

/Salut



Generalitat
de Catalunya

XXIII Jornada d'Actualització Terapèutica

Joan Barrot de la Puente, MD, PhD.

Metge de família i comunitària

CAP Jordi Nadal - Salt (Girona)



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

- He assistit a reunions de consultoria i sessions de contingut científic patrocinades per laboratoris farmacèutics com: Almirall, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Esteve, Janssen, MSD, Novo-Nordisk, Mylan, Sanofi Aventis.
- **Societats científiques:** **GEDAPS-CAMFiC**, Grup de Treball de Diabetis **SEMFIC**, Grup de Treball de la **SED**, Fundació **redGDPS**.
- **Grup de recerca:** Epidemiològica en Diabetis des de l'Atenció Primària (DAP_CAT). USR Barcelona, IDIAP Jordi Gol.

Índex

1. Efectes clínics
2. Indicacions (estudis)
3. Posicionaments
4. Evidència en el món real. Dades SIDIAP
5. Perspectives de futur
6. Conclusions

01

Efectes clínics



Beneficis clínics amb arGLP-1



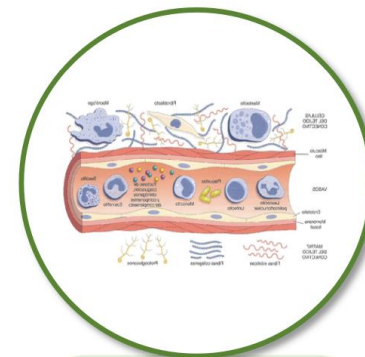
Reducció en HbA_{1c}¹



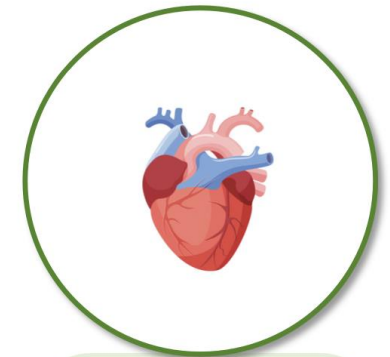
Reducció el pes corporal¹



Reducció PAS²



Reducció marcadors inflamatoris^{3,4}



Beneficis CV^{5*}

* Sols alguns arGLP-1 han aconseguit reducció risc CV

1. Trujillo JM et al. Ther Adv Endocrinol Metab 2021;12:2042018821997320; 2. Hu M et al. J Am Heart Assoc 2020;9:e015323; 3. Mosenson O et al. Cardiovasc Diabetol 2022;21:172; 4. Rakipovski G et al. JACC Basic Transl Sci 2018;3:844–57; 5. Sattar N et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:653–62.

02

Indicacions (estudis)

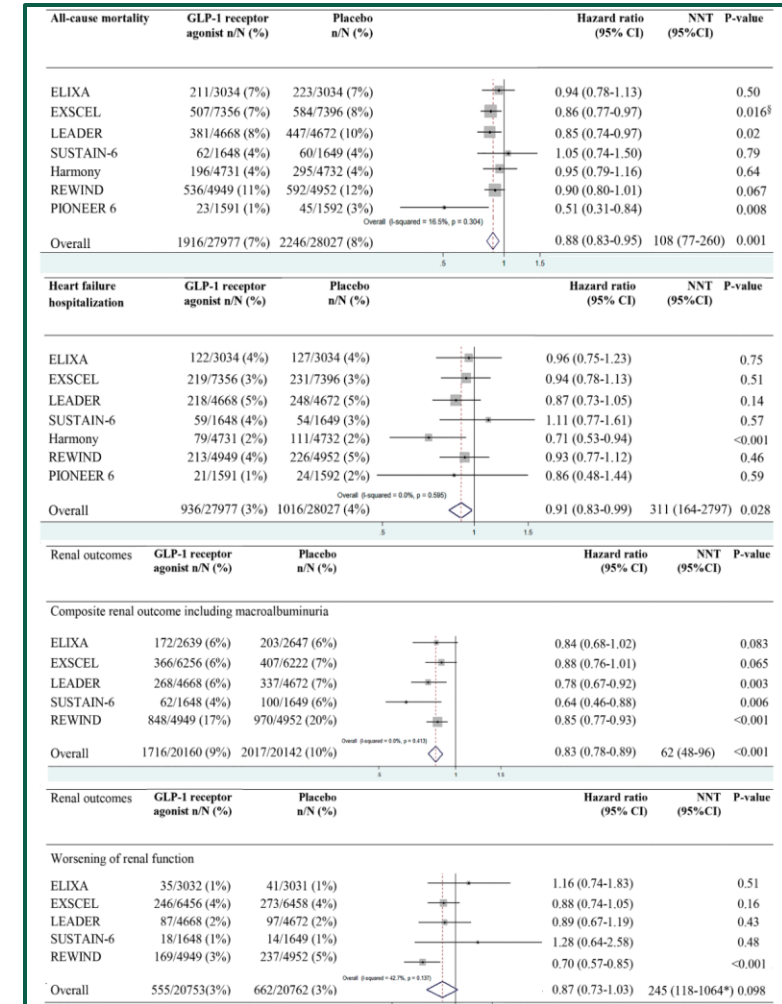
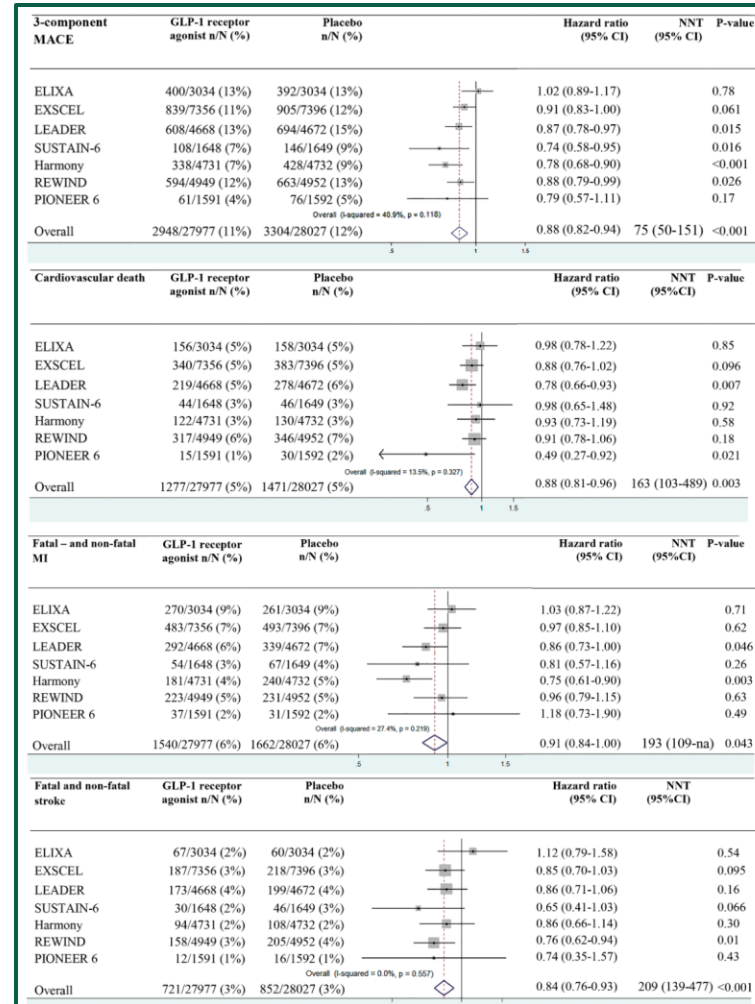


arGLP-1: Estudis de seguretat CV

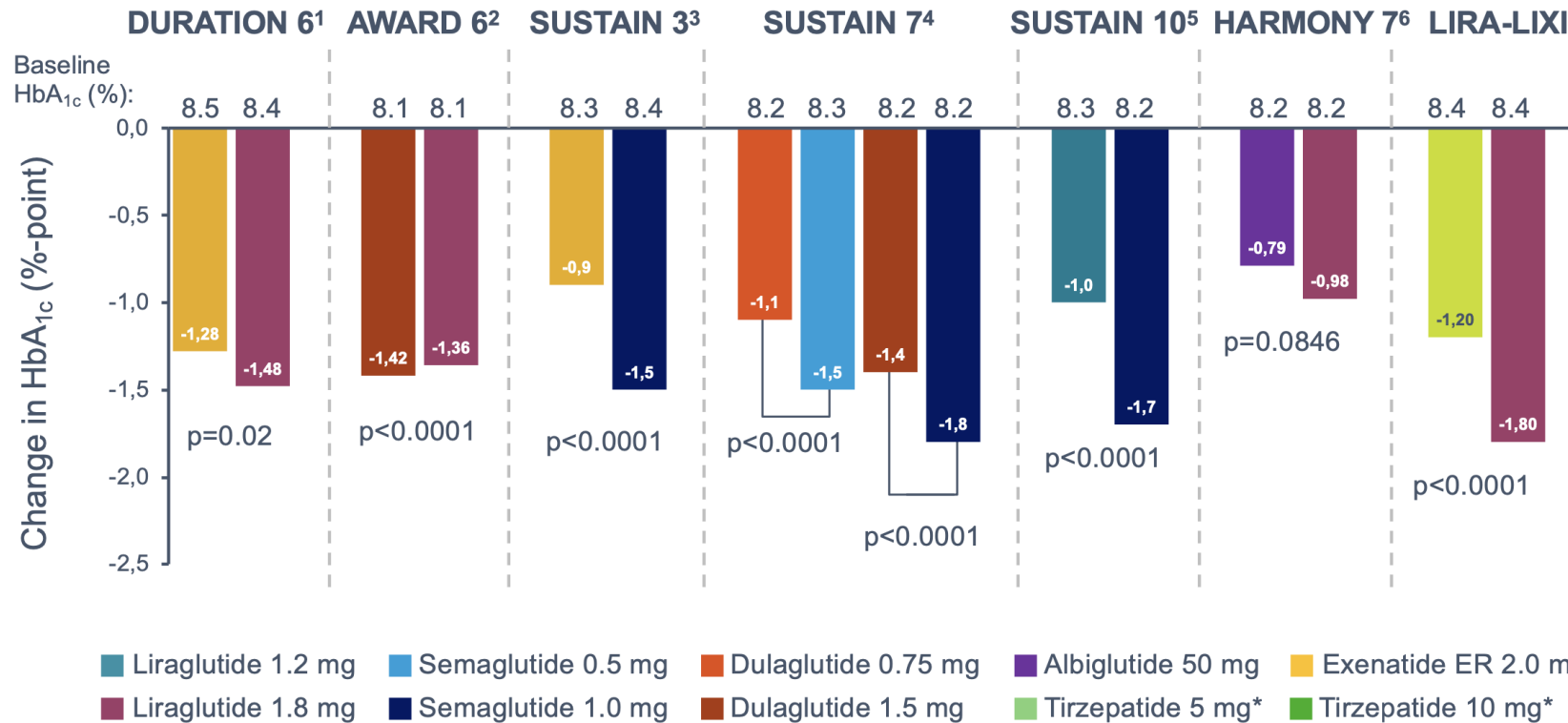
	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCCEL	HARMONY	REWIND	PIONEER-6	overall
	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida	Exenatide	Albiglutide	Dulaglutide	Semaglutide o	
MACE	1.02 0.89-1.17	0.87 0.78-0.97	0.74 0.58-0.95	0.91 0.83-1.00	0.78 0.68-0.90	0.88 0.79-0.99	0.79 0.57-1.11	0.88 0.82-0.94
CV death	0.98 0.78-1.22	0.78 0.66-0.93	0.98 0.65-1.48	0.88 0.76-1.02	0.93 0.73-1.19	0.91 0.78-1.06	0.49 0.27-0.92	0.88 0.81-0.96
fatal or no fatal MI	1.03 0.87-1.22	0.86 0.73-1.00	0.81 0.57-1.16	0.97 0.85-1.10	0.75 0.61-0.90	0.96 0.79-1.15	1.18 0.73-1.90	0.91 0.84-1.00
fatal or no fatal Stroke	1.12 0.79-1.58	0.86 0.71-1.06	0.65 0.41-1.03	0.85 0.70-1.03	0.86 0.66-1.14	0.76 0.62-0.94	0.74 0.35-1.57	0.84 0.76-0.93
All cause mortality	0.94 0.78-1.13	0.85 0.74-0.97	1.05 0.74-1.50	0.86 0.77-0.97	0.95 0.79-1.16	0.90 0.80-1.01	0.51 0.31-0.84	0.88 0.83-0.95
Hospital for Heart failure	0.96 0.75-1.23	0.87 0.73-1.05	1.11 0.77-1.61	0.94 0.78-1.13	0.71 0.53-0.94	0.93 0.77-1.12	0.86 0.48-1.44	0.91 0.83-0.99
composite kidney outcome	0.84 0.68-1.02	0.78 0.67-0.92	0.64 0.46-0.88	0.88 0.76-1.01		0.85 0.77-0.93		0.83 0.78-0.89
worsening of Kidney function	1.16 0.74-1.83	0.89 0.67-1.19	1.28 0.64-2.58	0.88 0.74-1.05		0.70 0.57-0.85		0.87 0.73-1.03

Mortalitat CV, objectiu renal amb arGLP-1 en DM2: revisió sistemàtica i meta-anàlisi.

Kristensen, S. L. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(10), pp. 776-785.

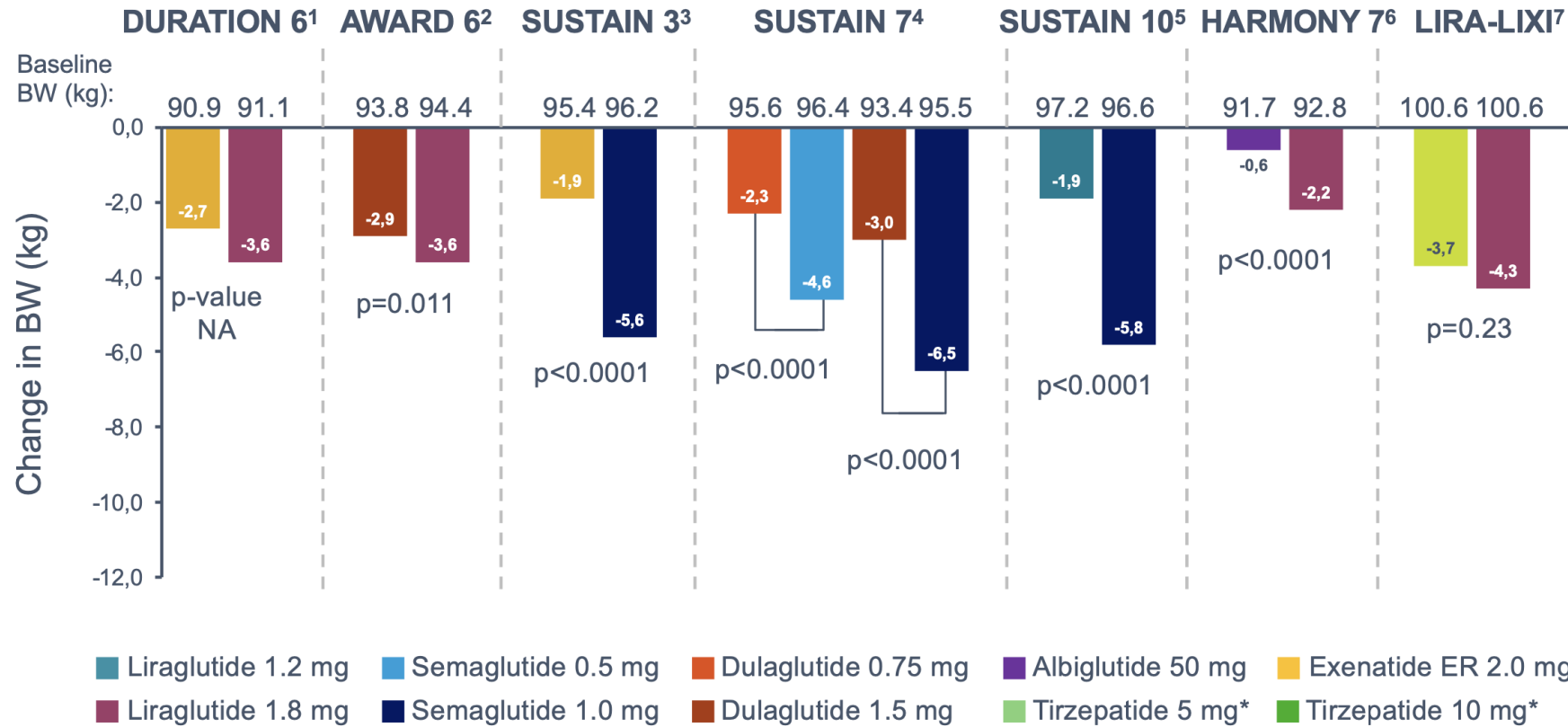


Canvis HbA1c en els trials aGLP-1



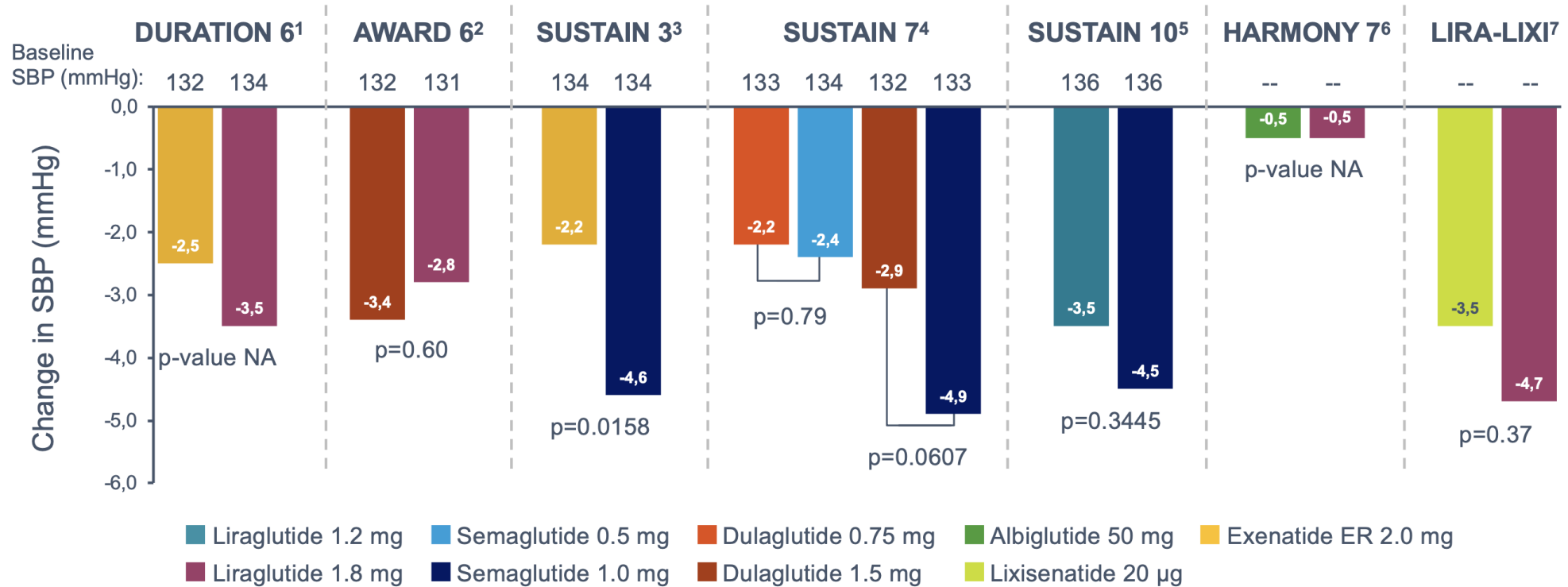
1. Buse JB et al. Lancet 2013;381:117–24; 2. Dungan KM et al. Lancet 2014;384:1349–57; 3. Ahmann AJ et al. Diabetes Care 2018;41:258–66; 4. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275–86; 5. Capehorn MS et al. Diabetes Metab 2020;46:100–9; 6. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:289–97; 7. Nauck M et al. Diabetes Care 2016;39:1501–9; 8. Frias JP et al. N Engl J Med 2021;385:503–15.

Modificacions del pes en els trials aGLP-1



1. Buse JB et al. Lancet 2013;381:117–24; 2. Dungan KM et al. Lancet 2014;384:1349–57; 3. Ahmann AJ et al. Diabetes Care 2018;41:258–66; 4. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275–86; 5. Capehorn MS et al. Diabetes Metab 2020;46:100–9; 6. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:289–97; 7. Nauck M et al. Diabetes Care 2016;39:1501–9; 8. Frias JP et al. N Engl J Med 2021;385:503–15.

Canvis en PAS en els trials aGLP-1



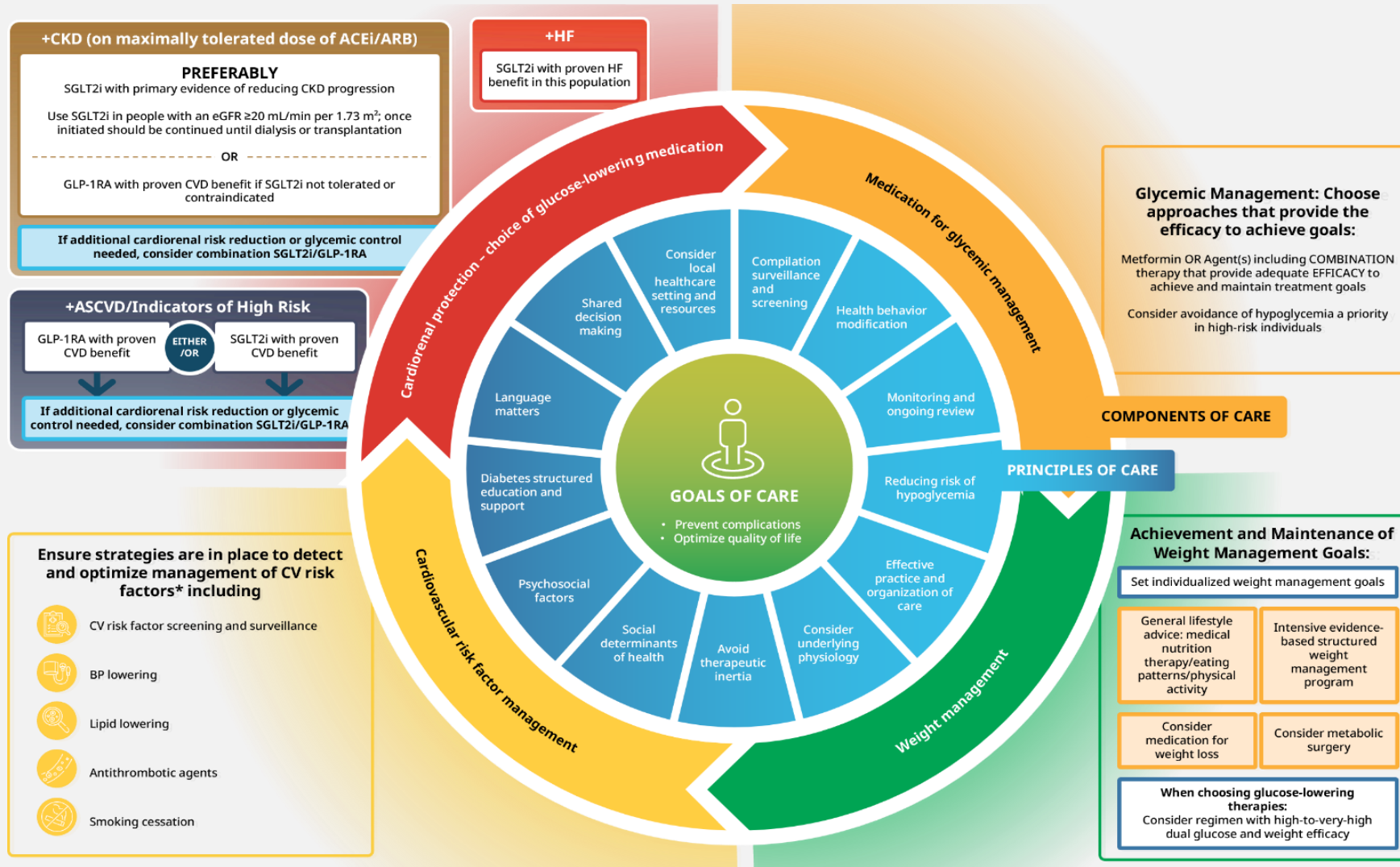
1. Buse JB et al. Lancet 2013;381:117–24; 2. Dungan KM et al. Lancet 2014;384:1349–57; 3. Ahmann AJ et al. Diabetes Care 2018;41:258–66; 4. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275–86; 5. Capehorn MS et al. Diabetes Metab 2020;46:100–9; 6. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:289–97; 7. Nauck M et al. Diabetes Care 2016;39:1501–9; 8. Frias JP et al. N Engl J Med 2021;385:503–15.

03

Posicionaments



HOLISTIC PERSON-CENTRED APPROACH TO T2D MANAGEMENT



https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S52/153956/4-Comprehensive-Medical-Evaluation-and-Assessment

- **Els pacients candidats** a rebre tractament amb arGLP1 d'elecció (**DULA i LIRA**), conjuntament amb dieta i exercici, són aquells pacients adults amb DM2 que compleixen els criteris següents:
- En **teràpia triple**, en pacients tractats amb dos hipoglucemiants i control glucèmic inadequat quan la insulinització no es considera apropiada. En aquesta situació, els arGLP1 són una alternativa conjuntament amb altres hipoglucemiants (pioglitazona, IDPP4 o ISGLT2) i la selecció s'ha de realitzar en funció del perfil del pacient i les seves comorbiditats.

En termes generals, s'ha de **discontinuar** el tractament amb un ARGLP1 en cas de:

- Manca d'adherència al tractament.
- Manca de resposta definida com una reducció de l'HbA1c <1% en 6 mesos.
- Increment ponderal o no pèrdua del pes esperat (reducció >3% respecte al pes basal).
- Malaltia renal terminal.
- Colelitiasi, pancreatitis o càncer de pàncrees.
- Càncer medul·lar de tiroides.
- Aparició o empitjorament de la retinopatia diabètica.
- Embaràs o desig d'aquest.

**Agonistes del receptor del pèptid
similar al glucagó-1 (ARGLP1)**
per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2

2020

RESUM AVALUACIÓ

Programa d'harmonització
farmacoterapèutica (PHF)
harmonitzacioAPC@catsalut.cat
<http://catsalut.gencat.cat>

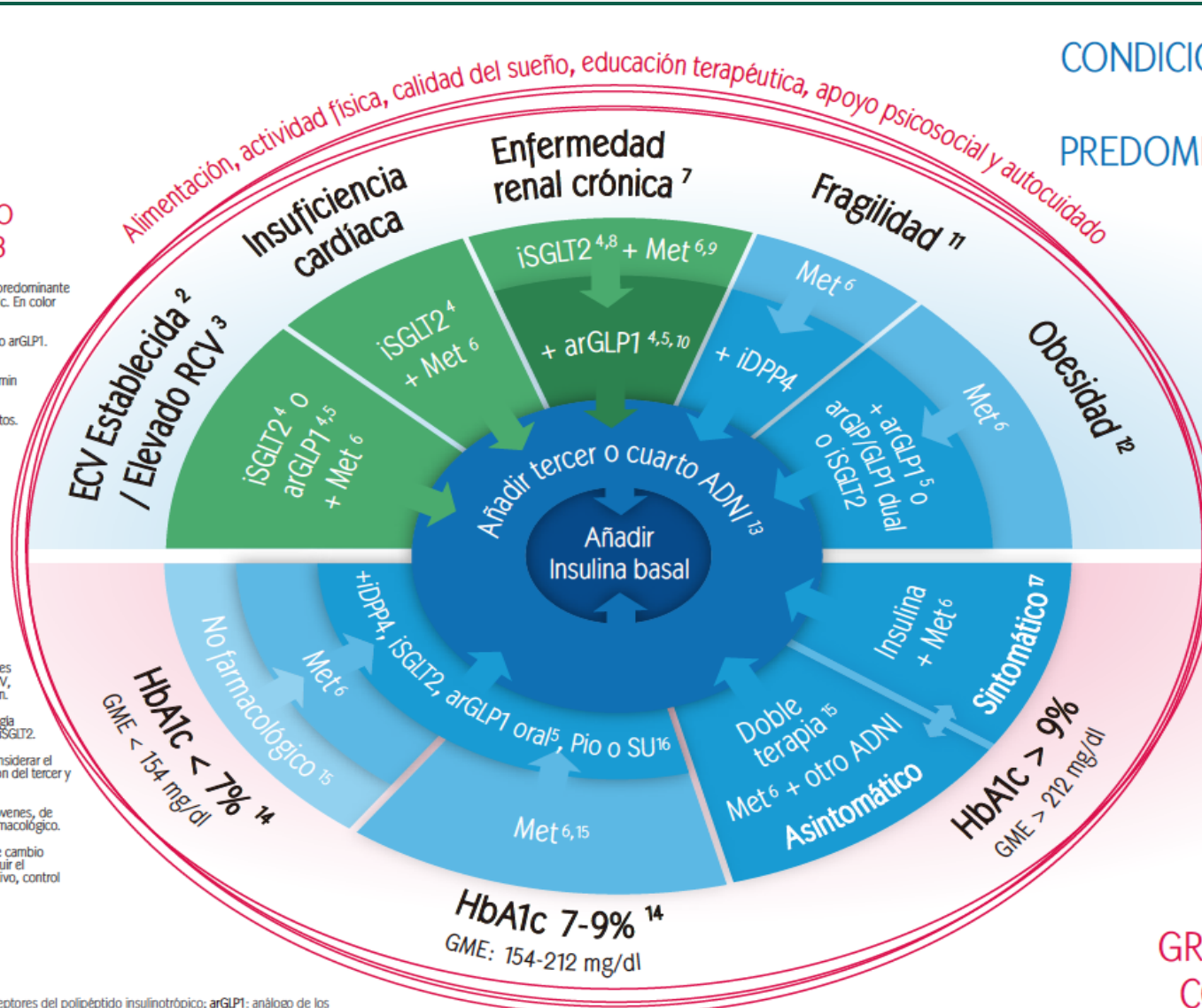
**ALGORITMO DE TRATAMIENTO
DE LA DM2 | redGDPS 2023**

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre la elección respecto a los valores de HbA1c. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos.
2. Si antecedentes de ictus, preferiblemente pioglitazona o arGLP1.
3. Se considera elevado RCV si ≥ 3 FRCV; Obesidad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, FG < 60 ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz.
4. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos.
5. Actualmente en España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC ≥ 30 kg/m2 al inicio del tratamiento.
6. Titular la dosis de Metformina para mejorar la tolerancia digestiva.
7. Si FG < 15 ml/min preferible iDPP4, repaglinida o pioglitazona.
8. Cana, Dapa o Empaglifozina si FG ≥ 20 ml/min.
9. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
10. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG ≥ 15 ml/min.
11. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos. En pacientes con ECV, elevado RCV, IC o ERC utilizar iSGLT2 o arGLP1, si no hay contraindicación.
12. Si IMC > 35kg/m2 de elección arGLP1 y considerar cirugía bariátrica. Si esteatosis hepática pioglitazona, arGLP1 y/o iSGLT2.
13. No asociar iDPP4 con arGLP1 ni SU con repaglinida. Considerar el perfil del paciente y su función renal a la hora de la elección del tercer y cuarto fármaco.
14. Considerar un objetivo de HbA1c < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico.
15. Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o después de cambio terapéutico. Intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.
16. Gliclazida o gimepirida son las de elección.
17. Clínica cardinal: poluria, polidipsia y pérdida de peso.

ABREVIATURAS:

ADNI: antidiabético no insulínico; arGP: análogo de los receptores del polipéptido insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albúmina/creatinina; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP4: inhibidor de la dipeptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; RCV: riesgo cardiovascular.

CONDICIONANTE
CLÍNICO
PREDOMINANTE¹



04

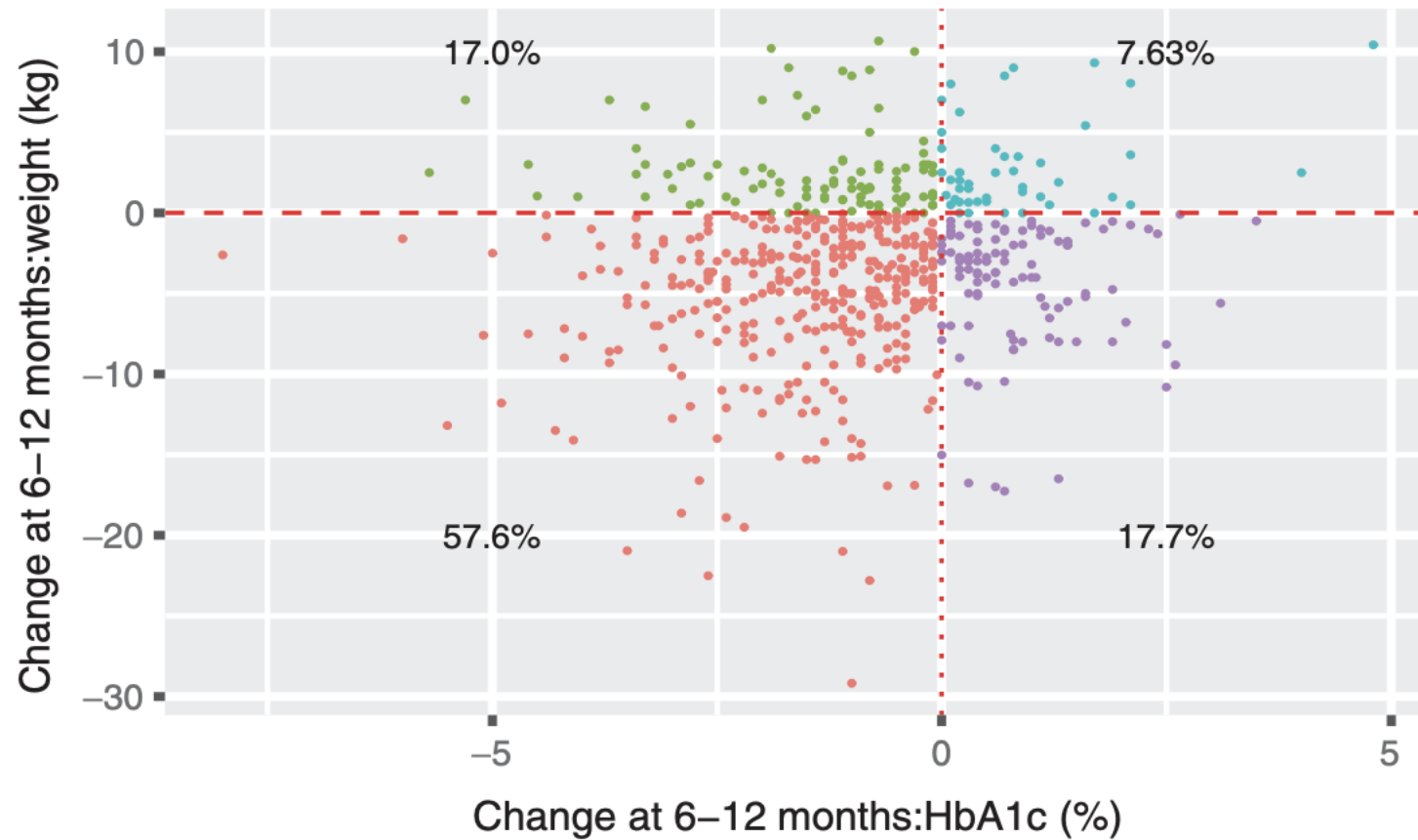
Evidència en el món
real. Dades SIDIAP



Agonistes del receptor del pèptid-1 semblant al glucagó en pacients amb diabetis tipus 2: evidència real a la zona mediterrània

DM2 que inicien arGLP-1 entre 2007-2014 AP

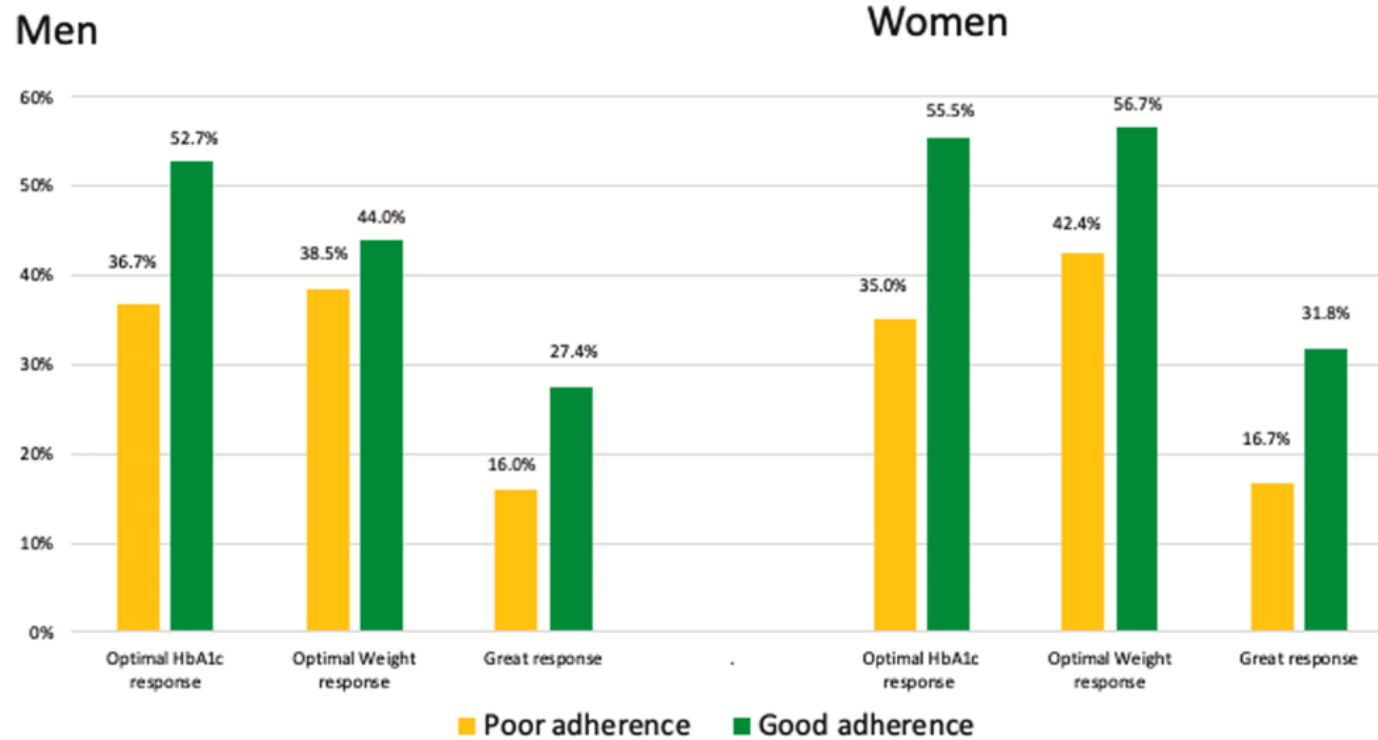
N 4.242 (47,9% H, 58,6 años (52-65), 7,3 años de DM (4-10,5), HbA1c 8,82 (SD 1,6), IMC 37,5 Kg/m²)



HbA1c decreix 8,8% a 7,7% (-1%; SD 1,6).
47% reducció HbA1c 1%.
Pèrdua de pes medio 3,6kg (SD 6,2).
57%% rreuen HbA1c y peso.
Un 17% solo reduce 1 objetivo.
Deter. independientes : HbA1c, edad, duración DM y tratamiento INS.

Mata M. et al. Curr Med Res Opin. 2019 Oct;35(10):1735-1744

Agonistes del receptor del pèptid-1 semblant al glucagó en pacients amb diabetis tipus 2: evidència real a la zona mediterrània



HbA1c > 1%
Pes > 3%
Great : HbA1c o pes

Nadal F, et al. Prim Care Diabetes. 2022 Dec;16(6):810-817.

Determinants of response to the glucagon-like peptide-1 receptor agonists in a type 2 diabetes population in the real-world

Multivariate analysis of the predictors of effectiveness after six months from treatment initiation with GLP-1RAs.

	Men			Women		
	Optimal HbA1c response OR (95% CI)	Optimal weight response OR (95% CI)	Great response OR (95% CI)	Optimal HbA1c response OR (95% CI)	Optimal weight response OR (95% CI)	Great response OR (95% CI)
Age, years	1.02 (0.99–1.05)	1.01(0.99–1.04)	1.02 (0.99–1.06)	1.04 (1.01–1.06)	<u>1.02 (1.00–1.05)</u>	1.04 (1.01–1.07)
Diabetes duration, years	1.00 (0.96–1.04)	1.02 (0.98–1.06)	1.03 (0.98–1.08)	0.96 (0.93–0.99)	1.00 (0.97–1.02)	0.99 (0.96–1.03)
HbA1c, %	<u>2.30 (1.96–2.71)</u>	0.98 (0.87–1.09)	1.43 (1.22–1.67)	<u>2.03 (1.76–2.33)</u>	0.99 (0.90–1.09)	1.37 (1.20–1.56)
Weight, Kg	1.00 (0.99–1.01)	1.02 (1.01–1.03)	1.01 (0.99–1.02)	1.01 (0.99–1.02)	<u>1.01 (1.00–1.02)</u>	1.02 (1.00–1.03)
eGFR, mL/min/1.73 m ²	1.01 (0.99–1.02)	1.00 (0.99–1.01)	1.01 (0.99–1.02)	1.01 (1.00–1.02)	1.00 (0.99–1.01)	1.02 (1.00–1.03)
Antidiabetic treatment ^a						
Other oral agents ^b	1.85 (0.98–3.49)	<u>2.50 (1.41–4.44)</u>	2.67 (1.24–5.77)	1.41 (0.81–2.44)	1.31 (0.81–2.12)	2.24 (1.16–4.31)
Oral agents with basal insulin	0.77 (0.45–1.31)	<u>1.28 (0.76–2.15)</u>	1.21 (0.61–2.40)	1.14 (0.69–1.85)	1.49 (0.98–2.28)	1.48 (0.82–2.67)
Prandial insulin	0.86 (0.48–1.54)	1.03 (0.58–1.82)	0.98 (0.46–2.10)	1.03 (0.60–1.79)	1.36 (0.85–2.19)	1.20 (0.62–2.31)
Patients correctly classified with this model	72.4%	64.9%	78.6%	54.3%	56.2%	76.6%

Nadal F, et al. Prim Care Diabetes. 2022 Dec;16(6):810-817.

05

Perspectives
de futur



Perspectives de futur (arGLP-1)

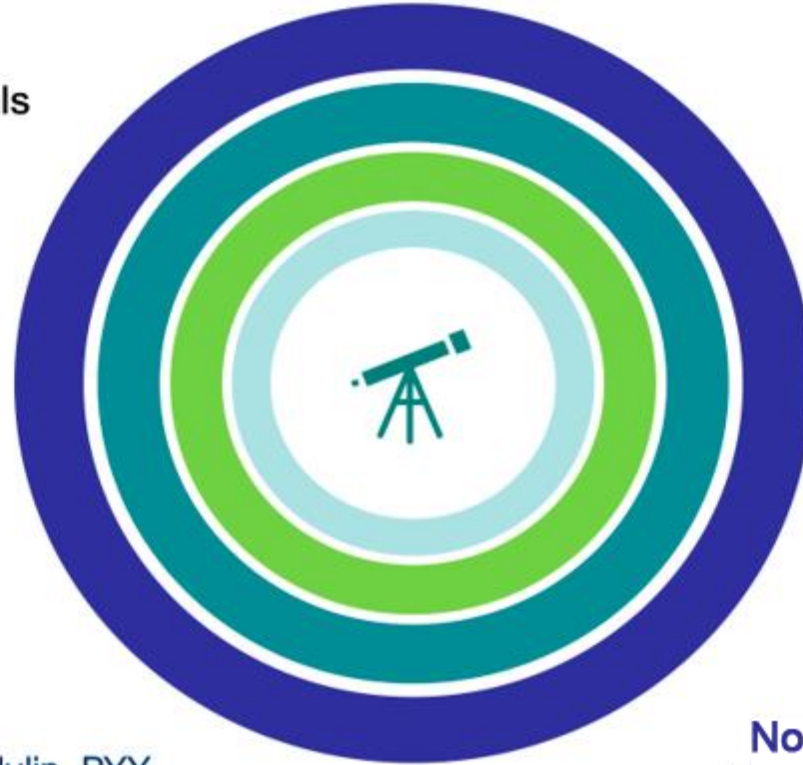


Dosis més altes i efectives
(després d'induir la tolerància als efectes adversos GI).



Activació del GLP-1 amb altres receptors hormonals (agonistes duals o triples)

GLP-1, GIP, glucagon, oxyntomodulin, PYY receptor agonism, amylin



arGLP-1 oral

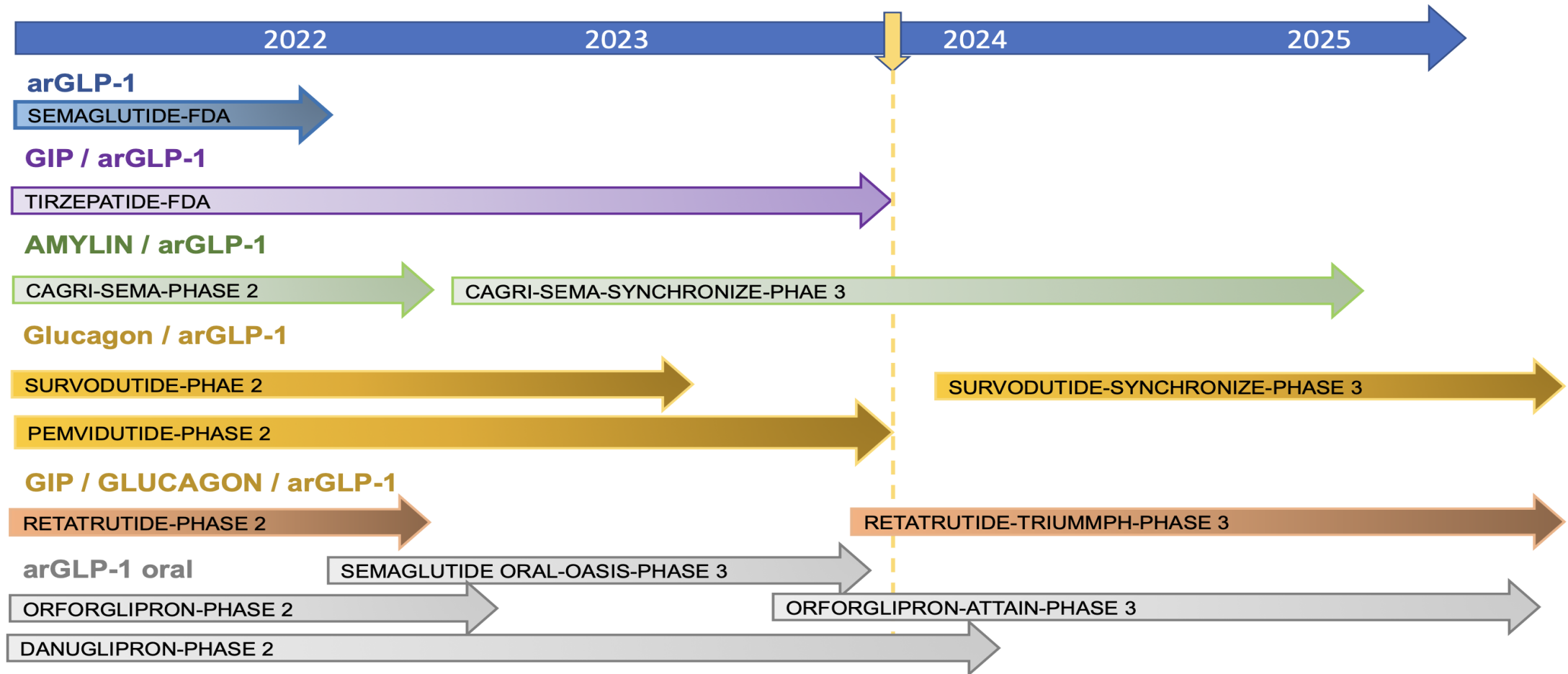


arGLP-1s orals

No basat en pèptids (molècules petites), més biodisponibilitat



Medicació per l'obesitat en desenvolupament



06

Conclusions



Objectius CV (HR;IC95%)

- MACE 0,86 (0,80-0,93)
- IAM 0,90 (0,83-0,98)
- ACV 0,83 (0,76-0,92)
- Mort CV 0,87 (0,80-0,94)



Efectes en factors de risc:

- HbA1c 1-1,5%
- Pes aprox. 4%
- PA 3-4 mmg

Efectes adversos

- Gastrointestinals
- Reac. local injecció
- Cura: antec. pancreatitis

Perfil de pacient

- Esdeveniment Cardiovascular
- Obesitat
- Alt risc ACV
- Renal

Aspectes del tractament

- Dosi inicial baixa
- Increment dosi gradual
- Agulles < 32
- Ajustament de dosi INS/SU
- Recomana dinar escàs.

Circulation. 2022;146:1882–1894.

Moltes gràcies

