



Los clásicos en el tratamiento farmacológico de la DM2

José Manuel Paredero | SESCAM - Farmacéutico de AP – GAI Guadalajara - mayo 2016

Cómo se mide la eficacia de los Antidiabéticos orales (ADO)

Variable principal:
Hemoglobina
glicosilada
(HbA_{1c})

- Reducción absoluta
- % reducción desde valor basal

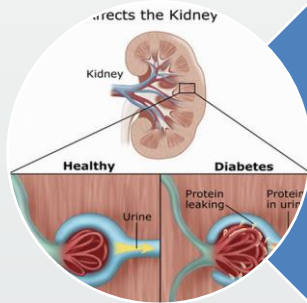
Variables
secundarias

- Cambios glucosa basal en ayunas
- Medias de glucosa plasmática en intervalos regulares
- Medida de fructosa: el algunos casos

¿Cómo nos gustaría que se midiera la eficacia de un ADO?



Disminución de la mortalidad por complicaciones macrovasculares



Disminución de morbi-mortalidad por complicaciones microvasculares



Disminución de la mortalidad cardiovascular

OBJETIVOS CONTROL GLUCÉMICO^{1,2,3,4,5}



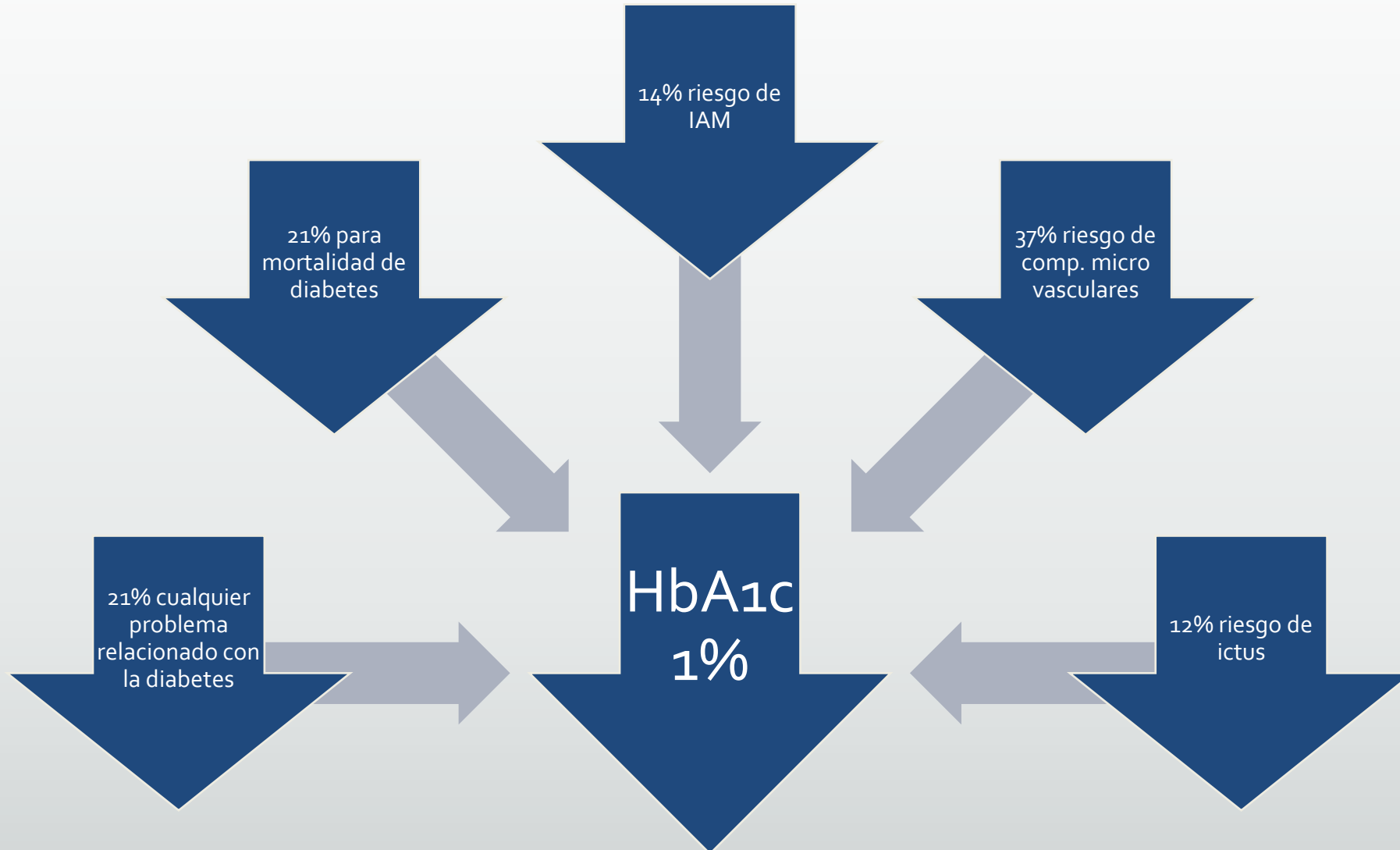
Reducir la HbA_{1c} $\leq 7\%$

- ha demostrado disminuir las complicaciones microvasculares.

Evidencia: UKPDS 35, ACCORD, ADVANCE, VADT

- Pero alcanzar estos niveles se aumentó la mortalidad

Importancia del descenso de la HbA_{1c}



Impacto de terapia intensiva en Diabetes: resumen de los principales ensayos

Study	Microvasc		CVD		Mortality	
	Initial Trial	Long Term Follow-up	Initial Trial	Long Term Follow-up	Initial Trial	Long Term Follow-up
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT / EDIC*	↓	↓	↔	↓	↔	↔
ACCORD	↓		↔		↑	
ADVANCE	↓		↔		↔	
VADT	↓		↔		↔	

Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.

Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977.

Nathan DM et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2545.

Patel A et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560. Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129. (erratum:

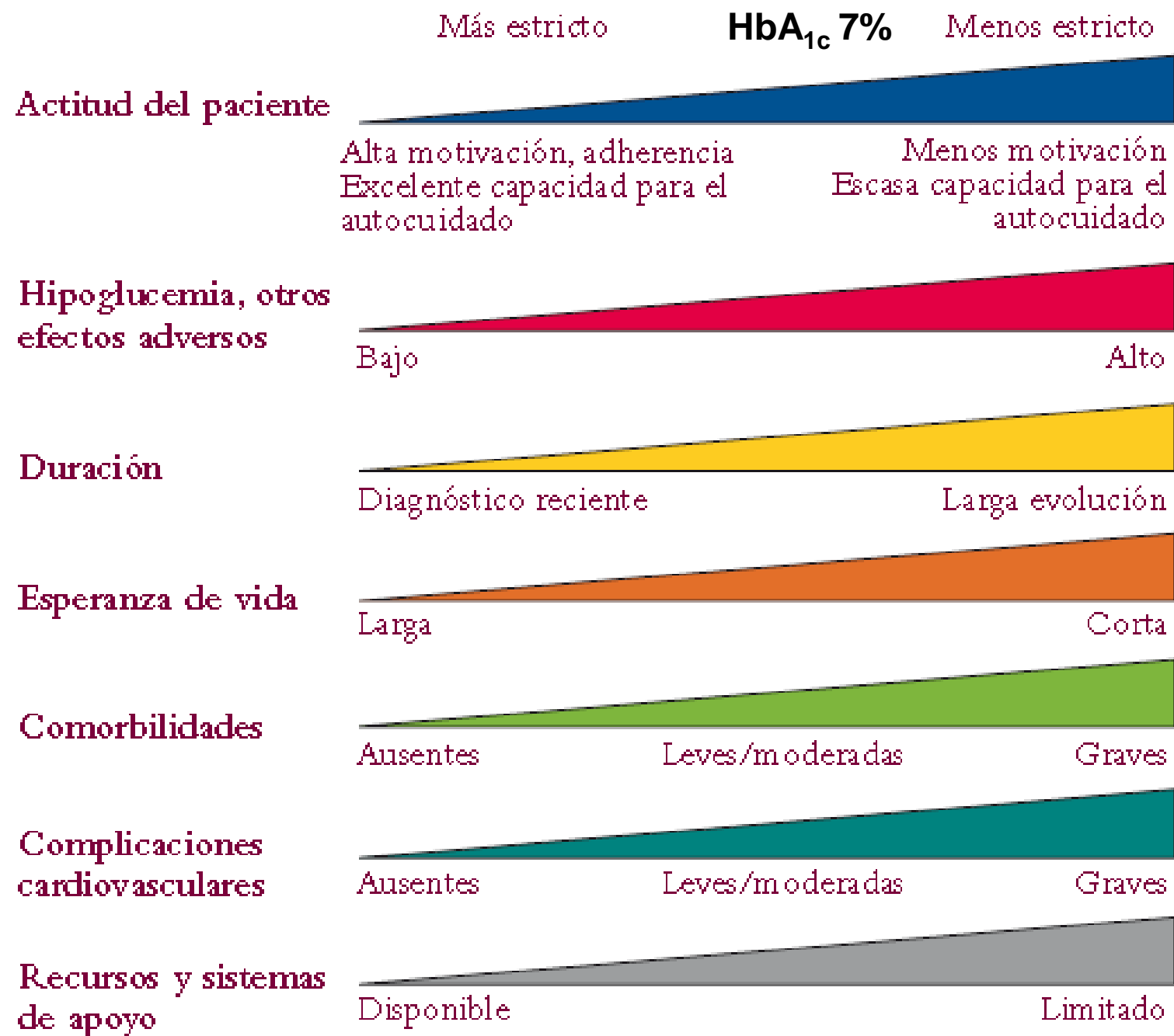
Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024)

Initial Trial

Long Term Follow-up

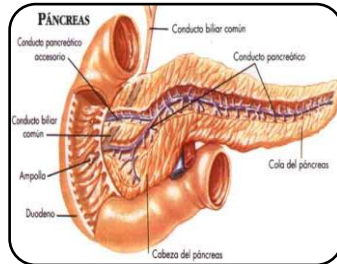
* in T1DM

Figura 1. Aproximación al manejo de la hiperglucemia



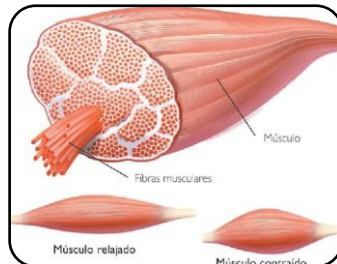
Entonces: ¿Qué criterios hay que seguir?

Arsenal de ADO's en el tratamiento de la DM2



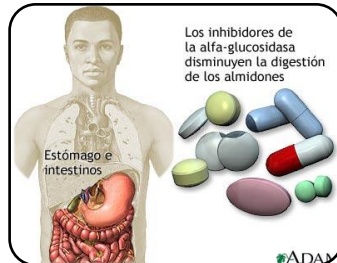
ESTIMULANTES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

- SULFONILUREAS
- GLINIDAS (meglitinidas): repaglinida, nateglinida



DISMINUYEN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

- EN HÍGADO: BIGUANIDAS: Metformina
- EN TEJIDOS PERIFÉRICOS: GLITAZONAS: Pioglitazona



DISMINUYEN LA ABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO: inhibidores de la alfa glucosidasa: acarbosa y miglitol

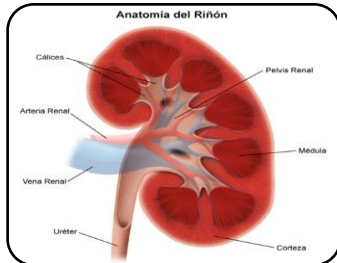
Arsenal de ADO's en el tratamiento de la DM2



REGULADORES DE INCRETINAS:
sitagliptina, vildagliptina,
saxagliptina; linagliptina; alogliptina



INCRETIN MIMÉTICOS: exenatida,
liraglutida, lixisenatida, albiglutida



INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE GLUCOSA: dapagliflocina,
canagliflocina, empagliflocina

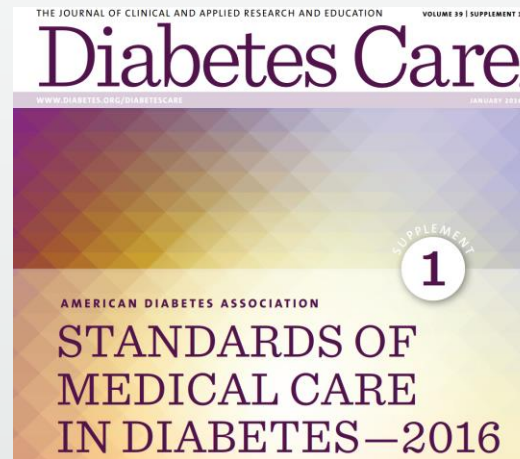
Arsenal de ADOs en el tratamiento de la DM₂

También se usan...

- Colesevelam: impide la reabsorción de ácidos biliares, lo que parece que ayuda a disminuir la producción de glucosa hepática
- Pramlintida: agonista de amilina, con similar acción a la GLP₁ sin promover secreción de insulina
- Bromocriptina
- Goma guar

Repasemos los algoritmos de tratamiento

ADA , redGDPS, SNS y otras





MONOTERAPIA: Iniciar tratamiento con 1ª línea (primera opción MET; ver *tabla*) en pacientes con A1C <7.5% (GR C; NE 3), considerando SU, TZD o glinidas como alternativas (GR C; NE 3)

TERAPIA DUAL (de entrada si HbA1c > 7,5%; GR C; NE 3): MET u otro agente 1ª línea + fármaco de *tabla 2*
arGLP-1 más útil en terapia dual que en monoterapia
Recomienda insulina (sola o combinada) si A1C>9% y sintomático (GR A; NE 1)

TRIPLE TERAPIA: fármaco de 1ª línea + fármaco 2ª línea
+ fármaco de *tabla 2* (orden sugerido: arGLP-1; iSGLT-2, TZD, insulina basal, iDPP-4, α -glucosidasa, SU/glinidas)

Primera línea (orden sugerido)
Metformina
arGLP-1
iSGLP-2
iDPP-4
α -glucosidasa

Tabla 2 (Terapia DUAL)
arGLP-1
iSGLP-2
iDPP-4
TZD
Insulina basal
α -glucosidasa
SU/glinidas



MONOTERAPIA: MET es 1ª opción (si no es posible, opciones de *tabla 1*). Considerar insulina si síntomas de hiperglucemia, glucemia ≥ 300 –350 mg/dL o A1C ≥ 10 –12% (NE E)

TERAPIA DUAL: añadir **cualquier** opción de la *tabla 1* (NE A). Considerar de entrada si A1C is $\geq 9\%$
Enfoque según las características del paciente: eficacia, coste, potenciales efectos secundarios, peso, comorbilidades, riesgo de hiperglucemia, y preferencias del paciente (NE E)

TRIPLE TERAPIA: MET + (SU ó TZD) admite **cualquiera** de *tabla 1*. En triple terapia, la insulina suele ser basal.
arGLP-1 solo se combina con MET, SU, TZD ó insulina (habitualmente basal), no se considera con iDPP-4 ni iSGLP-2

Tabla 1	
SU/glinidas	Insulina basal
iDPP-4	
iSGLP-2	arGLP-1
TZD	

MET puede mantenerse hasta FG 45 o incluso 30 mL/min/1,73 m², aunque reduciendo dosis.



MONOTERAPIA: A1C $\geq 6,5\%$ con cambios de estilo de vida: 1ª opción MET. Si no, considerar: iDPP-4, TZD (pio) o SU

TERAPIA DUAL (Si A1C $\geq 7,5\%$): MET u otro agente (*tabla 1ª intensificación*)
Opciones sin MET: iDPP-4 + TZD o SU; SU + TZD. iSGLT-2 es otra opción para combinar (con MET o los anteriores)

TRIPLE TERAPIA: Las opciones con MET en *tabla 2ª intensificación*. En ese escalón también valorar insulinización. Si *contraindicación o intolerancia de esas pautas*, considerar:
- MET+SU+arGLP-1 (especialmente si IMC ≥ 35), continuando arGLP-1 si reducción A1C $\geq 1\%$ y $\geq 3\%$ de peso inicial en 6 meses)
- Si la pauta dual no incluye MET, considerar insulinización

1ª línea (Inicio)	1ª intensificación MET +
MET	iDPP-4
iDPP-4	TZD (pioglitaz)
TZD	SU
SU	iSGLT-2
2ª intensificación MET +	
SU + (TZD o iDPP4)	(TZD o SU) + SGLT-2



MONOTERAPIA: MET es 1ª opción si A1C >7 y <8,5 con sobrepeso (GR A; NE 1) o sin sobrepeso (GR D, consenso)
Si $\geq 8,5$ considerar combinación inicial (GR D, consenso). Insulina si síntomas (GR D, consenso)

TERAPIA COMBINADA: añadir a MET cualquier opción de diferente clase (*tabla*), individualizando según características del paciente y del fármaco (GR D, consenso)
No recomendaciones específicas para triple terapia
Si se combina insulina (precaución con pioglitazona), preferible duración larga a intermedia (GR A; NE 1A)

Combinación con MET
iDPP-4
Insulina basal
α -glucosidasa
Secretagogos (SU, glinidas)
Incretinas (arGLP-1, iDPP-4)
iSGLP-2
TZD

Algoritmo del tratamiento farmacológico de DM2 – SNS - 2008

1ª línea
terapéutica:
Metformina

- Alternativas:
 - Sulfonilureas /glinidas
 - Inhibidores de la alfa-glucosidasa

2ª línea:
Sulfonilureas

- Alternativas:
 - Metformina (si no es primera línea)
 - Inhibidores de la alfa-glucosidasa
 - Inhibidores de la DPP₄
 - Tiazolidindionas

3ª línea:
Insulina basal

- Alternativas a la insulinización:
 - Inhibidores de la alfa-glucosidasa,
 - Inhibidores de la DPP₄,
 - Tiazolidindionas
- Alternativas si hay contraindicación o intolerancia:
 - Agonistas GLP-1

Monoterapia: Metformina

Alternativas: Sulfonilureas (SU)



Doble terapia: Metformina + Sulfonilureas

Alternativas: Inhibidores de la DPP₄

Alternativa: pioglitazona



Insulina/ triple terapia: Insulina basal NPH + Metformina ± Sulfonilureas

Alternativas a la insulinización:

- Metformina + SU + IDPP₄ /pioglitazona

Alternativas IMC ≥35:

- Agonistas GLP-1 + metformina (± SU o PIO)

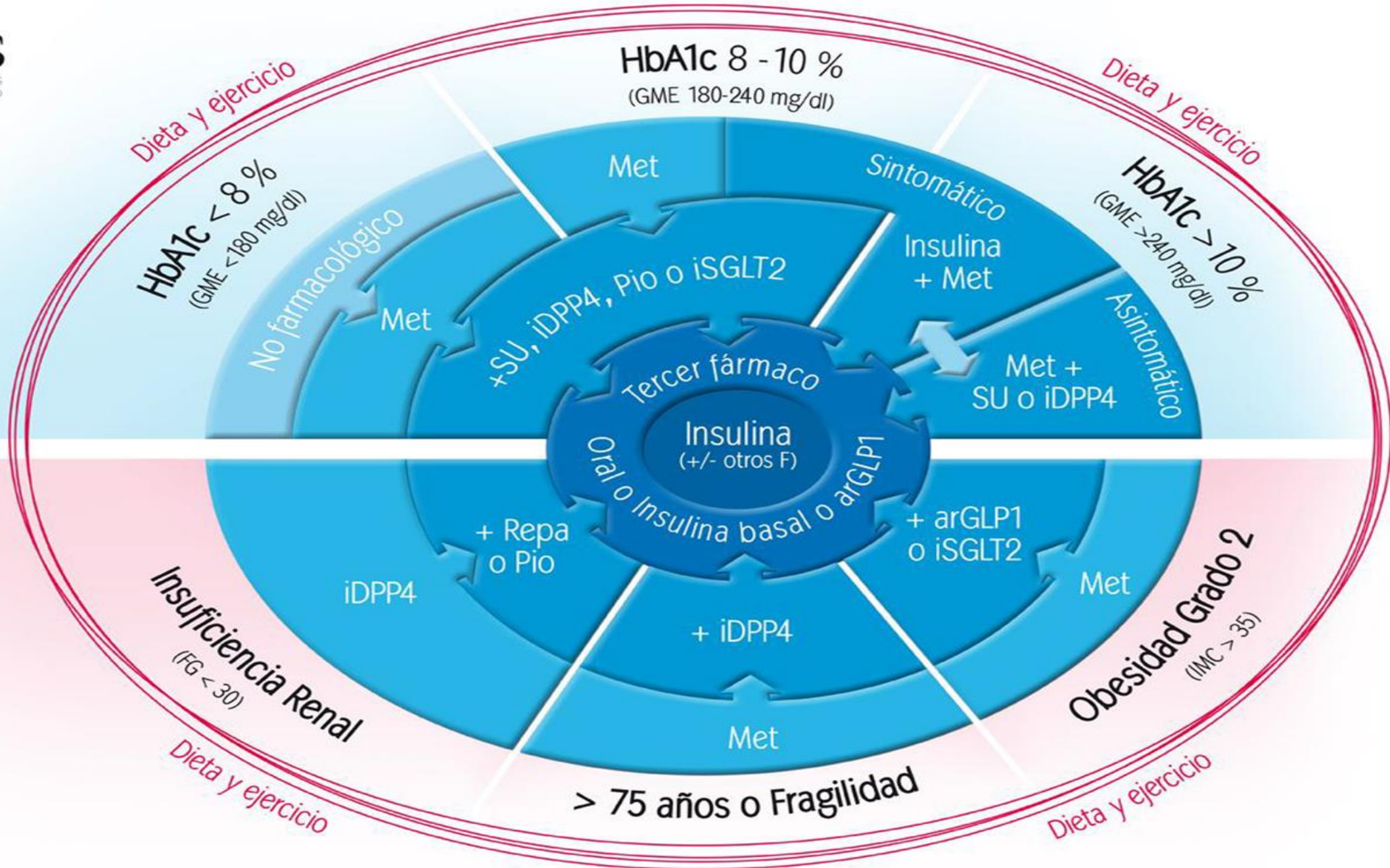


redGDPS

Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE



Metformina: la primera opción sin duda¹¹

Annals of Internal Medicine

REVIEW

Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes

A Systematic Review and Meta-analysis

Nisa M. Maruthur, MD, MHS; Eva Tseng, MD, MPH; Susan Hutfless, PhD; Lisa M. Wilson, ScM; Catalina Suarez-Cuervo, MD; Zackary Berger, MD, PhD; Yue Chu, MSPH; Emmanuel Iyoha, MBChB, MPH; Jodi B. Segal, MD, MPH; and Shari Bolen, MD, MPH

Background: Clinicians and patients need updated evidence on the comparative effectiveness and safety of diabetes medications to make informed treatment choices.

Purpose: To evaluate the comparative effectiveness and safety of monotherapy (thiazolidinediones, metformin, sulfonylureas, dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors, sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT-2] inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists) and selected metformin-based combinations in adults with type 2 diabetes.

Data Sources: English-language studies from MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, indexed from inception through March 2015 (MEDLINE search updated through December 2015).

Study Selection: Paired reviewers independently identified 179 trials and 25 observational studies of head-to-head monotherapy or metformin-based combinations.

Data Extraction: Two reviewers independently assessed study quality and serially extracted data and graded the strength of evidence.

Data Synthesis: Cardiovascular mortality was lower for metformin versus sulfonylureas; the evidence on all-cause mortality, cardiovascular morbidity, and microvascular complications was insufficient or of low strength. Reductions in hemoglobin A_{1c} val-

ues were similar across monotherapies and metformin-based combinations, except that DPP-4 inhibitors had smaller effects. Body weight was reduced or maintained with metformin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and SGLT-2 inhibitors and increased with sulfonylureas, thiazolidinediones, and insulin (between-group differences up to 5 kg). Hypoglycemia was more frequent with sulfonylureas. Gastrointestinal adverse events were highest with metformin and GLP-1 receptor agonists. Genital mycotic infections were increased with SGLT-2 inhibitors.

Limitation: Most studies were short, with limited ability to assess rare safety and long-term clinical outcomes.

Conclusion: The evidence supports metformin as first-line therapy for type 2 diabetes, given its relative safety and beneficial effects on hemoglobin A_{1c}, weight, and cardiovascular mortality (compared with sulfonylureas). On the basis of less evidence, results for add-on therapies to metformin were similar to those for monotherapies.

Primary Funding Source: Agency for Healthcare Research and Quality.

Ann Intern Med. 2016;164:XXX-XXX. doi:10.7326/M15-2650 www.annals.org
For author affiliations, see end of text.
This article was published at www.annals.org on 19 April 2016.

Mortalidad cardiovascular: metformina < sulfonilurea (ambas en monoterapia)

Hemoglobina A_{1c}: IDPP₄ no fueron tan eficaces como metformina o sulfonilureas.

Reducción de peso corporal: ISGLT-2> metformina> IDPP-4.



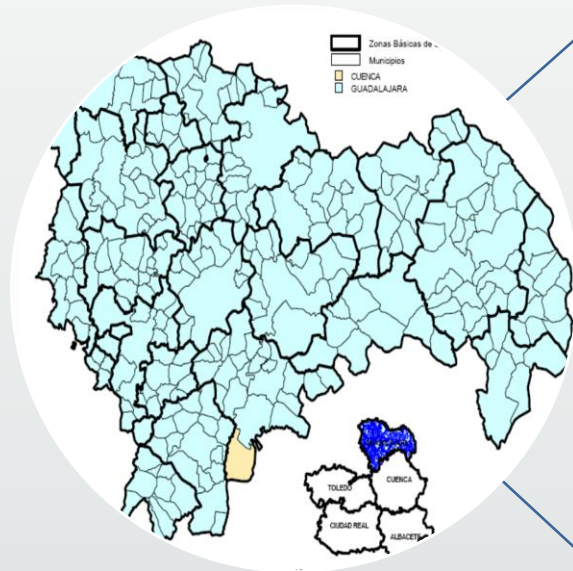
Análisis del uso de ADO en un entorno real

Área de salud de Guadalajara

Nuestro ámbito de actuación

Área de
Salud de
Guadalajara

- 228,000 TSI
(2015)



Profesionales
en Atención
Primaria

- 330 profesionales
- 105 médicos
- 95 enfermeros
- 3 FAP

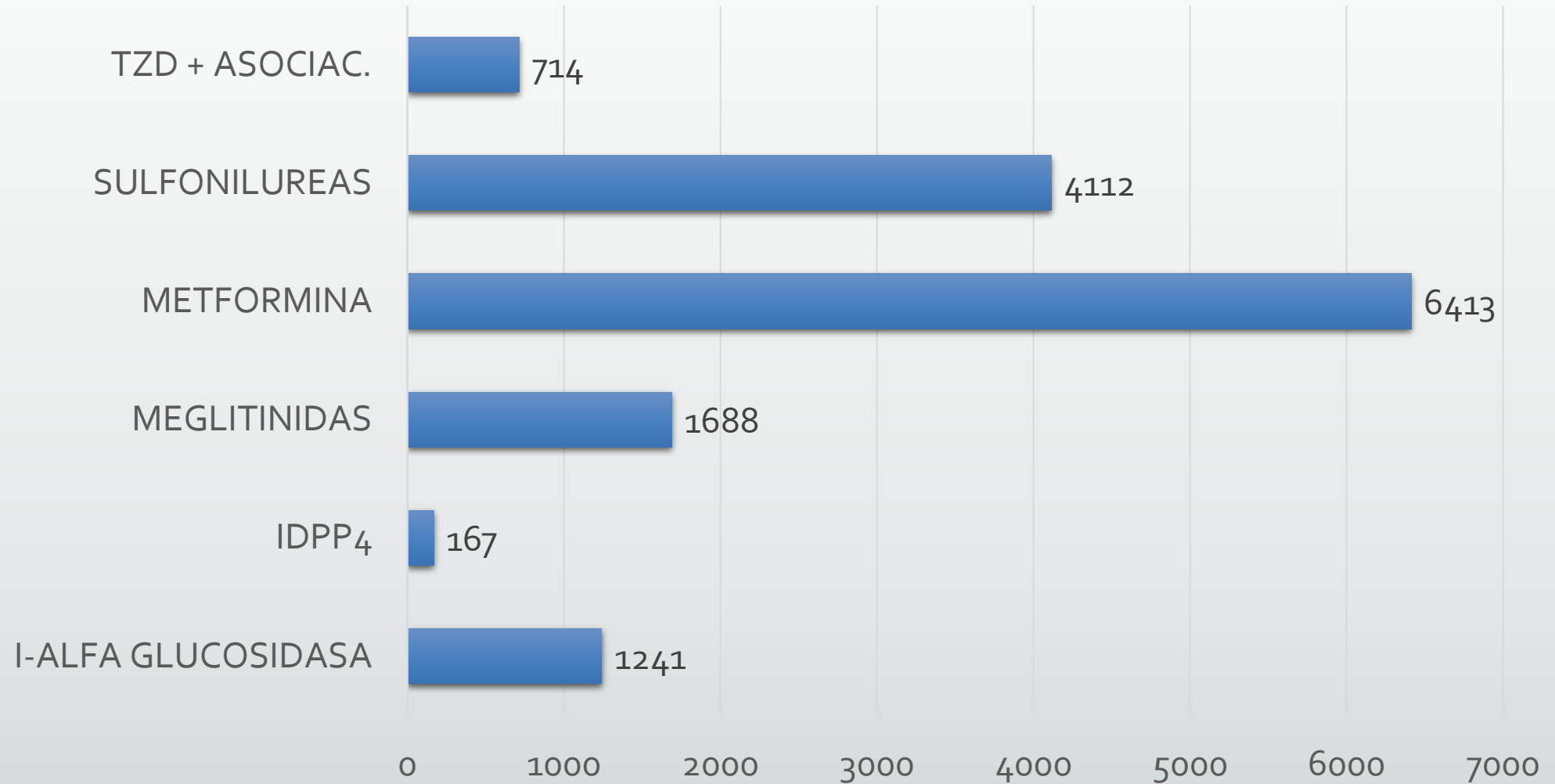
Un Hospital
Universitario

- 31 Centros de
Salud
- 441 consultorios

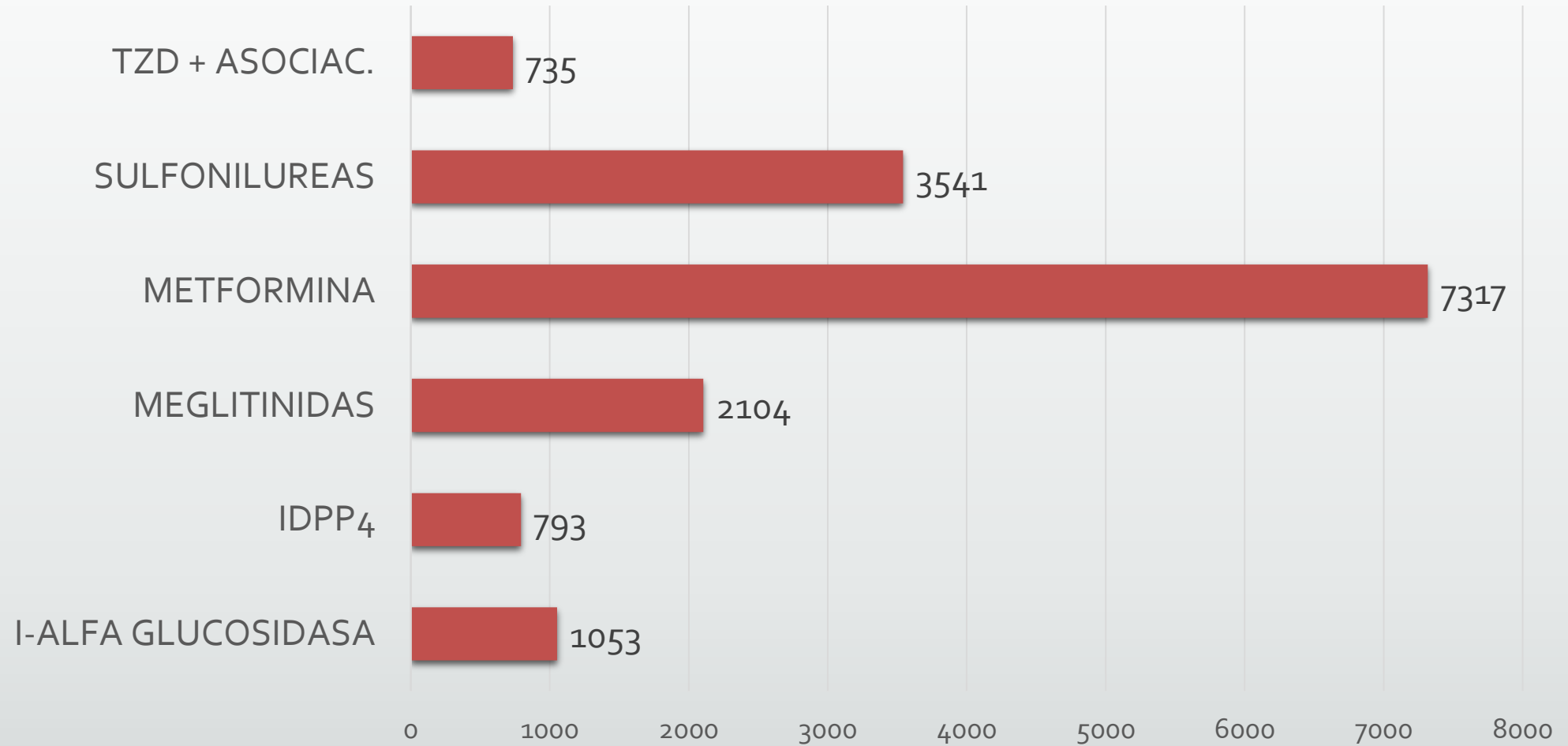
¿Cuántos pacientes tenemos con ADO?



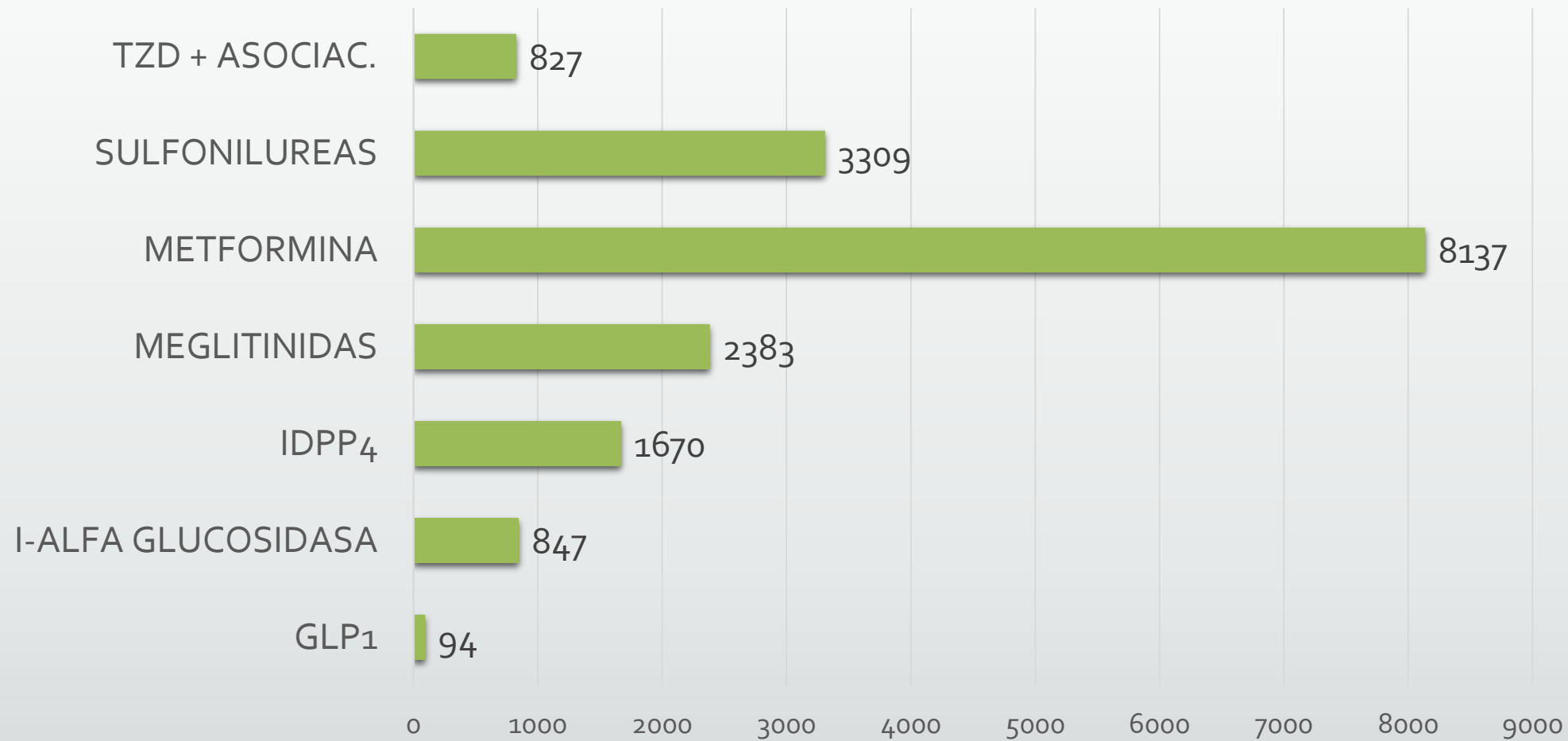
¿Cómo era su tratamiento en 2008?



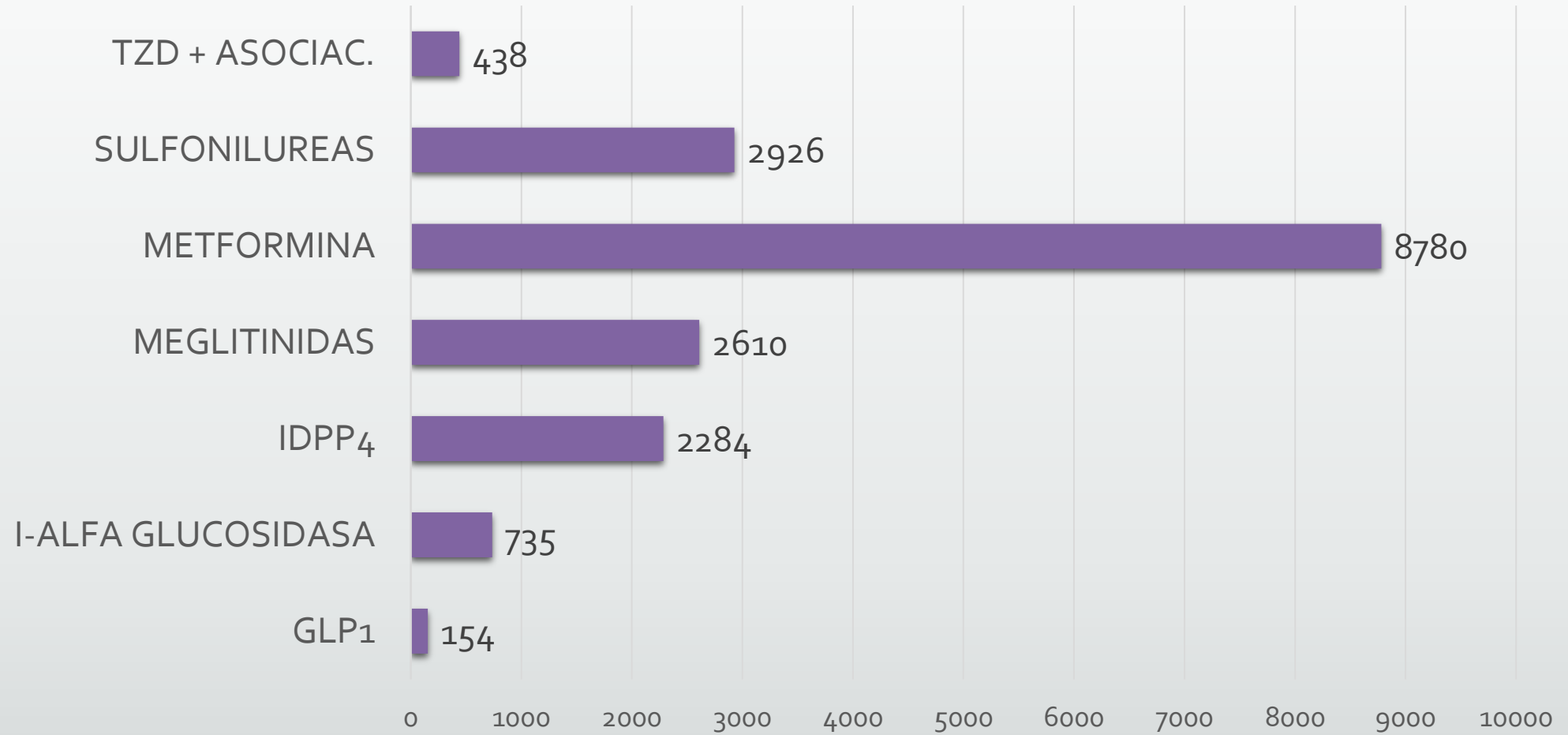
¿Cómo era en 2009?



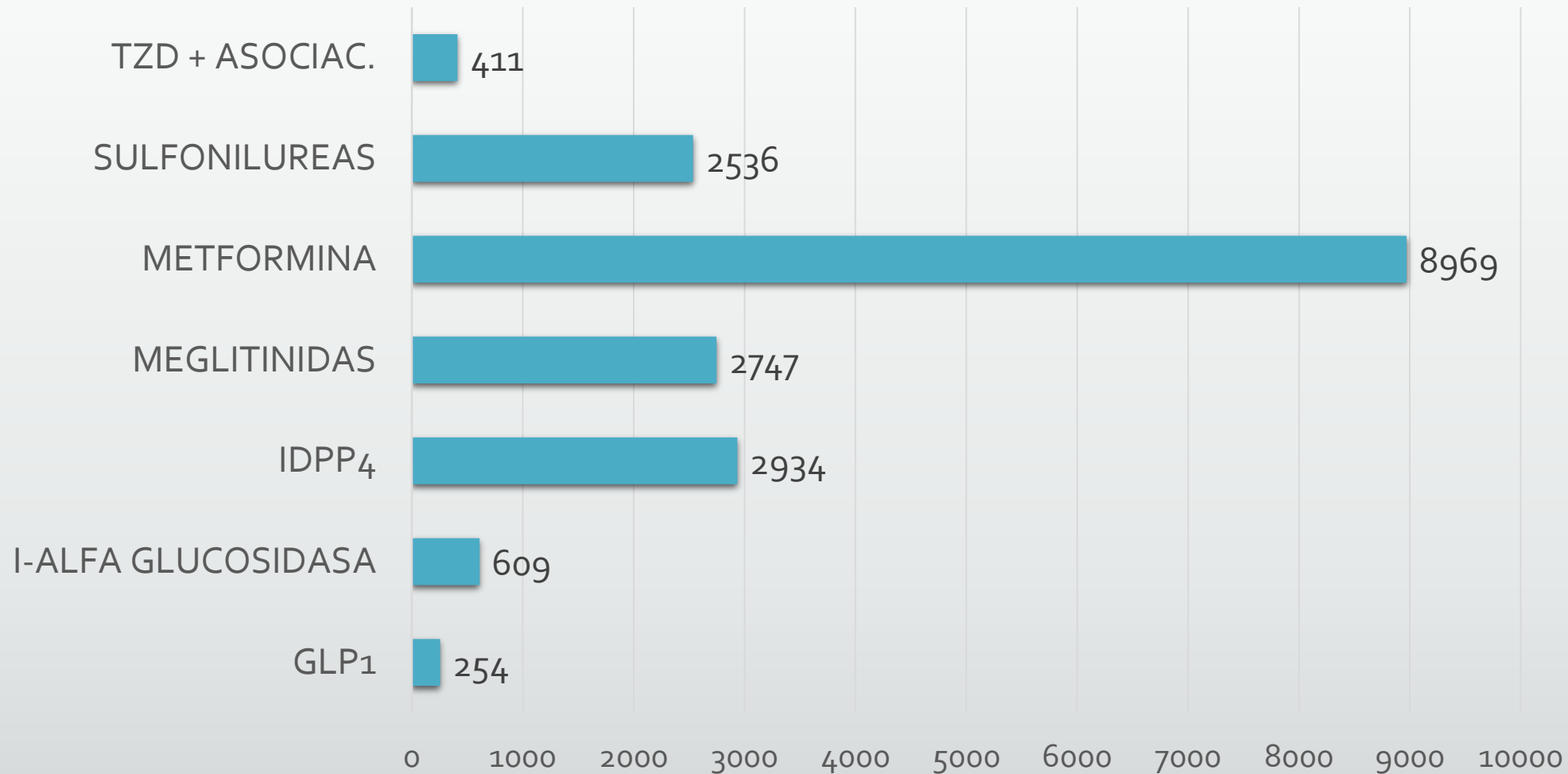
¿Y en 2010?



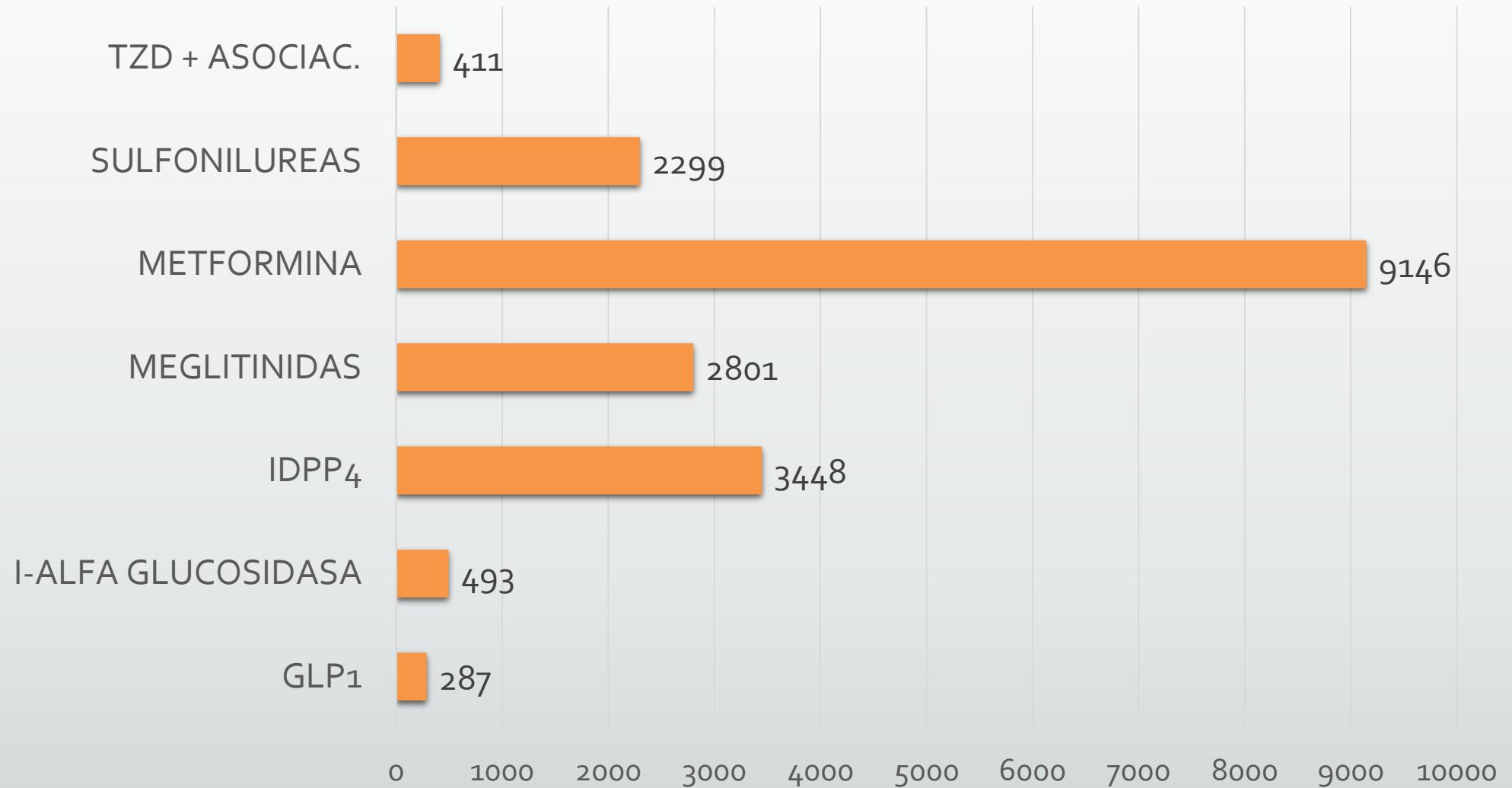
... en 2011



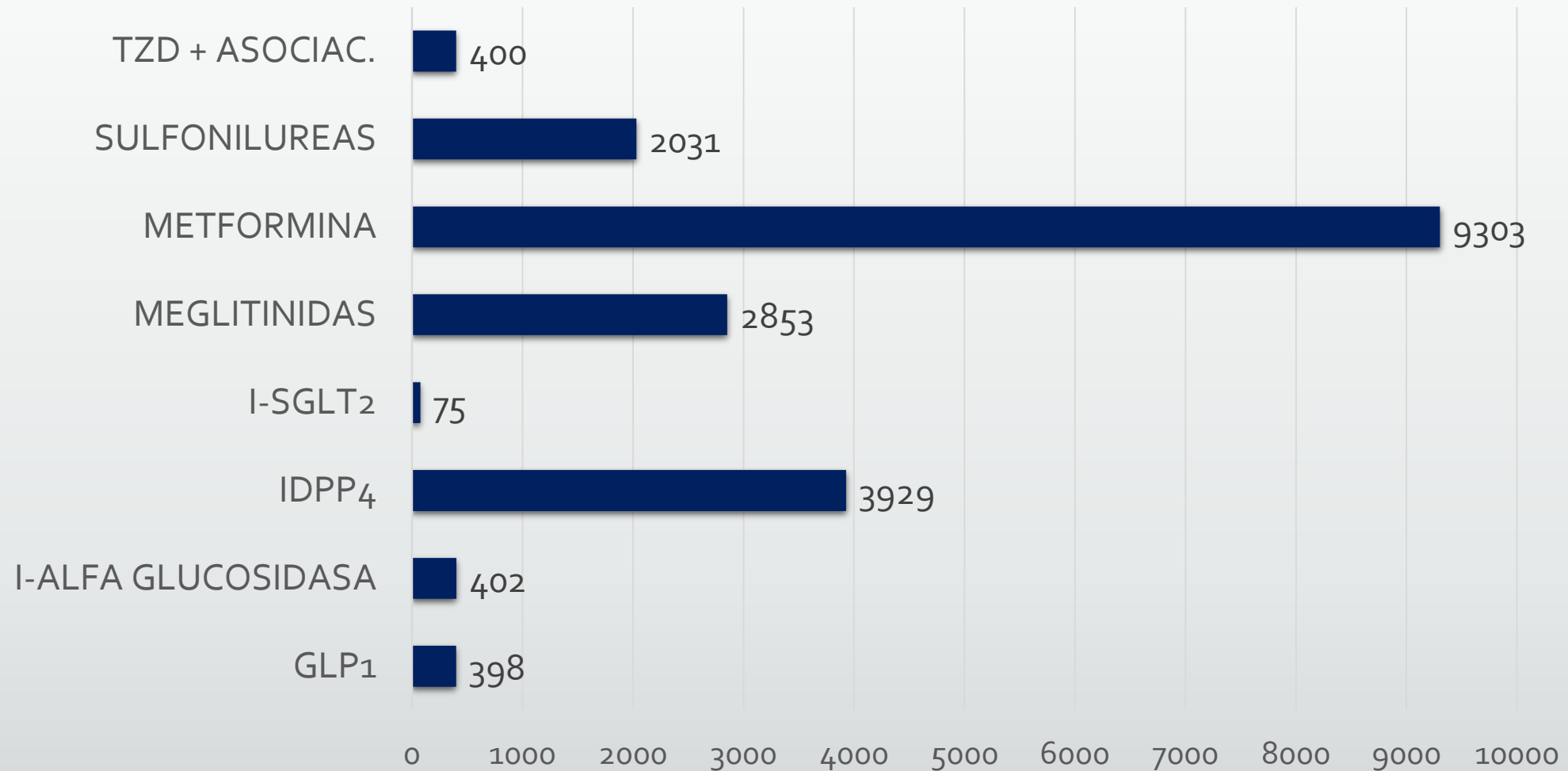
... en 2012, esto se veía venir



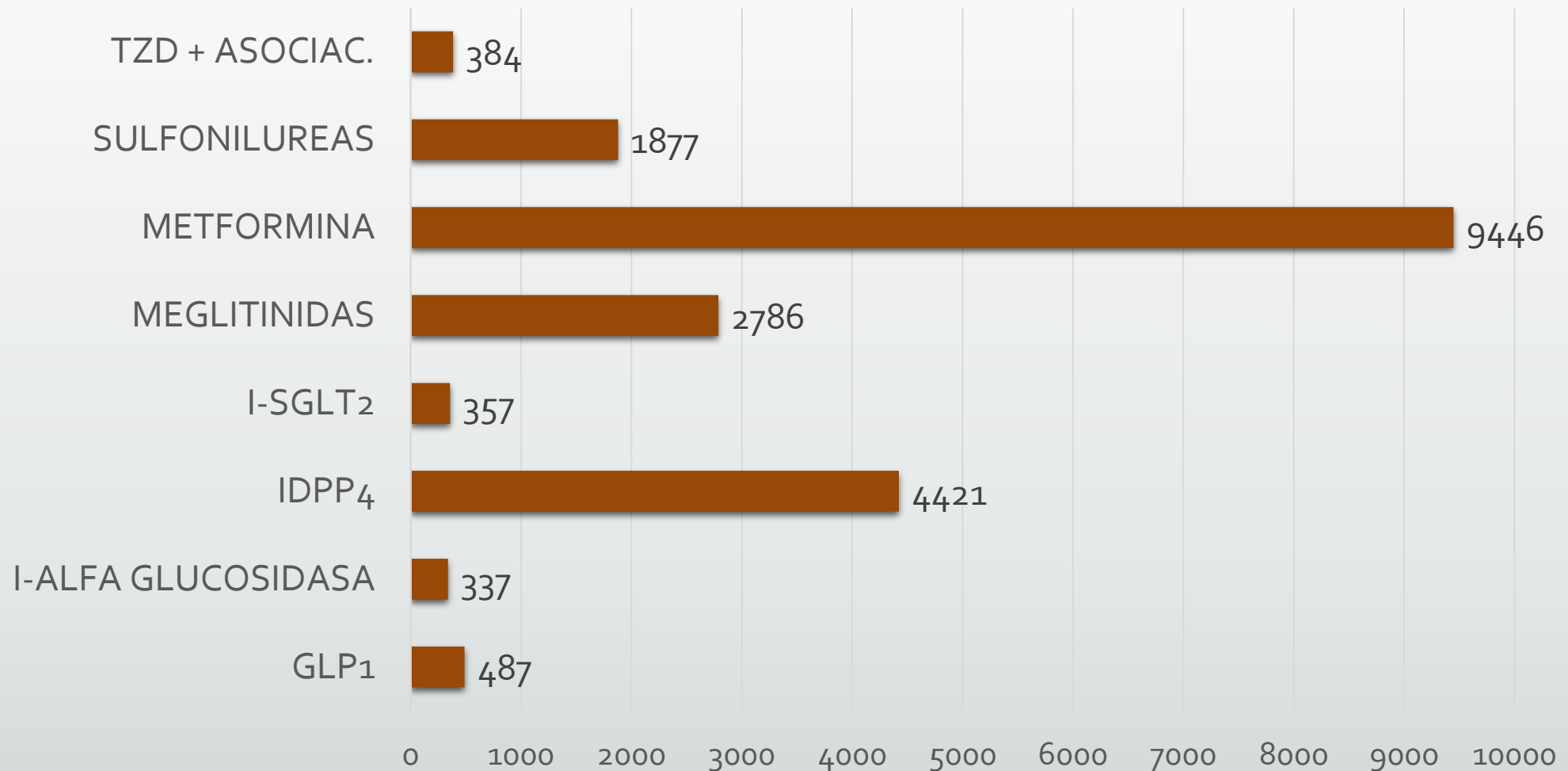
2013 ¿alguien lo dudaba?



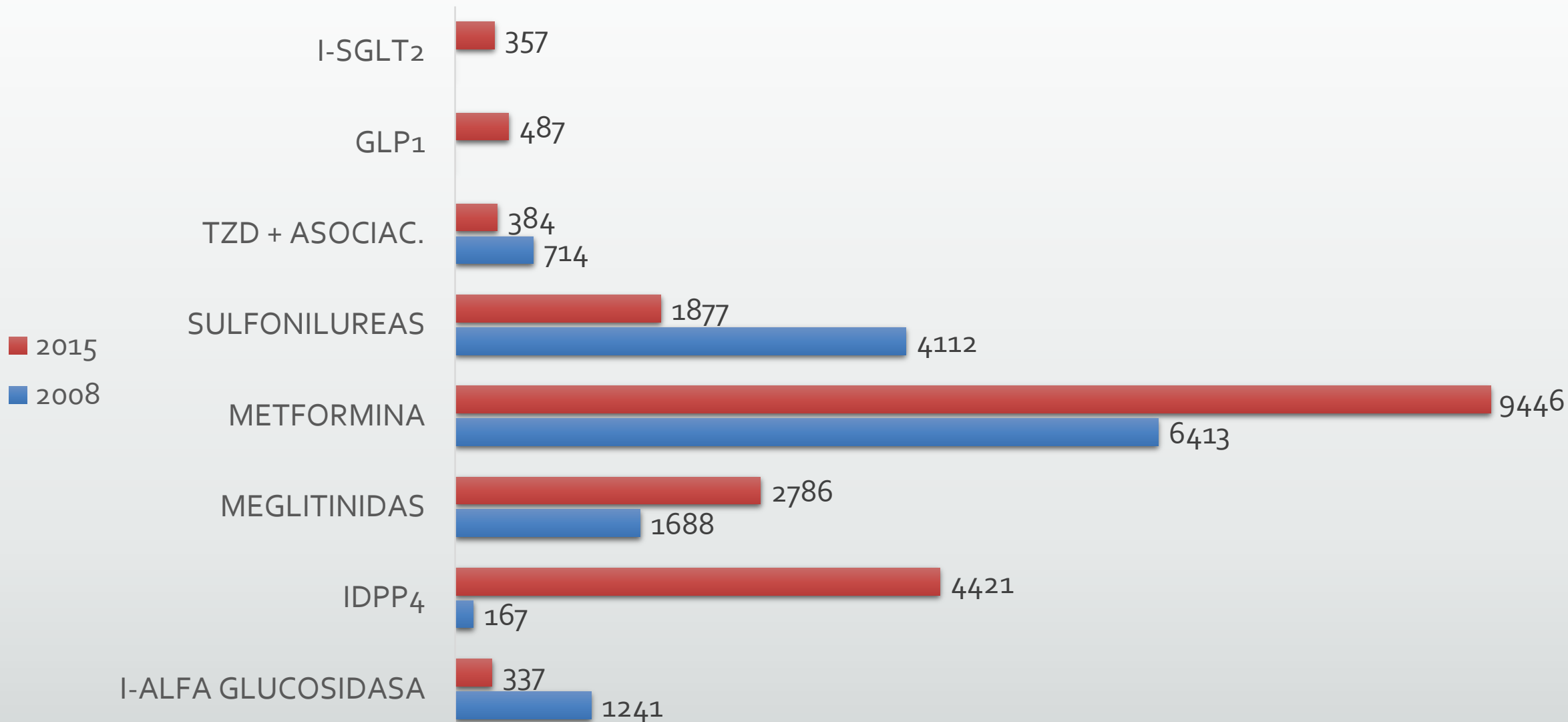
En 2014: se barrunta mal futuro para algunos...



Llegamos a 2015: ¿alguien lo dudaba?



¿Qué ha pasado en 8 años?



La tendencia indica que en 8-10 años...

No habrá pacientes con SU

No habrá pacientes con inhibidores de la alfa –
glucosidasa

No habrá pacientes con pioglitazona

¿Quién se beneficia?

IDPP₄

ISGLT₂

Repaglinida

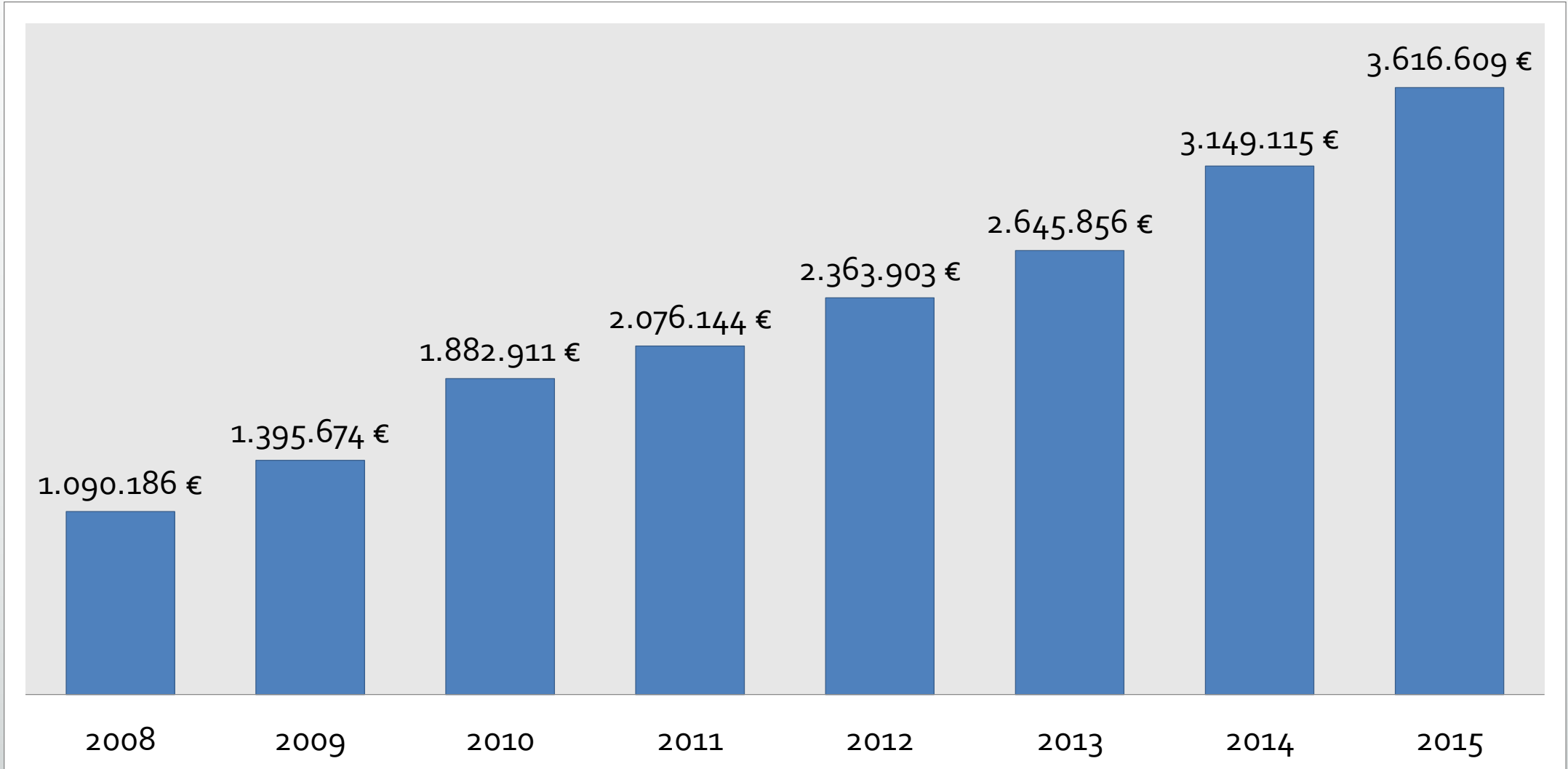
Análogos / agonistas de la GLP₁



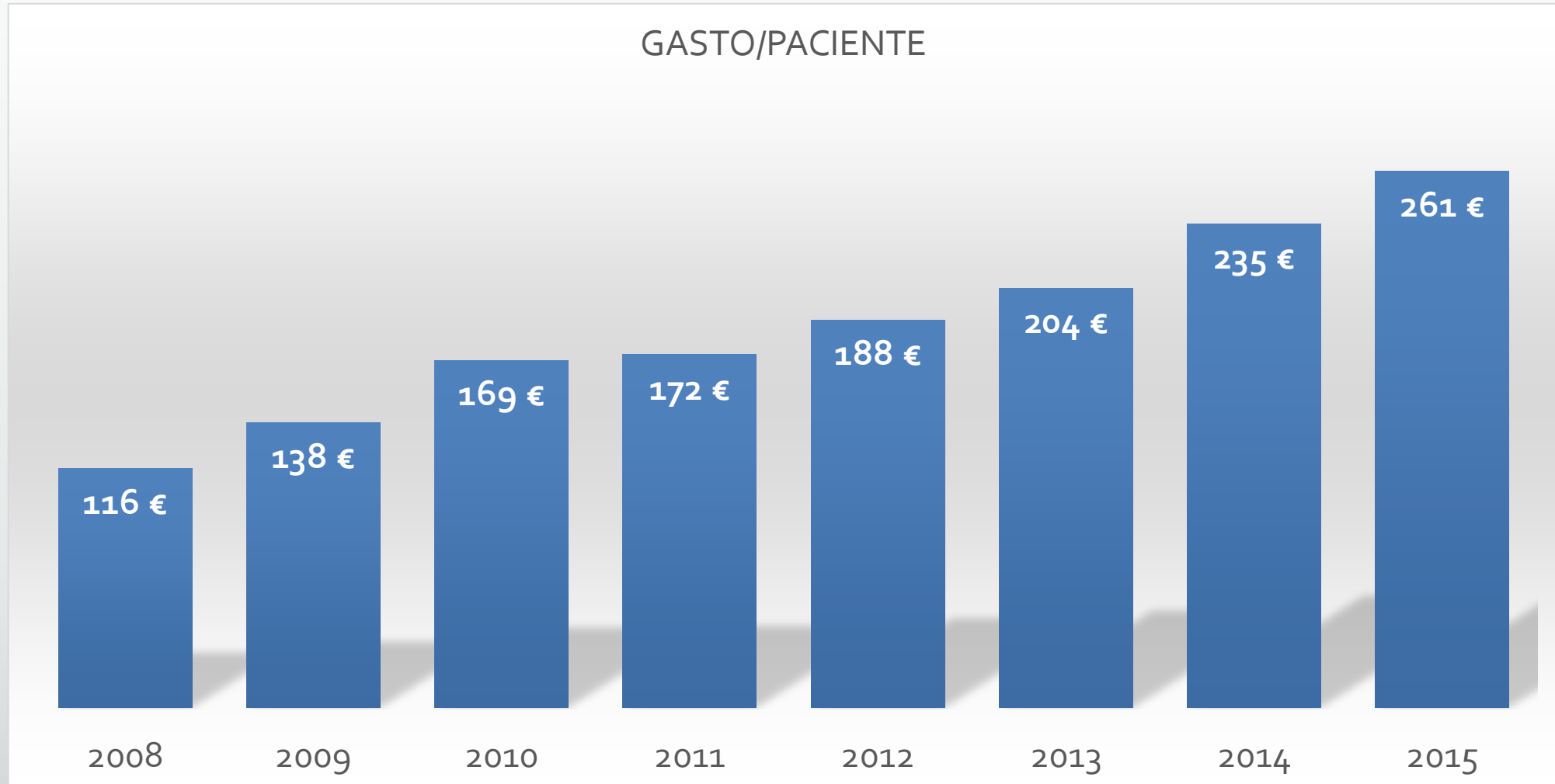
¿Esto quién lo paga?

¿Cuánto ha costado el cambio de tendencia en la prescripción de los ADO?

Cuánto cuesta tratar con ADOs a nuestros pacientes



Dicho de otra manera... coste por paciente



En resumen...

Cada vez tenemos más pacientes

En 7 años el gasto en ADO se ha multiplicado por 3

El gasto por paciente se duplica...

Será porque nuestros pacientes...

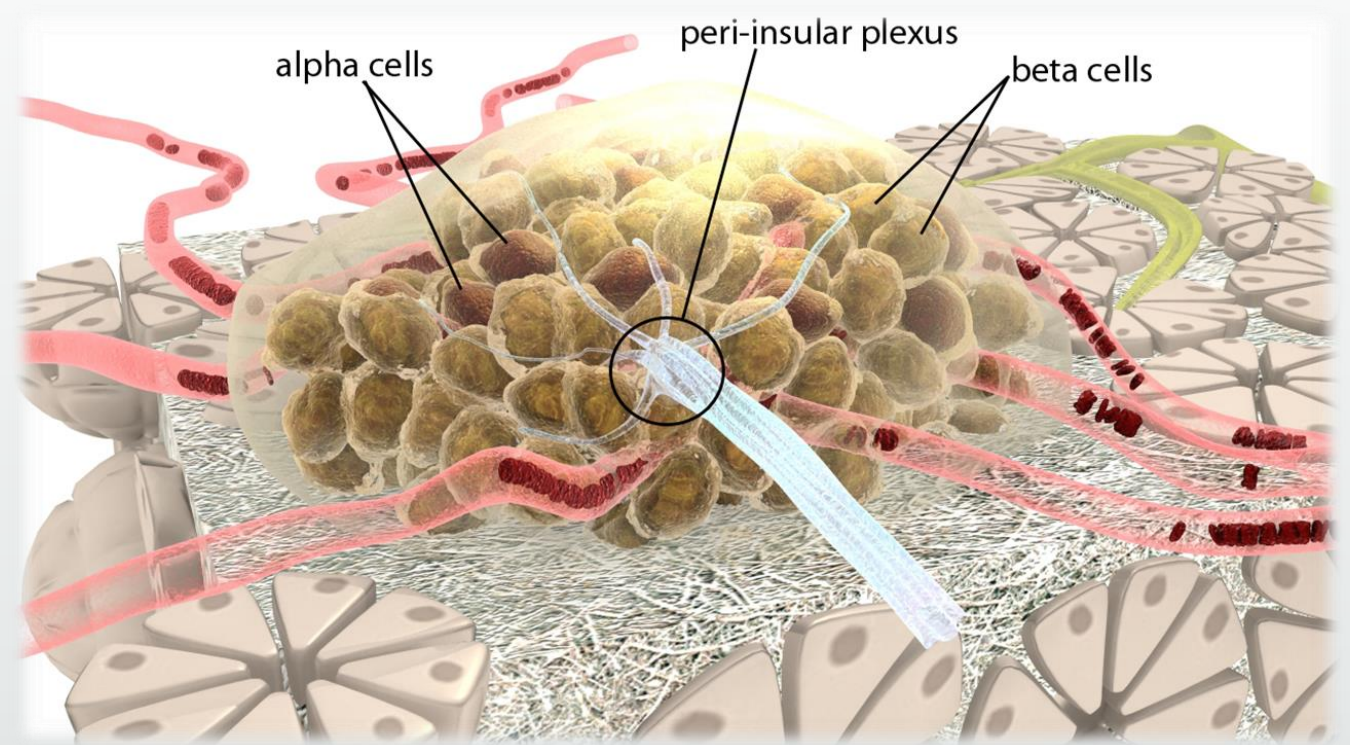
- están mejor controlados
- tienen menos complicaciones
- tienen menos efectos secundarios
- consumen menos recursos sanitarios



Pensemos si es cierto

Lo que se dice de los perdedores

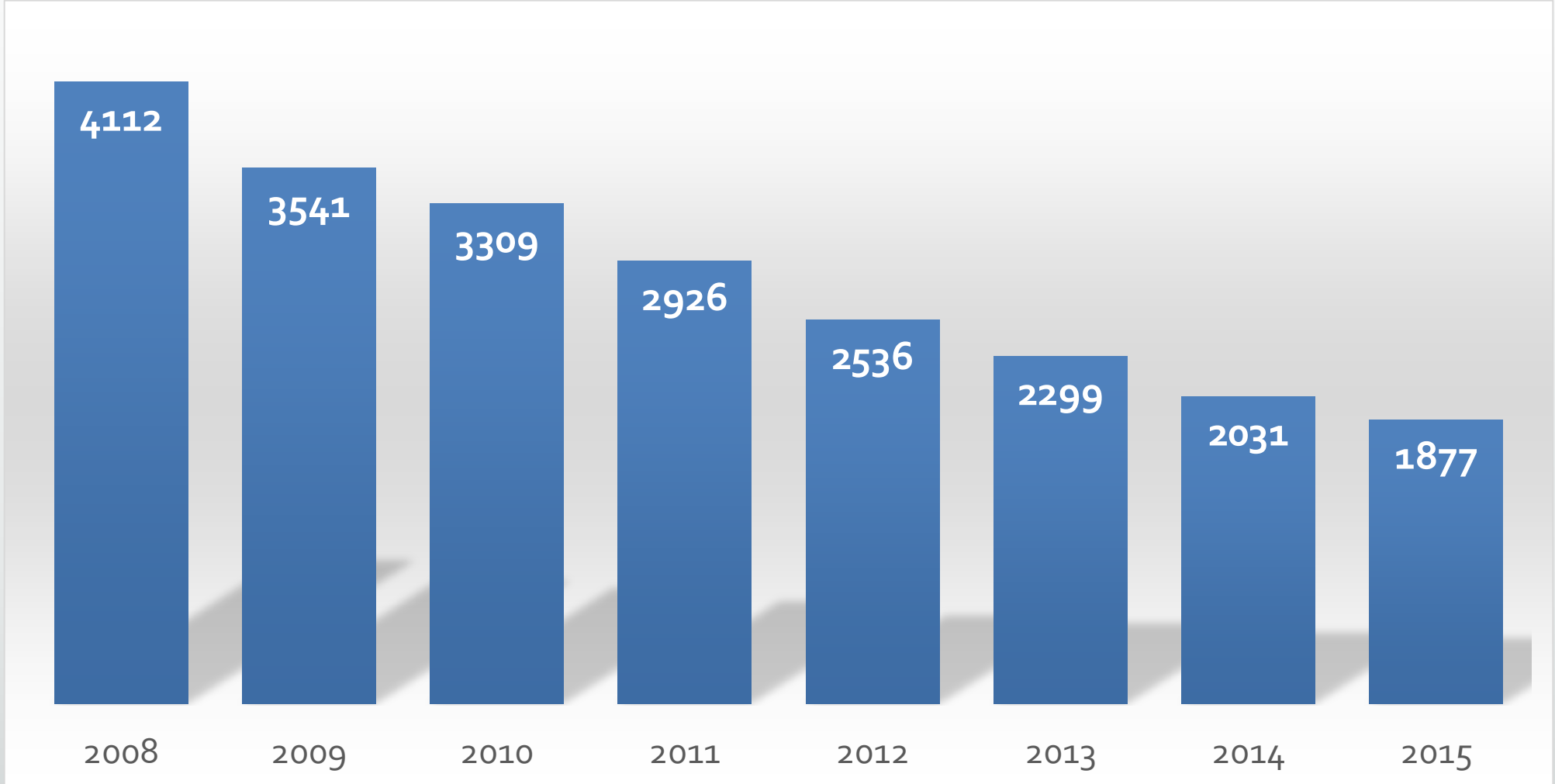
Sulfonilureas



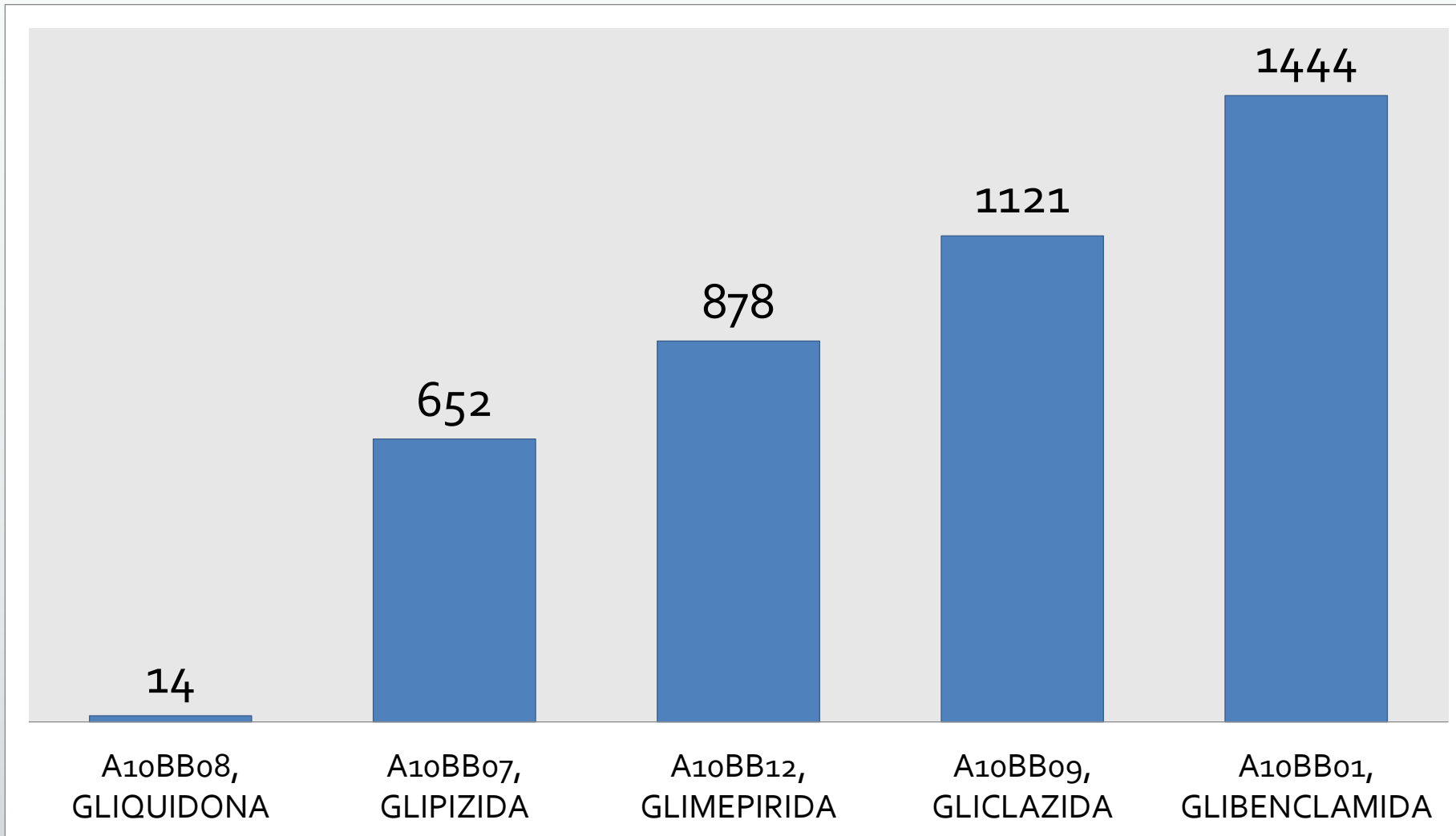
Utilización de SU un entorno real



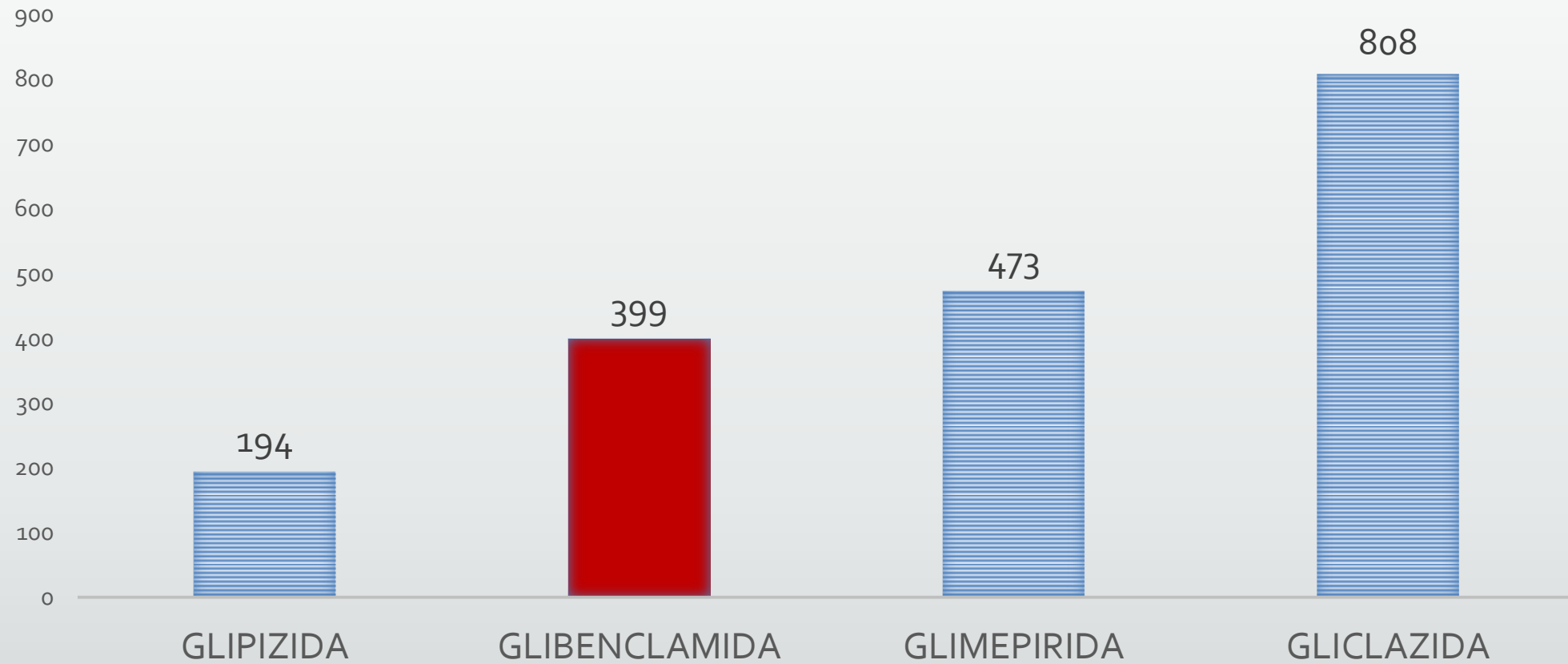
Evolución de pacientes tratados con SU



Como era en 2008



Cómo fue en 2015

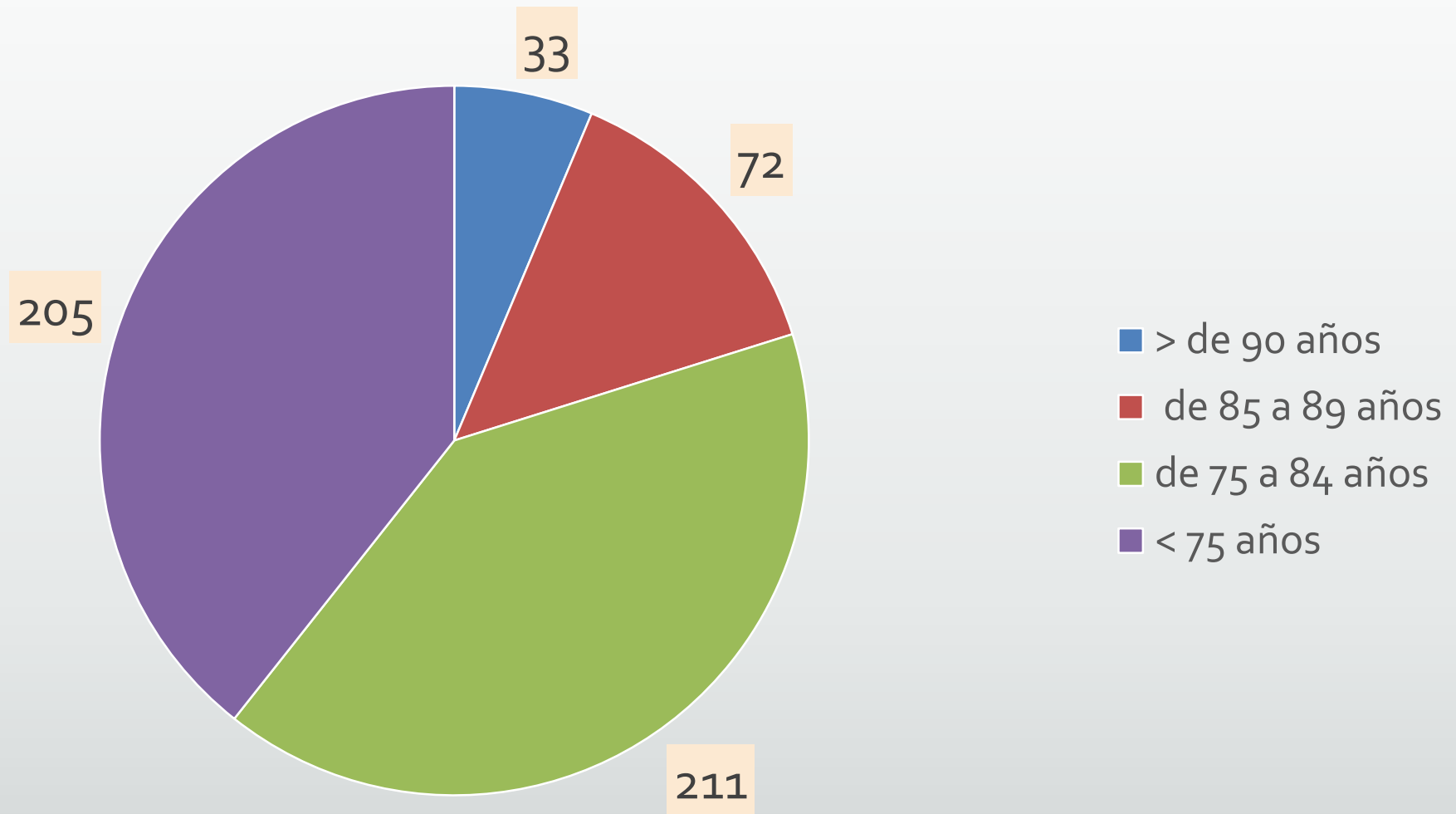


¿399 pacientes con glibenclamida?

En 2013 eran 639



¿Cómo eran los 521 pacientes de 2014?



Sobre una muestra de 100...



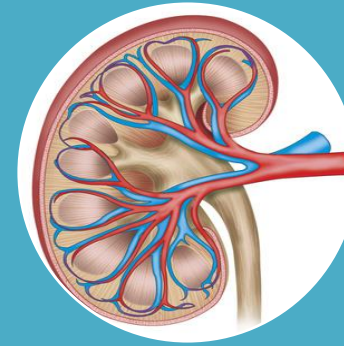
87% con
mas de 10
años de
evolución



Promedio
de IMC:
29,37



Promedio
de HbA1c:
7,20

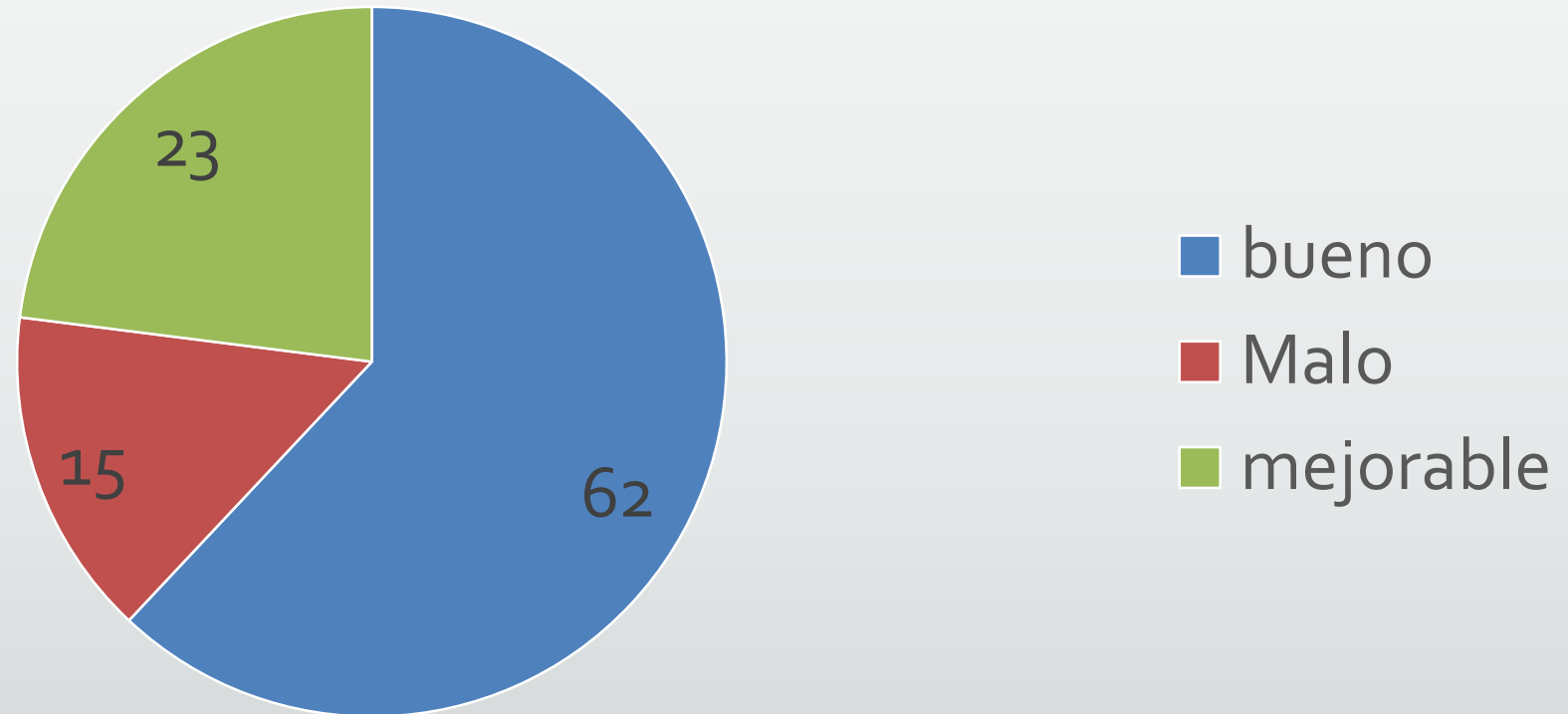


Promedio
FG: 74,8



¿Cómo están controlados esos pacientes?

Manejo de la diabetes de los pacientes con glibenclamida



¿Cuántas hipoglucemias?



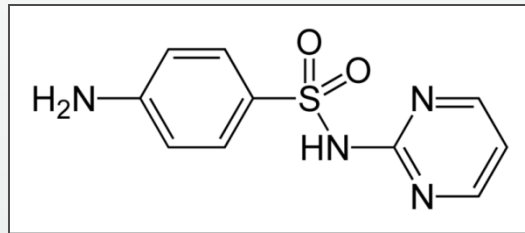
Y los que han ido dejando las SU, ¿están mejor ahora?

Sobre una
muestra
de 50
pacientes:

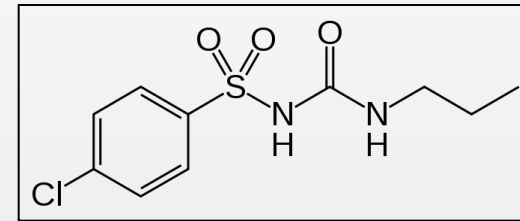
- Ninguno había tenido hipoglucemias
- 15 han mejorado su control glucémico
- 35 siguen igual o peor

SULFONILUREAS¹⁻¹¹

Derivados de las sulfamidas, descubiertas al azar en 1942



Sulfadiazina



Clorpropamida

Las de primera generación producían notables efectos adversos

Clorpropamida

- hipoglucemias severas
- efecto antabus
- inhibición de ADH

Tolbutamida:

- Retirada en muchos países
- Efectos cardiovasculares potencialmente mortales
- Riesgo alto de hipoglucemias

Sulfonilureas de segunda generación

- Glibenclamida
- *Gliquidona: se eliminaba por vía biliar*
- Glisentida
- Glipizida
- Gliclazida
- Glimepirida

Características Farmacocinéticas

Nombre	Dosis de inicio (Mg/día)	Dosis máxima (Mg/día)	Duración del efecto (Horas)	Presentación
Glibenclamida (gliburida)	2,5-5	15	12-24	5 mg
Gliclazida (lib. Modificada)	30	120	24	30 mg
Glisentida	2,5-5	20	12-24	5 mg
Glipizida	2,5-5	15	12-24	5 mg
Glimepirida	1	6	24	1,2,3,4,6 mg

Lo normal, una o dos tomas al día



El perverso
mecanismo de
acción de las SU

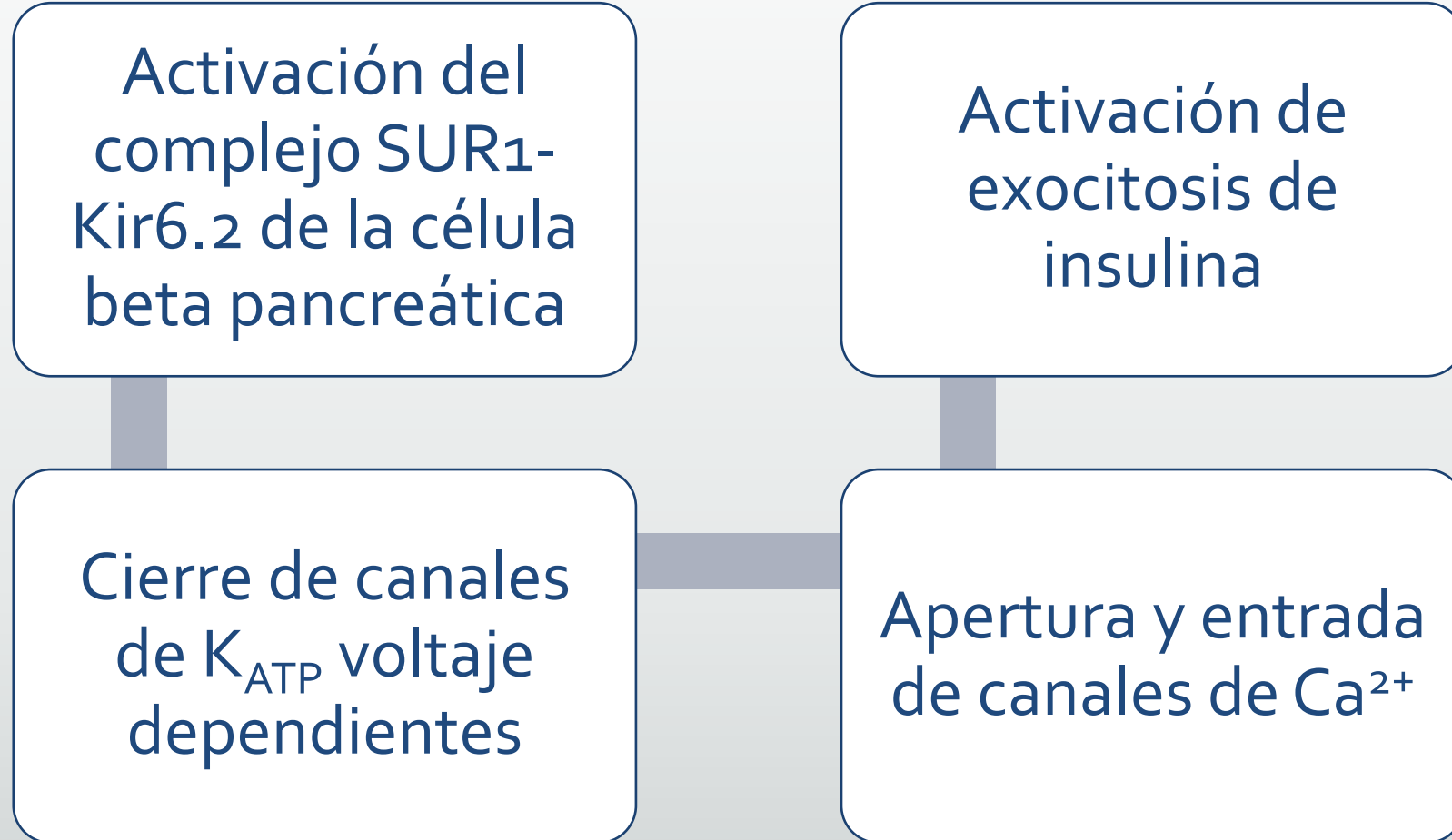
Sulfonilureas: mecanismo de acción

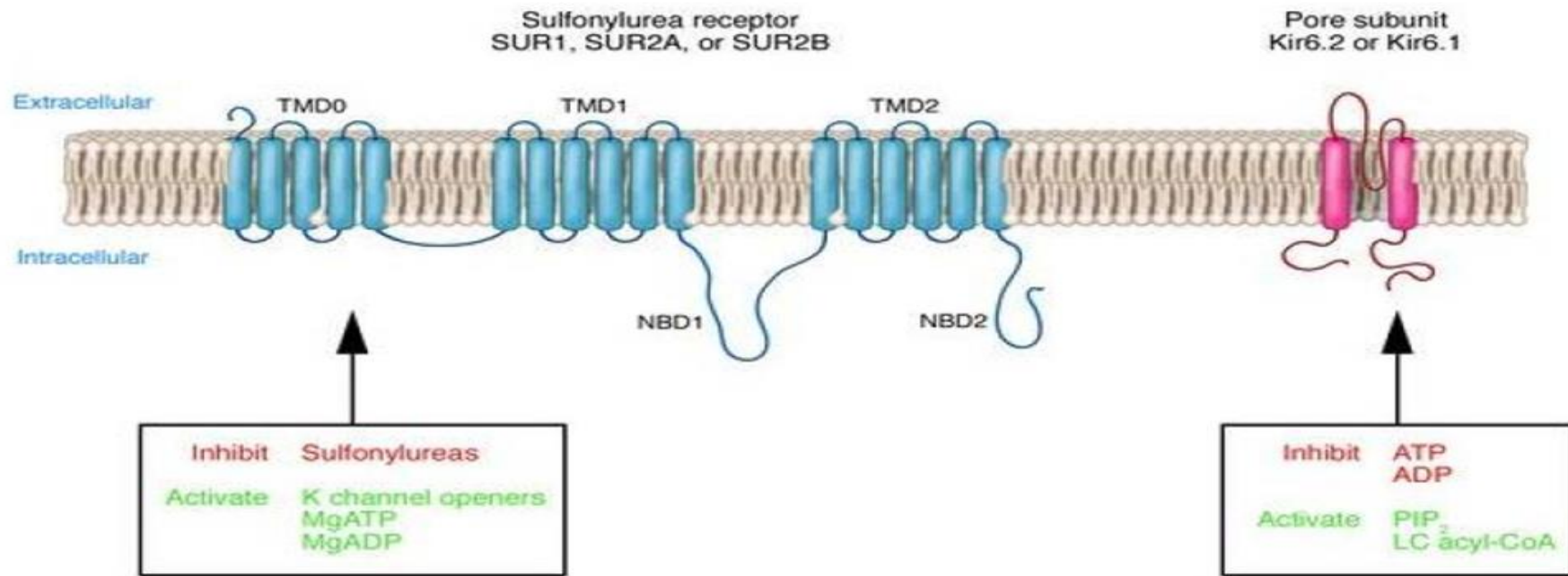
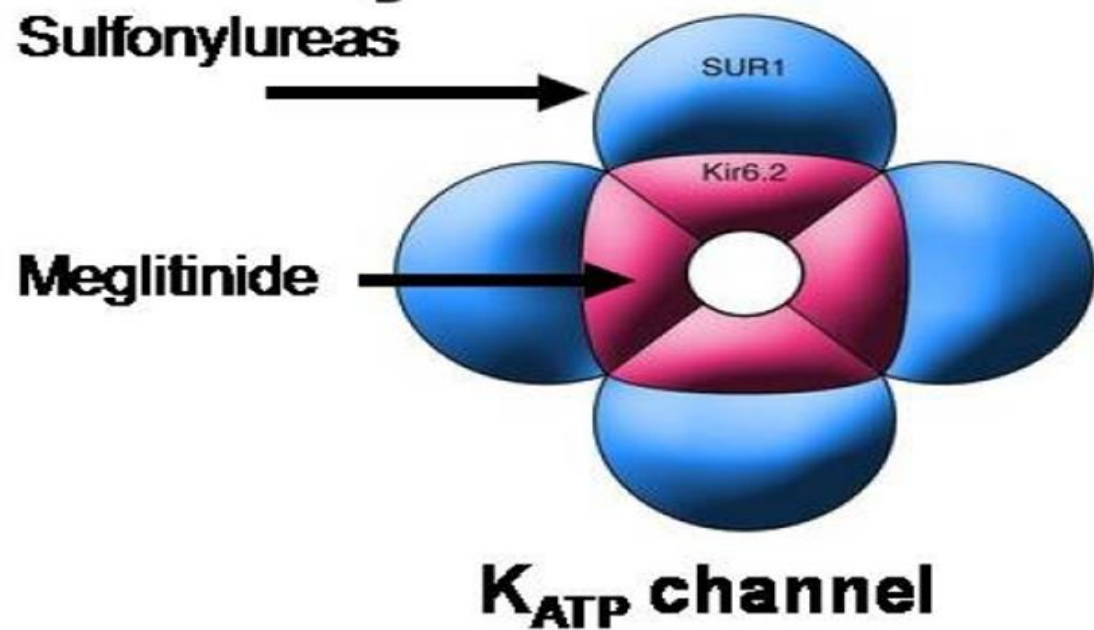
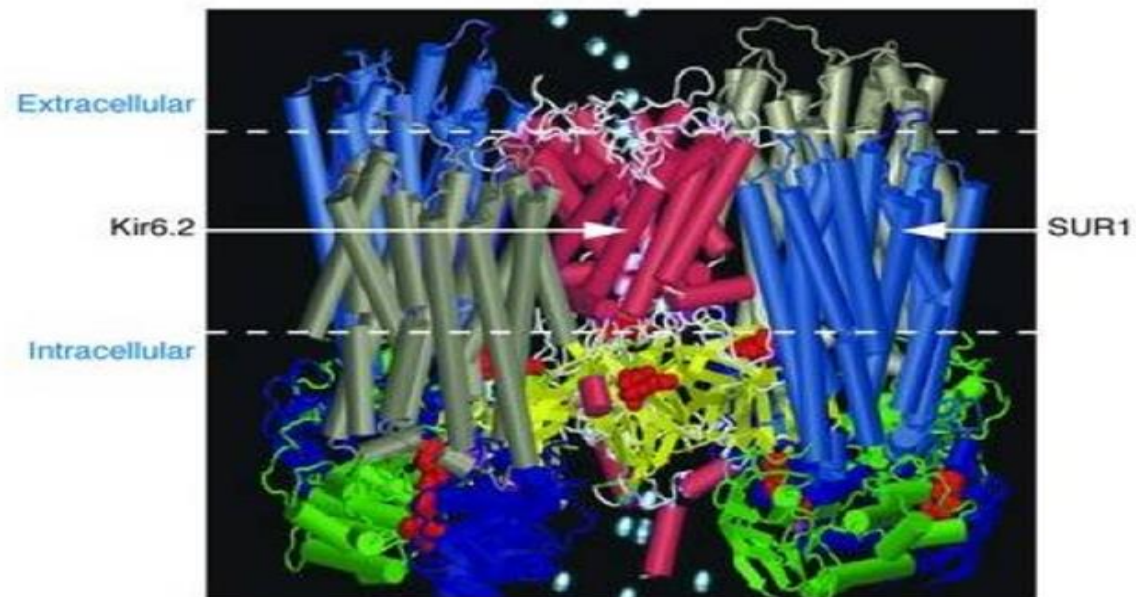
Activación del complejo SUR1-Kir6.2 de la célula beta pancreática

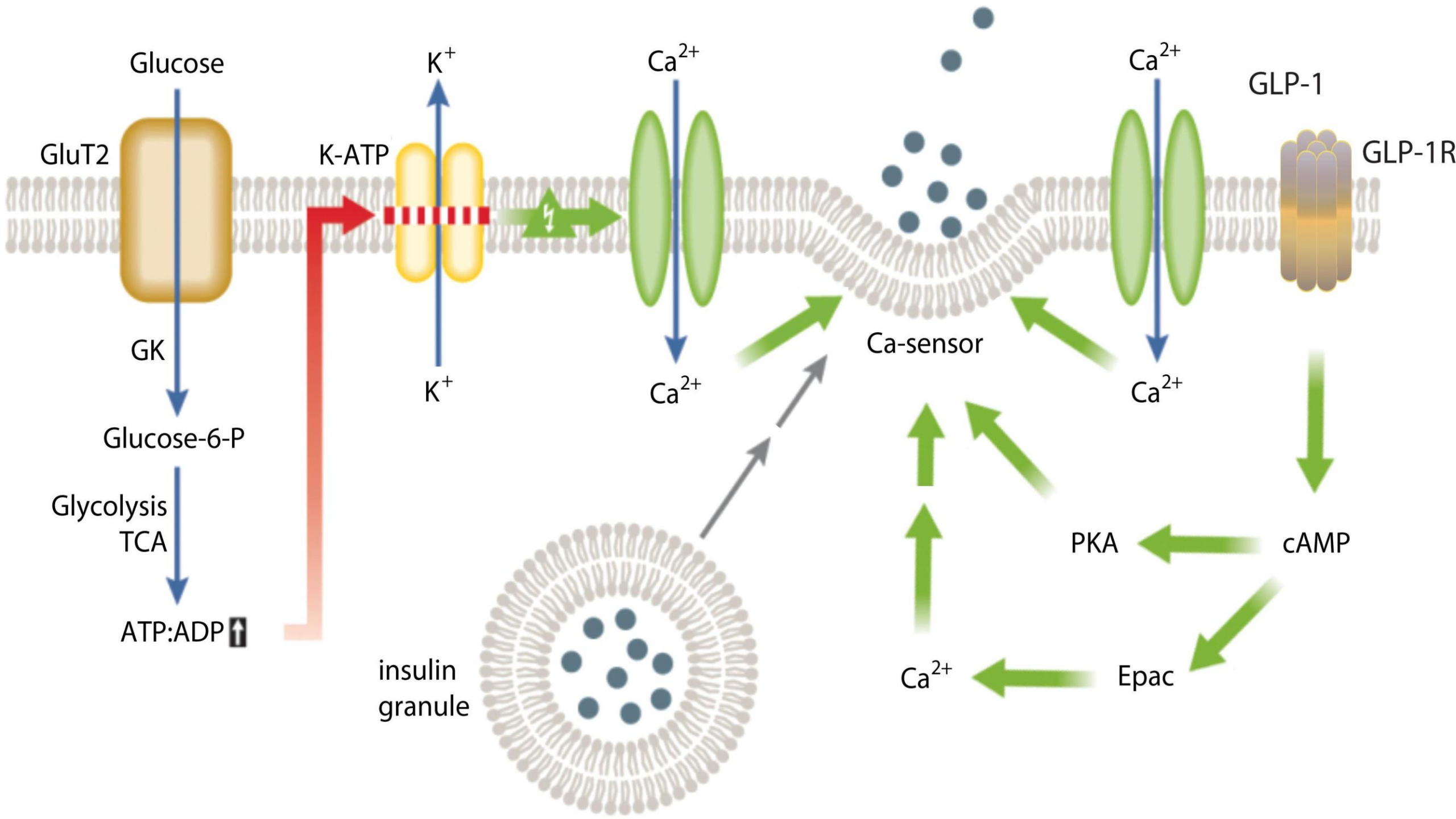
Activación de exocitosis de insulina

Cierre de canales de K_{ATP} voltaje dependientes

Apertura y entrada de canales de Ca^{2+}



A**B****C**



Sulfonilureas: mecanismo de acción

Subunidad SUR₁

- Tolbutamida: baja afinidad
- Resto de SU: alta afinidad

Estimulan la secreción endógena de insulina pero no modifican su síntesis

Actividad extrapancreática

- Glimepirida y gliclazida

SU: riesgo cardiovascular por su mecanismo de acción

TABLA 2. Localizaciones de los canales KATP y subunidades que los forman

Tejido	Subunidades
Células β pancreáticas	SUR 1/Kir 6.2
Cardíaco	SUR 2A/Kir 6.2
Musculoesquelético	SUR 2A/Kir 6.2
Músculo liso	SUR 2B/ Kir 6.1 o Kir 6.2

Glibenclamida: afinidad escasa y reversible por los SUR_{2A}-Kir6.2 cardiacos

Resto de SU: NO tienen afinidad por este receptor

Riesgo cardiovascular y SU: evidencias^{12,13}

- Gliclazida, glimepirida, glipizida, no aumentan el RCV ni mortalidad por cualquier causa

Metaanálisis
de 2016.-



- Gliclazida y glimepirida: menor RCV y mortalidad que glibenclamida

Metaanálisis
de 2014



Fracaso terapéutico atribuido a sulfonilureas

Fracaso primario: 10-15%, debido a mutaciones en el receptor de membrana de las sulfonilureas.

Fracaso secundario: 5-10% anual de pérdida de respuesta.

- Factores dependientes del paciente: inactividad física, ganancia de peso.
- Factores relacionados con el tratamiento (evitables en un 90%):
 - infradosificación,
 - Interacciones farmacodinámicas
 - Interacciones farmacocinéticas
- Progresión de la enfermedad.

Ficha de las SULFONILUREAS

Riesgo de hipoglucemia: SI

- Glibenclamida: significativo
- Gliclacida, glimepirida, glipizida: moderado –bajo

Ventajas:

- experiencia de uso y manejo conocido
- disminución de las complicaciones microvasculares.
- Reducen la HbA1c en 1.5-2%

Desventajas:

- Aumento de peso
- más interacciones con otros fármacos (glibenclamida)

Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal grave (FG<30 ml/minuto)
- Insuficiencia hepática grave
- Alergia a sulfamidas, Diabetes Mellitus 1 , embarazo y lactancia

Hipoglucemias y sulfonilureas

Los factores más frecuentes asociados a las hipoglucemias:

- fármacos que potencian su acción: 38%
- disminución de la ingesta: 25%
- disminución de la función renal: 21%
- hepatopatía crónica avanzada: 8%
- ingesta de alcohol excesiva: 4%
- edad avanzada
- desajuste o errores de la dosificación

Sulfonilureas en Insuficiencia renal

Un 74% de las hipoglucemias graves inducidas por sulfonilureas ocurren en pacientes con insuficiencia renal¹

- Glibenclamida se oxida en el hígado en 3 metabolitos, uno con potencia; evitar en IRC²
- Glimepirida uno de sus metabolitos es débilmente activo; riesgo de hipoglucemia aumentado en caso de IRC³
- Gliclazida y Glipizida se metabolizan en hígado en metabolitos inactivos y son preferibles en pacientes con función renal reducida⁴

1. - Haneda M, Morikawa A. Nephrol Dial Transplant 2009;24(2):338-41.

2. Lubowsky ND et al. Am J Kidney Dis. 2007; 50:865-79

3. KDOQI. Am J Kidney Dis. 2007; 49(Suppl 2): S62-S73

4. Harrower AD. Clin Pharmacokinet. 1996; 31:111-9

El aumento de peso en las sulfonilureas^{14,15}

Es discreto y menor con gliclazida, glipizida o glimepirida

- Menor a bajas dosis
- Se diluye con el tiempo

Gliclazida vs vildagliptina¹⁵:

- En 2 años, el grupo de gliclazida aumentó 0,8kg (IC90% 0.4-1,9kg) de media en términos absolutos

Lugar en la
terapéutica de
las SU



ADOPT – UKPDS:

- la glibenclamida no tuvo más riesgo de mortalidad cardiovascular que el resto de sulfonilureas,
- ambos estudios estuvieron desarrollados en pacientes de bajo RCV

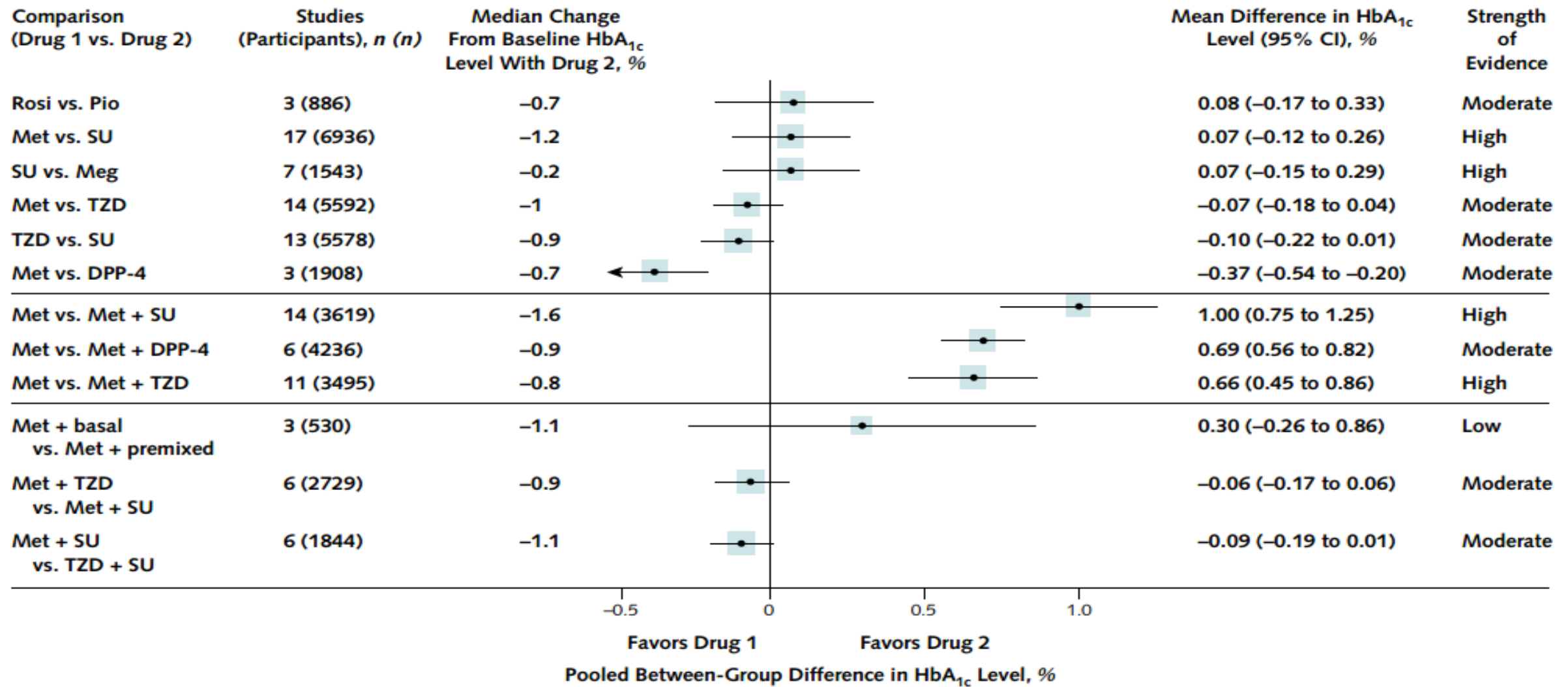
ACCORD

- Aumento de la mortalidad CV por terapia intensiva
- en estudios posthoc, no se demostró que las altas tasas de hipoglucemias de este grupo fueran la causa principal de la mortalidad

ADVANCE

- demostró el efecto beneficioso de la gliclazida en la reducción de eventos microvasculares de pacientes diabéticos (complicación de la retinopatía en nefropatía)

Figure 1. Pooled between-group differences in HbA_{1c} level with monotherapy and combination therapies.



Error bars represent 95% CIs. basal = basal insulin; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; Meg = meglitinide; Met = metformin; Pio = pioglitazone; premixed = premixed insulin; Rosi = rosiglitazone; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

Solo la metformina ha demostrado prevenir las complicaciones de la DM2

Solo glibenclamida demuestra reducir las complicaciones microvasculares

Prescrire 2015⁽¹⁶⁾

Hypoglycaemic therapy in type 2 diabetes

Part I

Metformin is the only glucose-lowering drug known to prevent complications of diabetes

Preamble

After having analysed data on the harm-benefit balance of metformin as initial therapy for type 2 diabetes (Prescrire Int n° 154), we will now examine alternative glucose-lowering drugs when metformin is unsuitable or fails to control blood glucose levels. In the first part of this review, we will analyse data on the efficacy of glucose-lowering drugs in preventing the clinical complications of type 2 diabetes. In a coming issue, we will compare the adverse effect profiles of available glucose-lowering drugs, and their impact on surrogate endpoints such as HbA1c.



Abstract

● Metformin monotherapy appears to reduce mortality in patients with

● Three trials of various insulins failed to demonstrate a tangible benefit for patients with type 2 diabetes and moderate hyperlipaemia

Opiniones encontradas¹⁶: a favor...

Opción útil: potentes,
conocidas, baratas

NO recomendadas
para ancianos ni
pacientes con IR grave

 American
Diabetes
Association. **Diabetes Care.**

166

Diabetes Care Volume 38, January 2015



Should Sulfonylureas Remain an
Acceptable First-Line Add-on to
Metformin Therapy in Patients
With Type 2 Diabetes? Yes, They
Continue to Serve Us Well!

Martin J. Abrahamson

Diabetes Care 2015;38:166–169 | DOI: 10.2337/dc14-1945

En contra¹⁷...

Poca potencia

Ganancia de peso

Riesgo de hipoglucemias

Hay alternativas mejores y más seguras

 American Diabetes Association. **Diabetes Care.**

170

Diabetes Care Volume 38, January 2015



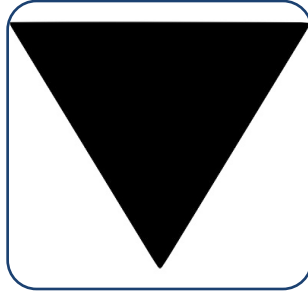
CrossMark

Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? No, It's Time to Move On!

Saul Genuth

Diabetes Care 2015;38:170–175 | DOI: 10.2337/dc14-0565

¿Mayor
seguridad?



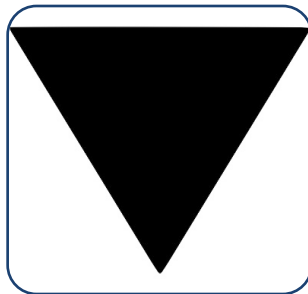
IDPP₄

- Pancreatitis, riesgo cardiovascular
- Reacciones cutáneas, infecciones



Análogos GLP₁

- Pancreatitis, Neoplasias,
- Anticuerpos, riesgo cardiovascular



ISGLT₂

- Aumento de incidencia de tumores y cáncer
- Infecciones urinarias
- Cetoacidosis, amputaciones de dedos MM.II.

Preguntas incómodas

Sabemos cuanto cuesta la hipoglucemia pero... ¿Cuánto cuesta la pancreatitis?

¿Por qué varios de los últimos ADOs tienen un seguimiento especial para el cáncer?

¿Por qué no se demuestra la reducción de las complicaciones de la DM?





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus

The ACCORD Study Group

N Engl J Med 2010; 362:1575-1585 | April 29, 2010

Pioglitazona

La última tiazolidindiona



PIOGLITAZONA: balance beneficio riesgo cuestionado^{19,20,21, 22}

Aumento del riesgo de fracturas óseas en mujeres

Aumentan el colesterol total, el HDL-colesterol y el LDL-colesterol.

Retención de líquidos: riesgo de ICC.

Aumento de riesgo de cáncer de vejiga

Estudios PROACTIVE, ADOPT, DREAM,

Ficha de la pioglitazona

Riesgo de hipoglucemias: NO

Ventajas:

- No contraindicadas en insuficiencia renal moderada
- Mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular
- Control glucémico más duradero

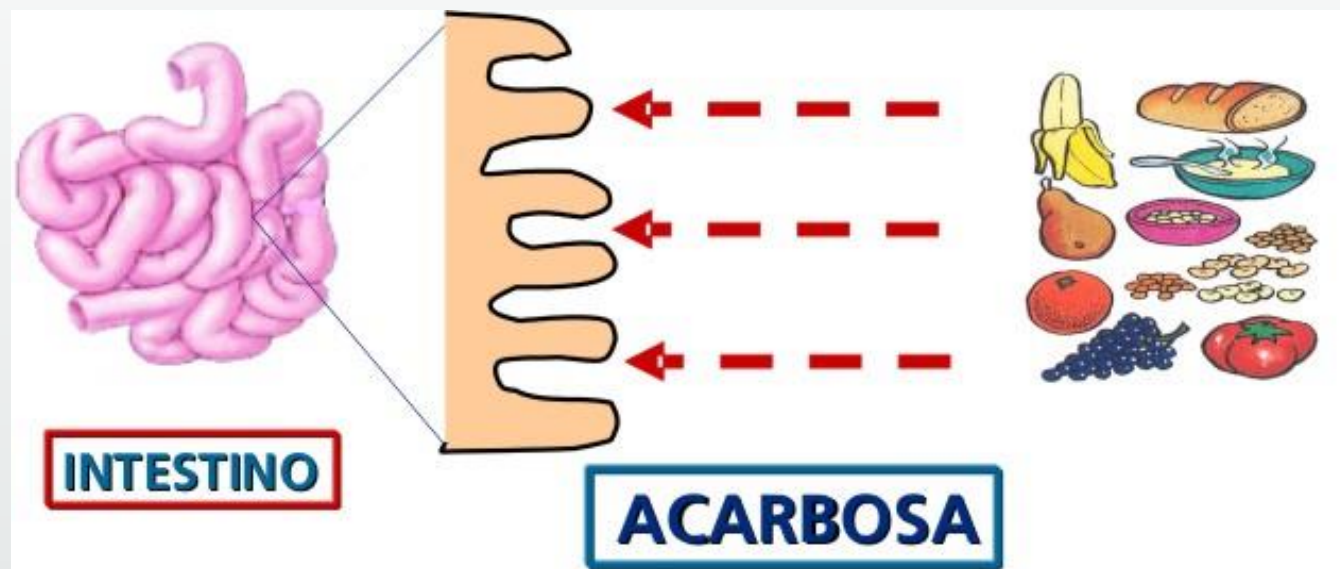
Desventajas:

- Aumento de peso
- Edemas
- Incremento de la incidencia de la insuficiencia cardiaca
- Aumento de las fracturas de extremidades en mujeres
- Se necesitan de 6 a 12 semanas para observar el máximo efecto
- Ligero incremento del riesgo de cáncer de vejiga

Contraindicaciones:

- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia hepática

Inhibidores de las α -glucosidasa



Inhibidores de las α -glucosidasas

Indicaciones:

- En la DM2 no adecuadamente controlada con dieta para corregir hiperglucemias moderadas, fundamentalmente postprandiales cuando las preprandiales se mantienen en niveles aceptables.
- También puede asociarse en terapia combinada a sulfonilureas o insulina.

Ficha de inhibidores de α -glucosidasa²³

Riesgo de hipoglucemia: NO

Ventajas:

- Sin aumento de peso
- Reducen la glucemia posprandial
- Disminución de la mortalidad y de las complicaciones cardiovasculares

Desventajas:

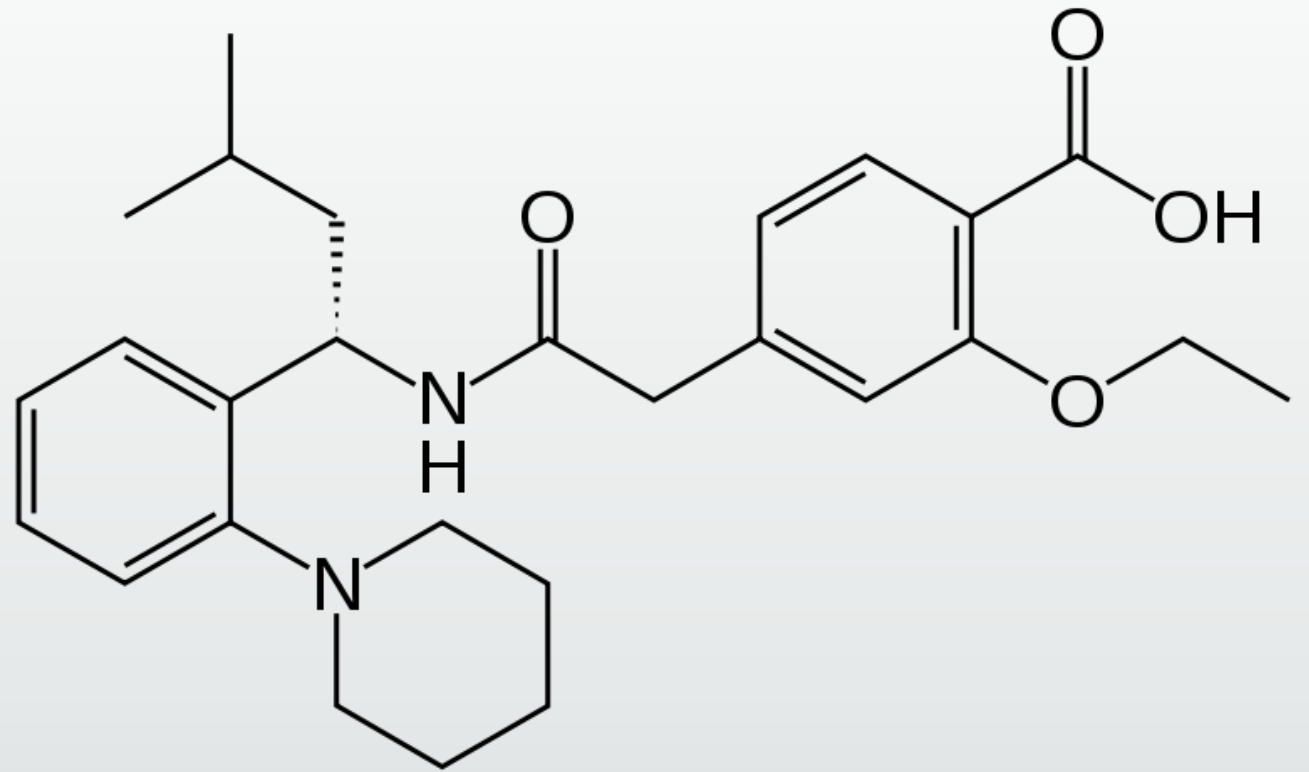
- Efectos adversos gastrointestinales
- Baja eficacia en dieta pobre en hidratos de carbono
- Las hipoglucemia asociado a insulina o secretagogos, debe tratarse con glucosa pura

Contraindicaciones:

- Insuficiencia hepática grave
- Enfermedad intestinal crónica
- Insuficiencia renal moderada (MIGLITOL) o grave (ACARBOSA)

MEGLITINIDAS

Repaglinida



REPAGLINIDA, NATEGLINIDA^{24,25,26}

Mecanismo de acción

- Como las sulfonilureas, actúan estimulando la secreción de insulina.
- Tienen un comienzo de acción rápido (30 minutos) y de corta duración, circunscrito al periodo postprandial (4 horas).
- Requiere la presencia de glucosa para ejercer su acción, por lo que facilita el horario de las ingestas.

Ficha de la repaglinida

Riesgo de hipoglucemia: SI

- En Repaglinida

Ventajas:

- No contraindicadas en la insuficiencia renal
- Reduce la glucemia posprandial

Desventajas:

- Aumento de peso
- Posología ¿incómoda?: tres veces al día antes de cada comida

Contraindicaciones:

- insuficiencia hepática grave
- Repaglinida: contraindicada su asociación con gemfibrozilo
- Embarazo y lactancia; Diabetes mellitus tipo 1



*“Luchando tercios y rudos
Grandes para los reveses
Somos los aragoneses
Gigantes y cabezudos”*

Zarzuela Gigantes y Cabezudos

*Manuel Fernández Caballero; Miguel
Echegaray*



José Manuel
Paredero
Servicio de Farmacia
de Atención Primaria
GAI - Guadalajara

jmparedero@sescam.jccm.es
949 254310 – extensión 6022

Referencias

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
3. Esposito, K., Chiodini, P., Bellastella, G., Maiorino, M. I. and Giugliano, D. (2012), Proportion of patients at HbA_{1c} target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14:228–233. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01512.x
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;360(2):129-39. Epub 2008/12/19
5. ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99(suppl):21i–33i.
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
7. Giancarlo Viberti, MD, Steven E. Kahn, MB, CHB, Douglas A. Greene, MD, William H. Herman, MD, et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2. *Diabetes Care* October 2002 vol. 25 no. 10 1737-1743.
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2*. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08
9. Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2*. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, editor. Vitoria-Gasteiz, 2014.
10. ADA. Standards of medical care in diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S36-S38 | DOI: 10.2337 / DC16-S007
11. Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. [Epub ahead of print 19 April 2016] doi:10.7326/M15-2650
12. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL (2016). The Association between Sulfonylurea Use and All- Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med* 13(4): e1001992. doi:10.1371/journal.pmed.1001992.
13. Simpson, Scot H et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* , Volume 3 , Issue 1 , 43 - 51

Referencias

14. Foley Jc; Streenan S. Efficacy and Safety Comparison between the DPP-4 Inhibitor Vildagliptin and the Sulfonylurea Gliclazide after two years of Monotherapy in Drug-Naïve Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res.* 2009 Dec;41(12):905-9. doi: 10.1055/s-0029-1234042. Epub 2009 Aug 24.
15. Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med.* 2011 May 3;154(9):602-13.
16. Hypoglycaemic therapy in type 2 diabetes part I and II; *Rev Prescrire* December 2014; 34 (374): 911-915;
17. Martin J. Abrahamson. Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? Yes, They Continue to Serve Us Well! *Diabetes Care* 2015; 38:166–169 | DOI: 10.2337/dc14-1945.
18. Saul Genuth. Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? No, It's Time to Move On! *Diabetes Care* 2015;38:170–175 | DOI: 10.2337/dc14-0565
19. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro- Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
20. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2427-43.
21. Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *The New England Journal of Medicine.* vol. 356 (24), 2457-71.
22. Tuccori M; Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016;352:i1541. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1541>.
23. Hanefeld M, Cagaty M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetes patients: meta-analysis of seven long term studies. *European Heart Journal* 2004 25, 10–16
24. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2): CD004654
25. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Análogos de meglitinida para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de , 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
26. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide M. Niemi, J. T. Backman, M. Neuvonen and P. J. Neuvonen *Diabetologia*, 2003, Volume 46, Number 3, Pages 347-351