



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Antidiabéticos orales en pacientes DM tipo 1 con
obesidad y FRCV asociados.**

Alumno: Gallego Casado, Cecilia

Tutor: Moreno Pérez, Óscar

INDICE:

Resumen y palabras clave

Abstract and keyword

Introducción

Hipótesis y objetivos

Metodología

Aspectos Éticos

Plan de trabajo

Marco estratégico, medios disponibles para la realización del proyecto y presupuesto

Conclusiones

Anexos

Base de datos a rellenar para el investigador

Solicitud de proyecto para el Comité Ético

Documento de Consentimiento Informado para los pacientes

Documento de información de las reacciones adversas

Bibliografía

RESUMEN:

Actualmente los médicos nos encontramos con la problemática social que supone la obesidad en la población española general. Esto se refleja en el aumento de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 pero también, en el de pacientes diabéticos tipo 1 que presentan obesidad, sobrepeso, resistencia insulínica o síndrome metabólico. A continuación presentamos un proyecto de ensayo clínico que contempla la posibilidad del uso de medicamentos antidiabéticos orales, en DM tipo 1 con dichos problemas. Nuestro objetivo será cuantificar la reducción de hemoglobina glicosilada, peso, y mejoría en la dislipemia y control tensional obtenidos con el tratamiento en medio ambulatorio con iSGLT2 (inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2), aRGLP-1 (análogos del receptor de GlucagonLike Peptide-1) e IDPP-IV (inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo IV). Metodológicamente se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, inclusivo y aleatorizado de pacientes DM tipo 1 con sobrepeso u obesidad. Los pacientes serán seguidos dentro de la práctica clínica habitual, durante los siguientes 12 meses. Los principales criterios de inclusión son: ≥ 18 años, con diagnóstico de DM1, IMC $>25\text{kg/cm}^2$. Criterios de exclusión: otros tipo de diabetes, inestabilidad glucémica, signos de micro o macroangiopatía avanzada. La variable de resultado principal será el cambio en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) a los 4, 8 y 12 meses de instauración de tratamiento. Las variables de resultado secundarias: cambio peso (kg), cambios TAS/TAD (mmHg) y cambios en el cLDL y TG. El tamaño muestral estimado será de unos 960 pacientes.

PALABRAS CLAVE:

Diabetes mellitus tipo 1.

Liraglutide.

Dapaglifozina.

Sitagliptina.

Ensayo clínico.

ABSTRACT:

Doctors we are today with the social problems posed by obesity in the general Spanish population. This is reflected in the increase of patients diagnosed with type 2 diabetes but also in patients with type 1 diabetes who are obese, overweight, insulin resistance or metabolic syndrome. Following is a trial project that envisages the use of oral antidiabetic medication in type 1 DM with these problems. Our goal will be to quantify the reduction in glycosylated hemoglobin, weight, and improvement in dyslipidemia and blood pressure control achieved with treatment in outpatients with iSGLT2 (inhibitors of sodium-glucose transporter type 2), aRGLP-1 (glucagon receptor analogs like Peptide-1) and IDPP-IV (dipeptidylpeptidase inhibitor type IV). Methodologically it is a prospective, multicenter, randomized inclusive of type 1 DM patients with overweight or obesity study. Patients will be followed in clinical practice over the next 12 months. The main inclusion criteria are: ≥ 18 years, diagnosed with DM1, BMI > 25 kg / cm². Exclusion criteria: other type of diabetes, glycemic instability, signs of advanced micro- or macroangiopathy. The primary endpoint will be the change in glycosylated hemoglobin (HbA1c) at 4, 8 and 12 months of start of treatment. Secondary outcome variables: weight change (kg), changes TAS / TAD (mmHg) and changes in LDL-C and TG. The estimated sample size will be about 960 patients.

KEYWORDS:

Type 1 diabetes.

Liraglutide.

Dapagliflozin.

Sitagliptin.

Clinical trial.

INTRODUCCIÓN:

Es por todos conocidos la tendencia actual de la sociedad española hacia la ganancia de peso y el aumento del síndrome metabólico, con el consiguiente riesgo para la salud que esto implica. En el estudio ENRICA (1), realizado entre los años 2008 y 2010 en la población adulta española, la prevalencia de obesidad fue de hasta un 24.4% en hombres y un 21.4% en mujeres. La obesidad central oscilaba entre un 32% en hombres y un 39% en mujeres. Este estudio fue clave para poner cifras a la sensación generalizada sobre la extensión de la obesidad como una epidemia en la población española.

En mi práctica clínica diaria, tengo la suerte de poder atender a una gran cantidad de pacientes diabéticos, tanto tipo 1 como tipo 2, lo que me ha permitido observar de primera mano esta tendencia. Este hecho se refleja con facilidad en el aumento de población con diagnóstico de DM tipo 2 pero también, de forma más inquietante en DM tipo 1. Un subgrupo de estos pacientes presentan con el tiempo una tendencia a la resistencia insulínica, además de un aumento de peso y de obesidad central. Frente al clásico paciente DM tipo 1 con inestabilidad glucémica, IMC bajo y bajos requerimientos de insulina, este grupo de pacientes presentan IMC en rango de sobrepeso o mayor, y unas necesidades altas de insulina, sin conseguir a pesar de ello un buen control glucémico. Pero ¿esto es real? Parece que sí. Diversos artículos han demostrado un aumento de la prevalencia de síndrome metabólico en DM tipo 1, que actualmente se situaría entre el 8% y el 40%, dependiendo del estudio elegido (2). Se estima que hasta un 50% de los diabéticos tipo 1 padecen sobrepeso, siendo este hecho especialmente preocupante en niños (2). Otros estudios estiman el porcentaje de pacientes DM 1 con sobrepeso, en alrededor de un 12.5%, con un 3% de ellos de obesidad (3). Se han identificado algunos factores de riesgo para la asociación de sobrepeso y obesidad en DM 1 como la diabetes de larga duración, los niños pequeños y adolescentes y el sexo femenino (3, 4). Algunos de estos artículos van más allá, aportando datos de una mayor prevalencia de obesidad abdominal en niños DM 1 frente a la población no diabética (5). Cuando uno se encuentra en la consulta con uno de estos pacientes, inmediatamente le asalta un deseo innato de iniciar tratamiento con uno de los nuevos ADOs, diseñados en principio para DM tipo 2 que tan buenos resultados

están dando en un alto porcentaje de pacientes. Así, la Guía de la ADA 2015, ya acepta el tratamiento con Metformina de forma diaria en estos pacientes, demostrándose una mejoría del control glucémico y una disminución de los requerimientos de insulina. Pero ¿y el resto del arsenal terapéutico con el que contamos actualmente? ¿Son seguros estos fármacos en DM tipo 1? ¿Serían efectivos en nuestros pacientes? ¿Cuál de ellos sería el más recomendable? Actualmente contamos ya con estudios de seguridad y efectividad con algunos de estos fármacos con resultados positivos (6-17). Algunos estudios que han demostrado una pérdida de peso (hasta 5kg) y una disminución de las necesidades de insulina (de 0,5ui/kg o 20ui/día), con una discreta mejoría del control glucémico (descenso de la hemoglobina glicada de 0,47 – 0,7%) en DM tipo 1 con estos fármacos, sin encontrar efectos adversos de consideración (18, 19). Se trata sin embargo de un reducido número de estudios, que no permiten conocer la eficacia del tratamiento a largo plazo ni su efecto sobre otras comorbilidades asociadas a la DM tipo 1 como son la hipertensión arterial o la dislipemia. También podemos encontrar algunos estudios en curso que intentan arrojar algo de luz sobre estos interrogantes (20-25). Uno de ellos (25), muestra ya resultados favorables a la administración de Liraglutide tanto en control de HbA1c como en disminución de peso, sin que se hayan objetivado efectos secundarios de importancia. La diferencia principal que encontramos con nuestro estudio, es el tipo de paciente elegido para llevarlo a cabo. Mientras que en la mayoría de ellos solamente se tenía en cuenta un control deficiente del paciente, nosotros hemos elegido pacientes metabólicamente más parecidos a DM tipo 2, en los que estaría indicada la terapia con dichos fármacos. Serían DM tipo 1 con un pobre control metabólico con altos requerimiento de insulina e IMC en rango de sobrepeso u obesidad.

Por ello creemos que sería útil para la práctica clínica, un estudio que compare el efecto de distintos antidiabéticos orales sobre el control de la glucemia y peso, otros factores de riesgo cardiovascular como la HTA y la dislipemia y el riesgo de hipoglucemias y descompensación aguda.

HIPÓTESIS:

La adición de diferentes antidiabéticos orales (ADOs) (IDPP IV-, antagonistas SGLT 2- o agonistas del receptor GLP 1) al tratamiento con insulina en régimen bolo-basal en DM tipo 1 con sobrepeso u obesidad, puede conllevar a un pérdida de peso ponderal, con mejoría del control glucémico y reducción de los requerimientos de insulina frente al tratamiento clásico de intensificación, de forma segura.

OBJETIVOS:

* Objetivo principal: analizar la eficacia en mejoría del control glucémico y seguridad de la terapia combinada de diferentes ADOs (IDPP-IV, agonistas del receptor GLP-1 y antagonistas SLGT2) e insulina en el tratamiento de DM tipo 1 frente a la intensificación clásica con insulina.

* Objetivos secundarios:

1. Cuantificar las diferencias en pérdida de peso ponderal, requerimientos de insulina entre ambos grupos, antes y después del inicio del tratamiento con análogos del receptor GLP-1, IDPP-IV y antagonistas de los receptores de SGLT-2.
2. Cuantificar las diferencias en los cambios en perfil lipídico y tensión arterial.

METODOLOGÍA:

1. Diseño del estudio:

Nuestra investigación estará basada en un ensayo clínico abierto (estudio analítico experimental prospectivo).

Se realizará un ensayo clínico abierto ambulatorio partiendo de un grupo de paciente que cumplan tanto los criterios de inclusión como los de exclusión. La aleatorización se realizará en un grupo control y en 3 grupos de tratamiento mediante un muestreo aleatorio simple. A todos ellos se les insistirá en la importancia de la dieta y el ejercicio pero tan sólo 3 grupos de estudio recibirán el tratamiento activo.

Para simplificar el estudio se ha elegido un fármaco entre cada uno de los 3 grupos terapéuticos incluidos en el estudio, que se repartirán de forma aleatoria:

- Grupo control número 1: se le dará una píldora placebo.
- Grupo número 2: el tratamiento se realizará con Liraglutide subcutáneo (la máxima dosis tolerada por el paciente, que quedará registrada).
- Grupo número 3: el tratamiento se realizará con Sitagliptina 100mg oral.
- Grupo número 4: el tratamiento se realizará con Dapaglifozina 10mg oral.

Cada uno de los 4 grupos estudiados tendrá asignado un investigador, una enfermera y una auxiliar para llevar a cabo todo el proceso y realizarlo de forma uniforme.

El análisis de los resultados será ciego ya que habrá un investigador encargado de recoger los datos y entrevistar a los pacientes y otro encargado de analizarlos. Todos los datos estarán codificados sin datos de identificación de los pacientes.

2. Lugar de la realización del estudio:

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Universitario de Sevilla, en el área de consultas externas. Se contará con dos consultas médicas mañana y tarde y dos stands de enfermería el mismo tiempo. Próximo a dicho hospital, se contará con un lugar de almacenaje para la medicación.

3. Tiempo de ejecución:

El tiempo de ejecución total estimado será de unos 26 meses. Los 8 primeros meses, el objetivo será la elección de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, y su adicción al estudio de forma consecutiva. Los 16 meses siguientes se dedicarán al tratamiento y observación de los pacientes, así como a la recogida de datos. Los tres últimos meses estarán dedicados al análisis de los datos y la extracción de resultados.

4. Sujetos del estudio (población, criterios de inclusión y exclusión).

* Población: 960 pacientes, DM tipo 1 con sobrepeso u obesidad que cumplan los criterios de inclusión para el estudio.

Para calcular el número de pacientes aproximado que sería necesario para llevar a cabo nuestro estudio nos centramos sobre todo en tres estudios (10, 13, 14), de donde extraemos los datos necesarios. El mayor problema metodológico lo encontramos en el tratamiento con los fármacos del grupo inhibidores de SGLT-2, ya que no hay datos numéricos del efecto de estos fármacos en DM tipo 1 por lo que hemos extraído los datos necesarios de estudio en DM tipo 2 para tener una cifra aproximada. La estimación media de disminución de HbA1c en pacientes DM tipo 1 tras el tratamiento con estos fármacos es aproximadamente de un 2.3% en análogos de GLP-1, un 2.1% en IDPP-IV, un 0.9% en SGLT-2 y un 2% en intensificación con insulina, pero teniendo en cuenta las diferencias en importantes que supone uno u otro tratamiento en el peso de los pacientes. Mientras que con los análogos de GLP-1 se mantiene un peso parecido al inicial y con los inhibidores de SGLT-2 se constata una pérdida de peso de 1.5kg de media (pero sin olvidar que es en DM tipo 2), los pacientes tratados sufren un aumento de peso de 2kg con los IDPP-IV y de 4kg con la intensificación con insulina. Las diferencias estimadas en la HbA1c son tan pequeñas (0,3%) que el número de pacientes necesarios para poder demostrar una diferencia estadística es elevado. En nuestro caso usaremos en total 960 pacientes, teniendo en cuenta que cada grupo de estudio contará con 200 pacientes más 40 pacientes más (estimando en un 20% la pérdida de pacientes en cada grupo).

* Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.

- DM tipo 1 diagnosticada (autoinmunidad positiva y péptido C negativo), según la guía de la ADA 2015(26).

- IMC mayor o igual a 25 kg/m².

- Estabilidad glucémica: al menos dos años sin hipoglucemias graves ni ingresos hospitalarios por descompensaciones agudas.

- Altos requerimiento de insulina (>0.9ui/kg/día).

- Control al menos subóptimo de la glucemia: HbA1c \geq 7,5%.

* Criterios de exclusión:

- Uso actual de alguno de los fármacos empleados en el estudio.

- Inestabilidad glucémica.

- Buen control metabólico: HbA1c <7%.

- Asociación de macroangiopatía avanzada.

- Tratamiento con bomba de infusión subcutánea de insulina.

- Pacientes embarazadas o en programación de embarazo.

- Presentar alguna de las contraindicaciones especificadas en la ficha técnica de cada fármaco:

· Liraglutide: insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave o terminal, enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia diabética, >75 años, ICC I-II NYAH, antecedentes de pancreatitis, enfermedad tiroidea preexistente.

· Sitagliptina: insuficiencia renal moderada, grave o terminal, riesgo de pancreatitis aguda, > 75 años.

· Dapaglifozina: insuficiencia hepática, uso concomitante de diuréticos de asa, pielonefritis, urosepsis, enfermedad CV conocida, insuficiencia renal leve, ancianos con riesgo de hipotensión o cetoacidosis.

* Número de pacientes: 960 pacientes (240 pacientes en cada grupo).

* Muestreo: aleatorio simple.

5. Variables del estudio:

- Variables de resultado:

1. Principales: cambio en la HbA1c.
2. Secundarias: pérdida ponderal de peso (kg), cambios en el colesterol LDL (mg/dl) y la TA (mmHg) y registro de hipoglucemias (27).

- Variables explicativas:

1. Filiación de la diabetes y antecedentes familiares de diabetes tipo 1 o 2.
2. Peso (kg), talla (cm), género, edad (años).
- 3 Tipo de tratamiento antidiabético asociado.

6. Recogida de variables:

Las variables estudiadas, tanto las de resultado como las explicativas serán recogidas por primera vez en la entrevista inicial y posteriormente en cada una de las 3 revisiones llevadas a cabo durante el estudio.

- a) En la entrevista inicial se recogerán:
 - a. Previo al paso con el médico responsable, la auxiliar recogerá las variables morfológicas (peso, talla, IMC, TAS/TAD).
 - b. Una vez realizado este paso, el paciente realizará la entrevista con el médico donde se recogerán los siguientes datos:
 - i. Se aportará y explicará el consentimiento informado (anexo 1) que el paciente debe firmar por duplicado antes de iniciar el estudio. Se le proporcionará una “Hoja de notificaciones de efectos adversos” (anexo 2) donde deberá escribir alguna incidencia en relación con el nuevo fármaco.
 - ii. Variables explicativas: genero, edad, filiación de la diabetes, AF de DM tipo2, tipo de tratamiento antidiabético actual.
 - iii. Variables resultado: HbA1c y LDL iniciales. Número de hipoglucemias medias semanales.
 - iv. Se explicará el nuevo tratamiento asignado y las pautas insulínicas a seguirá continuación.

- c. El último paso será una pequeña entrevista explicativa con la educadora para aclarar las dudas acerca del nuevo tratamiento instaurado y refuerzo dietético y de forma de vida saludable.
- b) En las revisiones posteriores:
- a. Previo al paso con el médico responsable, la auxiliar recogerá las variables morfológicas (peso, talla, IMC, TAS/TAD).
 - b. Una vez realizado este paso, el paciente realizará la entrevista con el médico donde se recogerán los siguientes datos:
 - i. Variables explicativas: tratamiento antidiabético actual.
 - ii. Variables resultado: HbA1c y LDL actuales, número de hipoglucemias medias semanales.
 - c. Para finalizar, si el paciente lo desea, podrá realizar un recuerdo con la Enfermera acerca del nuevo tratamiento, así como la dieta y de formas de vida saludable.

7. Análisis de datos

A continuación mostramos una propuesta de métodos de análisis estadístico aproximado sobre los métodos a emplear en los datos obtenidos. Para la realización del análisis se utilizará el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). El análisis estadístico de los datos del estudio será realizado por el personal investigador.

Inicialmente se hará una descriptiva general de las variables incluidas en el estudio. Se presentarán las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, así como las medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo) de las variables cuantitativas. Se presentarán los intervalos de confianza (IC) al 95% para las principales variables cuantitativas de resultados asociadas al objetivo principal y las principales variables secundarias. No se imputarán los datos en ausencia y se dejarán como perdidos. Posteriormente, cuando se requiera un análisis inferencial, se utilizarán test paramétricos para variables continuas y test no paramétricos en el caso de variables ordinales, categóricas o no paramétricas. Los test de hipótesis que se utilicen serán bilaterales, con un nivel de significación de 0,05. Para las variables que no se ajusten a una distribución normal (o paramétrica) se

utilizarán los test de hipótesis de Mann Whitney (para datos no pareados) o de Wilcoxon (para datos pareados). En el análisis de tablas de contingencia así como para la comparación de proporciones y/o distribuciones de frecuencias se utilizará el test de Chi-cuadrado (o el exacto de Fisher cuando proceda).

Dentro de los aspectos específicos del análisis estadístico destacamos:

- 1) Primera fase: realizar una comparación de las características basales de cada grupo antes de iniciar el tratamiento con ADOs. En ella se analizará: el número de pacientes, los AF de DM tipo 2, edad, sexo, años de evolución de la diabetes, péptido c, dosis total de insulina, peso, IMC, HbA1c (variable principal), TA, cLDL, TG, número de hipoglucemias registradas semanales y tratamiento que van a iniciar.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Nº de pacientes				
AF DM 2				
Edad				
Años de evolución				
Sexo				
Péptido C				
Dosis insulina				
Peso				
IMC				
HbA1c				
TA				
LDL				
TG				

Hipoglucemias semanales				
ADO				

TABLA 1. Tabla comparativa de las características basales intergrupos.

- 2) Segunda fase: se realizará una comparación entre las características analizadas de cada grupo antes y a los 4, 8 y 12 meses del inicio del tratamiento con ADOs. Las variables analizadas serán: HbA1c, peso, dosis total de insulina, hipoglucemias semanales, TA, cLDL y TG, añadiendo en este caso efectos adversos y pérdida de pacientes a lo largo del tratamiento. Lo primero para ello será asegurar que nuestros datos siguen una distribución normal, para ello usaremos los test de Kolmogorov y Shapiro-Wilks. Realizado esto, pasaremos a usar pruebas paramétricas para el análisis, en nuestro caso la prueba de T pareada (al ser muestras dependientes).

Grupo 1	Datos basales	Datos finales (4, 8 y 12 meses)	Diferencia
Nº Pacientes			
Dosis insulina			
Peso			
IMC			
HbA1c			
TA			
LDL			
TG			
Hipoglucemias semanales			

ADO			
Efectos secundarios			

TABLA 2. Tabla comparativa de intragrupo antes y después del tratamiento.

3) Tercera fase: compararemos los datos obtenidos en cada una de la fases(al igual que en la segunda fase,pero esta vez entre los diferentes grupos de tratamiento para intentar hallar diferencias en el control glucémico u otra de las variables analizadas e intentar demostrar que las diferencias obtenidas entre fármacos no son debidas al azar. Tal y como se introdujo antes para esto realizaremos un test de comparaciones múltiples como la prueba de Anova o el test de T.

8. Dificultades y limitaciones:

Las principales limitaciones que nos hemos encontrado a la hora de realizar el plan de trabajo y la metodología del estudio son:

- Dificultades para el cálculo del número de pacientes: no contamos con estudios previos comparativos entre los distintos antidiabéticos oralesdibéticos tipo 1. Sin contar con estos datos, hemos realizado el cálculo del número de pacientes necesario para llevar a cabo el estudio sobre los datos comparativos de estudios en DM tipo 2. Dado que nuestros pacientes son DM tipo 1 pero con datos de resistencia insulínica hemos extrapolado los datos de estudios en pacientes DM tipo 2 a nuestro estudio para poder hacer un cálculo aproximado del número de pacientes que será necesario para establecer diferencias entre los distintos tipos de grupos farmacológicos.
- Reclutamiento de pacientes:
 - a. El número de pacientes DM tipo 1 que cumplen los criterios de inclusión, aunque aumentado respecto años anteriores, es aún relativamente bajo por lo que reclutar suficientes pacientes será una tarea difícil. Para solventar este hecho se han reclutado pacientes derivados de otras zonas hospitalarias colindantes aunque centralizando el estudio en nuestro

centro para intentar simplificar la recogida de datos y evitar que el estudio sea multicéntrico.

- b. Contamos con una dificultad para estimar que porcentaje de pacientes de nuestra cohorte cumplirán criterios de exclusión, lo que de nuevo dificulta el cálculo de pacientes necesarios para el estudio, pudiéndose de dar el caso de que no hayamos reclutado los suficientes pacientes una vez finalizados los ocho meses.
 - c. En nuestro estudio dependemos inicialmente de los Endocrinos que pasen la consulta de DM tipo 1 para reclutar los pacientes necesarios para el estudio. Si no contamos con esta colaboración los investigadores deberían buscar los pacientes de otra forma (por ejemplo previo al paso de cada paciente a la consulta del médico).
- Estudio abierto: debido a que uno de los fármacos tiene una vía de administración subcutánea diaria y los otros dos ADOs (y el placebo) son de administración oral nos es difícil mantener un seguimiento ciego para los pacientes y los investigadores. Una manera de solventar esto sería administrar a todos los pacientes una píldora (fármaco o placebo según le hubiera sido asignado en la aleatorización) y a la vez administrarles de forma subcutánea placebo a todos excepto a los seleccionados para tratamiento con GLP-1. Sin embargo, administrar a todos los pacientes una punción diaria, sin beneficio para ellos, creemos que puede considerarse en límite ético. Para minimizar los efectos negativos de este hecho, el investigador encargado de analizar los datos será una persona completamente externa al grupo de investigación y a los pacientes, y por tanto sin conocimientos acerca del tratamiento seguido por los participantes.
 - Efectos a largo plazo: al ser la duración aproximada de nuestro estudio de 15 meses, no podemos asegurar los efectos a largo plazo que puedan tener estos medicamentos a largo plazo en pacientes DM tipo 1. Por este hecho una vez finalizado el estudio, recomendamos a los pacientes suspender el tratamiento mientras no esté aprobado su uso en este tipo de pacientes según los cauces administrativos y clínicos habituales.
 - Aplicabilidad clínica: por este mismo hecho, aunque creemos que este estudio puede abrir puertas a distintos tratamientos a los ofrecidos actualmente para los

diabéticos tipo 1, al desconocer sus efectos a largo plazo no podríamos hacer una recomendación general para su uso en el caso de que nuestros datos fueran concluyentes y positivos para su uso.

- Precio: como se mostrará más adelante, uno de los inconvenientes que encontramos es el elevado presupuesto que sería necesario para llevar a cabo el proyecto. Aunque intervienen muchos factores en este hecho, se debe principalmente a dos: el número de pacientes necesario para el estudio y el precio de los fármacos, ambos elevados. Esto dificultaría mucho el poder realizar el estudio en condiciones reales.



ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitará la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica del Centro correspondiente, en nuestro caso la Universidad de Sevilla.

Aunque realizaremos la solicitud (anexo 3) al Comité de Ética correspondiente, creemos que en el caso de nuestro estudio clínico, por varias razones que enumeramos a continuación, no presenta grandes impedimentos para ser aprobado por dicho comité:

1. Se trata de medicamentos ya aprobados para su uso en humanos, por las Agencias de Seguridad de Medicamentos más importantes del mundo (FDA,...) con unas características farmacodinámicas y farmacocinéticas básicas ya

conocidas y por tanto con baja de probabilidad de efectos secundarios desconocidos hasta ahora.

2. Son medicamentos ya comercializados en España, en uso varios de ellos desde hace años (el menor hace un año), y aún mayor en países como Estados Unidos.
3. Ya existen estudios similares al nuestro, de seguridad de estos fármacos en pacientes diabéticos tipo 1, sin que se hayan observado efectos adversos desconocidos o graves, por lo que es poco probable que esto vaya a ocurrir en concreto en nuestro grupo de pacientes.
4. Además del nuevo tratamiento farmacológico, los pacientes seleccionados para el estudio contarán con un seguimiento estrecho por profesionales especializados, considerándose esto por sí mismo una ventaja.
5. Todos los pacientes participarán de manera voluntaria en el estudio y podrán retirarse en cualquier momento si lo desean, dándoles facilidades para ellos en el caso de que ocurriera este hecho.

Contamos también con algunas contras en nuestro proyecto.

1. Para los pacientes supone un esfuerzo el hecho de tener que estar más pendientes de su tratamiento y seguimiento con el esfuerzo que eso pueda suponerles.
2. Debemos tener en cuenta (y hacérselo saber de forma clara a los pacientes) que uno de estos grupos recibirá un tratamiento placebo, por lo que en principio no encontrarán beneficio farmacológico en el tratamiento. Para el resto de los pacientes creemos que será beneficioso, si bien tampoco podemos asegurárselo.

PLAN DE TRABAJO:

A. ETAPAS DE DESARROLLO DEL PROYECTO

- 1) Etapa 1: Elección e inclusión de pacientes en el ensayo clínico (cálculo del número de pacientes):

Los ocho primeros meses del proyecto estarán dedicados a la elección e inclusión de los pacientes en el estudio.

Cada paciente acudirá a consulta de revisión de control de su DM tipo 1, ofreciéndoseles aquellos que cumplan los criterios de inclusión (y exclusión) la posibilidad de participar en el estudio. En el caso de que la respuesta sea afirmativa, en este momento se realizará la petición de la analítica con los datos que necesitaremos posteriormente, así como péptico C y autoinmunidad para filiación correcta de la diabetes del paciente.

En este instante se les aportará a los pacientes que acepten ingresar en el estudio el consentimiento informado y una cita posterior para iniciar el estudio.

Tal y como se ha detallado anteriormente, estimando una pérdida de pacientes del 20%, el total de pacientes necesario sería de 960 (240 pacientes en cada grupo). Teniendo en cuenta el número de pacientes vistos semanalmente en el Servicio de Endocrinología es de unos 160 pacientes, estimando que un 15% de ellos serán aptos para el estudio (según los estudios de prevalencia hasta un 25% de los DM 1 padecen sobrepeso), el tiempo aproximado de reclutamiento de pacientes será de 8 meses. Durante este periodo se revisarán todos los informes recibidos de manera consecutiva hasta completar el número de informes previamente calculado.

2) Etapa 2: Desarrollo del tratamiento

Una vez que tenemos el número de pacientes necesario, procedemos a la aleatorización. En nuestro caso realizaremos un muestreo aleatorio simple en cuatro grupos. Para poder ver a todos los pacientes cada 4 meses, debemos valorar una media de 12 pacientes al día. Lo más eficiente para este ritmo es tener dos consultas abiertas por la mañana, una media de 24 pacientes al día. Así cada grupo de pacientes se revisaría a días alternos (un día grupo 1 y 2 y al día siguiente días 3 y 4). De esta forma, a lo largo de los siguientes 16 meses se realizarán 4 entrevistas en total:

- a. Una primera entrevista en la que se recogerá la HC y los datos antropométricos del paciente, así como los datos analíticos recientes (extraída previamente a la entrevista). Tras explicarle al paciente en que consiste el tratamiento y la firma del consentimiento informado se inicia el tratamiento. Se codifican los datos personales del paciente en base a su número de HC.

- b. A los 4, 8 y 12 meses del inicio del tratamiento con ADOs se vuelven a recoger los datos antropométricos, clínicos y analíticos de los pacientes, al igual que en la primera visita. El peso y TA será recogida por la auxiliar previo a su paso por la consulta médica. Una vez en ella se ajustará el tratamiento, se recogerán los datos analíticos y se resolverán las dudas que pueda presentar el paciente. En este momento el médico responsable puede retirar el tratamiento farmacológico si ve indicios de que puede ser perjudicial para el paciente. Posteriormente el paciente repasará con la enfermera los conceptos dietéticos sobre una dieta cardiosaludable recomendable para todos los pacientes diabéticos. La duración aproximada de cada entrevista será de unos 25 minutos.

CRONOGRAMA DE ENTREVISTA ESTRUCTURADA					
ACTIVIDADES	MINUTOS				
	5	10	15	20	25
Medición de parámetros antropométricos y TA					
Identificación del tratamiento					
Evaluación de efectos adversos					
Control analítico					
Repaso del perfil glucémico y ajuste de tratamiento					

TABLA 1. Cronograma de la organización de la visita paciente-investigador.

3) Etapa 3: Recogida y análisis de los datos

- Los datos de cada paciente se irán recogiendo de forma diaria en cada entrevista médico-paciente, poniéndose en común todos los resultados de forma bimensual. Para evitar diferencias los investigadores contarán con un cronograma sobre cómo realizar la entrevista y con una base de datos similar en todos los grupos. El objetivo es recoger los resultados de forma que las cifras de todos los grupos se almacenen homogéneamente (anexo 4).

- Los datos se enviarán de forma regular cada semana al investigador principal, encargado coordinar el estudio, quien los pondrá todos en común para poder analizarlos al final.
- Será esta base de datos unificada la que se usará posteriormente para analizar los datos e intentar extraer las conclusiones.

4) Etapa 4: Evaluación de resultados

Tras la recogida de todos los datos se procederá al estudio analítico, como ya se ha especificado anteriormente, comparando los datos a lo largo del tiempo y entre ambos grupos.

- a. Primera fase: en ella vamos a analizar las características basales de cada grupo.
- b. Segunda fase: realizaremos la comparación de los datos de cada grupo, antes y a los 4, 8 y 12 meses de finalizado el tratamiento con los nuevos fármacos.
- c. Tercera fase: realizar una comparación entre las características de cada grupo, antes y a los 4, 8 y 12 meses del inicio del tratamiento.

B. FINAL DEL PROYECTO:

Una vez que tengamos los datos unificados y analizados llega el momento de sacar conclusiones.

Serán principalmente el investigador principal y el investigador los encargados de poner en conjunto los datos clínicos con los datos estadísticos para extraer conclusiones acerca de la evolución del estudio, si bien este hecho contará con el apoyo de los otros dos investigadores de forma activa.

El objetivo será razonar estas cifras de manera que podamos extraer conclusiones clínicas a los datos y cifras. Una vez que tengamos los datos el propósito final es escribir un artículo con los datos y conclusiones para que los médicos clínicos puedan beneficiarse en su práctica diaria del trabajo realizado.

DISTRIBUCIÓN DE TAREAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR (investigador principal y resto):

	8	12	16	20	24	25	26
Asignación y evaluación de los pacientes.							
1º Entrevista (inicial)							
2º Entrevista (4 meses del inicio)							
3º Entrevista (8 meses del inicio)							
4º Entrevista (12 meses del inicio)							
Recogida y análisis de datos							
Evaluación de resultados							

D. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

- Investigador principal: como experiencia mínima debe contar con una formación en otros proyectos similares, si bien no es necesario que haya sido el investigador principal. Se valorará positivamente el hecho de que cuente con un Máster en Investigación Clínica y/o Doctorado o Tesis terminada.
- Investigadores nº 1, 2, 3 y 4: estos investigadores deben tener estudios al menos de carácter universitario en alguna de las tres carreras mencionadas anteriormente aunque con la intención de integrar de forma activa el proyecto nacional de “Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación”, no es necesario que esté terminado, si bien que haya aprobado al menos $\frac{3}{4}$ del total de la carrera.
- Investigador nº 5: Licenciado en Estadística y con experiencia en SPSS. Se valorará de forma positiva la experiencia en proyectos similares previos.
- Enfermeras nº 1 y 2: Diplomadas en Enfermería. Se valorará de forma positiva los conocimientos y la experiencia previa en el campo de la Nutrición y la Endocrinología, sobre todo en Educación Diabética.

- Auxiliares nº 1 y 2: contar con el Título en Auxiliar Sanitaria y experiencia en el trato con pacientes de forma ambulatoria.
- Farmacéutico: como experiencia mínima debe contar con una Licenciatura en Farmacia y contar con la colaboración en otros proyectos similares. Se valorará positivamente el hecho de que cuente con un Máster en Investigación Clínica y/o Doctorado o Tesis terminada.
- Técnicos en Farmacia nº 1 y 2: al igual que los auxiliares deben contar con el Título de Técnico en Farmacia, valorando de forma positiva el hecho de que cuenten con experiencia en proyectos similares al nuestro.



MARCO ESTRATÉGICO:

- Utilidad y aplicabilidad práctica: Nuestro estudio está enfocado de una forma muy práctica y útil para el tratamiento de los diabéticos tipo 1 en un futuro cercano. Es decir, nuestro objetivo clave es comprobar por un lado que estos fármacos son seguros en esta población, y una vez que hemos visto esto, cual de

ellos es el más indicado para este tipo de pacientes. Por ello, si nuestro proyecto es capaz de alumbrar soluciones para estos dos interrogantes, podremos ayudar a un gran número de médicos (Endocrinólogos, Médicos Internistas, Médicos de Familia,...) a tomar decisiones en su práctica diaria y no de forma únicamente teórica.

- Nuestro estudio también tiene la capacidad para integrarse en diferentes aspectos del proyecto “Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación”. A continuación nombramos algunos de estos aspectos:

- 1) FORMACIÓN Y CAPACITACIÓN de los recursos humanos para el desempeño de actividades de I+D+i.
- 2) INCORPORACIÓN y la EMPLEABILIDAD de recursos humanos formados en I+D+i
- 3) SALUD, CAMBIO DEMOGRÁFICO Y BIENESTAR.

MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO:

La ventaja que presenta nuestro proyecto es que no necesita medios especiales para ser llevado a cabo ya que como hemos visto puede ser llevado dentro del seguimiento habitual de los diabéticos tipo 1. Por este motivo, salvo una vigilancia más estrecha (tanto clínica como analítica) y el uso de nuevos fármacos, el proyecto no precisa de un sobreesfuerzo para materiales específicos para llevarlo a cabo.

Los medios materiales que precisaríamos serían los siguientes:

- Una consulta médica donde poder llevar a cabo la entrevista estructurada con los pacientes.
- Una consulta/stand de Enfermería para repasar los tratamientos y la dieta.
- Seis básculas calibradas, cuatro cintas métricas y seis tensiómetros para la toma de la tensión arterial.
- Se acordará previamente al inicio del estudio, un laboratorio de referencia donde llevar a cabo los análisis previos a cada entrevista.

- Para el estudio, tanto el investigador principal como el farmacéutico deben llegar contactar con las empresas farmacéuticas responsables de cada antidiabético oral para poder contar con ellos de forma suficiente y ordenada a lo largo de todo el proyecto.
- Almacén adecuado (temperatura, accesibilidad, limpieza...) para guardar, manipular y administrar los medicamentos.

PRESUPUESTO

1. GASTOS DE PERSONAL:

- Investigador principal: 1200euros/mes x 27 meses: 32400 euros.
- Investigadores nº 1, 2, 3 y 4: 800euros/mes x 16 meses: 12800 euros → 51200 euros los cuatro.
- Investigador nº 5: manejo/carga de datos 2160euros + análisis estadístico 600 euros + plan bioestadístico 360 euros + lista de aleatorización 100 euros: 3220 euros.
- Enfermeras nº 1 y 2: 800euros/mes x 16 meses: 12800 euros → 25600 euros los cuatro.
- Auxiliares nº 1 y 2: 650euros/mes x 16 meses: 9600 euros → 20800 euros los cuatro.
- Farmacéutico: 1200euros/mes x 18 meses: 21600 euros.
- Técnicos en Farmacia nº1 y nº2: 800 euros/mes x 18 meses: 14400 euros → 28800 euros.
- Total: 169220 euros.

2. GASTOS DE EJECUCIÓN (Contratación de servicios,...) (28).

De forma esquemática, los gastos principales de ejecución podríamos resumirlos en:

- Asesoría técnica (diseño y metodología del ensayo): 600 euros
- Elaboración de protocolo: 3000 euros.
- Diseño, elaboración e impresión del CDR: 2400 euros.

- Preparación de archivo de documentación, archivo y custodia: 1620 euros.
- Tramitación de autorizaciones (CEIC, AEMPS y CCAA): 1640 euros.
- Seguro del ensayo clínico: 600.000 euros.
- Monitorización (elaboración del plan, visitas iniciales y de seguimiento, elaboración de informes...): 3240 euros.
- Farmacovigilancia (por año): 1440 euros.
- Finalización del ensayo (informe final, publicación, notificación a las autoridades, archivo y custodia): 5400 euros.
- Total: 619,340 euros.

3. GASTOS MATERIALES:

- Alquiler de almacén: 2000 euros/mes x 18 meses : 36000 euros
- Materiales: 10 tensiómetros(600 euros x 6: 360 euros) + 4 cintas métricas (1 euro x 4 : 4 euros) + 10 básculas (30 euros x 10: 300 euros). Total:664 euros.
- Analíticas: el precio medio de la analítica (glucosa 0.26e, ColT 0.25, TG 0.35e, Col HDL 1e, Col LDL 1.3euros, creatinina 0.3euros, transaminasas 0.46euros y HbA1c 5.15euros) es de 9 euros. Cada paciente debe realizarse 4 analíticas lo que ascendería a 36 euros por paciente y analítica, a concretar por la aseguradora. El valor total contando con 960 pacientes es de 138240 euros.
- Fármacos, a concretar con la aseguradora y la casa farmacéutica:
 - o Liraglutide: 95.78euros x 240 pacientes x 8 meses: 183,897.6euros.
 - o Sitagliptina: 77.58 euros x 240 pacientes x 8 meses: 148,953.6euros.
 - o Dapaglifozina: 35.26 euros x 240 pacientes x 8 meses: 67,699.2euros.
- Total: 575,454.4 euros.

TOTALestimado: 1,364,014.4 euros.

CONCLUSIONES

Después de todo el trabajo realizado podemos y para finalizar extraer algunas conclusiones de nuestro trabajo.

- Se trata de un estudio con un gran potencial de aplicabilidad clínica.
- Supone grandes ventajas teóricas para nuestros pacientes.
- Inicio de un nuevo campo de tratamiento en estos pacientes.
- Dado que actualmente hay pocos datos y por tanto carecemos de una base fiable en la que basarnos en este tema de investigación, es difícil hacer una buena aproximación de los datos concretos.
- Aún se desconocen los efectos que pueden tener estos fármacos en este tipo de pacientes, tanto beneficiosos como perjudiciales.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	GRUPO X:																
2		Características basales (1ª entrevista)															
3	Nº Paciente	AF DM	Sexo	Año nacimiento	Edad	Años de evolución	Péptido C	Anticuerpos	Tto original	Dosis total de insulina	Peso	HbA1c	TA	LDL	TG	Tto nuevo (dosis)	
4	1																
5	2																
6	3																
7	4																
8	5																
9																	
10		2ª Entrevista															
11		Dosis de Peso		HbA1c	TA	LDL	TG	Nuevo tto (dES)									
12																	
13		3ª Entrevista															
14		Dosis de Peso		HbA1c	TA	LDL	TG	Nuevo tto (dES)									
15																	
16		4ª Entrevista															
17		Dosis de Peso		HbA1c	TA	LDL	TG	Nuevo tto (dES)									
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	

BASE DE
DATOS PARA
RELLENAR

COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION HUMANA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

SOLICITUD DE INFORME PARA PROYECTO

Datos del Investigador/a Principal o Responsable:

Nombre y Apellidos:		DNI
Dpto.:	Centro/Facultad:	
Puesto/Cargo:		
Dirección:		
Teléfono:	Fax:	e-mail:

Personal adscrito al proyecto:

Nombre y Apellidos, DNI y Titulación:

Cumplimentar al menos tres de las personas que colaboran en el proyecto, investigación o estudio

Título Proyecto y duración:			
Convocatoria (1):	Año:	NºR:	
<i>(1) CICYT, FIS, JA, Plan Propio, proyecto FUE, contrato directo con empresa o similar, otros.</i>			
En caso de empresa, indicar nombre y datos:			

INFORMACION SOBRE EL PROTOCOLO EXPERIMENTAL

-Remitir proyecto completo en formato pdf.

- Se recomienda ver y chequear los puntos de la **plantilla de evaluación** y de la **guía rápida** que correspondan en la web del Vicerrectorado de Investigación, Comité de Ética, en la sección de impresos, pues sirve de guía y evita modificaciones y retrasos eludibles.

- **Requiere o solicita informe de otro Comité de Ética: Sí , No (tache lo que proceda).** En caso afirmativo, indique cuál o cuálesy adjunte el informe si lo tiene o la solicitud del mismo.

-Incluir (tener en cuenta si procede y añadir lo que se considere oportuno):

- Hipótesis y objetivos.
- Material y Métodos:

- Descripción de la muestra (especificando reclutamiento, tamaño, características del grupo control si lo hubiera, etc...)
- Metodología y experiencia del grupo de investigación. Resumir el método. Indicar un máximo de 5 referencias bibliográficas relacionadas con los antecedentes del trabajo y el método, preferiblemente del propio equipo investigador.
- Beneficios esperados.
- ¿Existe algún tipo de contraprestación y/o seguro para los participantes?:
- Posibles efectos indeseables o secundarios:
- Consentimiento informado (*Imprescindible adjuntar el modelo a emplear, para poder realizar la evaluación*)
- Hoja de información facilitada a los participantes (*Imprescindible adjuntar el modelo a emplear para realizar la evaluación*)
- Derecho explícito de la persona a retirarse del estudio. Garantías de confidencialidad

*Caso de no existir referencias que avalen la metodología, deberá incluirse una descripción detallada del procedimiento experimental a seguir.

Firma

Fecha

Nombre y apellidos (Investigador responsable)



CONSENTIMIENTO INFORMADO:

ESTUDIO RANDOMIZADO CÉNTRICO ABIERTO SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ORALES EN SUJETOS CON DIAGNOSTICO PREVIO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN TRATAMIENTO CON INSULINA.

Esta hoja de información puede contener términos que usted no entienda, no dude en pedir a su médico o al personal que le atienda cualquier duda que se le plantee.

INTRODUCCION: Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA: Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO: Si usted ha sido seleccionado para este estudio y acepta participar en él, podrá ser aleatorizado a uno de estos cuatro grupos (esto significa que se le asignará a un grupo u otro al azar):

1. Grupo Control: continuará con el mismo tratamiento.
2. Grupos Experimentales: iniciará tratamiento con uno de los nuevo fármacos seleccionados, además de continuar con su tratamiento habitual.

El tratamiento administrado podrá ser bien por vía oral o bien por vía subcutánea en función del grupo de tratamiento para el que sea seleccionado.

Es muy importante que tome todas las dosis de la medicación durante el periodo del estudio. Además, si usted está tomando o ha tomado durante las dos últimas semanas cualquier otro medicamento, coménteselo a su médico para poder recogerlo en su historia clínica.

La duración prevista para este estudio es de un año. Se le realizarán controles analíticos y médicos en la visita de selección, basal, mes 4, 8 y 12, hasta llegar al año.

Los resultados se introducirán en una base de datos y se usarán para fines científicos, su manejo será siempre por personal especializado. Su anonimato estará siempre garantizado por normativa legal.

RIESGOS POTENCIALES Y MOLESTIAS: En cualquier caso de asignación, usted continuará estando tomando fármacos ya aprobados para su uso en humanos previamente, por lo que no esperamos la aparición de ningún efecto secundario fuera de los ya advertidos.

La extracción de sangre puede causar molestias locales o un hematoma en la zona como consecuencia de la punción.

Para las mujeres: Si usted está embarazada o puede estarlo no puede participar en este estudio. Por lo tanto antes de entrar en el estudio se le realizará una prueba para descartar embarazo. Durante el estudio tampoco debería quedarse embarazada, por este motivo, se le recomienda que utilice un método anticonceptivo de barrera.

Tampoco se permite la participación de mujeres que estén dando lactancia materna.

COMPENSACIONES POR LESIONES: El Promotor del ensayo dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (R.D. 223/2004) y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD: La información resultante de este estudio será remitida al Promotor con un sistema de códigos que preservará su identidad, ajustándose a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, de acuerdo con la cual usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Puede tener la seguridad de que los datos de su historia clínica serán tratados con la más rigurosa confidencialidad y que su identidad permanecerá en el anonimato. Sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Podrán tener acceso a su historia clínica los representantes autorizados del Promotor, del Comité Ético o de la Autoridad Sanitaria correspondiente, de manera que puedan comprobar los datos. Su identidad seguirá siendo confidencial en el caso de que se llegue a publicar algún resultado del estudio.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA: El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE: Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.



INFORME DE REACCIONES ADVERSAS

Por favor, para su seguridad y la del resto de los pacientes incluidos en el estudio, le pedimos que notifique mediante este documento cualquiera de las reacciones adversas aquí citadas o bien si experimenta alguna reacción no descrita previamente que crea que puede tener relación con el tratamiento que está recibiendo.

- **DATOS DEL PACIENTE:**

Nombre y apellidos:

Grupo al que pertenece:

Investigador de referencia:

- **DATOS DEL TRATAMIENTO:**

Inicio del tratamiento:

Pauta y dosis administrada:

Fecha de inicio de la reacción adversa:

Indique con una cruz en el caso de que la reacción sufrida se encuentre entre una de las enumeradas a continuación. En el caso contrario, especifique en el espacio en blanco al final la reacción sufrida:

1. Náuseas y vómitos no tolerables:
2. Cefalea:
3. Dolor abdominal:
4. Síndrome diarreico:
5. Malestar general no especificado:
6. Molestias urinarias:
7. Deshidratación:
8. Hipotensión y mareos:
9. Otras:
10. Necesidad de hospitalización:

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Gutiérrez-Fisac JL¹, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012 Apr;13(4):388-92.
- (2) Chillarón JJ¹, Flores Le-Roux JA², Benaiges D², Pedro-Botet J². Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism.* 2014 Feb;63(2):181-7.
- (3) Fröhlich-Reiterer EE¹, Rosenbauer J², Bechtold-Dalla Pozza S³, Hofer SE⁴, Schober E⁵, Holl RW⁶; et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child.* 2014 Aug;99(8):738-43.
- (4) Kapellen TM, Gausche R, Dost A, Wiegand S, Flechtner-Mors M, Keller E, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Mar;27(3-4):209-14.
- (5) Szadkowska A¹, Pietrzak I, Szlawska J, Kozera A, Gadzicka A, Młynarski W. Abdominal obesity, metabolic syndrome in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2009;15(4):233-9.
- (6) Giampietro O¹, Giampietro C, Bartola LD, Masoni MC, Matteucci E. Sitagliptin as add-on therapy in insulin deficiency: biomarkers of therapeutic efficacy respond differently in type 1 and type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:99-104.
- (7) Garg SK¹, Moser EG, Bode BW, Klaff LJ, Hiatt WR, Beatson C, Snell-Bergeon JK. Effect of sitagliptin on post-prandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Endocr Pract.* 2013 Jan-Feb;19(1):19-28.
- (8) Ellis SL¹, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Rodionova AS, Hazenfield RM, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose control in adult

patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *DiabetMed*. 2011 Oct;28(10):1176-81.

- (9) Griffin KJ¹, Thompson PA¹, Gottschalk M², Kylo JH³, Rabinovitch A⁴. Combination therapy with sitagliptin and lansoprazole in patients with recent-onset type 1 diabetes (REPAIR-T1D): 12-month results of a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep;2(9):710-8. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70115-9. Epub 2014 Jul 2.
- (10) HariKumar KV¹, Shaikh A, Prusty P. Addition of exenatide or sitagliptin to insulin in new onset type 1 diabetes: a randomized, open label study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 May;100(2):e55-8.
- (11) Renukuntla VS¹, Ramchandani N², Trast J², Cantwell M³, Heptulla RA⁴. Role of glucagon-like peptide-1 analogue versus amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes in a closed loop setting with the PID algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Sep;8(5):1011-7.
- (12) Pettus J¹, Hirsch I, Edelman S. GLP-1 agonists in type 1 diabetes. *Clin Immunol*. 2013 Dec;149(3):317-23.
- (13) Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 20;156(6):405-15.
- (14) Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Feb;16(2):124-36.
- (15) Lytvyn Y¹, Škrtić M², Yang GK², Yip PM³, Perkins BA⁴, Cherney DZ⁵. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Jan 15;308(2):F77-83.
- (16) Cherney DZ, Perkins B. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 1 diabetes: simultaneous glucose lowering and renal protection? *Can J Diabetes*. 2014 Oct;38(5):356-63.

- (17) Lamos EM¹, Younk LM, Davis SN. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in the treatment of type 1 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014 Jun;23(6):875-82.
- (18) Harrison LB¹, Mora PF, Clark GO, Lingvay I. Type 1 diabetes treatment beyond insulin: role of GLP-1 analogs. *J Investig Med*. 2013 Jan;61(1):40-4.
- (19) Schnell O¹, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Oct 28;12:156.
- (20) University of Colorado Denver School of Medicine Barbara Davis Center. Assessing glucose effects of Sitagliptin (Januvia) in adult patients with type 1 diabetes". *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00978796*.
- (21) James Balow, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Novel therapy to preserve beta cell function in new onset type 1 diabetes". *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00837759*.
- (22) Lise Tarnow, Steno Diabetes Center. Liraglutide in type 1 diabetes". *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01612468*.
- (23) Centre Hospitalier Universitaire de Québec, CHU de Québec. 52 week trial of liraglutide in type 1 diabetes (LIDO). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01787916*.
- (24) Markus Laimer, Medical University Innsbruck. Dapagliflozin in type 1 diabetes (DapaT1DM). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02211742*.
- (25) Paresh Dandona, MD, Kaleida Health. Liraglutide in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01722266*.
- (26) American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* January 2015 38:S1-S93.
- (27) Seaquist ER¹, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1384-95.
- (28) Datos aproximados extraídos de "HUMV-IFIMAV – Hospital Universitario Marqués de Valdecilla" y "Fundació Clínic Barcelona".
- Otras:
 - Middelbeek RJ¹, James-Todd T², Cavallerano JD³, Schlossman DK³, Patti ME¹, Brown FM⁴. Gastric Bypass Surgery in Severely Obese Woman With Type 1

Diabetes: Anthropometric and Cardiometabolic Effects a 1 and 5 Years Postsurgery. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7):e104-5.

- Szadkowska A¹, Pietrzak I, Bodalska-Lipińska J, Czerniawska E, Włodarczyk M, Swatko-Mikolajczyk A, et al. Metabolic syndrome in Young adults type 1 diabetic patients. *Przegl Lek*. 2008;65(3):126-30.
- F Holleman, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and alpha-cell recovery (DARE)". *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01272583*.

