

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

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

Fecha de publicación: 3 de septiembre de
2015

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica producida por un defecto en la secreción o la acción de la insulina, que afecta al metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas del organismo. La diabetes se clasifica en dos tipos. La diabetes tipo 1 (DM1), se caracteriza por la destrucción de las células β pancreáticas secretoras de insulina por un mecanismo de tipo autoinmune que afecta a la población más joven y requiere la administración diaria de insulina. La diabetes de tipo 2 (DM2) se caracteriza por una disminución de la secreción de insulina y la resistencia a la insulina y constituye aproximadamente el 90% de los diagnósticos de DM. Su tratamiento comienza con antidiabéticos orales y según su evolución puede ser necesaria la administración de insulina¹.

El aumento del sedentarismo de la población junto con el incremento de la obesidad en España (prevalencia del 22,9 % en el 2010)², así como el aumento de esperanza de vida y los cambios en los criterios de diagnóstico de la DM podrían explicar que el diagnóstico de DM se haya incrementado notablemente³. La prevalencia en adultos mayores de 20 años, ha pasado de un 5,3% en 2001⁴ a un 10,6% en el 2014⁵. Además, según otros estudios la prevalencia de DM podría ser mayor que la declarada (13,8 %) ya que se estima un 6% de casos con DM no diagnosticada⁶.

La DM se asocia con una mayor tasa de mortalidad y morbilidad: enfermedad cardiovascular (infarto, ACV), patología ocular (retinopatías, ceguera) neuropatías, amputaciones o enfermedad renal. El impacto social, económico y sanitario de la DM es notable^{7,8}. Además, en España, la DM constituye la primera causa de años vividos con discapacidad⁹.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo para la DM. Sin embargo, el control glucémico intensivo mediante la modificación de estilos de vida y educación sanitaria, constituye una primera línea para la prevención de la aparición de DM2 y las complicaciones asociadas a la DM¹⁰. Por otra parte, el abordaje farmacológico de la enfermedad normalmente puede incluir tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulinas inyectables, en monoterapia o en combinación en pautas de doble o triple terapia en función del paciente y el estadio de la enfermedad^{11,12}.

Los antidiabéticos orales ejercen su acción hipoglucemiante por diferentes mecanismos ya sea estimulando la secreción de insulina a nivel de las células pancreáticas (sulfonilureas, meglitinidas), aumentando la sensibilidad a la insulina en el tejido pancreático con la consecuente disminución de la glucogénesis y neogénesis (biguanidas), aumentando la sensibilidad a insulina en el tejido periférico (metformina, tiazolidinadionas, glitazonas), retrasando la digestión de los hidratos de carbono a nivel del intestino (inhibidores de la alfa-glicosilasa). Además otros fármacos como sitagliptina y vildagliptina inhiben la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) y prolongan la vida media de las incretinas aumentando la secreción de insulina. Recientemente se han autorizado fármacos con mecanismos de acción complementarios para el tratamiento de la hiperglucemia que inhiben el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (dapagliflozina) o que actúan como agonista de los receptores de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) –liraglutida-.

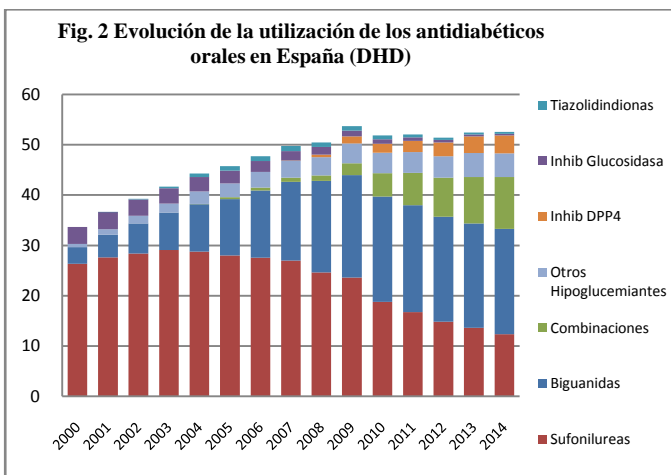
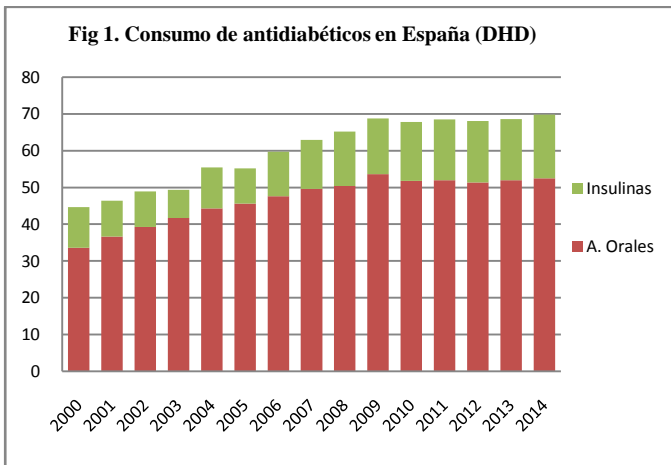
El método utilizado para el presente estudio se encuentra disponible en el documento de esta misma serie titulado "[Finalidad de los Informes y método](#)".

Los datos de consumo se presentan estratificados por subgrupos terapéuticos de clasificación ATC. Los antidiabéticos orales se han clasificado en biguanidas (A10BA), sulfonilureas (A10BB), inhibidores de alfa-glucosidasa (A10BF), tiazolidinadionas (A10BG), inhibidores de DPP4 (A10BH), combinados (A10BD) y otros hipoglucemiantes (A10BX). Para insulinas se ha realizado la clasificación de insulinas de acción: rápida (A10AB), intermedia (A10 AC), bifásica (A10AD) y prolongada (A10AE).

COMENTARIOS

En el periodo del 2000 hasta el 2014 la utilización de antidiabéticos ha aumentado considerablemente, pasando de 44,6 DHD a 69,9 DHD (Figura 1, tabla 1 y tabla 2). El consumo de antidiabéticos orales ha pasado de 33,6 DHD a 52,5 DHD, es decir, el uso de estos medicamentos ha experimentado un incremento porcentual de un 56,1%. En el caso de las insulinas en el 2000 se consumían 11 DHD y en el 2014; 17,3 DHD, un 57,5% más (Figura 1). La razón de consumo de insulina respecto al consumo de antidiabéticos orales es de aproximadamente 1:3 y se ha mantenido estable en los últimos años (Figura 1).

En el periodo de estudio se han comercializado nuevas insulinas: insulina glargina (2003), insulina asparta e insulina Lispro Protamina –bifásica (2004), insulina detemir (2005), e insulina glulisina (2007). Por otra parte se han comercializado nuevos antidiabéticos orales como sitagliptina y vildagliptina (2008), exenatida (2009), liraglutida (2011), linagliptina (2012) o lixisenatida (2013), dapagliflozina (2013) y otros en combinaciones a dosis fijas: metformina-vildagliptina y metformina-pioglitazona (2008), o metformina-sitagliptina (2009), glimepirida-pioglitazona (2010) saxagliptina-metformina (2012) y linagliptina-metformina- (2013). Por otra parte han cesado su comercialización o han sido retirados del mercado los antidiabéticos orales tolbutamida (2002), buformina (2004), clorpropamida (2011) y rosiglitazona (2010)¹³ y la insulina humana prolongada (2006) y la insulina inhalada (2008)¹⁴.



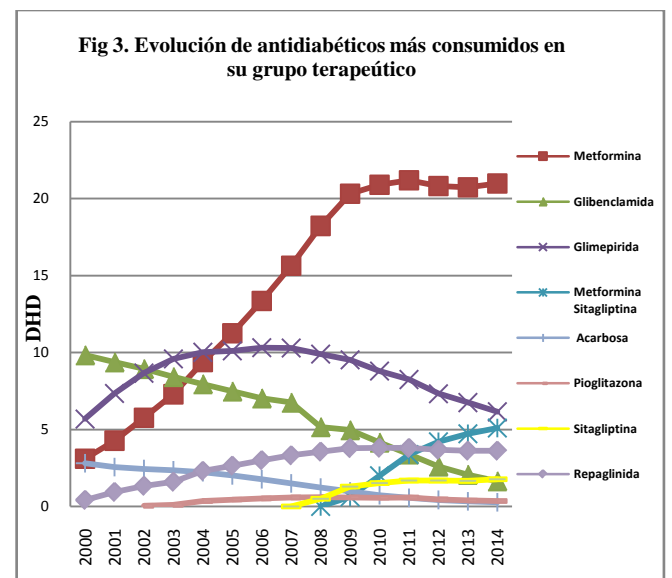
El patrón de consumo de los antidiabéticos orales ha cambiado durante el periodo de estudio, de un uso mayoritario de sulfonilureas al principio de la década del 2000 se ha pasado a un consumo más repartido entre los diferentes subgrupos de antidiabéticos orales (Figura 2). Así las sulfonilureas incrementaron su consumo desde el 2000 (26,3 DHD) hasta el 2003 (29,1 DHD), sin embargo a partir de ese año se produjo un cambio de tendencia y su consumo se ha reducido en más del doble (12,3 DHD en 2014). Por el contrario las biguanidas incrementaron su consumo a partir de ese año. Dado que buformina cesó su comercialización en 2004, el aumento del consumo de biguanidas se debe exclusivamente al aumento del consumo de metformina (monofármaco) (Figuras 2 y 3).

Metformina ha incrementado su consumo de 3,1 DHD en el año 2000 a 20,3 DHD en 2009, y ha estabilizado su consumo a partir de ese año. La estabilización del consumo de metformina (monofármaco) ha coincidido con el aumento del consumo de antidiabéticos orales combinados. No obstante, metformina (mono fármaco) ha sido el antidiabético más consumido en España en 2014 (21 DHD), representando el 40% del consumo total de antidiabéticos orales.

El incremento del consumo de metformina probablemente obedece a que sigue siendo el tratamiento farmacológico de primera elección en la DM2 según las principales Guías de Práctica Clínica^{15,16}. Además metformina está indicada en pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad¹⁷. La prevalencia

de la DM2 con sobrepeso u obesidad en España se estimaba en un 23,6% en el año 2009¹⁸.

Las presentaciones que incluyen combinaciones a dosis fijas de antidiabéticos orales se introdujeron en el mercado a partir de 2004 (Figura 4) y han sido el tercer grupo más consumido tras biguanidas y sulfonilureas (Figura 2). Cabe destacar que las combinaciones a dosis fijas más utilizadas en 2014 fueron vildagliptina-metformina y sitagliptina-metformina (4,2 y 5,1 DHD respectivamente en 2014 -Figura 4). El aumento del consumo de combinaciones probablemente refleje un mayor número de pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad que no responden adecuadamente a monoterapia¹⁹ y por la simplificación de la pauta de administración que suponen.

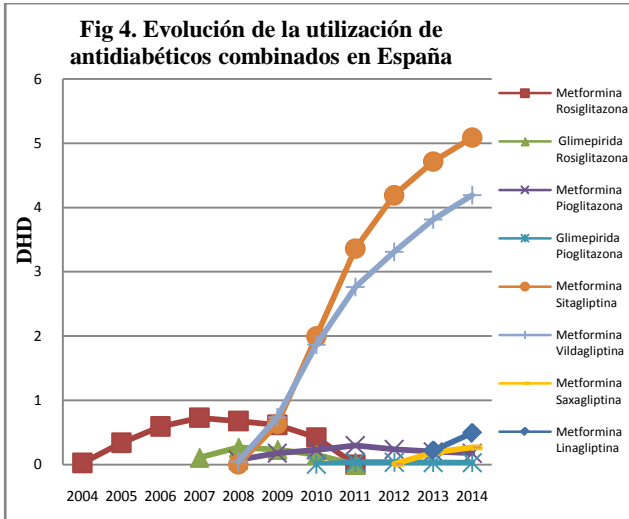


El grupo de inhibidores de DPP4 ha incrementado su consumo desde 2008, sin embargo en términos absolutos su consumo ha sido inferior al de otros grupos (3,5 DHD en 2014). Los inhibidores de DPP4 constituyen un tratamiento de segunda línea en pacientes que no están adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia. Los medicamentos más consumidos del grupo fueron sitagliptina (con 1,8 DHD en el 2014) y linagliptina (1,2 DHD en el 2014). Un metanálisis reciente ha demostrado que los inhibidores de DPP4 presentan un efecto hipoglucemiente similar al de sulfonilureas o pioglitazona en comparación con éstos, mientras que sólo consiguen mayor reducción de peso cuando se combinan con metformina^{20,21}.

El grupo de "otros hipoglucemiantes" ha aumentado su consumo a expensas del incremento del consumo de repaglinida (3,6 DHD en 2014). Repaglinida es un tratamiento de segunda línea cuando la hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio o metformina en monoterapia. Exenatida y liraglutida, de reciente comercialización, presentan una tendencia de consumo creciente, sin embargo su consumo en términos absolutos no fue muy elevado (0,2 y 0,7 DHD respectivamente en 2014).

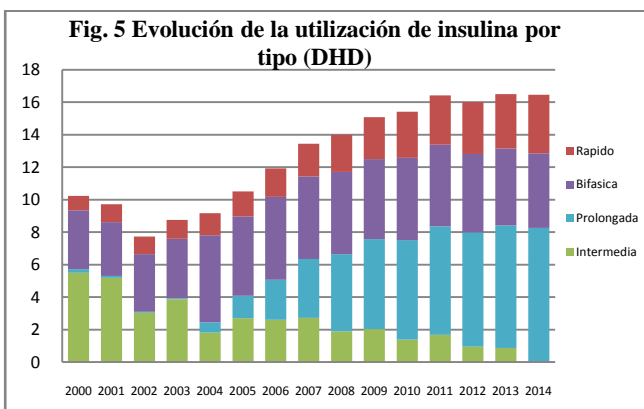
Los inhibidores de alfa glucosidasa, han disminuido su consumo considerablemente, así acarbosa, ha pasado de un consumo de 2,8 DHD en el año 2000 a 0,3 DHD en 2014.

También se ha reducido el uso de tiazolidindionas, que quizás pueda obedecer a la suspensión de comercialización de rosiglitazona en 2010 y por sus restricciones por aumento del riesgo cardiovascular^{13,22} y la nota informativa sobre pioglitazona y riesgo de cáncer de vejiga en 2011, sobre el riesgo de cáncer de vejiga²³.



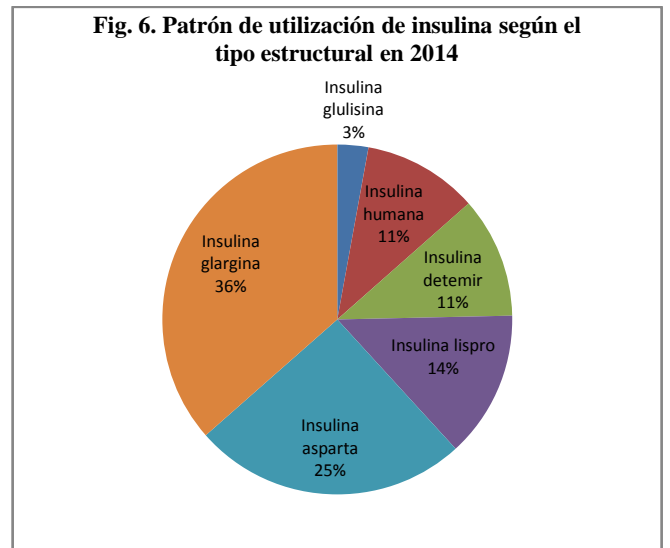
En los últimos años se han introducido nuevas insulinas y nuevas formas farmacéuticas con el fin de mejorar su administración o simplificar la pauta posológica, como por ejemplo los análogos de insulina, insulinas modificadas genéticamente que permiten su administración diaria en pautas de dosis única^{15,24}. Tal y como se ha comentado anteriormente, el consumo general de insulinas ha sido creciente, y quizás se pueda explicar por el aumento de la prevalencia de la DM en España y por el incremento de pacientes con DM2 que en fases avanzadas de la enfermedad requieren tratamiento con insulina.

Cabe destacar un cambio en el patrón de uso de insulinas que ha pasado de un uso mayoritario de insulinas de acción intermedia a un uso de insulinas de acción prolongada (lenta) cuyo consumo se ha incrementado más de seis veces (Figura 5) (Tabla 2).



También es reseñable el cambio de patrón de consumo de insulinas según su tipo estructural. Del uso mayoritario de insulinas de origen humano se ha pasado al uso de análogos de insulina, que en el año 2014 representaron el 89% del consumo total de insulinas (Figura 6).

La insulina glargina de acción prolongada y la insulina asparta de acción prolongada han sido, en términos absolutos, las insulinas más consumidas del 2014, con 6,3 DHD y 2,5 DHD respectivamente. Por otra parte las insulinas asparta y glargina, representaron en 2014 el 61% del consumo total de insulinas (Figura 6) (Tabla 2). En un metanálisis en red reciente se ha observado que los análogos de insulina de acción prolongada (glargina, detemir) parecen mostrar mayor eficacia que los análogos de insulina de acción intermedia en pacientes con DM1²⁵. Por otro lado, cabe destacar la retirada de la insulina inhalada meses después de su comercialización¹⁴.



En conclusión, el consumo de antidiabéticos en España (tanto orales como insulina) entre los años 2000 y 2014 se ha incrementado. Metformina ha sido el antidiabético más consumido en términos absolutos y su consumo se ha incrementado hasta el 2009 aunque se ha estabilizado en los últimos cuatro años, coincidiendo con el incremento del uso de combinaciones a dosis fijas. El mayor consumo de metformina, o sus combinaciones a dosis fijas con vildagliptina o sitagliptina reflejan el cambio en el patrón de consumo de hipoglucemiantes orales con un menor consumo de sulfonilureas. Por otra parte, también se ha producido un cambio en el patrón de consumo de insulinas, con el aumento del consumo de análogos de insulina en detrimento de las insulinas de origen humano. También se aprecia un efecto de reemplazo en el consumo de insulinas de acción intermedia por insulinas de acción prolongada. Los motivos del aumento del consumo de antidiabéticos en los últimos años podrán ser diversos. El aumento de la prevalencia de la DM (sobre todo DM2) en la población española y los factores de riesgo (obesidad, sedentarismo) junto con el envejecimiento de la población y el mayor número de pacientes en fases avanzadas de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Curtis L. Triplitt; Charles A. Reasner. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Chapter 83: Diabetes Mellitus. Ed. McGraw-Hill Education 2011.
2. P. Guallar-Castillón, L. M. León-Muñoz, A. Graciani, J. R. Banegas and F. Rodríguez-Artalejo. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obesity Review* 2012, 13:388-392.
3. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española *Med Clin (Barc)*. 2007 Sep 15; 129(9):352-5.
4. Encuestas Nacionales de Salud de España, ENSE 2001. http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/Informe_Anuual_Anexo_VII.pdf.
5. Tabla de indicadores sobre diabetes por países: cálculos para 2014 (Atlas de la Diabetes). Federación internacional de la Diabetes. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
6. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetología* 2011; 55 (1): 88-93.5.
7. Estrategia de la Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. 2012. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/estrategia_diabetes_sistema_nacion_al_salud.pdf
8. Arteagoitia Axpe JM, Piniés Raposo JA. Diabetes Mellitus tipo 2: impacto en la salud pública y estrategias de prevención. 8ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Sociedad Española de Epidemiología 2009.
9. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; pii: S0140-6736(15)60692-4. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
10. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UDPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837-53.
11. del Olmo González E, Carrillo Pérez M, Aguilera Gumpert S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. Informe del Sistema Terapéutico del Sistema Nacional de Salud. Volumen 32, N° 1/2008. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_1ActuaTratDiabetesMellitus.pdf.
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Web. Nota informativa Ref. MUH (FV), 18/2010. Rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®): suspensión de comercialización el próximo 29 de diciembre. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-12_rosiglitazona.htm
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Web. Nota informativa Ref. 2008/09. Nueva información de Seguridad sobre Exubera® (Insulina Inhalada). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-09_exubera.htm
15. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34:3035-87.
16. Diabetes Mellitus tipo 2 <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/diabetes-mellitus-tipo-2/>
17. Ficha Técnica metformina. <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
18. Ramón Gomisa, Sara Artolab, Pedro Conthec, Josep Vidala, Ricard Casamord, Beatriu Fontd. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in overweight or obese patients outpatients in Spain. Grupo de Estudio OBEDIA 14 May 2013.
19. Turner,RC; Cull,CA; Frighi,V; Holman. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *RR JAMA*. 1999; 281(21): 2005-12.
20. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344:e1369.
21. R. Brazg, L. Xu, C. Dalla Man, C. Cobelli, K. Thomas and P. P. Stein. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(2):194-205.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Web. Nota informativa Ref. 2008/02. Rosiglitazona y riesgo cardiovascular: nuevas contraindicaciones y restricciones de uso. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-02_rosiglitazona.htm
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Web. Nota informativa Ref. SGMUH (FV), 13/2011. Pioglitazona: resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de

vejiga. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_13-2011.htm

24. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Las nuevas insulinas. Vol. 28-Nº 2-2004. http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28_2insulinas.pdf
25. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, Harrington A, Wilson C, Tsouros S, Soobiah C, Yu CH, Hutton B, Hoch JS, Hemmelgarn BR, Moher D, Majumdar SR, Straus SE. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 349:g5459.

Tabla 1. Utilización de antidiabéticos expresados en DDD/1.000 hab. y día en España.

Antidiabético	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Biguanidas															
Metformina	3,10	4,27	5,75	7,29	9,39	11,25	13,35	15,65	18,23	20,33	20,90	21,20	20,83	20,74	20,99
Buformina	0,25	0,21	0,18	0,16	0,07	0,00									
Total Biguanidas	3,34	4,48	5,94	7,45	9,46	11,25	13,35	15,65	18,23	20,33	20,90	21,20	20,83	20,74	20,99
Sulfonilureas															
Glibenclamida	9,84	9,38	8,94	8,42	7,95	7,48	7,03	6,75	5,16	4,96	4,15	3,38	2,60	2,06	1,64
Clorpropamida	0,18	0,16	0,14	0,12	0,10	0,08	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,01			
Tolbutamida	0,50	0,37	0,01												
Glipizida	1,64	1,52	1,40	1,31	1,18	1,05	0,95	0,86	0,76	0,68	0,63	0,56	0,47	0,41	0,38
Gliquidona	0,17	0,16	0,15	0,15	0,14	0,12	0,12	0,11	0,11	0,11	0,09	0,09	0,08	0,06	0,00
Gliclazida	8,30	8,70	9,09	9,47	9,35	9,00	8,95	8,83	8,56	8,25	5,03	4,43	4,34	4,33	4,15
Glimepirida	5,69	7,34	8,67	9,59	10,03	10,11	10,32	10,31	9,91	9,53	8,80	8,26	7,33	6,76	6,16
Total Sulfonilureas	26,32	27,64	28,41	29,06	28,75	27,84	27,44	26,92	24,55	23,57	18,73	16,72	14,82	13,62	12,32
Inhib. Alfa-Glucosidasa															
Acarbosa	2,80	2,55	2,43	2,34	2,21	2,01	1,77	1,49	1,22	0,97	0,73	0,56	0,42	0,33	0,27
Miglitol	0,58	0,89	0,84	0,74	0,64	0,52	0,43	0,34	0,27	0,21	0,16	0,12	0,09	0,07	0,06
Total Inhib. Alfa-Glucosidasa	3,38	3,44	3,27	3,09	2,86	2,54	2,19	1,83	1,49	1,18	0,89	0,68	0,51	0,40	0,32
Tiazolidindionas															
Rosiglitazona		0,02	0,10	0,20	0,38	0,43	0,44	0,42	0,35	0,30	0,20				
Pioglitazona			0,03	0,10	0,34	0,44	0,51	0,58	0,60	0,58	0,56	0,57	0,44	0,38	0,34
Total Tiazolidindionas	0,00	0,02	0,13	0,30	0,72	0,87	0,95	1,00	0,94	0,88	0,77	0,57	0,44	0,38	0,34
Inhib. DPP4															
Sitagliptina									0,50	1,29	1,51	1,68	1,68	1,67	1,77
Vildagliptina									0,01	0,08	0,20	0,27	0,34	0,44	0,31
Saxagliptina											0,03	0,27	0,40	0,42	0,31
Linagliptina													0,32	0,78	1,15
Total Inhib. DPP4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	1,38	1,74	2,22	2,74	3,31	3,54



Tabla 1. Utilización de antidiabéticos expresados en DDD/1.000 hab. y día en España.

Antidiabético	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Combinaciones															
Metformina Rosiglitazona ¹					0,03	0,34	0,59	0,73	0,68	0,62	0,42				
Glimepirida Rosiglitazona ²								0,11	0,27	0,23	0,15				
Metformina Pioglitazona ³									0,07	0,18	0,23	0,30	0,24	0,20	0,18
Glimepirida Pioglitazona ⁴											0,01	0,04	0,04	0,03	0,03
Metformina Sitagliptina ⁵										0,63	1,99	3,36	4,19	4,72	5,09
Metformina Vildagliptina ⁶									0,05	0,73	1,87	2,76	3,31	3,81	4,19
Metformina Saxagliptina ⁷													0,01	0,19	0,27
Metformina Linagliptina ⁸														0,22	0,49
Total Combinaciones					0,03	0,34	0,59	0,84	1,06	2,39	4,67	6,46	7,79	9,17	10,25
Otros															
Goma Guar ⁹	0,18	0,16	0,14	0,13	0,11	0,09	0,08	0,07	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04	0,03
Repaglinida	0,41	0,93	1,33	1,59	2,30	2,64	2,99	3,31	3,55	3,78	3,80	3,79	3,67	3,61	3,61
Nateglinida			0,05	0,08	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
Exenatida*										0,08	0,21	0,25	0,17	0,15	0,20
Liraglutida*												0,03	0,34	0,55	0,68
Dapagliflozina														0,00	0,14
Lixisenatida														0,01	0,10
Total Otros	0,60	1,09	1,52	1,80	2,47	2,78	3,11	3,41	3,64	3,94	4,08	4,14	4,24	4,37	4,77
TOTAL GENERAL	33,64	36,66	39,26	41,69	44,28	45,61	47,64	49,65	50,41	53,66	51,78	51,98	51,37	51,99	52,53

*Inyectables

DDD estimada a partir de la ficha técnica: ¹ 4/2000 mg, ² 4/4 mg ³ 30/1750 mg, ⁴ 4/30 mg, ⁵ 100/2000 mg, ⁶ 100/2000 mg, ⁷ 5/2000 mg, ⁸ 5/2000 mg, ⁹ 9.5 gr

Tabla 2. Utilización de insulina expresada en DDD/1.000 hab. y día en España.

Velocidad	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<i>Prolongada</i>															
Insulina (Humana)	0,21	0,02	0,00	0,00	0,06	0,03	0,01	0,00	0,00	0,00					
Insulina Glargina				0,01	0,57	1,23	1,85	2,54	3,28	3,93	4,40	4,87	5,18	5,68	6,32
Insulina Detemir						0,11	0,60	1,08	1,47	1,60	1,72	1,83	1,85	1,88	1,93
Total Prolongada	0,21	0,02	0,00	0,01	0,63	1,37	2,46	3,62	4,75	5,53	6,12	6,70	7,03	7,56	8,26
<i>Bifásica</i>															
Insulina (Humana)	3,54	3,31	3,54	3,65	3,37	2,34	1,67	1,39	1,25	1,13	1,03	0,92	0,82	0,74	0,67
Insulina Lispro/Lispro Protamina	0,08	0,00	0,00	0,00	0,97	0,93	1,03	1,10	1,25	1,32	1,34	1,37	1,39	1,42	1,45
Insulina Asparta					1,03	1,61	2,40	2,59	2,57	2,61	2,71	2,72	2,64	2,55	2,47
Total Bifásica	3,63	3,31	3,54	3,65	5,37	4,89	5,11	5,08	5,07	5,06	5,07	5,01	4,84	4,72	4,59
<i>Intermedia</i>															
Insulina (Humana)	6,26	5,50	5,18	3,03	3,77	1,80	2,68	2,53	2,61	1,80	2,02	1,78	1,67	0,95	0,86
Insulina Lispro Protamina					0,10	0,00	0,03	0,07	0,11	0,10	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
Total Intermedia	6,26	5,50	5,18	3,03	3,87	1,81	2,71	2,61	2,72	1,90	2,04	1,78	1,67	0,95	0,86
<i>Rápida</i>															
Insulina (Humana)	0,74	0,66	0,66	0,67	0,71	0,55	0,50	0,46	0,43	0,39	0,37	0,36	0,33	0,31	0,30
Insulina Lispro	0,16	0,21	0,24	0,28	0,27	0,40	0,46	0,54	0,58	0,63	0,66	0,72	0,80	0,83	0,90
Insulina Asparta					0,30	0,60	0,80	1,00	1,11	1,25	1,39	1,53	1,69	1,77	1,91
Insulina Glulisina								0,02	0,17	0,31	0,41	0,43	0,37	0,44	0,50
Total Rápidas	0,90	0,87	0,90	0,95	1,28	1,55	1,77	2,02	2,29	2,58	2,84	3,04	3,19	3,35	3,61
Total	11,00	9,71	9,62	7,64	11,15	9,62	12,05	13,33	14,83	15,07	16,07	16,53	16,73	16,58	17,32