



© 123RF

20<40 Rising Stars  
de la Fundación redGDPS

III Jornada Nacional  
Rising Stars

Barcelona, 5-6 | 4 | 2019



# BIGUANIDAS E INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA

Gema García Sacristán  
Consultorio Local Fuentidueña de Tajo (Madrid)

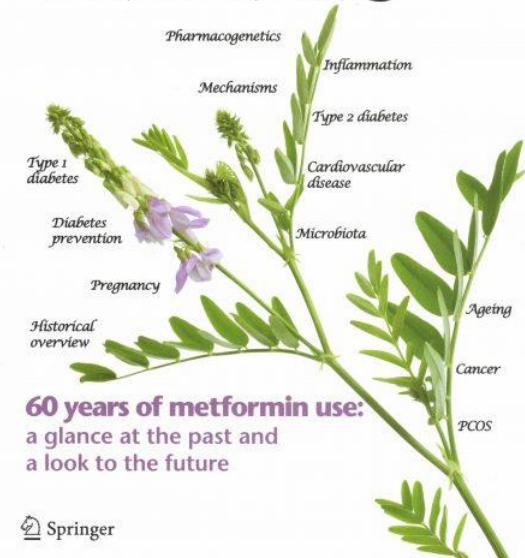
# Las biguanidas

- Origen de la Metformina
- UKPDS (un antes y un después)
- Impacto científico
- Justificación de su uso
- Lugar en la estrategia terapéutica
- Datos de consumo
- Futuro

Metformin Special Issue | September 2017

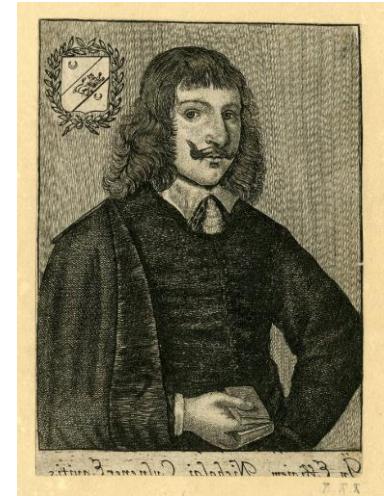
**Diabetologia**

Journal of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

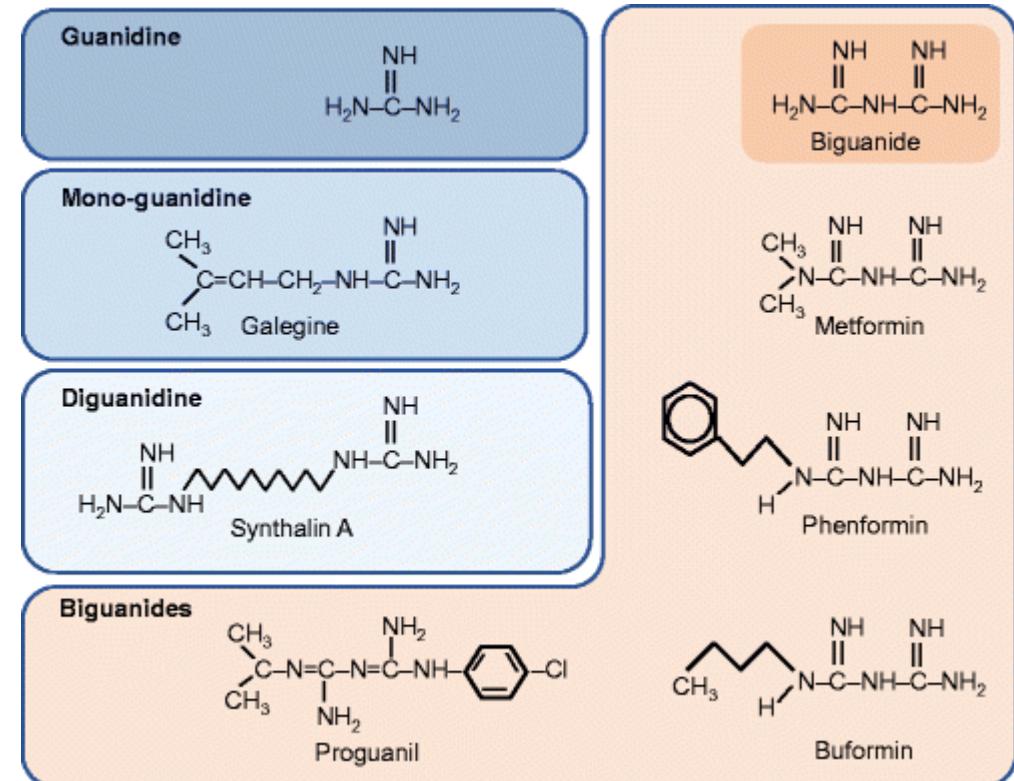
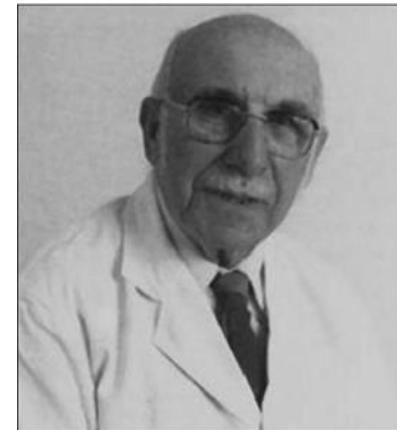


# ¿Qué es la metformina?

- Derivado de la *Galega officinalis*
- Nombre con origen en el griego productor leche (ganado)
- Edad media Europa: plagas, miasmas, disuria, lombrices, mordeduras serpiente, mal de San Vito
- 1653 The Complete Herbal (Culpeper): epilepsia, fiebre, lombrices, peste
- 1772 John Hill tratar síntomas sed y aumento frecuencia urinaria
- 1840-80 Strecker y Rathke desarrollo químico (biguanida)
- 1891 se introduce en Norteamérica



- 1922 Werner y Bell sintetizan dimetilbiguanida (flumamina)
- 1930 se abandona uso ( toxicidad e insulina)
- 1940 antipalúdico
- 1957 Jean Sterne sintetiza Clorhidrato de dimetilbiguanida a través de estudios de laboratorio e inicia su uso clínico
- 1957-8 Fenformina ( USA) y Butformina (Alemania)
- 1994 FDA aprueba metformina
- 1998 UKPDS



# Primer estudio: UKPDS

- El estudio incluyó 1704 pacientes con diagnóstico reciente de DM2 y sobrepeso
- Se dividieron en tres ramas de tratamiento, de distribución:
  - dieta(411)
  - dieta y metformina(342)
  - sulfonilurea o insulina
- 10 años después (2008) la rama de metformina comparada con las otras dos ramas de tratamiento demostró reducción de:
  - disminución de HbA1c 7.4%
  - complicaciones 32%
  - mortalidad relacionada con la diabetes 42%
  - mortalidad por todas las causas 36%

UKPDS Study Group. "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.". *The Lancet.* 1998. 352(9131):854-865

# Primer estudio: UKPDS

- Este estudio supuso la redefinición de la terapéutica antidiabética
- Demostró reducción del riesgo cardiovascular independientemente del nivel de reducción de la glucemia
- El seguimiento del UKPDS 10 años después mostró un beneficio cardiovascular continuado con el uso temprano de la metformina frente a las otras ramas del estudio

**Table 3**

Efectos farmacodinámicos de la metformina en el tratamiento de la Diabetes tipo 2  
CRP, C-reactive protein; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; T2D, type 2 diabetes

Clinical feature	Effect of metformin
Hyperglycaemia	Improves glycaemic control in T2D; reduces progression of IGT and IFG to T2D
Insulin resistance	Counters insulin resistance by several insulin-dependent and -independent actions that reduce hepatic glucose output, improve peripheral glucose disposal, increase intestinal anaerobic glucose metabolism and assist endothelial function
Hyperinsulinaemia	Reduces fasting hyperinsulinaemia
Abdominal obesity	Usually stabilises body weight; can facilitate reduction of excess adiposity
Dyslipidaemia	May modestly improve blood lipid profile in some hypertriacylglycerolaemic and hypercholesterolaemic individuals
Blood pressure	No significant effect on blood pressure in most studies but blood pressure control may be improved in overweight individuals achieving weight loss
Proinflammatory state	May reduce CRP and some adipocytokines
Procoagulant state	Some antithrombotic activity, e.g. decrease in PAI-1, fibrinogen and platelet aggregation; improved capillary perfusion
Atherosclerosis	Reduced myocardial infarction and increased survival in T2D: reduced carotid intima-media thickness and reduced levels of adhesion molecules; other evidence for antiatherogenic activity, mostly from animal studies

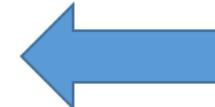
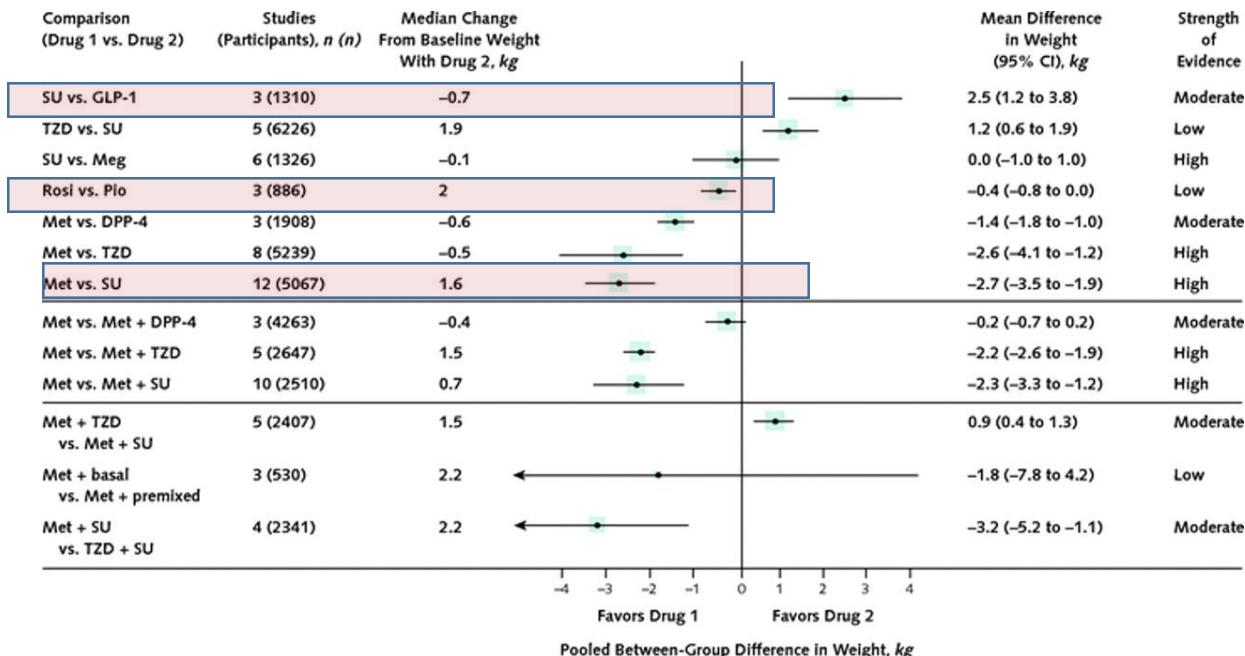
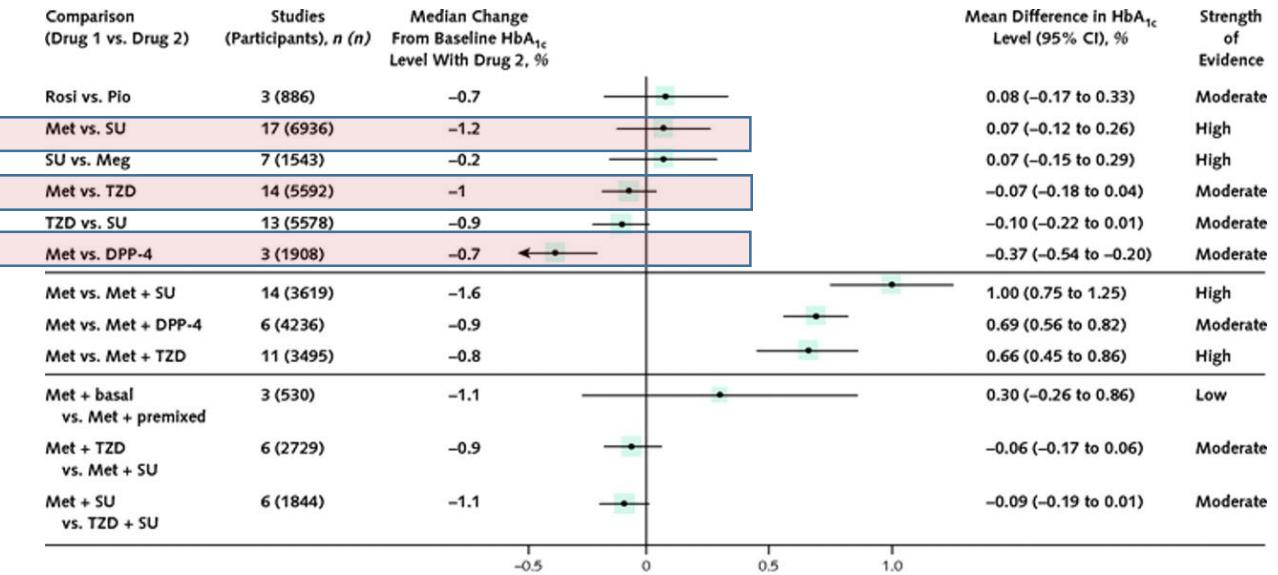
# ¿Qué se espera de un fármaco antidiabético?

- Efectividad
- Sin efectos secundarios ni a corto ni a largo plazo
- Sin riesgos hipoglucemia
- Sin aumento de peso
- Facilidad en la toma. Dosis única
- Barato
- Mecanismo de acción fisiopatológico subyacente
- Reducción factores de riesgo no glucémicos
- Reducción complicaciones micro y macrovasculares

# Efectividad

## Grado reducción de HbA1c

- Todos los antidiabéticos reducen la glicada al menos 1%
- La metformina , según la última edición de la guía de la redGDPS, reduce 1.5-2



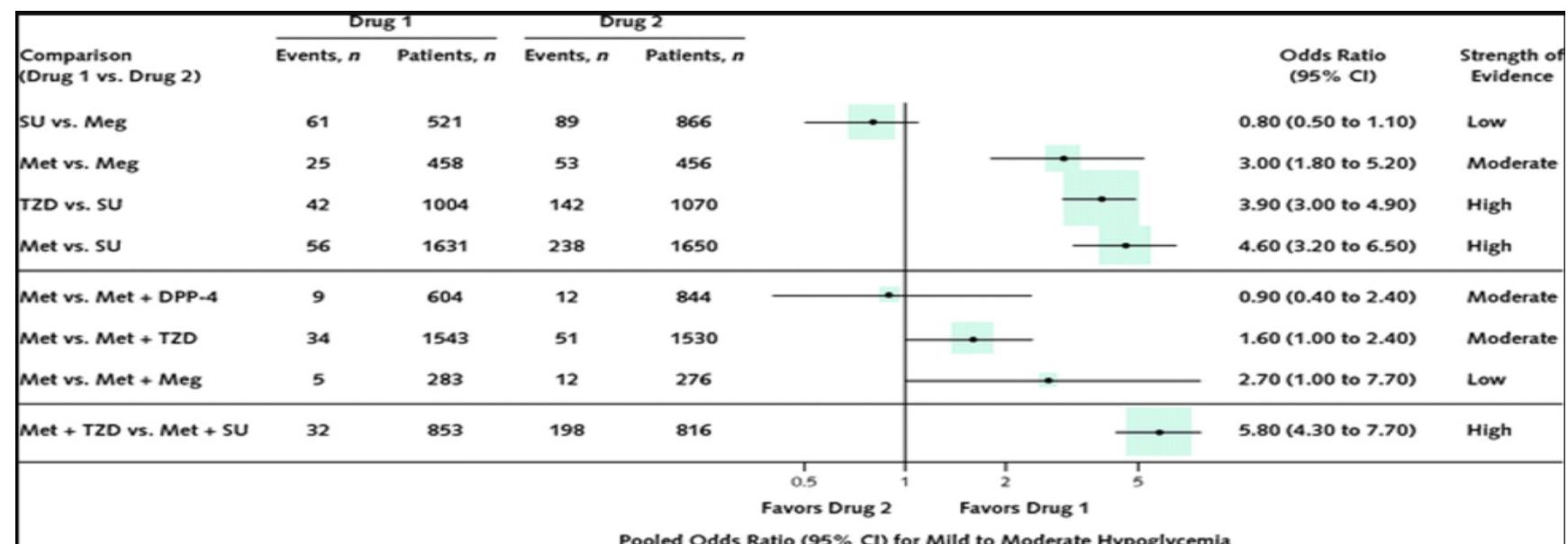
## Grado reducción peso

- Metformina reduce peso en comparación con pioglitazona y sulfoniureas
- La combinación que más perdida ponderal genera es Metformina +arGLP1

# Seguridad comparativa

## Hipoglucemia

- La Metformina es el fármaco con menor número de eventos de hipoglucemia
- En combinación el riesgo se mantiene si se asocia IDPP4, aumenta con Sulfonilureas y Glitazonas



# Seguridad

## Acidosis láctica

- La vía de producción acido láctico del metabolismo anaerobio de la respiración mitocondrial es un riesgo potencial
- Incidencia estimada 3-10/100.000 personas/año (2014)
- Factores favorecedores: sepsis, shock, alcoholismo, enfermedad renal, hepatopatía, contrastes iodados

Richy FF, (2014) Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. Diabetes Care 37:2291–2295

## Enfermedad renal

- FDA 2016 cambia las recomendaciones
- Recomendaciones actuales respecto a dosis de metformina:
  - libre CKD-EPI >60 (G1,G2)
  - reducida 59-31 (G3a, G3b)
  - individualizada <30 (G4,G5)
- Estabilidad función renal

Crowley MJ. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. Ann Inter Med. 2017 Feb 7;166(3):191-20

# Reducción otros factores de riesgo

- El estudio UKPDS demostró tras 10 años de seguimiento mejora en los beneficios cardiovasculares
- Los efectos pleiotrópicos tienen beneficios cardiovasculares: función endotelial, angiogénesis y reductor inflamación
- Perdida ponderal: 4kg tras 16-29 semanas de tratamiento
- Mejora la función cognitiva y afectiva
- Metabolismo lipídico: mediante la activación del AMPK favorece la reducción del LDL
- Hipertensión arterial: a través de la pérdida ponderal, junto con mecanismos no bien establecidos

Sanchez-Rangel, E. & Inzucchi, Metformin: clinical use in type 2 diabetes. Diabetologia (2017) 60: 1586-93

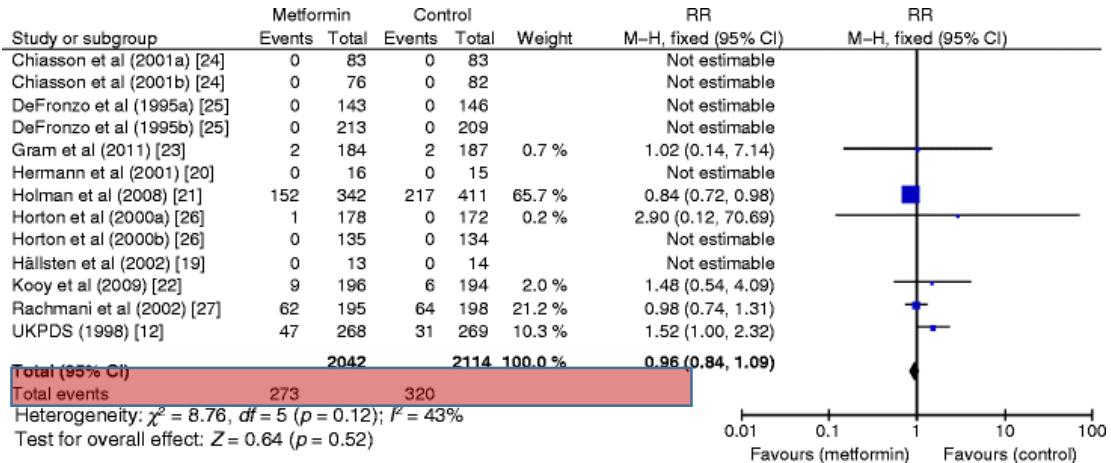
Valencia, W.M., Palacio, A., Tamariz, L. et al. Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. Diabetologia (2017) 60: 1630-8

# Reducción complicaciones macrovasculares

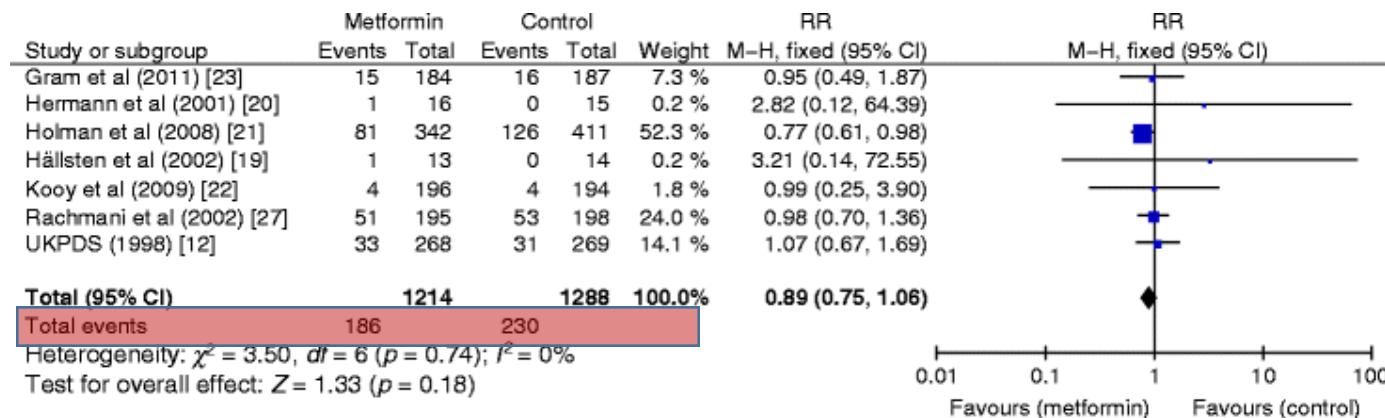
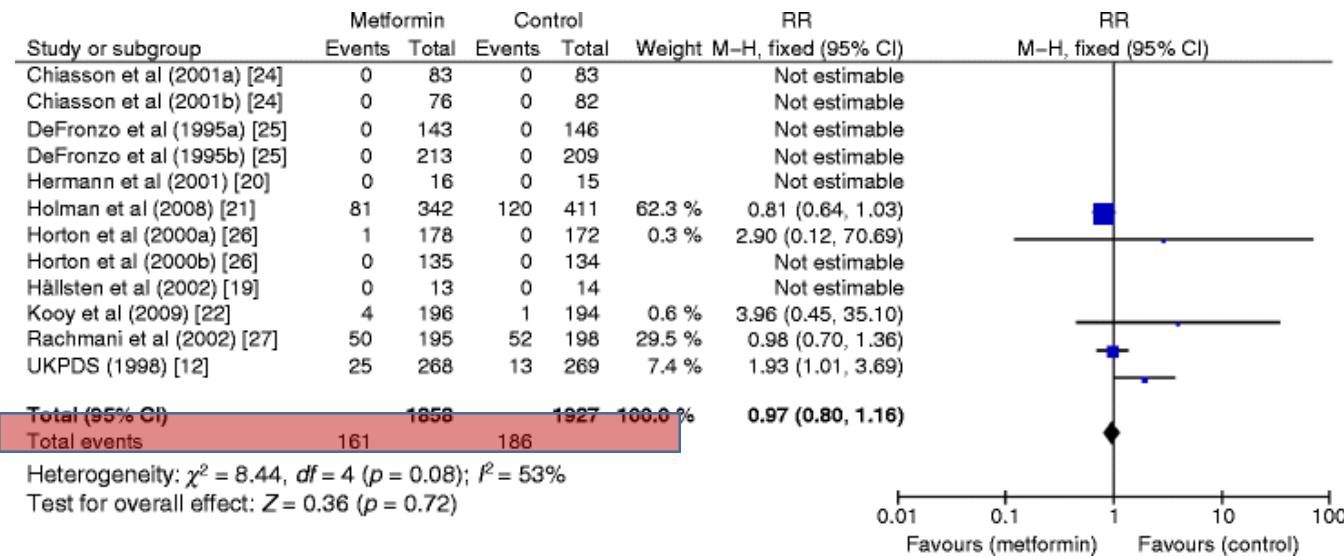
- Metaanálisis de ensayos controlados
- 13 ensayos con 2079 personas con DM2
  - ( 4 de ellos comparan metformina con placebo y ofrecen resultados sobre esfera CV)
- Resultados
  - reduce mortalidad todas las causas (16%)
  - reduce mortalidad cardiovascular
  - reduce riesgo de infarto
- Resultados clínicos sin alcanzar significación estadística
- Seguridad cardiovascular demostrada
- Sin estudios indicación para prevención cardiovascular, salvo estudios pequeños, cortos, en poblaciones seleccionadas

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chiasson et al (2001a) [24]	?	?	+	?	+	+	+
Chiasson et al (2001b) [24]	?	?	+	?	+	+	+
DeFronzo et al (1995a) [25]	?	?	+	?	-	+	+
DeFronzo et al (1995b) [25]	?	?	+	?	-	+	+
Gram et al (2011) [23]	+	?	+	-	+	+	+
Hällsten et al (2002) [19]	?	?	+	?	+	+	+
Hermann et al (2001) [20]	?	?	+	?	+	+	-
Holman et al (2008) [21]	?	?	-	+	-	+	-
Horton et al (2000a) [26]	+	?	+	?	-	+	+
Horton et al (2000b) [26]	+	?	+	?	-	+	+
Kooy et al (2009) [22]	+	+	+	+	+	+	-
Rachmani et al (2002) [27]	?	-	-	?	+	+	+
UKPDS (1998) [12]	?	?	-	+	+	+	-

Griffin, SJ, Leaver, JK, Irving, GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. September 2017, Volume 60, pp 1620–1629



## Mortalidad por todas las causas



## Mortalidad cardiovascular

## Riesgo Infarto Miocardio

# Facilidad en la toma

Las presentaciones de liberación modificada de Metformina

- Aumentan la adherencia
- Mejoran la efectividad
- Generan mejor tolerabilidad
- Disminuyen los efectos gastrointestinales

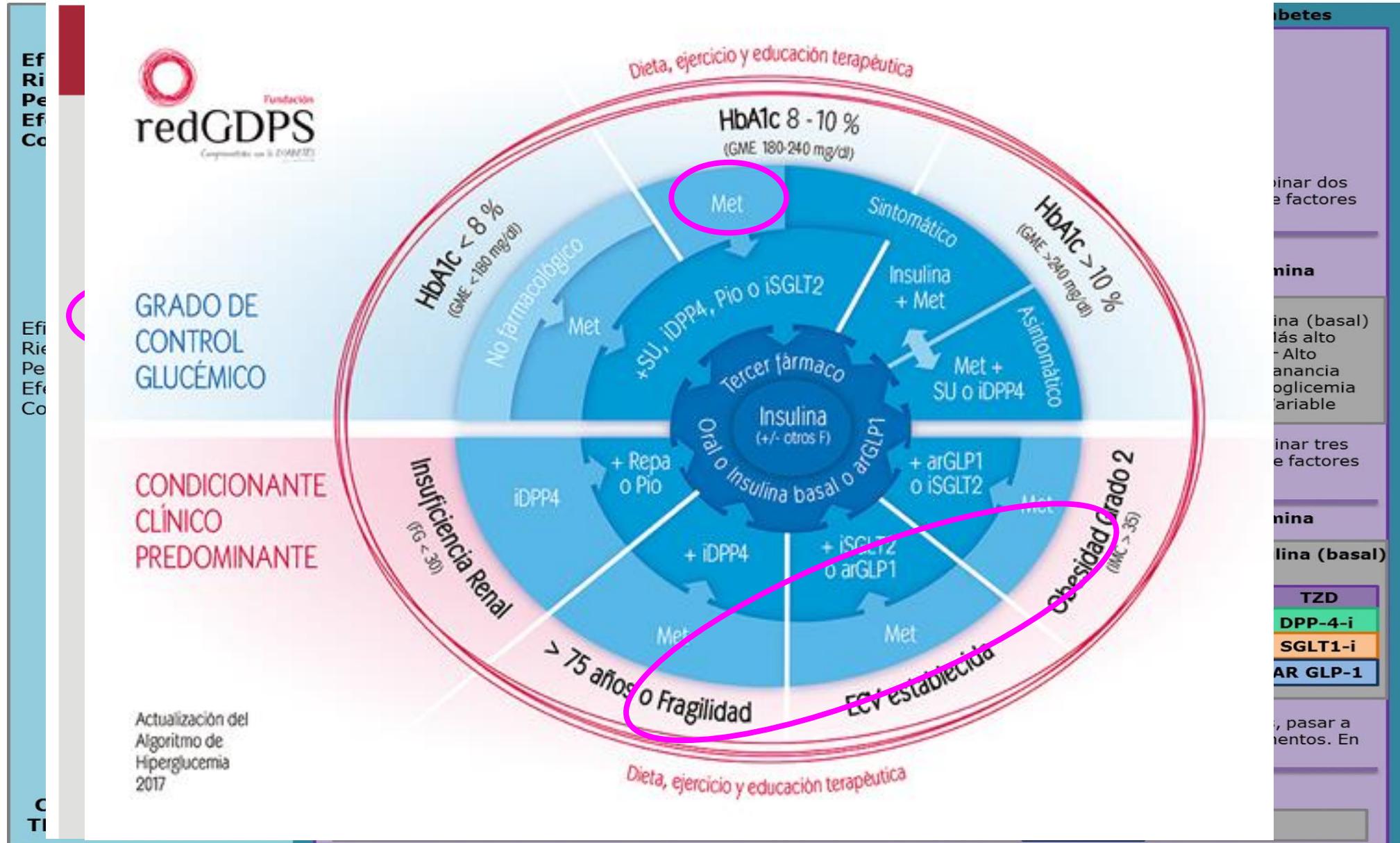
La introducción progresiva en dosis crecientes nos proporciona similares beneficios

## Median monthly cost of maximum approved daily dose of noninsulin glucose-lowering agents in the U.S.

Class	Compound(s)	Dosage strength/product (if applicable)	Median AWP (min, max)†	Median NADAC (min, max)†	Maximum approved daily dose*
Biguanides	• Metformin	500 mg (IR) 850 mg (IR) 1,000 mg (IR) 500 mg (ER) 750 mg (ER) 1,000 mg (ER)	\$84 (\$4, \$93) \$108 (\$6, \$119) \$87 (\$4, \$88) \$89 (\$82, \$6,671) \$72 (\$65, \$92) \$1,028 (\$1,028, \$7,214)	\$2 \$3 \$2 \$3 (\$3, \$3,630) \$5 \$539 (\$539, \$5,189)	2,000 mg 2,550 mg 2,000 mg 2,000 mg 1,500 mg 2,000 mg
Sulfonylureas (2nd generation)	• Glyburide • Glipizide • Glimepiride	5 mg 6 mg (micronized) 10 mg (IR) 10 mg (XL) 4 mg	\$93 (\$63, \$103) \$50 (\$48, \$71) \$75 (\$67, \$97) \$48 \$71 (\$71, \$198)	\$17 \$12 \$4 \$16 \$7	20 mg 12 mg (micronized) 40 mg (IR) 20 mg (XL) 8 mg
Meglitinides (glinides)	• Repaglinide • Nateglinide	2 mg 120 mg	\$659 (\$122, \$673) \$155	\$40 \$56	16 mg 360 mg
Thiazolidinediones	• Pioglitazone • Rosiglitazone	45 mg 4 mg	\$348 (\$283, \$349) \$387	\$5 \$314	45 mg 8 mg
α-Glucosidase inhibitors	• Acarbose • Miglyitol	100 mg 100 mg	\$104 (\$104, \$106) \$241	\$25 N/A††	300 mg 300 mg
DPP-4 inhibitors	• Sitagliptin • Saxagliptin • Linagliptin • Alogliptin	100 mg 5 mg 5 mg 25 mg	\$477 \$462 \$457 \$449	\$582 \$370 \$367 \$357	100 mg 5 mg 5 mg 25 mg
Bile acid sequestrants	• Colesevelam	625 mg tabs 1.875 g suspension	\$713 \$1,426	\$570 \$572	3.75 g 3.75 g
Dopamine-2 agonists	• Bromocriptine	0.8 mg	\$784	\$629	4.8 mg
SGLT2 inhibitors	• Canagliflozin • Dapagliflozin • Empagliflozin	300 mg 10 mg 25 mg	\$512 \$517 \$517	\$411 \$413 \$415	300 mg 10 mg 25 mg
GLP-1 receptor agonists	• Exenatide • Lixisenatide • Liraglutide • Exenatide (extended release) • Albiglutide • Dulaglutide	10 µg pen 20 µg pen 18 mg/3 mL pen 2 mg powder for suspension or pen 50 mg pen 1.5/0.5 mL pen	\$802 \$669 \$968 \$747 \$626 \$811	\$642 N/A†† \$775 \$600 \$500 \$648	20 µg 20 µg 1.8 mg 2 mg** 50 mg** 1.5 mg**
Amylin mimetics	• Pramlintide	120 µg pen	\$2,336	N/A††	120 µg/injection†††

ER and XL, extended release; IR, immediate release. †Calculated for 30-day supply (AWP or NADAC unit price × number of doses required to provide maximum approved daily dose × 30 days); median AWP or NADAC listed alone when only one product and/or price. \*Utilized to calculate median AWP and NADAC (min, max); generic prices used, if available commercially. ††Not applicable; data not available. \*\*Administered once weekly. †††AWP and NADAC calculated based on 120 µg three times daily.

# Lugar en la terapeútica

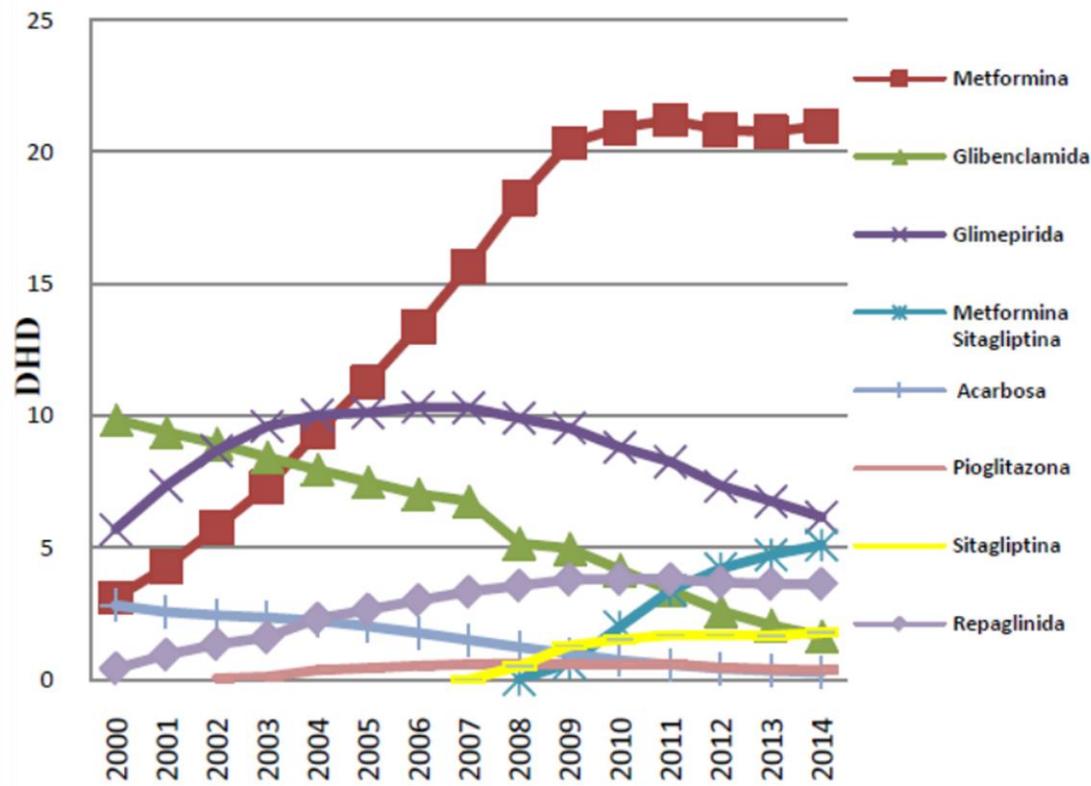


# Datos de consumo

- En el año 2017 se han cumplido 60 años del uso clínico de la Metformina
- En el año 2013 la metformina fue prescrita para el 83.6% de las personas con DM tipo 2 en Reino Unido
- Entre 2008 y 2012 se recetaron 10 millones más de envases de metformina en USA (51.6-61.6)
- Metformina y glicazida son los únicos hipoglucemiantes incluidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS
- ¿Y en España?

# Consumo de antidiabéticos en España

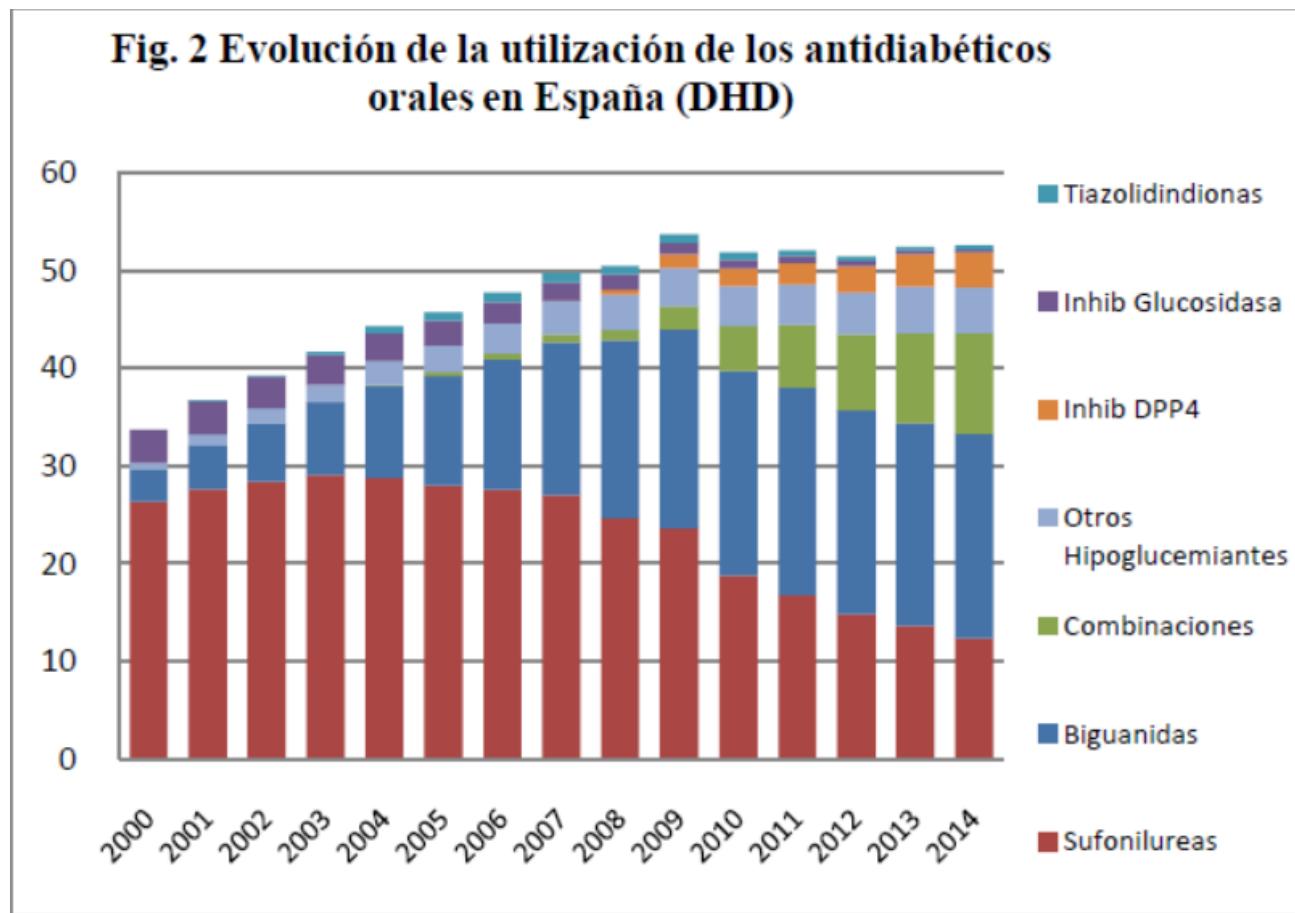
Fig 3. Evolución de antidiabéticos más consumidos en su grupo terapéutico



INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. U/AN/V1/03092015

Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014

# DHD de antidiabéticos



INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. U/AN/V1/03092015

Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014

# Futuro de la Metformina

- Tratamiento de la Esteatosis Hepática No Alcohólica: por su acción en la reducción de triglicéridos en hígado y plasma
- Reducción masa grasa visceral: a través termogénesis y la regulación de la masa grasa marrón, así como la disminución de la fibrosis en la masa grasa blanca
- Antiinflamatorio: reduciendo la inflamación y fibrosis de la masa grasa y hepática a través de los macrófagos
- Reperfusión cardiaca tras isquemia: ha demostrado mejorar el remodelado cardiaco tras un infarto por la activación de la AMPK en los miocitos
- Estudios de seguridad en diabetes gestacional y eficacia en DM tipo 1
- Tratamiento de SOP
- Antienvejecimiento: remodelado, reacción reducción y oxidación
- Prevención cáncer
- Regula la microbiota intestinal

Bailey, C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia* (2017) 60, Issue 9, pp 1566–76

Zhou, J et all. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2863

Por todo ello la  
Metformina es...



Y la Acarbosa es...

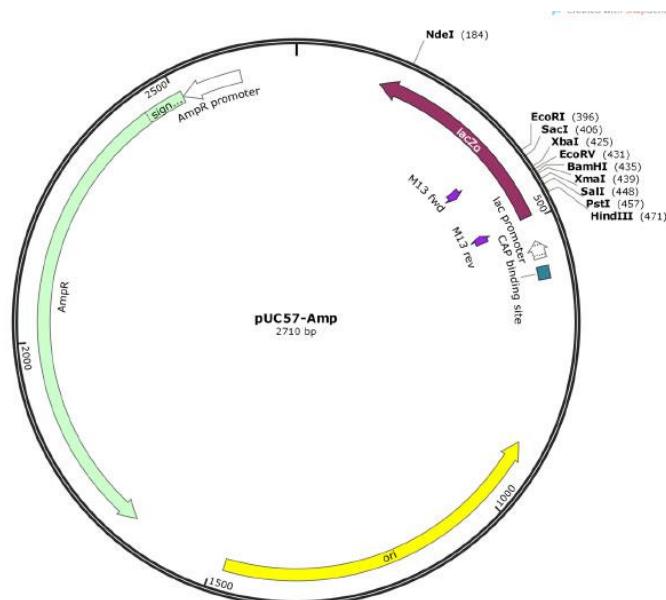
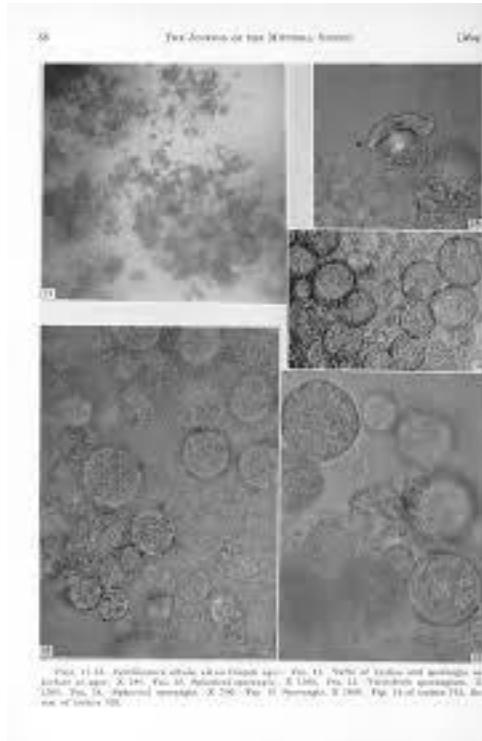


# Los inhibidores de la alfa-glucosidasa

- Origen de la acarbosa
- STOP-NIDDM (un antes y un después)
- Impacto científico
- Justificación de su uso
- Lugar en la estrategia terapéutica
- Datos de consumo
- Futuro

# ¿Qué es la Acarbosa?

- Deriva de la *Actinoplanes utahensis*
- Una actinobacteria del orden de los micromonosporales
- Identificada en 1963 por John Cough en el terreno de Salt Lake City en Utah (USA)



Cough J. Some New Genera and Species of the Actinoplanaceae.  
Journal of the Elisha Mitchell Scientific Society. 79: 69. May 1963.

# El estudio STOP-NIDDM

- Se seleccionaron 1418 pacientes con Tolerancia Alterada a Glucosa ( $\geq 5.6$  mmol/l )
- Seguimiento durante 3.9 años en dos ramas: Acarbosa y placebo
- Resultados principales: prevención del desarrollo de diabetes ( diagnosticado con test SOG)
- Resultados secundarios: tensión arterial, perfil lipídico, sensibilidad a la insulina, eventos cardiovasculares y perfil morfométrico.

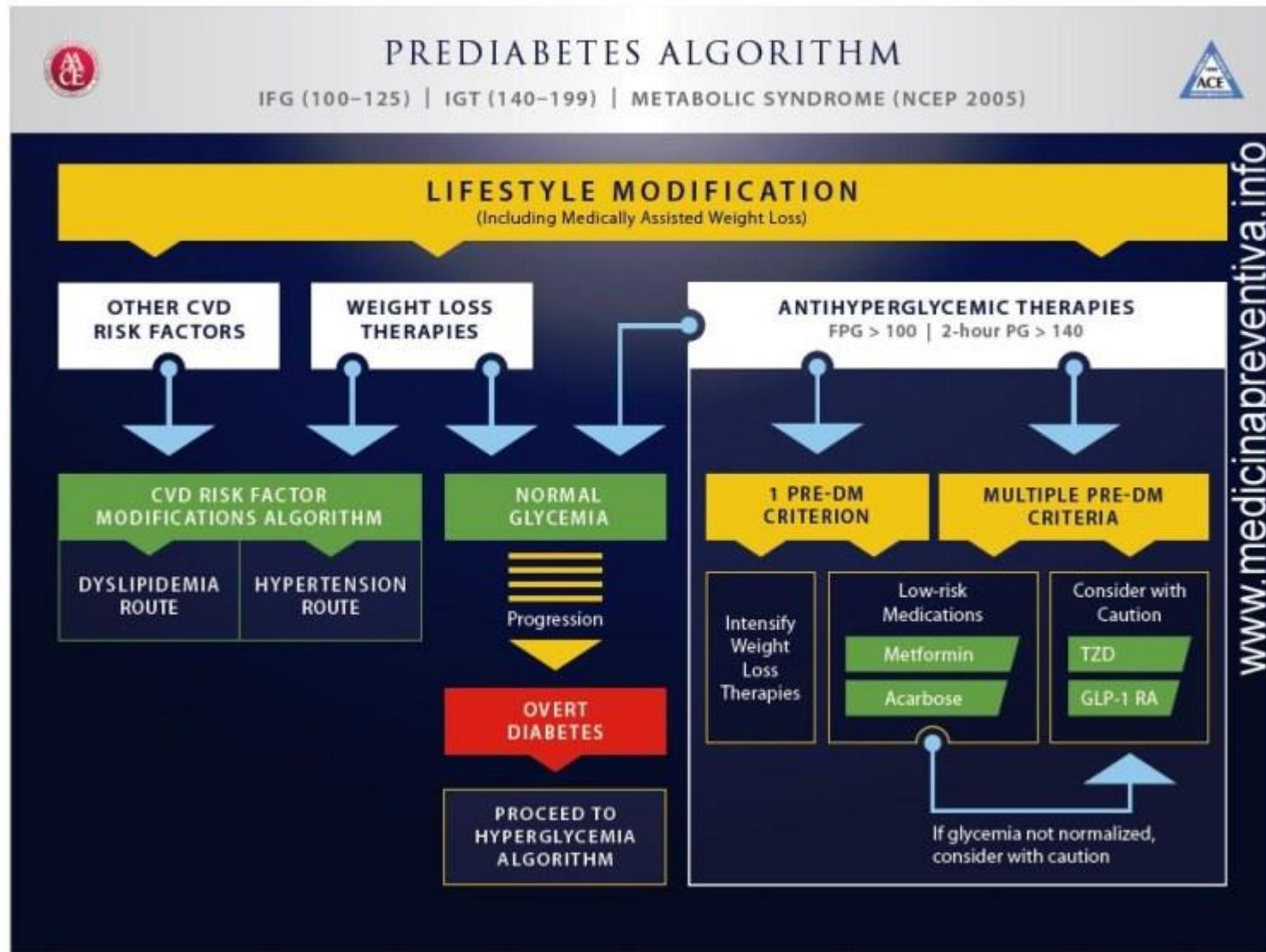
Chiasson JL et al, The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1998 Oct;21(10):1720-5

# ¿Por qué la acarbosa es un buen fármaco?

- Es segura
- No tiene efectos secundarios importantes ni a corto ni a largo plazo: bien tolerada
- No presenta riesgo de hipoglucemia
- No genera aumento de peso. Poblaciones asiáticas reduce
- Es barata
- Mecanismo de acción fisiopatológico subyacente: inhibición de la absorción intestinal de glucosa
- Reducción factores de riesgo no glucémicos:
  - mejora disfunción endotelial
  - el perfil lipídico: disminuye LDL y TRG, aumenta HDL
  - inhibe la activación plaquetaria
- Reducción complicaciones micro y macrovasculares: más relacionadas con hiperglucemia postprandial
  - efecto renoprotector
  - mejora función cardiovascular: reduce estrés oxidativo, función endotelial

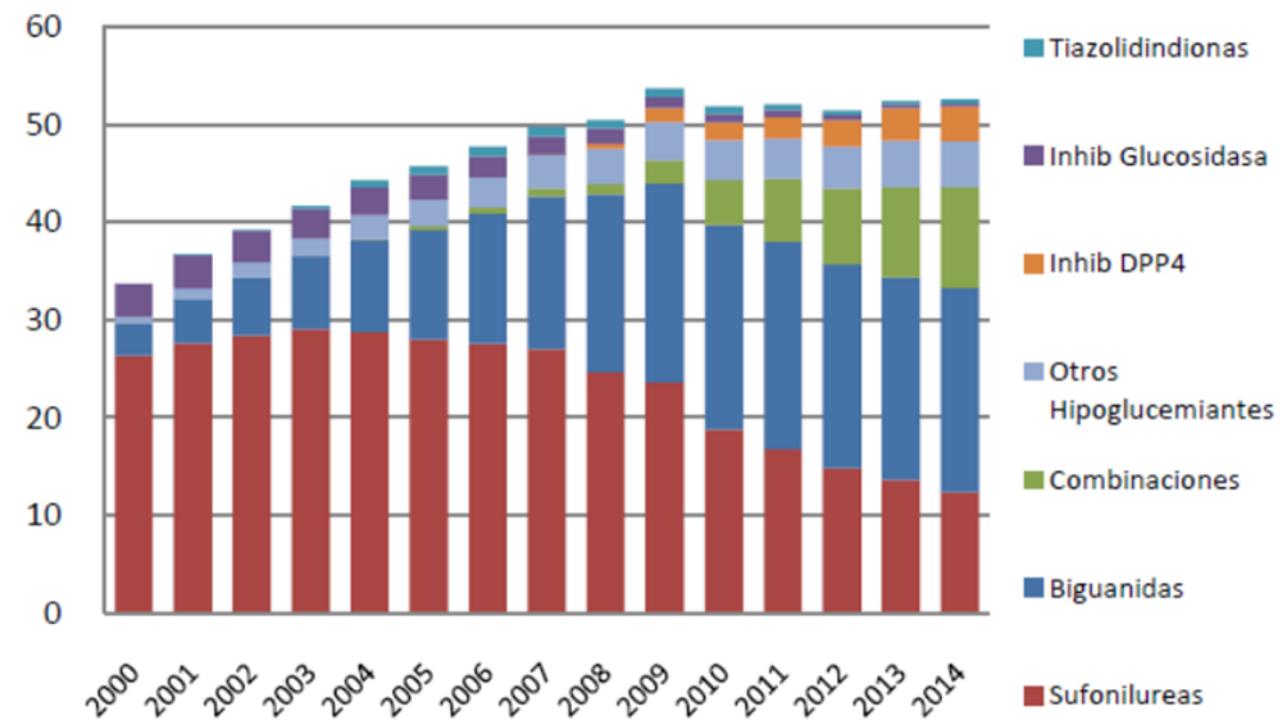
# Indicaciones Acarbosa. Lugar en la terapéutica

- Su mecanismo de acción es a través de la inhibición competitiva y reversible de :
  - la  $\alpha$ -amilasa pancreática que hidroliza carbohidratos complejos a oligosacáridos en ID
  - la  $\alpha$ -glucosidasa intestinal descompone oligo, tri y disacáricos en monosacáridos en el ID
  - aumenta el GLP1 circulante
- Su indicación es
  - en el tratamiento de personas con DM2 asociada a dieta y/o otros hipoglucemiantes
  - en la prediabetes



# Datos de consumo

**Fig. 2 Evolución de la utilización de los antidiabéticos orales en España (DHD)**



INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. U/AN/V1/03092015

Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014

# Bibliografía

1. Bailey, C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia* (2017) 60, Issue 9, pp 1566–76
2. UKPDS Study Group. "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.". *The Lancet*. 1998. 352(9131):854-865
3. Marshall, S.M. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia* (2017) 60: 1561-5
4. BennetWL 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 ;154:602–613
5. Sanchez-Rangel, E. & Inzucchi, Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia* (2017) 60: 1586-93
6. Richy FF, (2014) Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 37:2291–2295
7. Crowley MJ.Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Inter Med*. 2017 Feb 7;166(3):191-20
8. Valencia, W.M., Palacio, A., Tamariz, L. et al. Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. *Diabetologia* (2017) 60: 1630-8
9. Griffin, SJ, Leaver, JK, Irving, GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* ( 2017), Volume 60, pp 1620–1629
10. Fujita, Y. & Inagaki, N. Metformin: New Preparations and Nonglycemic Benefits. *Curr Diab Rep* (2017) 17 (5):1
11. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S90-S102
12. [INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS. U/AN/V1/03092015 Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014](#)
13. Zhou, J et all. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2863
14. Cough J. Some New Genera and Species of the Actinoplanaceae. *Journal of the Elisha Mitchell Scientific Society*. 79: 69. May 1963.
15. Chiasson JL et al, The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care*. 1998 Oct;21(10):1720-5
16. Acarbose. McIver LA, Tripp J. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2018 Dec 2.
17. DiNicolantonio JJ,et all. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. *Open Heart* 2015;2:e000327