

A pharmacist with blonde hair, seen from the side, is wearing a white lab coat and reaching up to a high shelf in a pharmacy. The shelves are filled with numerous boxes of medicine. A large yellow rectangular box is overlaid on the right side of the image, containing the text 'Antiabètics en APS' in bold black font.

Antiabètics en APS

Resum dels antidiabètics -1

Experiència d'us	Grup terapèutic	Principis actius	Potència (↓HbA1c)	Preu €/DDD	Mecanisme d'acció
> 60 anys	Insulines (1922)	NPH (humana) NPL (anàleg) Ràpida (humana)	>2,5	1,01 1,30	Equivalent insulina endògena
	Sulfonilurees (1954)	Glipizida Glibenclamida Gliquidona	1,5-2	0,11 0,09 0,15	↑ secreció insulina
	Biguanides (1956)	Metformina	1,5-2	0,11	↓ producció hepàtica de glucosa
12-20 anys	Inh.alfa-glucosidasa (1992)	Acarbosa	0,5-1	0,66	↓ absorció dels HdC
	Glinides (1999)	Repaglinida	1,0-1,5 (2)	0,44	↑ secreció insulina (postprandial)
	Glitazones (2001)	Pioglitazona	0,8-1,5	1,99	↑ captació Glucosa pel múscul
< 7 anys	Gliptines (DPP-4) (2007)	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina	0,6-0,8	2 2	↑ secreció insulina ↓ glucagó
	Incretines (GLP-1) (2007)	Exenatida Liraglutida	0,6-1	2,16	↑ secreció insulina ↓ glucagó Retard buidatge gàstric
Pendants d'aprovació	Anàlegs de l'amilina	Pramlintida (Symlin®) inject	0,5-0,7	?	↑ secreció insulina
	SGLT-2 Proteínas con transporte sodio-glucosa	Dapagliflozin	0,6-0,9	1,52	↑ excreció de glucèmia a nivell renal

Resum dels antidiabètics -2

Grup terapèutic	Principis actius	Nom comercial	Dosi inicial	Dosi màx/d	Efectes secundaris més destacats
Insulines	NPH (humana) NPL (anàleg) Ràpida (humana)	Insulatard o Humulina, Humalog, Actrapid	0,1-0,2 UI/kg/d sc (dosis nocturna)	-	Hipoglucèmia Augment de pes
Sulfonilurees	Glipizida Glibenclamida Gliquidona	Minodiab 5 mg Daonil 5 mg Glurenor 30 mg	2,5 vo 2,5 vo 15 vo	20 15 120	Hipoglicèmia, augment de pes, digestius, cefalea, parestesia o <i>tinnitus</i> .
Biguanides	Metformina	EFG 500, 850 i 1000 mg	500 vo	2500	DIGESTIUS, No hipoglucèmia, ↓ pes , ↓ LDLc
Inh.alfa-glucosidasa	Acarbosa	Glucobay 50, 100mg	50 vo	600	NO hipoglicèmia DIGESTIUS
Glinides	Repaglinida	Novonorm 0,5, 1, 2 mg	1,5 vo	16	Hipoglucèmia
Glitazones	Pioglitazona	Actos 15, 30 mg	15 vo	45	No hipoglucèmia, ↑ LDL CI en ICC i IH, m. coronària
Gliptines (potenciadors incretines)	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina	Januvia 100 mg Galvus 50 mg Onglyza 5 mg	50-100 vo 50 vo 2,5 vo	100 100 5	Hipoglucèmia, , refredats, cefalea, nàusees, NO↓ni↑pes
Incretines (anàlegs)	Exenatida Liraglutida	Byetta 1 u (60 d) Victoza 2 u (3 ml)	5 mcg/12 h sc 0,6 mg/24 h sc	20 1,8	Hipoglucèmia, vòmits, diarrea, pancreatitis, ↓ pes

Resum dels antidiabètics -3

Grup terapèutic	Principis actius	Nom comercial	Durada de l'efecte	HipoGluc	Indicació principal
Biguanides	Metformina	EFG 850 mg	Pic: 7 h Durada: 18-24 h	NO	Obesos o sobrepes
Sulfonilurees	Glipizida Glibenclamida Gliquidona	Minodiab 5 mg Daonil 5 mg Glurenor 30 mg	3 h fins 6-8 h 4-6 h fins 24 h 3-4 h fins 12-24 h	SI	Ancians o IH lleu Joves (< 60a) IRC
Inh.alfa-glucosidasa	Acarbosa	Glucobay 50, 100mg	Pic 2-3 h Durada: 5-14 h	NO	2n graó Hiper postprandial
Glinides	Repaglinida	Novonorm 0,5, 1, 2 mg	Pic: 1 h Durada: 4-6 h	SI	2n graó=Sulfonil IRC
Insulines	NPH (humana) NPL (anàleg)	Humulina, o Insulatard, Humalog	Inici: 1-2 h Pic: 4-8 h Durada: 12-16 h	SI	3r graó
	Ràpida	Actrapid	Inici: 1/2 h Pic: 2-4 h Durada: 6-8 h	SI	4t graó (amb mixtes)
Glitazones	Pioglitazona	Actos 15, 30 mg	Pic: 2 h Durada: 16-24 h	NO	3r graó=Metform

Tractament graonat de la DM2

- **Tractament inicial:**

- Sobrepes/obesitat: metformina
- Normopes: metformina o glibenclàmida (< 60a), glipizida (ancians)
- IRC: gliquidona
- IH lleu: glipizida

- **Associacions de primera elecció:**

- 1r pas: metformina + SULFONILUREA
- 2n pas: metformina + insulina NPH o NPL
 - 1 dosi nocturna (**abans d'anar a dormir**)
 - 2 dosis al dia (2/3 dia i 1/3 de nit), si **mal control** i/o dosi **> 30 ui/d**. Injectar 30-45 min **abans dels àpats**.
 - Formes mixtes 25/75 ó 30/70: reduir dosi total diària 20%.
 - Insulina ràpida abans dels àpats (pacients molt motivats)

Altres associacions en APS:

- **Inh alfa-glucosidasa (acarbosa):** millora la hiperglucèmia postprandial. Poca potència. Efectes secundaris digestius freqüents.
 - Evitar amb metformina per reduir la seva absorció i augment d'efectes secundaris (digestius).
- **Metiglinides o secretagogs d'acció ràpida (repaglinida):** pacients amb un horari molt irregular en els menjars o hiperglucèmia postprandial.
 - Es pot associar a metformina. No útil amb sulfonilurees (mateix mecanisme d'acció). Pot utilitzar-se en IRC greu i IH lleu.
- **Glitazonas (pioglitazona):** important perfil de efectes adversos. Alerta de AEM pel risc de isquèmia miocàrdica. CI en la ICC o IH. Preu elevat.
 - Es pot associar a metformina o sulfonilurees.
 - Poca experiència combinada con insulina.
- **Insulina glargina (LANTUS):** menor experiència d'ús. Indicada en cas d'hipoglicèmies nocturnes. Per a passar de NPH nocturna a glargina mantenir la mateixa dosi i horari. Si feia dues dosis de NPH reduir-la en un 20% i si feia mixta, reduir un 30%. Falten estudis de seguretat a llarg termini. Nota informativa de l'AEM. Ref: 2009/09 del 29 de juny de 2009 (risc de càncer de mama, colorrectal, pancreàtic o de pròstata).

Agencia Española de Medicamentos (AEM)

Fàrmac: ROSIGLITAZONA

Ref: 2010/12

23 de septiembre de 2010

NOTA INFORMATIVA

ROSIGLITAZONA: (AVANDIA®, AVAGLIM®, AVANDAMET®)

**SUSPENSIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

Revaluació CANM de la **Pioglitazona** Núm. 9, Juliol 2008

Després de realitzar l'avaluació comparativa del PIOGLITAZONA en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) respecte als fàrmacs comparadors d'acord amb l'anàlisi de l'evidència actualment disponible, el Comitè recomana:

Reservar l'ús de pioglitazona per a dues situacions molt concretes:

1. Pacients mal controlats amb una SU que tenen contraindicació o intolerància a la MTF.
2. Pacients mal controlats amb SU+MTF.

SEMPRE que, en les dues situacions es consideri que s'haurien d'insulinitzar i aquesta no sigui una bona opció.

I sempre que no estiguin diagnosticats d'insuficiència cardíaca o hepàtica (ni tinguin altres contraindicacions) i es faci un estret seguiment de l'aparició de signes i símptomes d'insuficiència cardíaca.

GT semFYC: **Glitazonas** (pioglitazona): una vez descartadas sus contraindicaciones (ICC, IH) podría estar indicada en pacientes DM tipo 2 con mal control glucémico en los que la insulina no sea aceptada por el paciente o esté contraindicada (motivos personales o sociales) y la asociación metformia + sulfonilureas sea insuficiente, presente intolerancia o esté contraindicado alguno de ellos.

Associacions en APS si el pacient NO accepta la insulinització

Pacients que NO volen insulinitzar-se:

- Metformina + glibenclamida + acarbosa (poca potència+E2^a)
- En darrer terme:
 - Metformina + glibenclamida + **pioglitazona o sitagliptina**
 - Si no tolerava la metformina: glibenclamida + **pioglitazona o sitagliptina**

Si finalment s'insulinitzen:

- Mantenir la metformina
- Si no tolera la metformina: Evitar mantenir l'acarbosa (poca potència), repaglinida (però poca experiència d'ús) i la **pioglitazona** (però efectes secundaris importants, a valorar en darrer terme en pacients obesos)

Nous tractaments en DM2

1. Sitagliptina (Januvia®, Merck). Per **v.o.**

- Gliptines (potenciadors de les incretines) (DPP-4)
- **Mecanisme:** Les gliptines s'uneixen a l'enzim DPP-4 inhibint de forma reversible l'hidròlisi de les incretines endògenes, augmentant els nivells de GLP-1 plasmàtic i potenciant la seva acció (augment de la resposta insulínica i disminució de la secreció de glucagó)

2. Exenatida (Byetta®, Lilly). Per **via S.C.**

- Anàlegs de les incretines (GLP-1: hormona peptídica intestinal)
- Els receptors del GLP-1 es troben a nivell de les cèl·lules β i α dels illots del pàncrees, tracte gastrointestinal, SNC, SNP, cor, ronyó, pulmó i teixit adipós
- **Mecanisme:** estimula la secreció d'insulina i inhibeix la secreció de glucagó, alenteix el buidatge gàstric, inhibeix la secreció d'àcid gàstric i actua sobre l'hipotàlam produint sensació de plenitud.

Nathan DM. Finding new treatments for diabetes - how many, how fast... How good?. N Engl J Med 2007; 356 (437):437-40.

El ritmo del desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes no había sido nunca tan rápido como ahora. Actualmente, se dispone de nueve grupos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (hace diez años sólo había cuatro).

La aprobación de la sitagliptina se basa solamente en un ensayo clínico publicado en una revista revisada por pares. Incluyó a 392 pacientes, con un seguimiento de 18 semanas.

Un mes después de la aprobación del registro por la FDA se publicaron otros tres ensayos, de 24 semanas: un estudio en monoterapia en 467 pacientes, un estudio de sitagliptina añadida a pioglitazona en 175 pacientes, y un estudio de sitagliptina añadida a metformina en 453 pacientes. Todos ellos fueron controlados con placebo, y en todos ellos la sitagliptina dio lugar a una reducción de la hemoglobina glicosilada de 0,5-0,9 puntos, en comparación con placebo.

Estos resultados indican que las gliptinas son uno de los hipoglucemiantes menos eficaces entre los introducidos en terapéutica en los últimos años...

En las primeras 6 semanas después de la comercialización de la sitagliptina, ha alcanzado en EEUU el 14% de las nuevas prescripciones de antidiabéticos.

Dada la posibilidad de efectos adversos inesperados (y más si se tienen en cuenta los numerosos efectos bioquímicos que tienen los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa) y el gran número de fármacos antidiabéticos actualmente disponibles, uno se pregunta por qué tanta prisa en aprobar las gliptinas...

Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. N Engl J Med 2008; 359 (11):1092-5.

El autor es miembro del Comité Asesor de la FDA sobre Medicamentos Endocrinológicos y activos sobre el metabolismo.

Comenta que para aprobar un nuevo antidiabético no se exigen resultados de morbi-mortalidad cardiovascular. Si se hiciera, se dice, se retrasaría [o incluso se evitaría] el desarrollo de nuevos antidiabéticos: Pero no hacerlo supone que no se sabe si el uso de los nuevos fármacos ocasiona una modificación perjudicial del riesgo cardiovascular.

Revisa las limitaciones de los sistemas de farmacovigilancia para detectar riesgos cardiovasculares tras la comercialización de un nuevo antidiabético, así como el escaso interés de las compañías farmacéuticas por desarrollar ensayos clínicos a largo plazo tras la comercialización de un nuevo medicamento, si mientras tanto consiguen alcanzar sus objetivos comerciales.

Alguns estudis posteriors

13/07/2011: Exenatida i sitagliptina: risc de pancreatitis i càncer de pàncrees

- L'**exenatida** i la **sitagliptina** poden augmentar el risc de pancreatitis i d'alguns tipus de càncer, segons una anàlisi de les notificacions rebudes a l'FDA ([Gastroenterology 2011;141:150-56](#)).
- Una anàlisi de les notificacions rebudes a l'FDA sobre **exenatida** i **sitagliptina** entre 2004 i 2009 ha mostrat que la taxa de notificació de pancreatitis era sis vegades més alta amb els dos fàrmacs que amb altres tractaments i la de càncer de pàncrees era tres vegades més alta.

16/03/2013: Possible risc de lesions preneoplàstiques amb alguns antidiabètics

- En un estudi observacional recent, el tractament amb **sitagliptina** o **exenatida** s'ha associat al doble de risc d'ingrés per pancreatitis aguda, en comparació dels tractats amb hipoglucemiants no basats en les incretines ([JAMA Intern Med 2013; 25 febrer](#)). Arran d'aquestes dades i la notificació de casos de pancreatitis greu, l'agència nord-americana ha iniciat la revisió de dades no publicades de toxicitat pancreàtica en mostres de teixit de pacients amb diabetis que van morir.
- **Tant els anàlegs del GLP-1 (exenatida, liraglutida), com els inhibidors de la DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina) poden ser causa de pancreatitis** ([Butll Groc 2010;23:9-12](#)).

Nous tractaments en DM2 ?

FALTEN estudis de seguretat a llarg termini,
NO s'ha demostrat que redueixin les complicacions
de la diabetis, ni la mortalitat.

Baixa
potencia
+ Cars

Conclusions:

Atenció
en IRC

Fàrmacs de tercera línia, PER EXEMPLE:

- Metformina + Sulfonilurea + Gliptina^(a)
- Metformina i/o SU + Exenatida (sc)^(b) + **obesitat IMC > 35^(c) ?**

Cal un seguiment acurat dels seus efectes secundaris

Proposta del CatSalut 2013: Reavaluar l'eficàcia del tractament escollit als 6 mesos i suspendre si no s'assoleix el benefici esperat (reducció de l'HbA1c del 0,5% per a fàrmacs orals i de l'1% per a anàlegs del GLP-1 (o incretines).

TIPUS D'INSULINA			Acció			Noms comercials	Unitats	Preu (euros)
			inici	pic	durada			
HUMANA	RÀPIDA	Regular		2-4h	6-8h	Humulina Regular® Actrapid®		
	INTERMITJA	NPH	1-2h	4-8h	14-20h	Humulina NPH ® Insulatard flexpen®	6 ³ 5 ⁴	45,63 38,84
	BARREGES	Regular o ràpida + NPH		2-8h	12-24h	Humulina 30/70® Mixtard innolet 30®	6 ³ 5 ⁵	45,63 38,84
ANÀLEGS	ULTRARÀPIDA	Lispro	5-	1-3h	2-5h	Humalog basal®		
		Aspart				Novo Rapid®		
		Glulisina				Apidra®		
	BASAL	NPL	1-2	4-8h	14-20h	Humalog®	5	46,97
		Glargina	2h	sense	20-24h	Lantus®	5	76,95
		Detemir	1h	4-10h ¹	12h	Levemir®	5	78,52
	BARREGES	Lispro + NPL	5-	1-4h	12-24h	Humalog Mix 25® Humalog Mix 50®	5 5	48,96 48,80
						NovoMix 30® NovoMix 50® NovoMix 70® ²	5 5 5	48,80 48,80 48,80
		Aspart + aspart protamina						

1. Dosi dependent

2. El nombre indica el percentatge d'insulina ràpida aspart (70% aspart + 30% aspart protamina)

3. Utilitzen sistema kwikpen però INCLOU 6 bolígraf, en comptes de 5 com fan la resta de marques. Encara es venen els vials de 10 cc (preu: 15,49 €)

4. Sistema flexpen, és en bolígraf

5. Sistema innolet, és el format rellotge

En verd les insulines bàsiques d'us en Atenció Primària

Dapagliflozina

- SGLT-2 (Proteïnes del transport sodi-glucosa)
- Augmenten l'excreció de glucèmia a nivell renal
- És el primer d'una nova classe de fàrmacs.
- Redueix la HbA1c, el pes i la PAS en 1-5 mmHg.
- Falten estudis a llarg termini,
- S'ha observat un risc relatiu de neoplàsia la bufeta, de mama i de pròstata
- Escassa experiència, falten estudis de seguretat i eficàcia