonilureas, tiazolidendionas o insulina en pacientes con DM2.

La dosis inicial de administración es de 30 mg, si esta dosis no es suficiente tras 8 semanas, puede aumentarse a 50 mg.

La albiglutida ha sido estudiada en monoterapia, consiguiendo bajadas de A1C parecidas que con tratamientos con insulina<sup>10 12</sup>, reducciones de A1C mayores que en las sulfonilureas<sup>11</sup> y que en las tiazolidinedionas<sup>13</sup>, además de suponer en su uso una bajada de peso.

- **Dulaglutida:** Es un agonista GLP-1 de larga duración, este tiene una serie de modificaciones estructurales para evitar su degradación por las DPP-4, aumentado así su vida media. Ésta es aproximadamente de 5 días, permitiendo así una sola administración semanal. Aprobada en EEUU y en Europa en monoterapia o con otros antidiabéticos ya usados en la terapéutica más común.

La dosis normal de dulaglutida es de 0.75mg en un tratamiento inicial una vez a la semana; después de 6-8 semanas, puede aumentarse a 1.5 mg en caso de necesidad. Dulaglutida ha sido estudiada como monoterapia y en tratamiento en combinación, con reducciones de A1C positivas.<sup>14</sup>

### **INHIBIDORES DE DPP-4**

Es sabido que GLP-1 es producido por el gen proglucagón en las células L del intestino delgado, y que es secretado en relación a los nutrientes produciendo sus determinados efectos previamente estudiados. Esta molécula es degradada por una enzima, la dipeptil peptidasa 4, DPP4, por lo que otra variedad terapéutica serán fármacos capaces de inhibir esta enzima.

Es necesario tener en cuenta que no se trata de un tratamiento inicial, al igual que todos estos nuevos estilos de terapéuticas, sino que se usan en caso de fallo del primer paso terapéutico.

Entre la elección de uno u otro ocurre como en los análogos de GLP1, pues en los estudios realizados no se encuentran diferencias muy significantes en la reducción de

los niveles de A1C. Se utilizan en monoterapias o en combinación para el tratamiento de la DM2, incontroladas con metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas.

Cada vez existen más estudios sobre los posibles **efectos cardiovasculares** ocasionados por este tipo de tratamiento. A pesar de que estos estudios reafirman que no existe un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, es necesario precisar que no existen estudios a largo plazo en el consumo de estos medicamentos, solo a corto plazo.<sup>1516 17</sup>

En pacientes con **insuficiencia renal** el uso de sitagliptina, saxagliptina, aglogliptina y vildagliptina requieren un ajuste en su dosis. Sin embargo linagliptina es eliminada por la vía enteropática, por lo que no necesita este ajuste al no pasar por vía renal. Estos fármacos han resultado ser efectivos en pacientes con una insuficiencia renal crónica<sup>1819</sup>

En cuanto a los **efectos adversos** producidos por este grupo terapéutico podemos observar: dolor de cabeza, nasofaringitis e infecciones en la parte superior del tracto respiratorio. Estas últimas posiblemente relacionadas con una alteración de la función inmunitaria. Sin embargo no se han encontrado efectos adversos en el aumento de peso o en el riesgo de hipoglucemia.

Por otro lado, se ha visto una posible relación de **pancreatitis** en el uso de estos fármacos.

Respecto a la **función hepática**, se ven casos aislados de disfunción hepática en pacientes tratados con vildagliptina y alogliptina. Por lo que en caso de tomar esta variante terapéutica de los inhibidores de la DPP4 como tratamiento de la DM2, deben realizarse estudios previos del paciente sobre su aminotransferasa y la alanina-transferasa, así como estudios posteriores a su medicación.

También muestran algunas reacciones adversas en la **piel**, en los ensayos preclínicos con animales. Estas también ocurrieron en algunos pacientes humanos en los estudios en fase clínica, pero en muy poca proporción. Se han visto asociadas a reacciones de hipersensibilidad, estas incluían anafilaxis, angiodema y cambios de las condiciones de la piel.

Realizando una comparativa de los principios activos pertenecientes a este grupo con otros grupos respecto a su funcionalidad en la reducción de la A1C observamos que:

- **Sitagliptina:** Aprobado en monoterapia y en combinación. La dosis inicial es de 100 mg diaria, reduciéndola a 50 mg en caso de insuficiencia renal. Se encuentran ya

preparaciones farmacéuticas en las que se combinan con metformina con posología de toma diaria. Su eficiencia ha sido demostrada en monoterapia versus placebo<sup>20</sup>, como en pacientes con HbA1c superiores a 8 y 9, siendo mejores resultados en los que tenían niveles superiores a 9.<sup>21</sup>

El uso de sitagliptina en combinación con metformina, tiazolidinedionas o sulfonilureas se ha estudiado, consiguiendo bajadas de A1C mejores que en monoterapia, e iguales a tratamientos más clásicos.<sup>22 23</sup>

- **Saxagliptina:** Con las mismas características que el anterior en su terapéutica y forma de uso. La dosis inicial es de 2,5 o 5 mg diariamente, ajustándola a 2,5 en pacientes con insuficiencia renal. En su uso como monoterapia, se ha demostrado versus placebo reducciones de 0.4-0.5 del A1C según la dosis.<sup>24</sup>

En su uso en combinación con metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas, se consiguieron mejores resultados que con tratamientos monoterápicos.<sup>25</sup>

- **Vildagliptina:** Es otro principio activo inhibidor de la DPP4. Está aprobado en diferentes países, pero aún no ha sido aprobado por la FDA.

Su dosis normal es de 50 mg dos veces al día cuando es usado en monoterapia, o solo una vez al día en terapias de combinación con metformina o tiazolidinedionas. No se precisa ningún ajuste en su administración en pacientes con insuficiencia renal leve, si en los que sufren de insuficiencia renal grave.

Es efectivo en monoterapia, o en terapias de combinación con metformina, tiazolidinedionas o insulina.<sup>26 27</sup>

- **Linagliptina:** Es un principio activo adecuado en su uso junto con dieta y ejercicio en adultos con DM2. Su dosis normal es de 5mg diariamente.

Un punto importante de este principio activo es que es eliminado por vía enterohepática, por lo que pacientes con insuficiencia renal no necesitan un ajuste de su dosis, pero si veremos una reducción de su eficacia en el caso de su administración junto a inductores de la CYP3A4.

Su eficacia ha sido probada en el uso como monoterapia, siendo una reducción de un 0.44% frente a placebo<sup>28</sup>, pero también en el uso en combinación con metformina, glimepirida, sulfonilurea o pioglitazona.<sup>29</sup>

- **Alogliptina:** Es un principio activo viable en su uso junto a dieta y ejercicio para el tratamiento de la DM2. Su dosis normal es de 25 mg diariamente, con una reducción de la dosis a 12,5 en caso de insuficiencia renal.

Su uso es correcto en monoterapia (bajada de 0.55 de la A1C versus placebo)<sup>30</sup>, pero también es muy positivo en combinación con metformina, pioglitazona, sulfonilureas o insulina.<sup>31</sup>

## **INHIBIDORES SGLT2**

También en la terapéutica de la diabetes podemos tratar con inhibidores del co-transportador de glucosa SGLT2. Se trata de una tercera línea de tratamiento en caso de diabetes no controladas con metformina o sulfonilureas, ni tratamientos de combinación.

Este receptor se encuentra en el túbulo proximal regulando la reabsorción del 90% de la glucosa filtrada, por lo que al inhibirlo expulsaremos una gran cantidad de glucosa en la orina, consiguiendo de esta forma una reducción del A1c.

Esta clase de fármacos han sido estudiados en monoterapia y en combinación con metformina, pioglitazona, sitagliptina e insulina.

Algunos principios activos inhibidores de este transportador que están disponibles en EEUU y Europa son : **dapaglifozina, canaglifozina y empaglifozina.**

Los principales beneficios del uso de estos fármacos es la disminución de la presión arterial y el peso, y su baja incidencia de hipoglucemia en el uso en monoterapia o con metformina.

Algunos **efectos adversos** encontrados en estos fármacos son un aumento en la incidencia de la candidiasis vulvovaginal (encontrada en un 10-15% de mujeres tratadas). No existen estudios suficientes para asegurar su seguridad a largo plazo, respecto a sus efectos en la génesis de tumores, o los efectos de una glucosuria crónica en el tracto urinario, además de no tener estudios a largo plazo sobre los posibles daños microvasculares o cardiovasculares.<sup>32</sup>

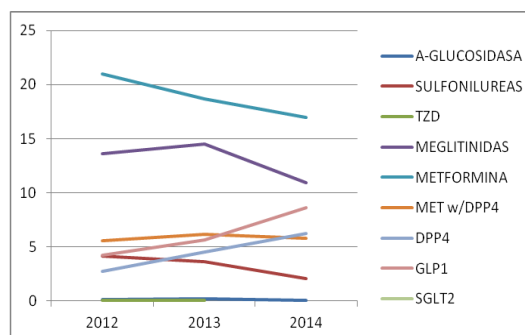
Algunos ensayos sobre esta clase de fármacos, demuestran su efectividad versus placebo (bajadas de 0.58-0.82 del A1C)<sup>33</sup>, mismos resultados que con tratamientos anteriores como la glipizida<sup>34</sup>, y mayor efecto que con fármacos inhibidores DPP4<sup>35,36</sup>

## **DATOS ECONÓMICOS COMPARATIVOS**

De los datos que nos han aportado en el servicio de Farmacia del Severo Ochoa se puede extraer información realmente interesante respecto al cambio de tratamiento en la diabetes (ver tablas en el anexo). Se han visto los siguientes resultados:

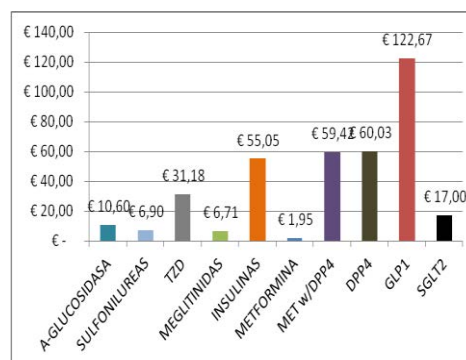
Clasificando por diferentes familias de tratamiento, tendremos los inhibidores de la alfa glucosidasa, las sulfonilureas, tiazolidinedionas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de la DPP4, agonistas de la GLP1 y tratamiento de combinación de metformina + inhibidor DPP4. Se han obviado otros grupos, que se encuentran en las tablas del anexo debido a que no interesan dentro de la comparativa en nuestro estudio (como la goma guar, o las diferentes insulinas, que tienen un gasto similar a lo largo de los años).

En la progresión de estos años, vemos como se reduce el uso de terapéuticas antiguas en detrimento de las nuevas, que están en crecimiento (siempre comparando el consumo de unidades frente al total).



En los grupos antiguos, como las sulfonilureas (bajan de un 4.1% del gasto a un 2.03%), meglitinidas (13.59% a un 10.95%), las metforminas (bajando de un 20.96% a un 16.94%), o las tiazolidinedionas (estas pasan de un 0.06% a un 0.07% desapareciendo en el 2014), vemos una bajada significativa frente a su consumo, incluso dejan de utilizarse las tiazolidinedionas.

Los nuevos grupos tales como los inhibidores de la DPP4 (suben de un 2.77% a un 6.22%), los análogos de la GLP1 (aumento de 4.26% a 8.6%), incluso los inhibidores de SGLT2, de reciente aparición (2014), tienen un aumento en su uso. Las cajas dispensadas en el hospital aumentan en gran cantidad, y también por ello su gasto en comparación con el total.



Si nos quedamos solo con la diferencia del porcentaje de subida, vemos un dato bastante claro sobre el aumento de uso de estos nuevos tratamientos.

Pero también debemos analizar el precio de la unidad.

Además se observa una bajada del precio de las nuevas terapéuticas, tal como se plasma en la tabla 4.

## NUEVOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS AÚN EN ESTUDIO E INVESTIGACIÓN

Se ha buscado información sobre las nuevas líneas de tratamiento que actualmente son objeto de investigación.

### BROMOCRIPTINA

Fármaco de acción central, agonista de receptores dopaminérgicos D2, cuya acción es regular el tono simpático y dopaminérgico del SNC. Usado tradicionalmente para tratar los síntomas de hiperprolactinemia, acromegalia, y parkinson. Sin embargo, en 2009 fue aprobada por la FDA para su uso en diabetes mellitus tipo 2. Se ha demostrado que disminuye la lipólisis, los ácidos grasos libres, y así, disminuir la resistencia a insulina.

La acción farmacológica de la bromocriptina se basa en la activación de los receptores D2 y en la inhibición de los D1.<sup>37</sup>

Se ha demostrado en estudios que la bromocriptina es un antidiabético oral efectivo en monoterapia y en combinación con metformina. Se han visto diferencias de hasta más de 1 punto en las bajadas de HbA1c al asociarla con metformina, así como ventajas al disminuir los eventos cardíacos en pacientes cardíacas.<sup>38,39</sup>

### INSULINAS INHALADAS

Es de sobra conocida la eficacia de la insulina para el control de la glucemia en pacientes de diabetes, pero hay rechazo a su uso por su necesidad de ser inyectada subcutáneamente.

Una forma de acción rápida de insulina inhalada (Exubera) estuvo disponible en EEUU durante un corto tiempo, pero dejó de fabricarse por una mala aceptación de médicos y pacientes, sin embargo una nueva formulación (Afrezza) ha recibido la aprobación de la FDA, y se espera el comienzo de su comercialización para principios de 2015.

La insulina inhalada representa un cambio paradigmático, pues no difiere sólo en la forma de administración, si no también en unidades de dosis, requisitos necesarios (exclusión de pacientes con patologías pulmonares o fumadores), y necesidad de pruebas periódicas por seguridad.<sup>40</sup>

Estas formas no serían un sustituto de la insulina de acción prolongada, deben usarse en combinación con esta en diabéticos tipo 1.

En ensayos realizados para evaluar la seguridad y eficacia del medicamento, comparada con insulina aspart, Afrezza satisfizo las expectativas, ofreciendo una mayor bajada de

la hemoglobina glicada. También se ha probado en combinación con antidiabéticos orales, resultando también en una reducción significativamente mayor en comparación con la observada en el grupo placebo.<sup>41</sup>

Los efectos adversos más comunes con Afrezza son hipoglucemia, tos, dolor de garganta, irritación y reacciones de hipersensibilidad.

### AGONISTAS DE RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS (PPAR) DUALES

Esta nueva generación de fármacos interactúan con receptores PPAR alfa y gamma, y han demostrado efectos lipídicos así como sensibilización a la insulina. Dada la relación existente entre la resistencia a insulina y los desórdenes lipídicos, y que se suelen tratar a la vez en pacientes con diabetes tipo 2, estos fármacos pueden ser una gran promesa terapéutica.

Los PPARs son factores de transcripción activados por ligando que controlan la expresión de varios genes. Se ha descubierto que estos agonistas son muy importantes en varios aspectos del metabolismo, incluyendo adipogénesis y control de la glucosa. Trabajos más recientes también los han relacionado con procesos como la aterosclerosis o la inflamación.<sup>42</sup>

El PPAR alfa fue el primer en ser descrito, expresado abundantemente en músculo esquelético e hígado. Controla un numerosos genes relacionados con el metabolismo de lípidos y, en particular, con la oxidación de ácidos grasos. Enzimas como Acil COA sintetasa, Acil COA oxidasa o lipoproteína lipasa son regulados por PPAR alfa.

PPAR gamma se expresa en menor medida en el músculo y es muy importante en el control de la glucosa. Regula el transportador GLUT4. Las tiazolidinedionas sensibilizan la insulina uniéndose y activando estos receptores PPAR gamma.

El tercer isotipo, PPAR delta, presente en todas las células del cuerpo, es el más desconocido.<sup>43</sup>

La evolución de este campo ha conducido al desarrollo de moléculas capaces de activar PPAR alfa y gamma (agonistas duales), y combinar los efectos lipídicos con los insulinosensibilizantes de los agonistas de ambos. Algunas de ellas están muy cerca de su aprobación y uso clínico.

- Se estudió el efecto de GFT505 (un agonista dual de PPAR-  $\alpha/\delta$ ) en la sensibilidad hepática y periférica a insulina. Veintidós obesos insulino-

resistentes fueron randomizados y se les administró durante 8 semanas GFT505 o placebo, seguido de insulina. Se comprobó que el grupo de GFT505 mejoró la sensibilidad periférica en un 21%, y la hepática en un 44%.<sup>44</sup>

El uso de los agonistas de PPAR gamma ha sido complicado por la ganancia de peso que producen. Los PPAR alfa son mejor tolerados, aunque pueden producir disfunción hepática o interacciones con las estatinas. Estos mismos problemas pueden ocurrir con los agonistas duales. También hay preocupación por el aumento en la incidencia de cáncer en las pruebas con ratones, aunque no se ha observado esto en humanos, de hecho, también se encuentran en estudio como terapia anticancerígena.

#### INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-5

Los inhibidores de la PDE5, como el sildenafil, vardenafil o tadalafil, han sido desarrollados para el tratamiento de la disfunción eréctil. En los últimos años ha habido un crecimiento exponencial de los estudios preclínicos y clínicos sobre el uso de estos fármacos en patologías cardiovasculares y cáncer, demostrando efectividad para cardiomiopatía isquémica y diabética, hipertrofia cardíaca y en la mejora de la eficacia de células madre para la reparación del miocardio.

La diabetes se asocia a la disfunción endotelial, reduciendo la vasodilatación dependiente de óxido nítrico y aumentando la producción de factores pro-inflamatorios, lo que lleva a un aumento a largo plazo del riesgo cardiovascular.

Varios estudios sobre pacientes diabéticos sugieren el efecto beneficioso de la administración crónica de inhibidores de la PDE5 en la función endotelial. Se ha demostrado una mejoría en la hemodinámica, y en los marcadores séricos pro-inflamatorios en diabéticos. Sin embargo se necesitan más estudios para poder definir bien estas indicaciones.<sup>45</sup>

#### FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS 1

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF1) es un regulador autocrino/paracrino, cuya unión a proteoglicanos heparán sulfato impide su circulación. Se ha demostrado que ratones knockout FGF1 van a desarrollar resistencia a insulina cuando se les somete a una dieta alta en grasas, sugiriendo un posible papel en la homeostasis de nutrientes.

Mediante estudios se ha llegado a la conclusión de que la administración parenteral de una dosis única de FGF1 recombinante (rFGF1) da como resultado una potente

insulino-dependiente disminución de los niveles de glucosa en ratones diabéticos, sin conducir a hipoglucemia.

El tratamiento crónico con rFGF1 aumenta la captación de glucosa insulino-dependiente en el músculo esquelético y suprime la producción hepática de ésta, mejorando la sensibilización a insulina en todo el cuerpo. Estos efectos no se acompañan de aumento de peso, esteatosis hepática o pérdida ósea, problemas de las terapéuticas sensibilizantes a insulina actuales.<sup>46</sup>

### CÉLULAS MADRE

La evolución en la tecnología de células madre permite la producción de células endocrinas pancreáticas y de hepatocitos, a partir de células pluripotenciales.

La generación de células  $\beta$  pancreáticas proporcionaría una fuente de células sin precedentes para el descubrimiento de fármacos y la terapia de trasplante en la diabetes. Sin embargo se ha observado que éstas carecen de muchas de las características de las originales.<sup>47</sup>

Hasta ahora la única cura para la diabetes tipo 1 era el trasplante de células  $\beta$  de un sujeto muerto recientemente, pero es un procedimiento complicado y requiere de inmunosupresores de por vida, se han realizado menos de mil en todo el mundo.

Ahora se está estudiando esta nueva técnica, y se cree que se empezará a ensayar en humanos en dos o tres años.<sup>48</sup>

### **Discusión**

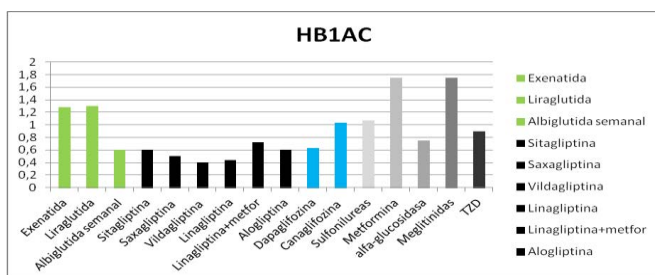
Como se ha visto a lo largo del estudio, estos nuevos tratamientos arrancan con mucha fuerza, llegando en apenas 2 años a doblarse su consumo, tal como puede observarse en las tablas de los datos económicos y de consumo del hospital Severo Ochoa.

Son fármacos que en primera instancia se presentan con seguridad en su terapéutica, utilidad, y con características muy favorables.

Sin embargo son moléculas caras, tratamientos que llegan en algunos casos a tener unos precios que no pueden competir contra los precios de los tratamientos antiguos, pero esto no evita que sean una alternativa terapéutica en crecimiento, y cada vez más segura.

Examinando los estudios aportados en este trabajo, se encuentran bajadas de HB1AC favorables en los nuevos tratamientos. Comparando una media de todos los estudios analizados, con la bajada de HB1AC que suponían los tratamientos más antiguos, se

observan resultados parecidos en algunos grupos, y otros que sirven como referencia para la posible variabilidad terapéutica:



(Datos en tabla 5 en el anexo)

También se han valorado estudios comparativos de unos principios activos con otros (ver figura 3).

A pesar de esto, como se indica en la figura 2, el primer paso terapéutico en la diabetes mellitus 2, es la metformina, pues es el fármaco con mas estudios, más seguridad, y el más económico.

Sin embargo, sí que se da un mayor número de nuevos tratamientos para la DM2 no controlada con metformina, tanto en combinación, como en monoterapia.

Al compararlos con otros tratamientos, como las sulfonilureas o las tiazolidinedionas, se observan importantes ventajas, como que las primeras provocan un notable aumento de peso (los nuevos fármacos no solo no provocan, sino que producen el efecto contrario, tal como veíamos en los resultados de los análogos de GLP1 o inhibidores de la SGLT2) o un menor número de hipoglucemias. Sin olvidar la retirada de las tiazolidinedionas del uso en el hospitalario, debido a sus problemas de hepatotoxicidad. (ver tabla 3).

Además, no solo se usan en combinación como se ha podido observar a lo largo del estudio, sino que el uso en monoterapia de estos nuevos tratamientos en DM2 no controladas por metformina o tratamientos anteriores está dando resultados positivos. (Siendo necesario para su prescripción el diagnóstico de DM2, obesidad, y falta de control de DM2 con metformina). Proporciona controles de glucemia buenos, bajada de peso, menos porcentaje de hipoglucemias, y menos administraciones a lo largo de la semana.

Pero no podemos olvidar que al tratarse de fármacos muy nuevos no hay evidencias científicas suficientes en estudios a largo plazo sobre sus efectos adversos, apareciendo reacciones adversas tales como pancreatitis en los GLP1, necesidad de ajuste en

insuficiencia renal en los inhibidores de la DPP4, o mayor sensibilidad a tener candidiasis vaginal en los inhibidores de la SGLT2, entre otros efectos adversos.

### **Conclusión**

Tras este estudio sobre los antidiabéticos, en el que se ha plasmado un conocimiento de los nuevos fármacos, y una comparativa con los anteriores, podemos ver como estos proponen nuevas vías muy positivas del tratamiento de la diabetes, sobre todo creando un gran abanico de posibilidades.

Pero a pesar de esto faltan estudios para corroborar su seguridad/eficacia, sobre todo a largo plazo. Por ello las pautas de tratamiento actuales se adaptan a los conocimientos que se pueden llegar a tener, teniendo la metformina como primer paso, y tras este todas estas opciones. De estas no se debe olvidar su precio, que con el tiempo podrá reducirse y llegar así a ser variables terapéuticas con mayor fuerza.

No se puede concluir diciendo que estos fármacos son mejores o peores que los anteriores, presentan nuevas propiedades, pero también posibles peligros. Por lo que si el uso de estos antidiabéticos supone un mejor control en caso de diabetes, no controladas por el método habitual, siempre será un uso correcto de ellos. Pero siempre teniendo en cuenta que no pueden sustituir totalmente a los antiguos, y por el momento, deben convivir junto al resto de fármacos en el tratamiento de esa enfermedad.

En cuanto a la investigación, es innegable el deseo de los diabéticos insulino-dependientes de dejar a un lado las inyecciones, por lo que una buena parte de los recursos se emplean en nuevas terapias o incluso en buscar métodos de curación de la patología. Y aunque los resultados son esperanzadores, parece que aún queda un largo camino que recorrer en este sentido y muchos años hasta que llegue algo verdaderamente revolucionario.

## Bibliografía

1. R. Gomis, A. Rovira, J. E. Felú, M. Oyarzábal. Tratado SED de Diabetes Mellitus. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A; 2007.
2. Juan Rodés, Xavier Carné, Antoni Trilla. Manual de terapéutica médica. 1ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2002.
3. Uptodate.com [Internet]. Waltham, MA: Post TW; 1992 [actualizado 6 ene 2015; citado 14 ene 2015]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-receptor-agonists-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?source=related\\_link](http://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-receptor-agonists-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?source=related_link)
4. Uptodate.com [Internet]. Waltham, MA: Post TW; 1992 [actualizado nov 2014; citado 14 ene 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus?source=machineLearning&search=sglt2&selectedTitle=1~15&sectionRank=1&anchor=H19#H19>
5. European Medicines Agency. Assessment report for GLP-1 based therapies. Review under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1369. 25 Jul 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf)
6. Tina Vilsboll, Milan Zdravkovic, Tu Le-thi, Thure Krarup, Ole Schmitz, Jean-Pierre Courrèges. Liraglutide, a Long-Acting Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, Given as Monotherapy Significantly Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight Without Risk of Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* Jun 2007; 30 (6) 1608-1610
7. Garber, Alan et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *The Lancet*. 2008; 373: 473 - 481
8. Pratley, Richard E et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *The Lancet* . 2010; 375: 1447 - 1456
9. Diamant, Michaela; Van Gaal, Luc; Stranks, Stephen. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *The Lancet*. 2010; 375: 2234 – 2243. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60406-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60406-0/abstract)
10. Peter N. Weissman, Molly C. Carr, June Ye, Deborah T. Cirkel. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Springer Link*. 2014; 57: 2475-2484
11. Bo Ahrén, Susan L. Johnson, Murray Stewart, Deborah T. Cirkel. HARMONY 3: 104-Week Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Albiglutide Compared With Placebo, Sitagliptin, and Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Taking Metformin. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2141-2148
12. Julio Rosenstock, Vivian A. Fonseca, Jorge L. Gross, Robert E. Ratner. Advancing Basal Insulin Replacement in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Insulin Glargine Plus Oral Agents: A Comparison of Adding Albiglutide, a Weekly GLP-1 Receptor Agonist, Versus Thrice-Daily Prandial Insulin Lispro. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2317-2325
13. P. Home, P. Shamanna, M. Stewart, F. Yang et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015; 17: 179-187

14. Michael Nauck, Ruth S. Weinstock, Guillermo E. Umpierrez, Bruno Guerci et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide Versus Sitagliptin After 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014; 37: 2149 - 2158
15. Uptodate.com [Internet]. Waltham, MA: Post TW; 1992 [actualizado sep 2014; citado 17 ene 2015]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/dipeptidyl-peptidase-4-dpp-4-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?source=search\\_result&search=dpp4&selectedTitle=1~25](http://www.uptodate.com/contents/dipeptidyl-peptidase-4-dpp-4-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?source=search_result&search=dpp4&selectedTitle=1~25)
16. William B. White, Christopher P. Cannon, Simon R. Heller, Steven E. Nissen. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1327-1335. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1305889>
17. Eurich D T, Simpson S, Senthilselvan A, Asche C V, Sandhu-Minhas J K, McAlister F A et al. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ*. 2013; 346: f2267. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2267>
18. Juan C. Arjona, Dalila Corry, Carl E. Mogensen, Edwar J. Gonzalez et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and ESRD Receiving Dialysis: A 54-Week Randomized Trial. *AJKD*. 2012; 61: 579-587. Disponible en: [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)01510-7/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)01510-7/abstract)
19. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S et al. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013; 36: 237-244
20. I. Raz, M. Hanefeld, L. Xu. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006; 49: 2564
21. Pablo Aschner, Mark S. Kipnes, Jared K. Lunceford, Matilde Sánchez et al. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2006; 29: 2632-2637
22. Rosenstock, Julio et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2006; 28: 1556-1568
23. MA Nauck, G Meininger, D Sheng et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007; 9: 194-205
24. J. Rosenstock, C. Aguilar-Salimas, E. Klein, S. Nepal, J. List, R. Chen. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *CMRO*. 2009; 25: 2401-2411. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1185/03007990903178735>
25. Ralph A. DeFronzo; Miguel N. Hissa, Alan J. Garber et al. The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1649-1655
26. S. Ristic, S. Byiers, J. Foley, D. Holmes. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2005; 7: 692-298
27. V. Fonseca, A. Schweixer. D. Albrecht, M. A. Baron, I. chang, S. Dejager. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Springer Link*. 2007; 50: 1148-1155
28. S. Del Prato, A. H. Barnett, H. Huisman, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011; 13: 258-267
29. D. R. Owens, R. Swallow, K. A. Dugi, H. J. Woerle. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetic Medicin*. 2011; 28: 1352-1361
30. Y. Seino, Y. Miyata, S. Hiroi, K. Kaku. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-

- controlled trial with an open-label, long-term extension study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012; 14: 927-936.
31. J. Rosenstock, M. S. Rendell, J. L. Gross et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009; 11: 1145 – 1152
  32. Uptodate.com [Internet]. Waltham, MA: Post TW; 1992 [actualizado oct 2014; citado 18 ene 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus?source=machineLearning&search=sglt2&selectedTitle=1%7E15&sectionRank=1&anchor=H19#H19>
  33. K. Strojek, K. H. Yoon, V. Hruby et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011; 13: 928 – 938
  34. Michael A. Nauck, Stefano Del Prato, Juris. J. Meier. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. 2011; 34: 2015 – 2022
  35. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1232-1238
  36. Guntram Schernthaner, Jorge L. Gross, Rosenstock J. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. 2013; 36: 2508 – 2515
  37. Holt R, Barnett A, Bailey C. Bromocriptine: Old Drug, New Formulation and New Indication. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010; 12: 1048-1057
  38. A. Ghosh, N. Sengupta, P Sahana et al. Efficacy and safety of add on therapy of bromocriptine with metformin in Indian patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized open labeled phase IV clinical trial. *Indian Journal of Pharmacology*. 2014; 46: 24-28
  39. J. Michael Gaziano, Anthony H. Cincotta et al. Effect of Bromocriptine-QR (a Quick-Release Formulation of Bromocriptine Mesylate) on Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Subjects. *Journal Of the American Heart Association*. 2012.
  40. Susan J. Bliss. Inhaled Insulin, Biosimilars Will Change the Landscape of Diabetes Care. *Healthline.com*. 2014
  41. fda.gov [Internet]. Silver Spring, MD. [actualizado mar 2014; citado 29 dic 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm403113.htm>
  42. fda.gov [Internet]. Silver Spring, MD. [actualizado may 2012; citado 30 dic 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/cder/ucm119071.pdf>
  43. Monique Heald, Michael A. Cawthorne. Dual Acting and Pan-PPAR Activators as Potential Anti-diabetic Therapies. *Diabetes – Perspectives in Drug Therapy*. 2011; 203: 35-51
  44. Bertrand Caroiu, Remy Hanf, Yassine Zair et al. Dual Peroxisome Proliferator–Activated Receptor  $\alpha/\delta$  Agonist GFT505 Improves Hepatic and Peripheral Insulin Sensitivity in Abdominally Obese Subjects. *Diabetes Care*. 2013; 36: 2923-2930
  45. Daniele Santi, Elisa Gianmetta, Andrea Isidori et al. Effects of chronic use of phosphodiesterase inhibitors on endothelial markers in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *EJE*. 2014; 14:0700
  46. Jae Myoung Suh, Johan W. Jonker, Maryam Ahmadian. Endocrinization of FGF1 produces a neomorphic and potent insulin sensitizer. *Nature*. 513: 436 - 439
  47. Hakonen E, Toivonen S, Jalanko H, Otonkoski T. Human stem cells in the treatment of pancreatic and hepatic diseases. *Duodecim*. 2014; 130(19): 1973-1980
  48. Felicia W. Pagliuca, Jeffrey R. Millman, Mads Gürtler et al. Generation of Functional Human Pancreatic  $\beta$  Cells In Vitro. *Cell*. 2014; 159(2): 428-439

ANEXOS

Figura 1

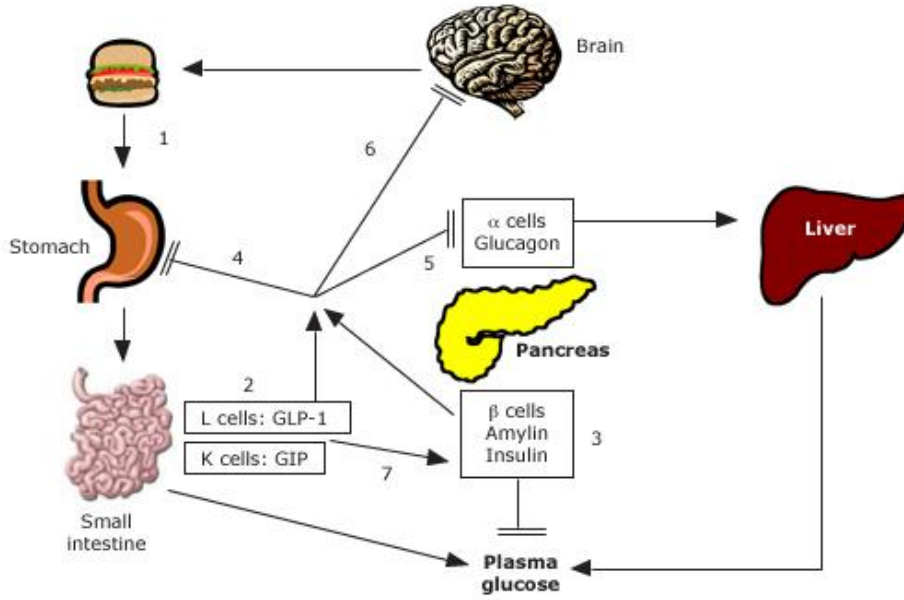
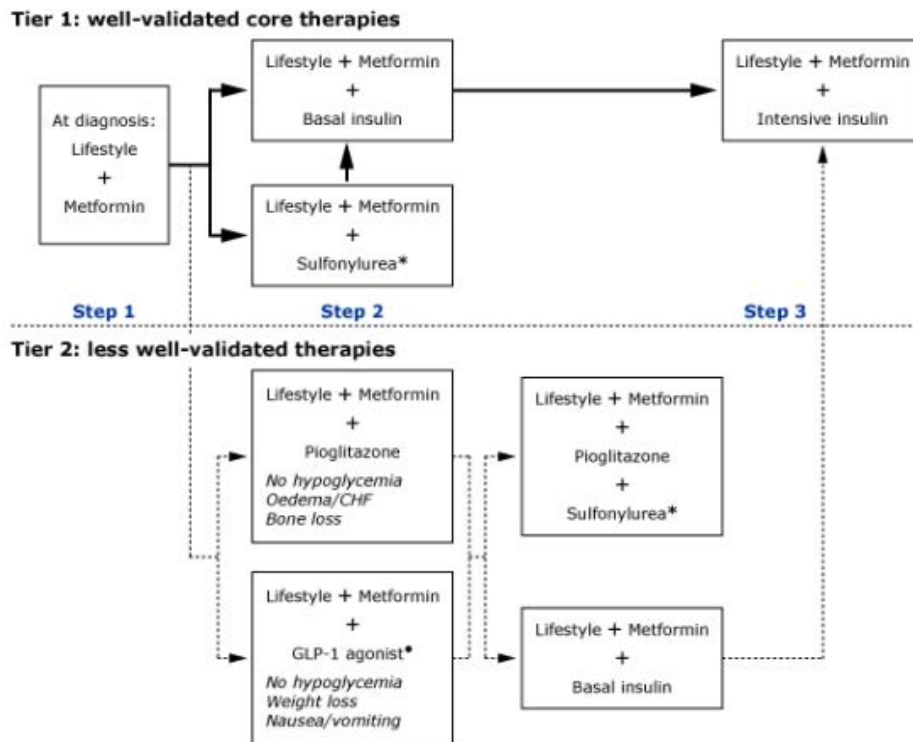
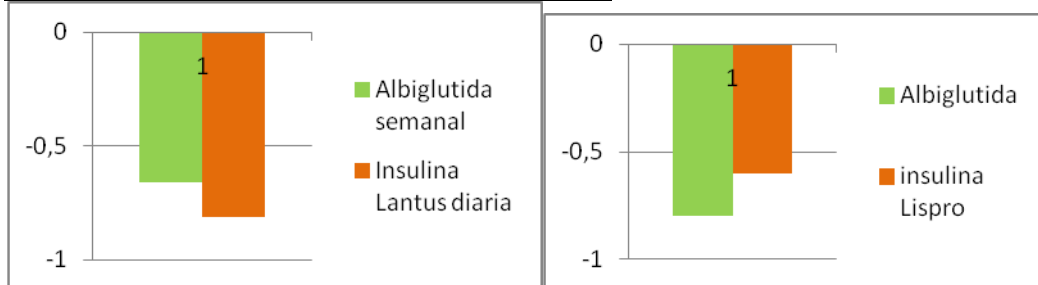


Figura 2



**Figura 3**

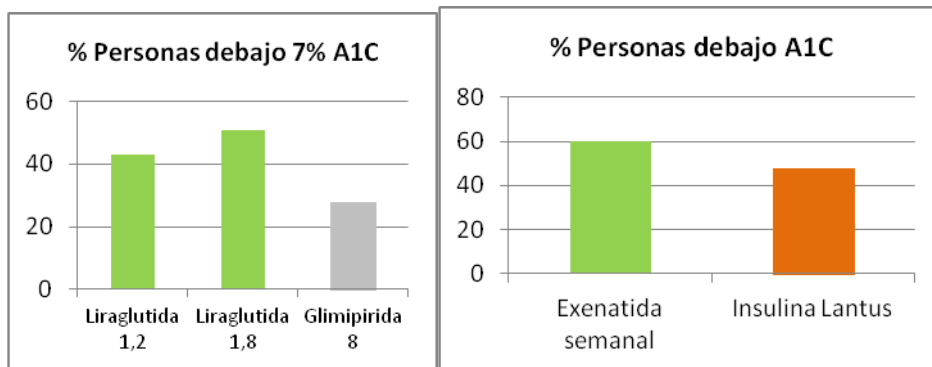
Albiglutida semanal	Insulina Lantus diaria
-0,66	-0,81
Albiglutida	insulina Lispro
-0,8	-0,6



**-% Personas < 7% A1C**

Liraglutida 1,2	Liraglutida 1,8	Glimipirida 8
43	51	28

Exenatida semanal	Insulina Lantus
60	48

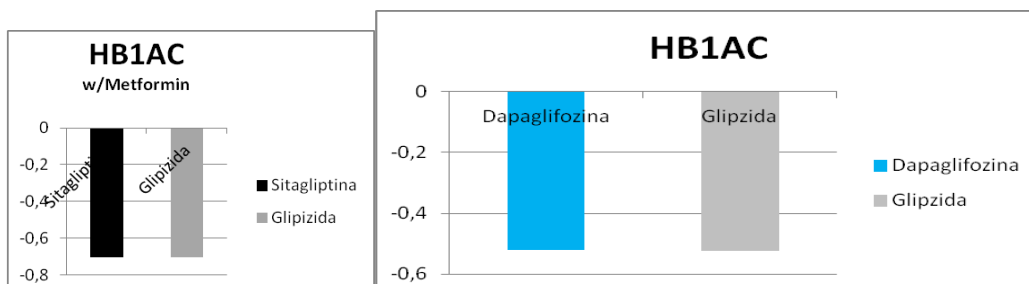


**HB1AC w/metformina**

Sitagliptina	Glipizida
-0,7	-0,7

**HB1AC**

Dapaglifozina	Glipizida
-0,52	-0,52



**Tabla 1**

	<b>GLP-1</b>
<b>Deficiency</b>	Type 2 diabetes, +/- type 1
<b>Site of synthesis</b>	Small intestinal L cells
<b>Glucose-dependent stimulation of insulin secretion</b>	Yes
<b>Reduction of gastric emptying</b>	Yes
<b>Reduction of inappropriate glucagon secretion</b>	Yes
<b>Weight loss</b>	Yes
<b>Beta cell proliferation/regeneration</b>	Yes - in animals

GLP-1: glucagon-like peptide-1.

**Tabla 2**

**Table 1 Clinical characteristics of brain-dead organ donors (as presented in the publication)**

Case	Age (years)	Duration of DM (years)	Sex	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Treatments	Cause of death
<b>DM-I</b>						
6157	74	1	F	39	Januvia	ICH/stroke
6185	46	15	M	41	Januvia, metformin	Anoxia
6195	68	5	M	21	Januvia, metformin	ICH/stroke
6189	49	26	F	36	Byetta, metformin, glipizide	Stroke
6190	53	20	M	30	Januvia, insulin pen	ICH/stroke
6194	47	13	M	24	Humulin, Novolog, Januvia	ICH/stroke
6203	68	5	M	33	Januvia, metformin	Stroke
6205	59	10	M	42	Januvia, metformin	Stroke
Mean (SEM)	58 (4)	12 (3)		33 (3)		
<b>DM</b>						
6028	33	17	M	30	Insulin	Gunshot wound to head
6059	18	0.3	F	39	None	Cardiovascular
6108	57	2	M	30	Metformin	ICH/stroke
6110	20	0.2	F	40	None	ICH/stroke, DKA
6109	48	—	F	33	None	ICH/stroke, DKA
6114	42	2	M	31	Metformin, noncompliant	Asphyxiation
6124	62	3	M	34	Metformin	ICH/stroke
6127	44	10	F	30	Insulin	ICH/stroke
6133	45	20	F	40	Insulin	Cardiovascular
6139	37	1.5	F	45	None	Seizure
6142	29	14	F	34	None	Bacterial meningitis
6149	39	20	F	29	Insulin	ICH/stroke
Mean (SEM)	40 (4)	8 (3)		35 (2)		
<b>ND</b>						
6009	45		M	31		Anoxia
6015	39		F	32		Anoxia
6012	64		F	31		Cerebrovascular/stroke
6016	42		M	31		Cerebrovascular/stroke
6019	68		F	24		Head trauma
6020	60		M	30		Cerebrovascular/stroke
6022	75		M	31		Cerebrovascular/stroke
6034	32		F	25		Head trauma
6000	24		M	33		Head trauma
6007	43		F	36		Cerebrovascular/stroke
6000	14		M	30		Head trauma
6102	45		F	35		Cerebrovascular/stroke
6108	40		M	30		Head trauma
6105	45		F	25		Cerebrovascular/stroke
Mean (SEM)	45 (5)			30 (1)		

DKA, diabetic ketoacidosis; F, female; ICH, intracerebral hemorrhage; M, male.

**Tabla 3**

**Summary of glucose-lowering interventions**

Intervention	Expected decrease in A1C with monotherapy, percent	Advantages	Disadvantages
<b>Tier 1: Well-validated core</b>			
<b>Step 1: Initial therapy</b>			
Lifestyle to decrease weight and increase activity	1.0 to 2.0	Broad benefits	Insufficient for most within first year
Metformin	1.0 to 2.0	Weight neutral	GI side effects, contraindicated with renal insufficiency
<b>Step 2: Additional therapy</b>			
Insulin	1.5 to 3.5	No dose limit, rapidly effective, improved lipid profile	One to four injections daily, monitoring, weight gain, hypoglycemia, analogues are expensive
Sulfonylurea	1.0 to 2.0	Rapidly effective	Weight gain, hypoglycemia (especially with glibenclamide or chlorpropamide)
<b>Tier 2: Less well validated</b>			
TZD	0.5 to 1.4	Improved lipid profile (pioglitazone), potential decrease in MI (pioglitazone)	Fluid retention, HF, weight gain, bone fractures, expensive, potential increase in MI (rosiglitazone), hepatotoxicity
GLP-1 agonist	0.5 to 1.0	Weight loss	Requires injection, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive

Other therapy			
Alpha-glucosidase inhibitor	0.5 to 0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, three times/day dosing, expensive
Glinide	0.5 to 1.5*	Rapidly effective	Weight gain, three times/day dosing, hypoglycemia, expensive
Pramlintide	0.5 to 1.0	Weight loss	Three injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
DPP-4 inhibitor	0.5 to 0.8	Weight neutral	Long-term safety not established, expensive
SGLT2 inhibitor	0.5 to 0.7	Weight loss, reduction in systolic blood pressure	Vulvovaginal candidiasis, urinary tract infections, long-term safety not established

**Tabla 4**

	2012	2013	2014	MEDIA
<b>A-GLUCOSIDASA</b>	9,66	9,15	13	€ 10,60
<b>SULFONILUREAS</b>	7,08	6,92	6,7	€ 6,90
<b>TZD</b>	65	28,53		€ 31,18
<b>MEGLITINIDAS</b>	7,68	6,35	6,1	€ 6,71
<b>INSULINAS</b>	55,14	55	55	€ 55,05
<b>METFORMINA</b>	2	1,76	2,1	€ 1,95
<b>MET w/DPP4</b>	60	59,27	59	€ 59,42
<b>DPP4</b>	<b>68</b>	<b>57,1</b>	<b>55</b>	€ 60,03
<b>GLP1</b>	<b>132</b>	<b>122</b>	<b>114</b>	€ 122,67
<b>SGLT2</b>			51	€ 17,00

**Tabla 5**

Exenatida	1,28
Liraglutida	1,3
Albiglutida semanal	0,6
Sitagliptina	0,6
Saxagliptina	0,5
Vildagliptina	0,4
Linagliptina	0,44
Linagliptina+metfor	0,72
Alogliptina	0,6
Dapaglifozina	0,63
Canaglifozina	1,03
Sulfonilureas	1,07
Metformina	1,75
alfa-glucosidasa	0,75
Meglitinidas	1,75
TZD	0,9

**Tabla 6**

<b>Aspectos</b>	<b>Sulfonilureas</b>	<b>Metformina</b>	<b>Inhibidores de alfa-glucosidasa</b>	<b>Meglitinidas</b>	<b>Tiazolidinedionas</b>
<b>Modo de acción</b>	Aumento de la secreción de insulina	Disminución de la producción hepática de glucosa	Disminución de la absorción intestinal de glúcidos	Aumento de la secreción de insulina	Aumento de la sensibilidad a la insulina periférica
<b>Disminución de la HbA1c</b>	1.5-2%	1.5-2%	0.5-1%	1.5-2%	0.5-1.5%
<b>Disminución de la glucemia plasmática en ayunas (mg/dl)</b>	60- 70 Preferentemente basal	60- 70 Preferentemente basal	20-30 Preferentemente post-prandial	60- 70 Preferentemente post-prandial	35-40 Preferentemente basal
<b>Efectos sobre lípidos</b>	Escaso	Disminución de TGL, colesterol total y LDL con aumento de HDL	Disminución TGL		Aumento colesterol total, LDL y HDL
<b>Hipoglucemia</b>	Frecuentes	No	No	Poco frecuente	No
<b>Ganancia de peso</b>	Si	No	No	Si	Si
<b>Insulinemia</b>	Aumenta	Disminuye	Sin efecto	Aumenta	Disminuye
<b>Otros efectos adversos</b>	Hipersensibilidad, efecto antabús	Gastrointestinales, acidosis láctica	Gastrointestinales (flatulencia, meteorismo)	Experiencia limitada	Edemas, anemia dilucional, hepatotoxicidad

Tabla extraída de la referencia <sup>2</sup>

## 2012 GRUPO A10

	Principio activo ATC	Envases disp.	Gasto disp.	envases grupo	Gasto grupo	% precio DEL TOTAL	% ENVASES DEL TOTAL
a-glucosidasa	ACARBOSA	3	33,49	alfa glucosidasas	9,66 €		
a-glucosidasa	MIGLITOL	2	14,84		5 48,33	0,042771229	0,169090294
sulfonilurea	GLIBENCLAMIDA	11	21,98	sulfonilureas	7,08 €		
sulfonilurea	GLICLAZIDA	25	129,55				
sulfonilurea	GLIMEPIRIDA	85	706,65		122 863,96	0,764589918	4,125803179
sulfonilurea	GLIQUIDONA	1	5,78	TZD	65,00 €		
TZD	PIOGLITAZONA	2	131,19		2 131,19	0,116100921	0,067636118
Meglitinidas	REPAGLINIDA	402	3.091,26	Meglitinidas	7,68 €		
peso	GOMA GUAR	74	478,19		402 3.091,26	2,735712569	13,59485966
	INSULINA ASPARTA	286	12.794,42	Insulinas	55,14 €		
	INSULINA DETEMIR	123	9.353,78				
	INSULINA GLARGINA	411	30.482,36				
	INSULINA GLULISINA	18	813,10		1.360 75.001,27	66,37484942	45,99256003
	INSULINA HUMANA ACCION COMBINADA	19	714,97				
	INSULINA HUMANA ACCION INTERMEDIA	107	3.926,87				
	INSULINA HUMANA ACCION RAPIDA	16	390,11				
	INSULINA LISPRO ACCION COMBINADA	220	10.173,41				
	INSULINA LISPRO ACCION INTERMEDIA	6	230,46				
	INSULINA LISPRO ACCION RAPIDA	154	6.121,79	Metformina	2,00 €		
Biguanidinas	METFORMINA	620	1.243,52		620 1.243,52	1,100494068	20,96719648
dpp4	METFORMINA + SITAGLIPTINA	96	5.671,61	Combinados Met+dpp4	60,00 €		
dpp4	METFORMINA + VILDAGLIPTINA	68	4.323,49		164 9.995,10	8,845493649	5,54616165
DPP4	SAXAGLIPTINA	4	221,16	DPP4	68,00 €		
DPP4	SITAGLIPTINA	35	2.928,16		82 5.456,33	4,828759328	2,773080825
DPP4	VILDAGLIPTINA	20	964,99				
DPP4	LINAGLIPTINA	23	1.342,02				
glp1	LIRAGLUTIDA	105	14.133,65	GLP1	132,00 €		
glp1	EXENATIDA	21	2.553,72		126 16.687,37 €	14,76803887	4,261075414
		2.957	112.996,52				

# 2013 A10

	Principio activo ATC	Envases disp.	Gasto disp.	envases grupo	gasto grupo	% PRECIO del total	% Envases del total
a-glucosidasa	ACARBOSA	4	41,56	a-glucosidasa	€ 9,15		
a-glucosidasa	MIGLITOL	2	13,36		6 54,92	0,049771511	0,212464589
sulfonilurea	GLIBENCLAMIDA	9	17,07	sulfonilurea	€ 6,92		
sulfonilurea	GLICLAZIDA	29	137,76		102 706,79	0,64053179	3,611898017
sulfonilurea	GLIMEPIRIDA	63	548,86				
sulfonilurea	GLIPIZIDA	1	3,10	TZD	€ 28,53		
TZD	PIOGLITAZONA	2	57,07		2 57,07	0,051719958	0,07082153
meglitinida	REPAGLINIDA	410	2.604,57	Meglitinida	€ 6,30		
peso	GOMA GUAR	73	486,78		410 2604,57	2,360403918	14,5184136
	INSULINA ASPARTA	278	12.021,91	insulina	€ 55,00		
	INSULINA DETEMIR	97	7.281,28				
	INSULINA GLARGINA	439	31.954,38		1.242 68.318,11	61,91361127	43,98016997
	INSULINA GLULISINA	46	2.014,94				
	INSULINA HUMANA ACCION	15	573,63				
	INSULINA HUMANA ACCION	86	2.986,34				
	INSULINA HUMANA ACCION	23	652,97				
	INSULINA LISPRO ACCION	110	4.975,04				
	INSULINA LISPRO ACCION	3	142,20				
	INSULINA LISPRO ACCION	145	5.715,42	Metforminas	€ 1,76		
biguanidina	METFORMINA	527	929,64		527 929,64	0,84249066	18,66147309
Dpp4	METFORMINA + LINAGLIPTINA	8	442,45	DPP4 COMBINADA	€ 59,27		
Dpp4	METFORMINA + SITAGLIPTINA	85	4.899,51		175 10.372,59	9,400208892	6,196883853
Dpp4	METFORMINA + VILDAGLIPTINA	82	5.030,63				
DPP4	LINAGLIPTINA	86	4.885,60	DPP4	€ 57,10		
DPP4	SITAGLIPTINA	23	1.612,15		128 7.309,49	6,624259986	4,532577904
DPP4	VILDAGLIPTINA	19	811,74	GLP1	€ 122,00		
GLP1	EXENATIDA	12	1.035,44				
GLP1	LIRAGLUTIDA	117	15.741,18		159 19.504,29	17,67585533	5,630311615
GLP1	LIXISENATIDA	30	2.727,67				
		<b>2.824</b>	<b>110.344,25</b>				

# 2014 A10

		Enero-otct	Enero-oct	AÑO ENTERO	AÑO ENTERO				
	Principio activo ATC	Envases disp.	Gasto disp.	Proyección envases	Proyección gasto	envases grupo	gasto grupo	% del total	% Envases del total
a-glucosidasa	ACARBOSA	2	21,94	2	26,328	a-glucosidasa	€ 13,00		
sulfonilurea	GLIBENCLAMIDA	1	1,88	1	2,256	2	26,328	0,022476549	0,072087659
sulfonilurea	GLICLAZIDA	20	103,19	24	123,828	sulfonilurea	€ 6,70		
sulfonilurea	GLIMEPIRIDA	25	208,10	30	249,72	56	379,524	0,324004473	2,032871972
sulfonilurea	GLIPIZIDA	1	3,10	1	3,72	meglitinida	€ 6,10		
meglitinida	REPAGLINIDA	253	1.547,72	304	1857,264	304	1857,264	1,585569933	10,95732411
peso	GOMA GUAR	50	350,79	60	420,948				
	INSULINA ASPARTA	215	9.427,46	258	11312,952	insulina	€ 55,00		
	INSULINA DETEMIR	86	6.445,66	103	7734,792	1210	66663,096	56,91113414	43,59861592
	INSULINA GLARGINA	354	25.917,47	425	31100,964				
	INSULINA GLULISINA	35	1.543,15	42	1851,78				
	INSULINA HUMANA ACCION COM	14	539,11	17	646,932				
	INSULINA HUMANA ACCION INTE	75	2.654,80	90	3185,76				
	INSULINA HUMANA ACCION RAP	21	524,31	25	629,172				
	INSULINA LISPRO ACCION COME	77	3.531,57	92	4237,884				
	INSULINA LISPRO ACCION INTER	1	44,54	1	53,448	metformina	€ 2,10		
	INSULINA LISPRO ACCION RAPID	130	4.924,51	156	5909,412	470	1007,412	0,860040456	16,94059977
biguanidina	METFORMINA	470	839,51	564	1007,412	combinación	€ 59,00		
comb	METFORMINA + LINAGLIPTINA	24	1.504,03	29	1804,836	161	9607,704	8,202219277	5,795847751
comb	METFORMINA + SITAGLIPTINA	58	3.282,47	70	3938,964				
comb	METFORMINA + VILDAGLIPTINA	52	3.219,92	62	3863,904				
DPP4	LINAGLIPTINA	113	6.479,12	136	7774,944	DPP4	€ 55,00		
DPP4	SITAGLIPTINA	17	903,14	20	1083,768	173	9593,34	8,189956548	6,228373702
DPP4	VILDAGLIPTINA	14	612,19	17	734,628				
glp1	EXENATIDA	2	245,87	2	295,044	glp1	€ 114,00		
glp1	LIRAGLUTIDA	137	16.990,11	164	20388,132	239	27269,664	23,28045949	8,607266436
glp1	LIXISENATIDA	60	5.488,74	72	6586,488	sglt2	€ 51,00		
SGLT2	DAPAGLIFLOZINA	5	258,45	6	310,14	6	€ 310,14	0,264770468	0,216262976
				<b>2774</b>	<b>117135,42</b>				