



Diabetis mellitus en Atenció Primària Fàrmacs ADNI

Mercè Villaró Gabarrós

Metgessa adjunta CAP Terrassa Sud.Mutuaterassa

Membre del grup GEDAPS (CAMFiC)

GUIÓ

- Història breu
- Fisiopatologia
- Quan posar fàrmacs a la diabetis?
- Famílies de fàrmacs, efectes y utilitat clínica
- Recomanacions de tractament
- Fàrmacs i situacions especials

Darrers 20 anys aparició de major nombre de ADNI

Primer tratamiento oral para la diabetes tipo 2



Galega officinalis

La **metformina**, un antidiabético oral, tiene su origen en una planta (*Galega officinalis*) conocida desde hace siglos en la medicina popular por su capacidad de reducir los efectos de la diabetes.



1957

El interés por la metformina reaparece a mediados del siglo XX, cuando **Jean Sterne**, un diabetólogo francés, es el primero en usar la metformina en seres humanos como terapia en el tratamiento de la diabetes.

1929

Los científicos alemanes Karl H. Slotta y R. Tschesche descubren su **capacidad de disminución de los niveles de glucosa en sangre**. Este descubrimiento pasa al olvido, eclipsado fundamentalmente por la insulina.



1997

El estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) avala la eficacia y la seguridad como fármaco de la metformina.

En este tiempo, han surgido diferentes tratamientos con otros mecanismos de acción, aunque **la metformina se mantiene como la primera elección** en la mayoría de los casos.

Más allá de la función del páncreas

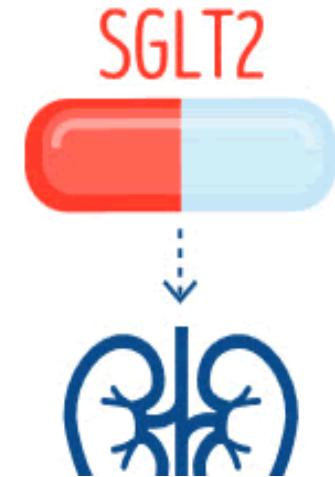
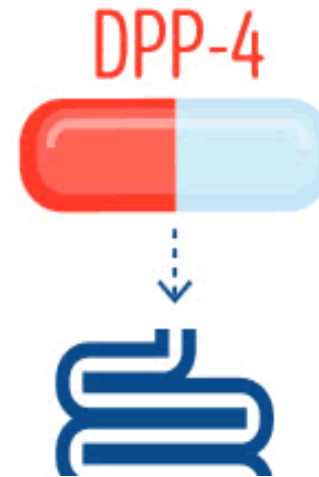
En la década de los 2000 se introducen los **primeros antidiabéticos orales que actúan a un nivel diferente de la función de la célula pancreática**. Estos fármacos consiguen reducir los niveles de glucosa en sangre al incidir sobre otros órganos.

2012

La UE aprueba el primer inhibidor de SGLT2 para el tratamiento de la DM2. Estos fármacos actúan exclusivamente sobre el riñón, aumentando la excreción renal de glucosa y secundariamente disminuyendo sus valores plasmáticos. Los inhibidores SGLT2 presentan un **muy buen perfil clínico**: son efectivos en la disminución de la hemoglobina glicada, reducen en el peso, seguros a nivel cardiovascular, no producen hipoglucemias y mejoran la hipertensión arterial.

2007

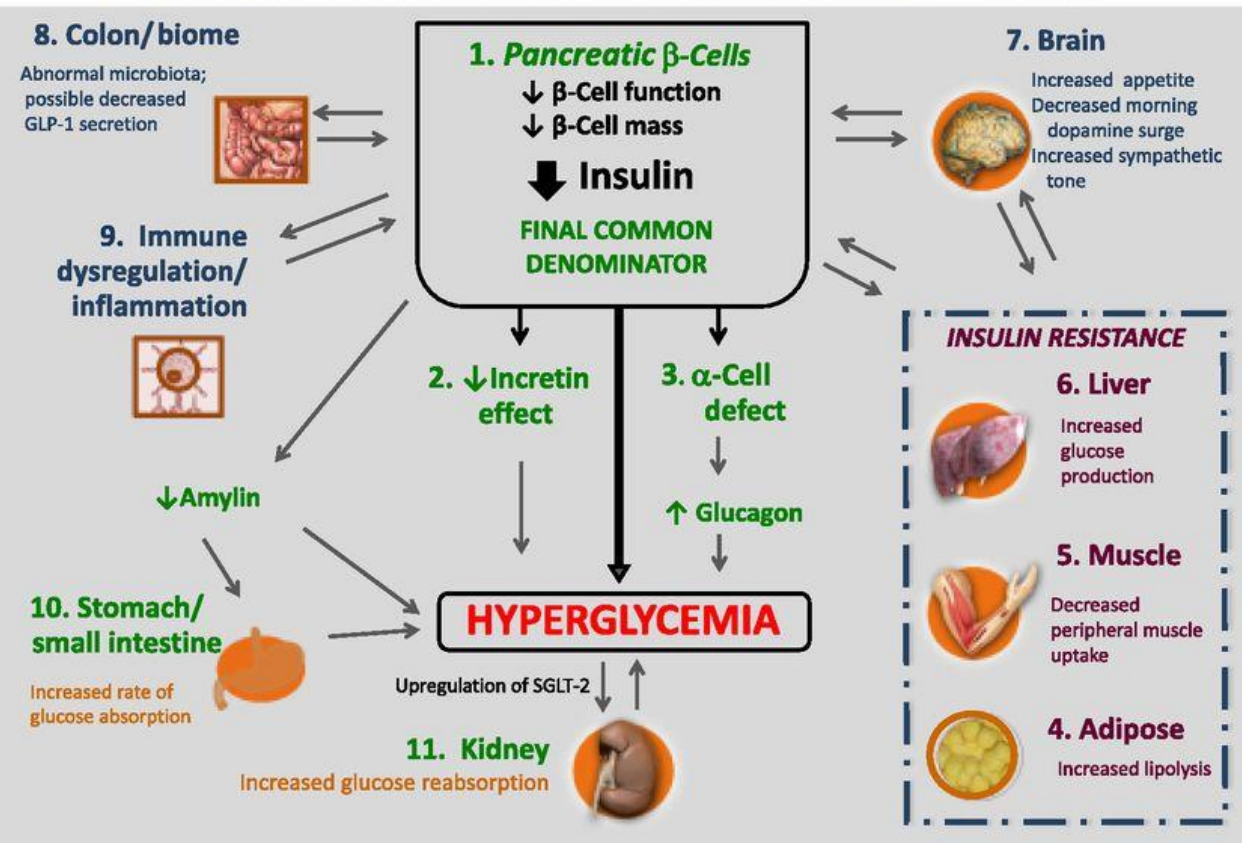
La UE aprueba el uso de los **inhibidores DPP-4** para el tratamiento de la DM2. Mientras la metformina actúa en el riñón y el músculo, el mecanismo de acción de los inhibidores DPP-4 es sobre el tubo digestivo.



A

β -Cell-Centric Construct: Egregious Eleven

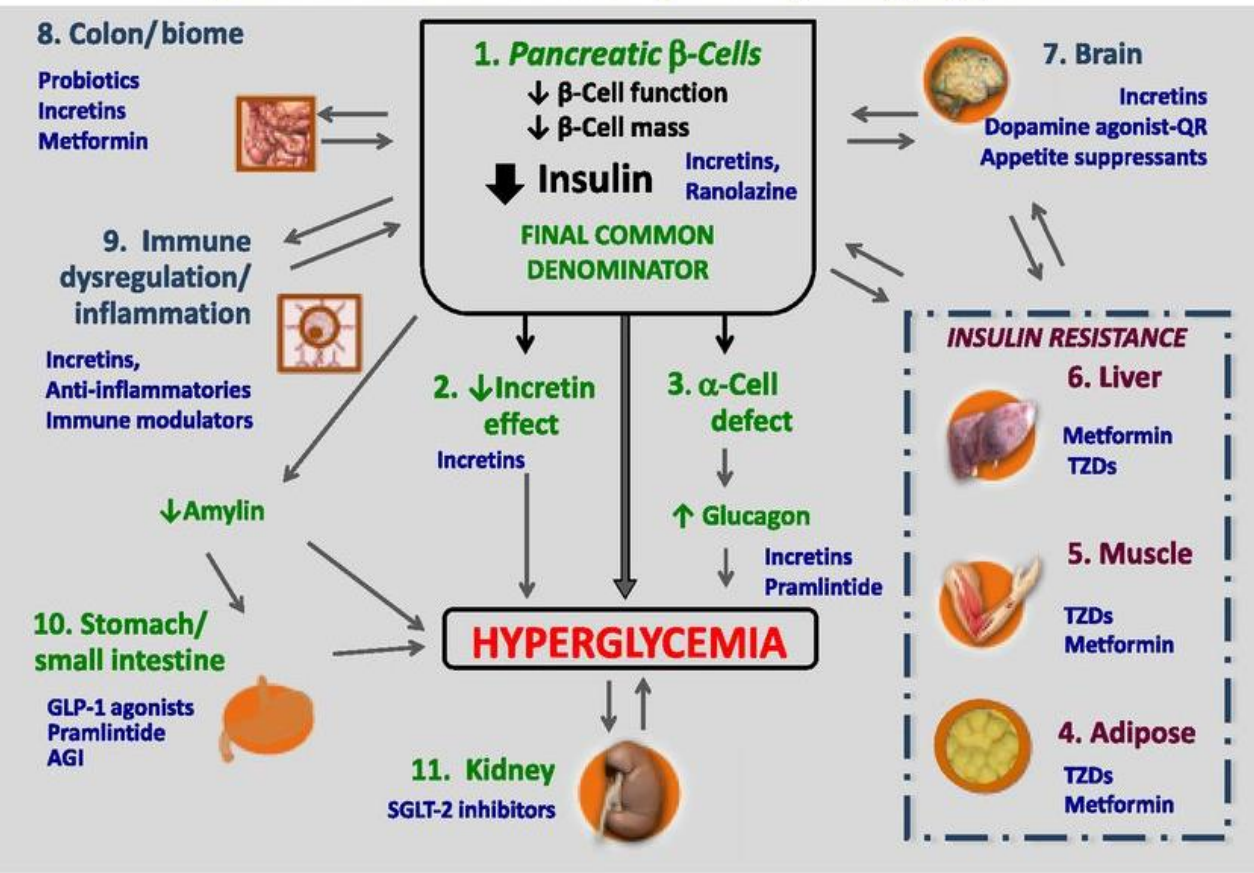
The β -Cell is the FINAL COMMON DENOMINATOR of β -Cell Damage



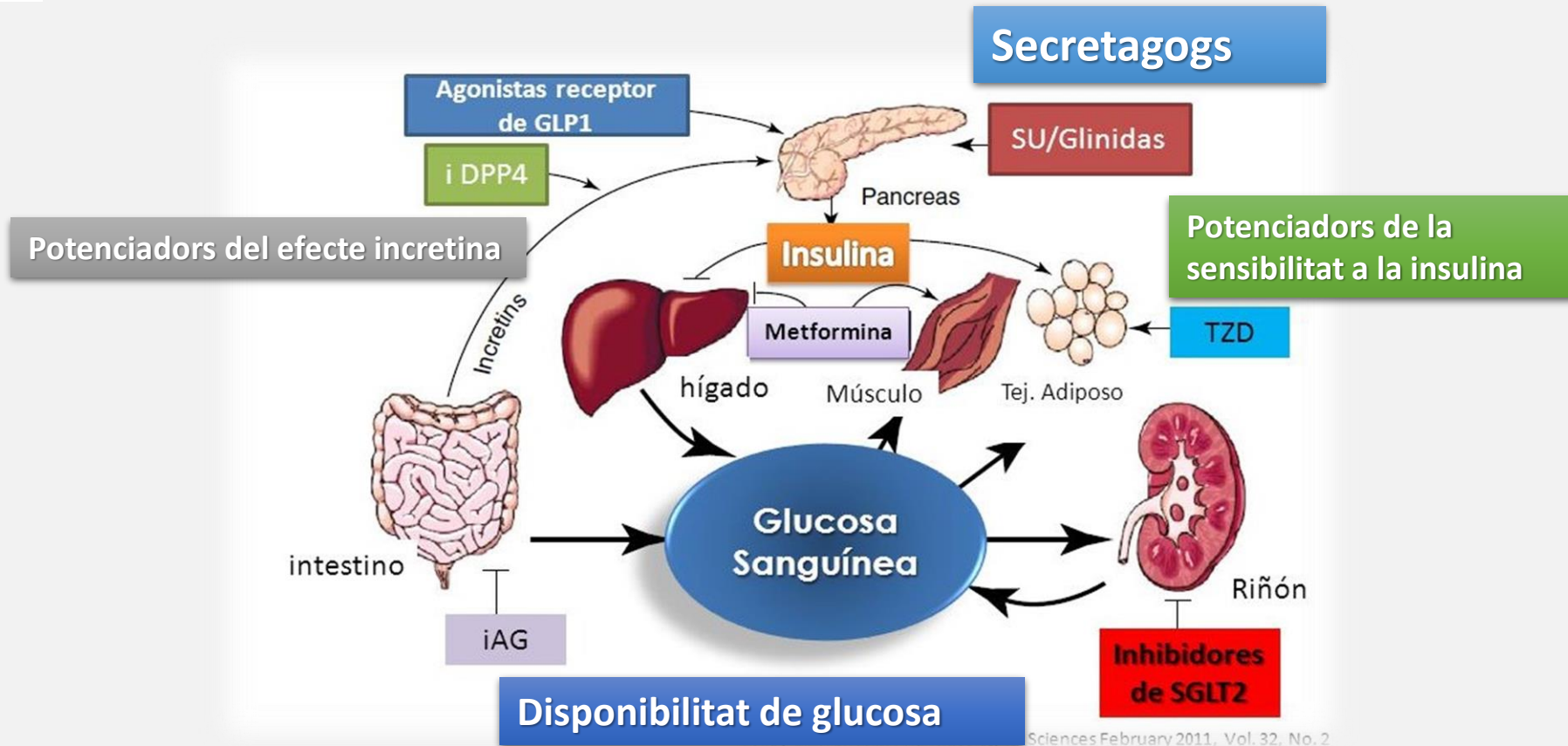
B

β -Cell-Centric Construct: Egregious Eleven

Targeted Treatments for Mediating Pathways of Hyperglycemia



Antidiabètics orals i mecanismes



Quan es fa necessari el tractament de la diabetis?

- El **pilar fonamental** és el **tractament no farmacològic**: mesures dietètiques i canvis de estil de vida
- Es recomana iniciar el tractament després de 6 mesos del diagnòstic, quan les mesures de **canvi de estil de vida**, alimentació i activitat física no són suficients per aconseguir els **objectius** de control de la glucèmia
- L'elecció del fàrmac es farà **centrat en el PACIENT**, considerant : **eficàcia**, **cost**, **efectes secundaris**, **guany de pes**, **comorbiditats** associades, risc de **hipoglucèmia** i **preferències del pacient**

**Guia de diabetis
tipo 2 per a clínics
2018:**
Recomanacions de
la redGDPS

		Objectius de control
Hb A1c	Curta evolució i baix risc de hipoglucèmia	< 6,5%
	Hipoglucèmia, llarga evolució o comorbiditats	7-8%
Glucèmia en dejú		89-130 mg/dl
Glucèmia postprandial		< 180 mg/dl
Colesterol no-HDL		< 130 mg/dl
LDL	No ECV i/o > 75 a	< 100 mg/dl
	ECV i < 75 a	< 70 mg/dl
HDL	Homes	> 40 mg/dl
	Dones	> 50 mg/dl
HTA	Sense Nefropatia	120-140/ 80-90 mmHg
	Amb nefropatia	<130/80 mmHg
Tabac		Abstinència

Approach to Individualization of Glycemic Targets

Hipoglicemia

Duració
Malaltia

Expectativa de
vida

Comorbiditats

Malaltia
cardiovascular

Preferències del
pacient

Recursos

Patient / Disease Features

More stringent ← A1C 7% → Less stringent

Risks potentially associated with hypoglycemia and other drug adverse effects

low

high

Disease duration

newly diagnosed

long-standing

Life expectancy

long

short

Important comorbidities

absent

few / mild

severe

Established vascular complications

absent

few / mild

severe

Patient preference

highly motivated, excellent self-care capabilities

preference for less burdensome therapy

Resources and support system

readily available

limited

Usually not modifiable

Potentially modifiable

GUIÓ

- Història breu
- Fisiopatologia
- Quan posar fàrmacs a la diabetis?
- Famílies de fàrmacs, efectes i utilitat clínica
- Recomanacions de tractament
- Fàrmacs i situacions especials

Biguanides: Metformina

- DIANBEN[®], EFG
- De **elecció**, excepte intolerància o contraindicació
- Mecanisme de acció:
 - ✓ **disminueix la producció hepàtica de glucosa**
 - ✓ **augmenta la captació glucosa per el múscul**
 - ✓ **redueix la absorció intestinal de glucosa**
- Descens de HbA1c de **1,5-2 %**, sense hipoglucèmies.
- Fàrmac de inici en monoteràpia
- Neutre en el pes
- Millora perfil lipídic
- Cost econòmic favorable
- Ús en nens > 10 anys en monoteràpia o combinada amb insulina.
- Iniciar 500 mg/d fins a 1.000 mg/12 h, dosis òptima. (ó 850 mg/8-12h)
- Amb els àpats millora la seva tolerància
- E. Gastrointestinals: (nàusees, vòmits, diarrees, dolor abdominal, reducció de la gana) i alteracions del gust.
- **Retirar** si molta simptomatologia o deshidratació
- Deficiència de vitamina B12
- Acidosi Làctica

CONTRAINDICACIONS

- Acidosis metabòlica aguda
- Insuficiència renal aguda
- Risc de hipòxia tissular
- Insuficiència hepàtica, intoxicació alcohòlica aguda, alcoholisme.

A TENIR EN COMPTE

CONTRAST IODAT:

Interrompre abans o en el moment de la prova i no reintroduir passades 48 h, reavaluada la funció renal i estable.

Inhibidors alfa-glucosidasa

Retarden l'absorció d'hidrats de carboni complexos.

Taula 11. Maneig farmacològic dels inhibidors de l'alfa-glucosidasa

Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	IR moderada (FGe 30-60 ml/min/1,73 m ²)	Comentaris
ACARBOSA (50 mg, 100 mg)	DI: 50 mg tres cops al dia	200 mg tres cops al dia	Es recomana administrar sencer amb una mica d'aigua a l'inici de l'àpat	Contraindicada (FGe < 25 ml/min/1,73 m ²)	No requereix ajust de dosi	Si es produeixen hipoglucèmies s'han de tractar amb glucosa pura (retarden l'absorció de sacarosa)
MIGLITOL (50 mg, 100 mg)	DI: 50 mg tres cops al dia	Dosi de manteniment recomanada: 100 mg tres cops al dia	Es recomana administrar sencer amb una mica d'aigua a l'inici de l'àpat	Contraindicat (FGe < 25 ml/min/1,73 m ²)	No requereix ajust de dosi	

DI: dosi inicial; FGe: filtrat glomerular estimat; IR: insuficiència renal.

- Reducció de la glucèmia postprandrial
- Reducció 0,5-0,8% Hb A1c
- No hipoglucèmies
- Poc ús per múltiples tomes i Efectes GI: flatulència , diarrees

Secretagogs: Sulfonilurees

- Principis actius: Glibenclamida (Daonil[®], Euglucon[®]), Glipizida (Minodiab[®]), Glimepirida (Amaryl[®], Roname[®]) y Gliclazida retard (Diamicron[®]).
- Estimulen la **alliberació de insulina**, precisen reserva pancreàtica (Risc Hipoglucèmies)
- Redueixen HbA1c en un 1,5-2 %.
- Quan intolerància o contraindicació de metformina o associades a ella.

Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	IR moderada (FGe 30-60 ml/min/1,73 m ²)	Comentaris
GLICLAZIDA ALLIBERACIÓ MODIFICADA (30 mg, 60 mg)	DI: 30-60 mg 1 cop al dia. Incrementar en intervals mensuals	120 mg/dia	Administrar un cop al dia amb l'esmorzar. Empassar el comprimit sencer	Contraindicada	No requereix ajust en cas d'IR lleu-moderada	Advertir el pacient del possible risc d'hipoglucèmia. Considerar si l'adherència és un problema
GLIMEPIRIDA (1 mg, 2 mg, 4 mg)	DI: 1 mg. Incrementar en intervals d'1-2 setmanes	4-6 mg/dia	Administrar abans o durant un esmorzar abundant. No mastegar	Contraindicada	Es pot utilitzar amb precaució en IR lleu-moderada	
GLIPIZIDA (5 mg)	DI: 5mg. Incrementar setmanalment	40 mg/dia	Administrar sencers un cop al dia 30 min abans de l'esmorzar. Si D > 15mg fraccionar en 2 preses abans dels àpats	Contraindicada	En cas d'IR lleu-moderada, dosi inicial: 2,5 mg	Advertir el pacient del possible risc d'hipoglucèmia

DI: dosi inicial; FGe: filtrat glomerular estimat; IR: insuficiència renal.

- Risc de **hipoglucèmies** greus i perllongades
- Insistir en no ometre els àpats i reduir/suprimir la ingesta de OH
- **Gliclazida retard** (sobretot) i **Glimepirida**, menor risc, presa única diària, d'elecció en ancians.
- No si FGe < 30 ml/min.

CONTRAINDICADES:

- Si al·lèrgia a **sulfamides** i derivats (tiazides).
- Si cetosis, cirurgia major, malaltia hepàtica greu, traumatismes o malalties intercurrents greus, embaràs i lactància.

Segretagogs: Glinides

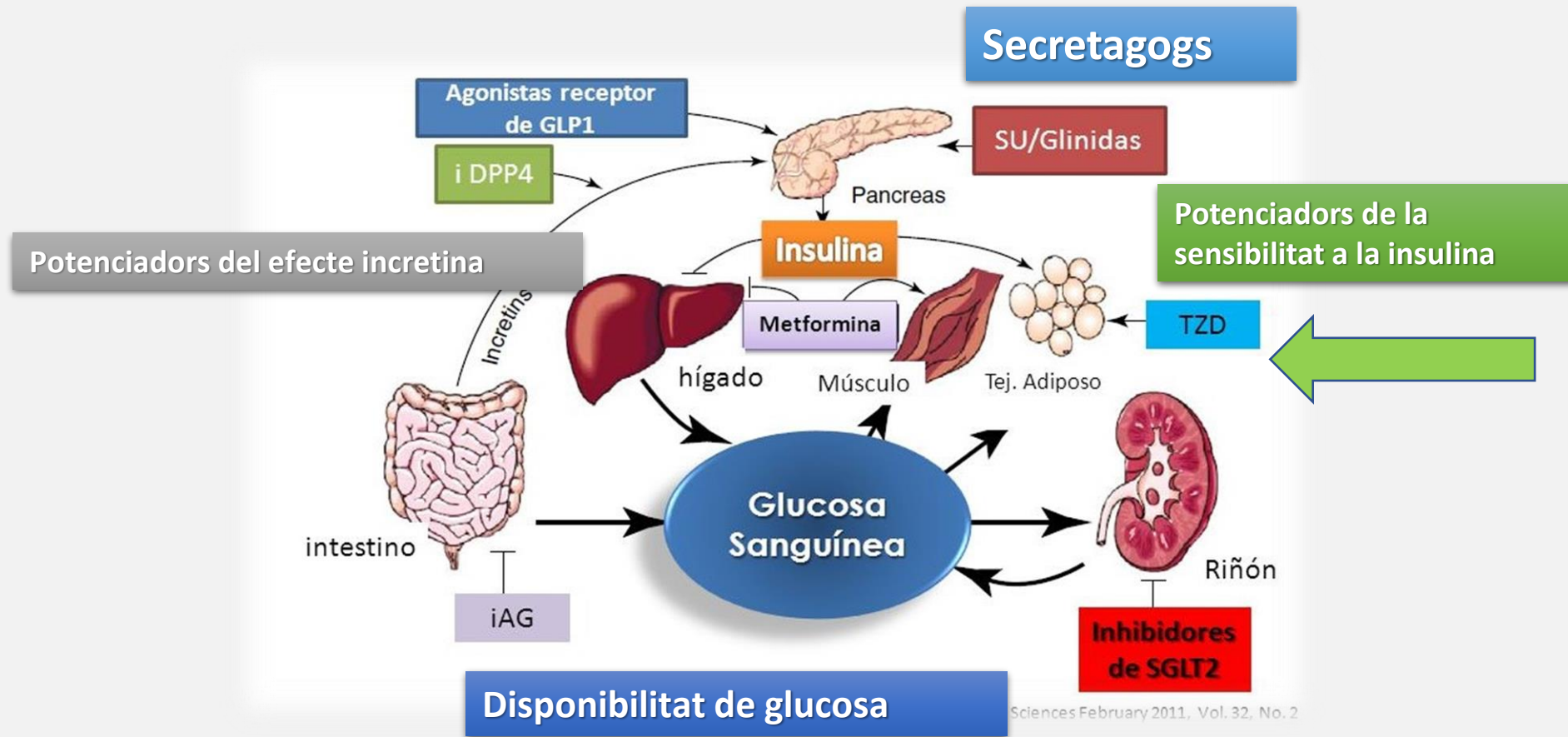
- Repaglinida (Prandin®, Roname®)
- Provoquen **alliberació ràpida d'insulina** després de la ingesta
- Similar a SU, inici acció i eliminació més ràpids (4-6h)
- Efecte predominant sobre hiperglucèmia **postprandial**, risc de hipoglucèmia (menor duració)
- Increment de pes.
- Reducció HbA1c entre 0,5-1,5 %.
- TOTS estadis de Insuficiència renal (precaució)
- Contraindicada amb Insuficiència hepàtica greu
- **Quan** predomina **hiperglucèmia postprandial**, Si insuficiència renal i horaris irregulars ingestes.
- **No** amb **Gemfibrocilo** (Alt risc de hipoglucèmia)
- **Sempre** amb els àpats (3 dosis) , si no ingesta: suprimir

Fàrmac*	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe < 30 ml/min/ 1,73 m ²)	IR moderada (FGe 30-60 ml/min/1,73 m ²)	Comentaris
REPAGLINIDA (0,5 mg, 1 mg, 2 mg)	DI: 0,5 mg (1 mg si ja ha rebut HNI). Ajustar la dosi cada 1-2 setmanes	4 mg amb els àpats principals (16 mg/dia)	Prendre sempre amb menjar (abans dels àpats principals)	No requereix ajust (excreció biliar)	No requereix ajust (excreció biliar)	Advertir el pacient del risc d'hipoglucèmia (menor que amb SU). Contraindicada amb gemfibrozil

DI: dosi inicial; DM: dosi màxima; FGe: filtrat glomerular estimat; HNI: hipoglucemiants no insulínics; SU: sulfonilurees.

*S'inclou repaglinida com a glinida recomanada. S'exclou nateglinida, ja que presenta menor eficàcia pel que fa a la reducció de l'HbA1c, només està autoritzada en combinació i presenta pitjor potencial d'interaccions.

Antidiabètics orals i mecanismes

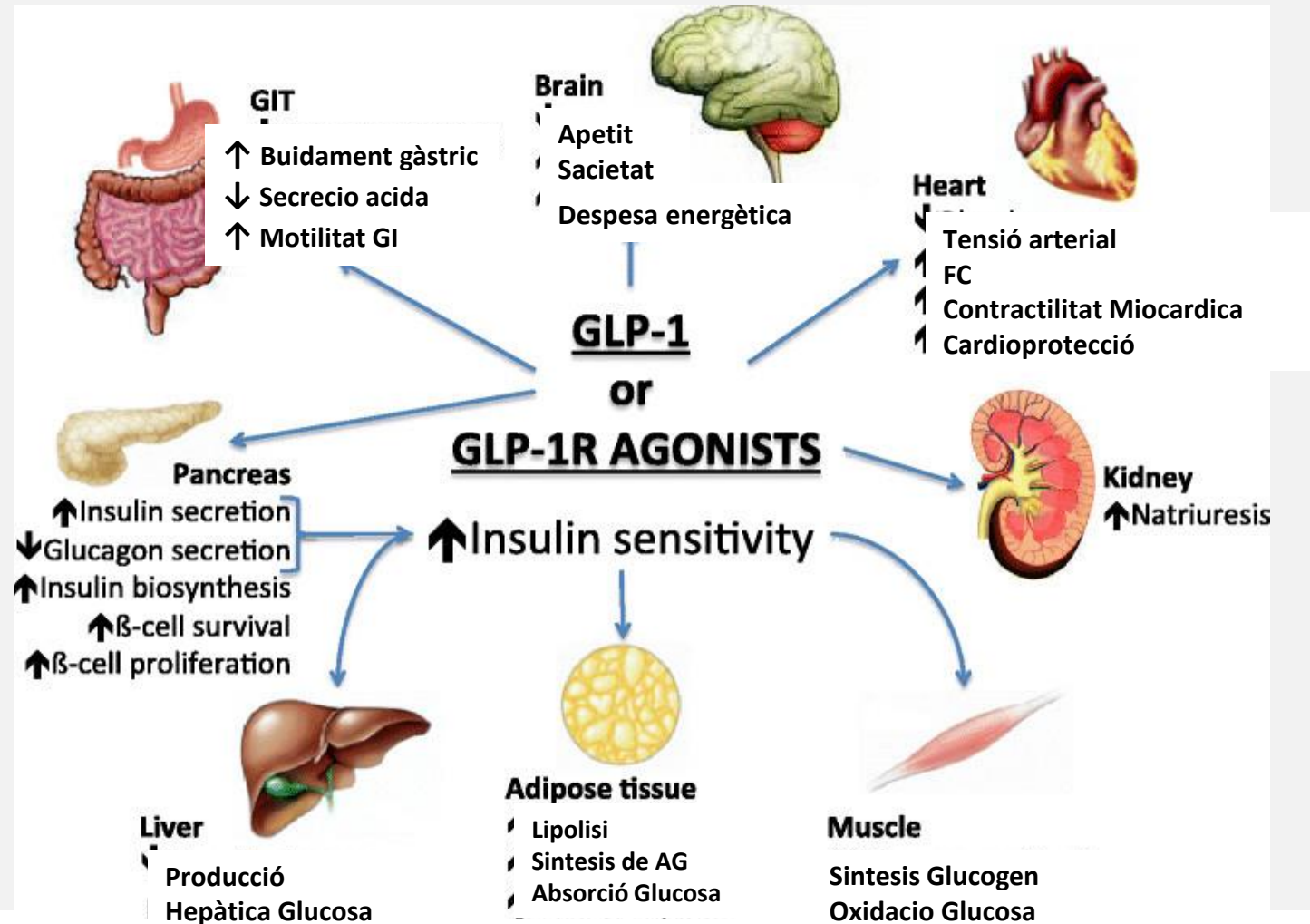


GLITAZONES : Pioglitazona

- **Pioglitazona** : Actos[®] , Glustin[®] , 15-30 mg (màx. 45 mg/d)
- Un cop al dia amb el menjar sense empassar
- Incrementa la captació tissular de glucosa, millora la **sensibilitat a la Insulina (insulinorestants)**
- No hipoglicèmies
- Perfil Lipídic : reducció de Ac Grassos Lliures i Triglicèrids, redistribució del greix corporal (↓ greix abdominal)
- Reducció HbA1c 1,5 %. Fins a 8-12s.
- Es pot donar amb Insuficiència Renal excepte terminal
- Augment de pes (edema perifèric i edema macular)
- Risc insuficiència cardíaca (pacients predisponents) (contraindicada)
- Risc de fractures distals dones (estudis no conclouents)
- Dubtós risc de càncer de bufeta.

Incretines, efectes GLP-1 endògen

GLP-1 secretat budell dependent de glucosa ingesta, inactivat per DPP4



i-DPP4

- Eviten la degradació del **GLP-1** bloquejant la DPP4.
- Augmenten la **secreció de Insulina** depenent de glucosa
- Supressió de la secreció de **glucagó** amb reducció de la glucogenesi hepàtica.
- Reducció de HbA₁ 0,6-0,9 %
- Mono, bi i tri-teràpia
- No hipoglucèmies
- Neutres pes
- Ajustar dosi en IR excepte Linagliptina



Vademecum iDPP4

Januvia[®] , Xelevia[®] , Tesavel[®] , Ristaben[®]

PA: **sitagliptina**

Amb MET: Janumet[®], Efficib[®] , Ristfor[®] , Velmetia[®]

Presentació: 25, 50, 100mg

En IR moderada (FG 30-50 mL/min) = (50 mg/dia)

En IR greu (FG <30 mL/min o malaltia renal terminal (hemodiàlisi o diàlisi peritoneal) = 25 mg/dia



ONGLIZA[®] , KOMBOGLYZE[®] (amb Met)

PA: **saxagliptina**

Presentació: 2,5, 5 mg

P: 5mg/dia

En IR moderada (FG 30-50 mL/min) = 2,5 mg/dia



TRAJENTA[®] , JENTADUETO[®] (amb met)

PA: **linagliptina**

Presentació: 5mg

P: 2,5mg c/12h combinat amb metformina)

En IR greu- moderada es pot mantenir mateixa dosi



Galvus[®] , Jalra[®] , Xiliarx[®]

Amb MET Eucreas(R), Zomarist(R),

Icandra(R)

PA: **vildagliptina**

Presentació: 50mg

P: 50mg c/12h combinat amb metformina (max. = 50mg /12h)

P: 50mg/ dia (matí) combinat amb sulfonilurea (no augmenta efectivitat doblar la dosi)

En IR greu- moderada o malaltia renal terminal: 50mg/da



VIPIDIA[®] , VIPDOMET[®] (amb met), INCRESYNC[®] (amb pio)

PA: **alogliptina**

Presentació: 6,5 , 12,5, 25mg; 12,5/30 i 25/30 amb pio (màx amb pio 25/45mg)

P: 25mg/dia

En IR moderada 12,5 i greu 6,25 es pot mantenir durant diàlisi



i-DPP4



- **EESS:** infeccions respiratòries, nasofaringitis, dolors articulars, cefalees, reaccions de hipersensibilitat
- Tots han demostrat **seguretat cardiovascular**
- Segures en **edat avançada**
- SAXAGLIPTINA i ALOGLIPTINA augment risc Hospitalització IC, precaució en gent gran
- Saxagliptina, Vildagliptina i Alogliptina CI en IH greu
- Pancreatitis i Ca.pàncreas (poca eviència)

Fisiologia i-SGLT2

Filtra:
180 g
Gluc/dia

Filtración
de glucosa

iSGLT-2
↓↓ 30-50%
reabsorció glucosa

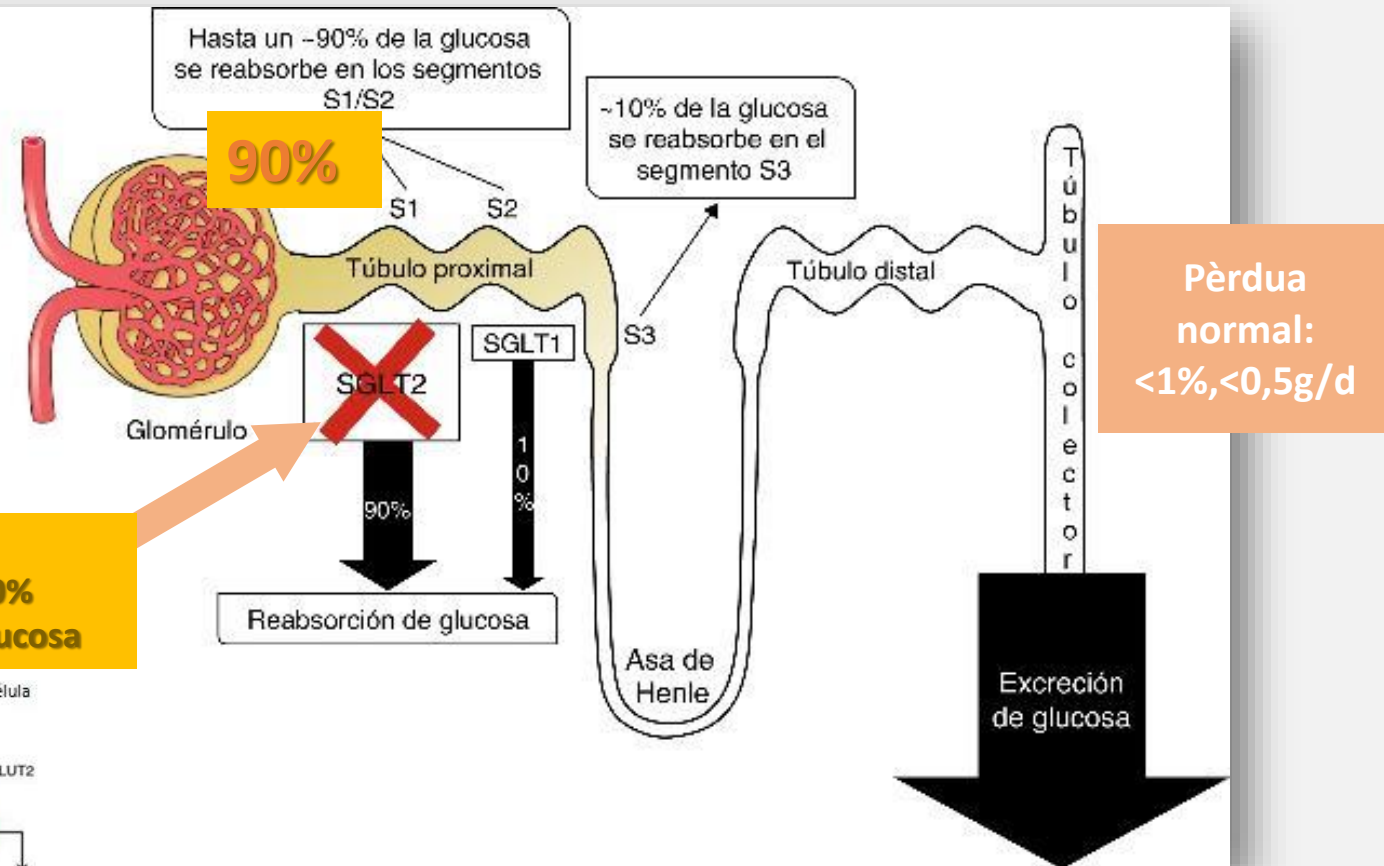
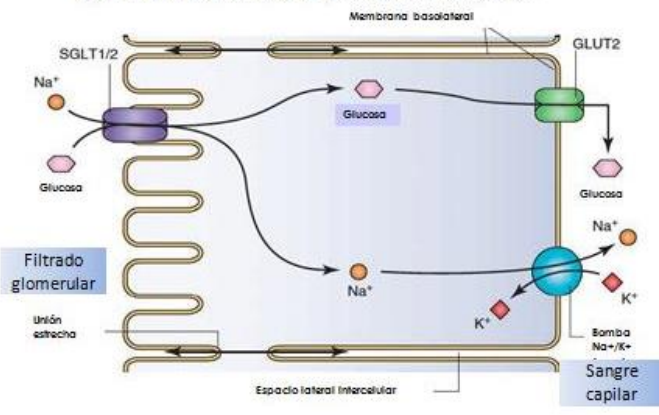


FIGURA 2. Reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular a través de la célula epitelial del túbulo contorneado proximal hasta los capilares.



Diüresis Osmòtica:
Natriuresi
Reducció de pes 2/3 greix
(subcutani i mesentèric)(↓pes)

Excreció urinària de Glucosa:
Pèrdua de calories: 70-120gr/dia
200-400 kcal/dia (↓pes)

Vademecum iSGLT2

**FORXIGA[®], XIGDUO[®] (amb met),
EDISTRIDE[®], EBYMECT[®] (amb met)**
PA: dapagliflozina
**Presentació: 10 mg, 5/850mg, 5/1000
mg**
P: 10mg/dia, 5 mg/12h (amb met)

INVOKANA, VOKANAMET[®] (amb met)
PA: canagliflozina
Presentació: 100 mg i 300 mg
**P: 100 mg o 300 mg/dia o 50 o 150 /12h
(amb met)**

JARDIANCE, SYNJARDY[®] (amb met)
PA: empagliflozina
Presentació: 10 mg i 25 mg
**P: 10 mg o 25 mg/dia o 5 o 12,5 /12h
(amb met)**



i-SGLT2

- Reducció HbA1c 0,5-1 %
- Pèrdua de uns 3 kg de pes
- ↓**Pressió** arterial (glucosúric, natriurètic i osmòtic).
- **E. Secundaris:** infeccions genitals (candidiasis) i urinàries, depleció de volum (especial població anciana, amb diürètics i hipotensió) i cetoacidosis
- Precaució: situació de risc de depleció de volum, cirurgia major , etc
- No indicats en **DM1**
- **EMPA-REG** empagliflozina(prevenició secundària), disminució de mortalitat CV, sobre tot per ingrés per IC. **DECLARE:**Dapaglifozina també millora la mortalitat per IC i mort CV. **CANVAS:** canaglifozina, Reducció de MACE i Hospitalitzacio IC. **Recomanades en diabetis amb MCV**
- CANVAS canagliflozina menor risc de ECV , però un major risc de amputacions en dits o metatars. Metanalitis posteriors no ho han demostrat.
- Evidencia en MRC

Tabla 1. Estudios de seguridad CV de los iSGLT-2.

	Estudio			
	EMPA-REG ¹	CANVAS ²	DECLARE ³	VERTIS ⁴
	Empaglifozina	Canaglifozina	Dapaglifozina	Ertuglifozina
3pt MACE	0,86 0,74-0,99	0,86 0,75-0,97	0,93 0,84-1,03	0,97 0,85-1,11
Muerte CV	0,62 0,49-0,77	0,87 0,72-1,06	0,98 0,82-1,17	0,92 0,77-1,11
IAM no fatal	0,87 0,70-1,09	0,85 0,69-1,05	0,89 0,77-1,01	1,00 0,86-1,27
Ictus no fatal	1,24 0,92-1,67	0,90 0,71-1,15	1,01 0,84-1,21	1,00 0,76-1,32
Hospitalización por IC	0,65 0,50-0,85	0,67 0,52-0,87	0,73 0,61-0,88	0,70 0,54-0,90
Muerte por cualquier causa	0,68 0,57-0,82	0,87 0,74-1,01	0,93 0,82-1,04	
Muerte CV u hospitalización por IC			0,83 objetivo primario 0,73-0,95	0,88 0,75-1,03
Objetivo renal	0,54 0,40-0,75	0,60 0,47-0,77	0,53 0,43-0,66	0,81 0,64-1,03

1. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128. 2. N Engl J Med 2017; 377:644-657. 3. N Engl J Med 2018; 10 october. 4. N Engl J Med 2020; 383(15):1425-1435. MACE: muerte CV, IAM no fatal o AVC no fatal.

Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

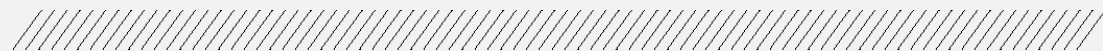
Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR moderada-greu (FGe < 45 ml/min/1,73 m ²)	IR moderada (FGe 45-60 ml/min/1,73 m ²)	Comentaris	
<u>CANAGLIFLOZINA</u> (100 mg, 300 mg)	DI: 100 mg/dia. Si el pacient tolera, es pot escalar a 300 mg	300 mg/dia	Administrar al matí abans d'esmorzar. Ingerir sencer	Contraindicada	No iniciar. Continuació D. màx. = 100 mg/dia. Possible pèrdua d'eficàcia	Risc d'augment de fractures. Precaució en pacients > 65 anys. Validació sanitària 300 mg i 150 mg en associació a metformina	Vigileu els símptomes de depleció de volum i cetoacidosis
<u>DAPAGLIFLOZINA</u> (10 mg)	10 mg/dia	10 mg/dia	Ingerir sencer amb àpats o sense a qualsevol hora	Contraindicada	Contraindicada	No es recomana iniciar en pacients > 75 anys	
<u>EMPAGLIFLOZINA</u> (10 mg, 25 mg)	DI: 10 mg. Si el pacient tolera, es pot escalar a 25 mg	25 mg/dia	Amb àpats o sense a qualsevol hora. Ingerir sencer	Contraindicada	No iniciar, continuació D. màx. = 10mg. Possible pèrdua d'eficàcia	Disminució d'esdeveniments CV en pacients amb malaltia CV establerta ²⁸ (sense efecte en l'IAM/ictus). No es recomana en pacients > 85 anys	

CV: cardiovascular; DI: dosi inicial; D. màx.: dosi Màxima; FGe: filtrat glomerular estimat; IAM: infart agut de miocardi; IR: Insuficiència renal.

Fàrmacs injectables

ADNI

Insulines



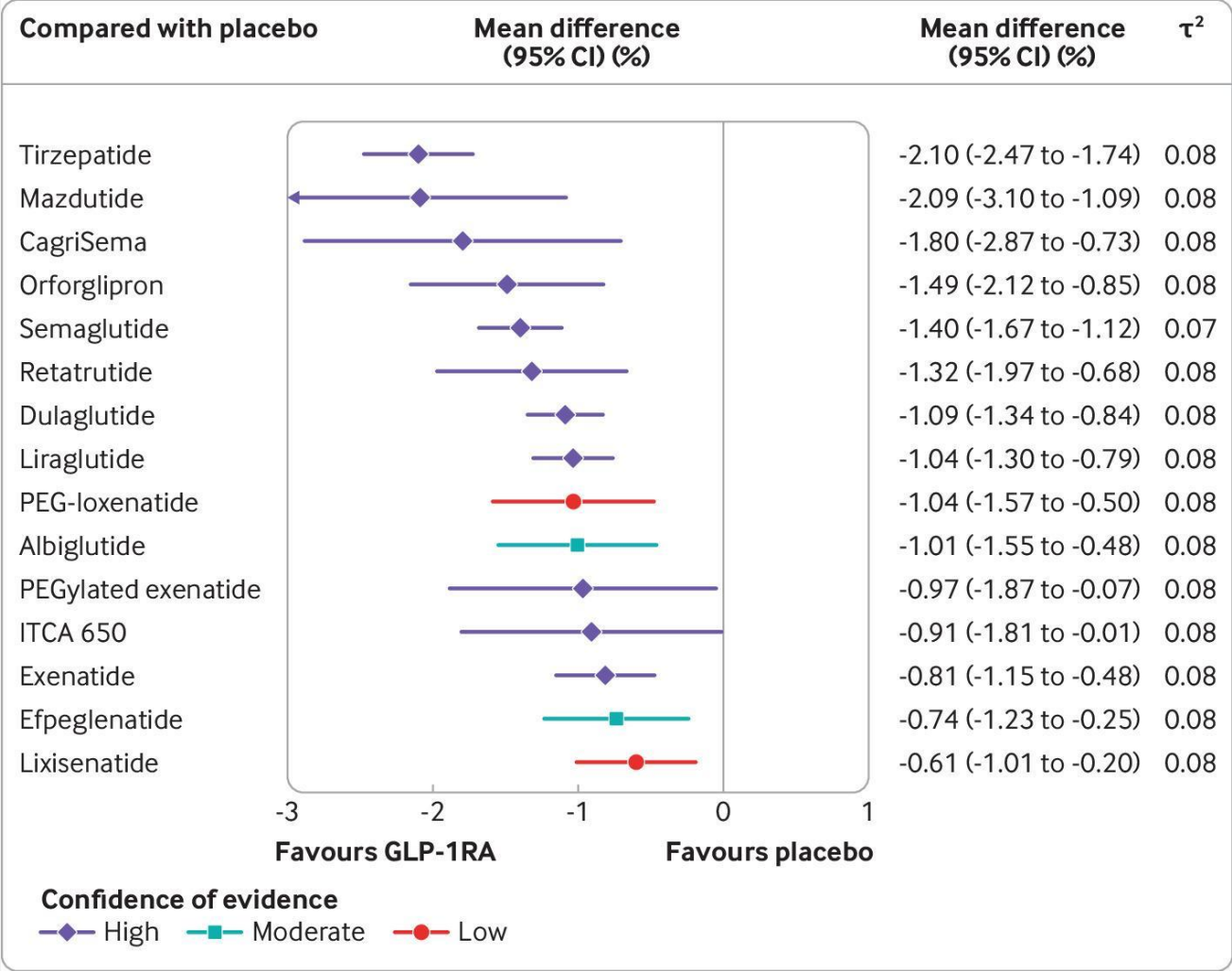
AR-GLP1

- **Anàlegs GLP-1:** no inactivats per DPP4
- Principis actius: exenatida, liraglutida, dulaglutida i semaglutida*.
- Injectables SC/oral*
- Reducció HbA1c 1-2 %
- Pèrdua de pes (3-5 kg).
- Efectes pancreàtics(↑ secreció insulina i ↓ glucagó)
- Extra-pancreàtics (↓ buidament gàstric, ↓ apetit per sacietat, ↓ glucosa hepàtica)

Beneficis

- ✓ No hipoglicèmies
- ✓ Pèrdua de pes
- ✓ ↓ Tensió arterial
- ✓ ↓ Colesterol total, ↓ Triglicèrids
- Benefici adicional al reduir events CV adversos majors (MACE) en pacients amb DM2 amb MCV o múltiples FRCV
- **LEADER** (liraglutida) disminució mortalitat CV, IAM no fatal i AVC no fatal; i millora de la funció renal en fases incipients IRC
- **REWIND** (dulaglutida) mostra reducció del 12% de MACE
- **SUSTAIN 6 , PIONEER 6** (semaglutida) reducció 24% MACE, beneficis en ictus i mortalitat CV

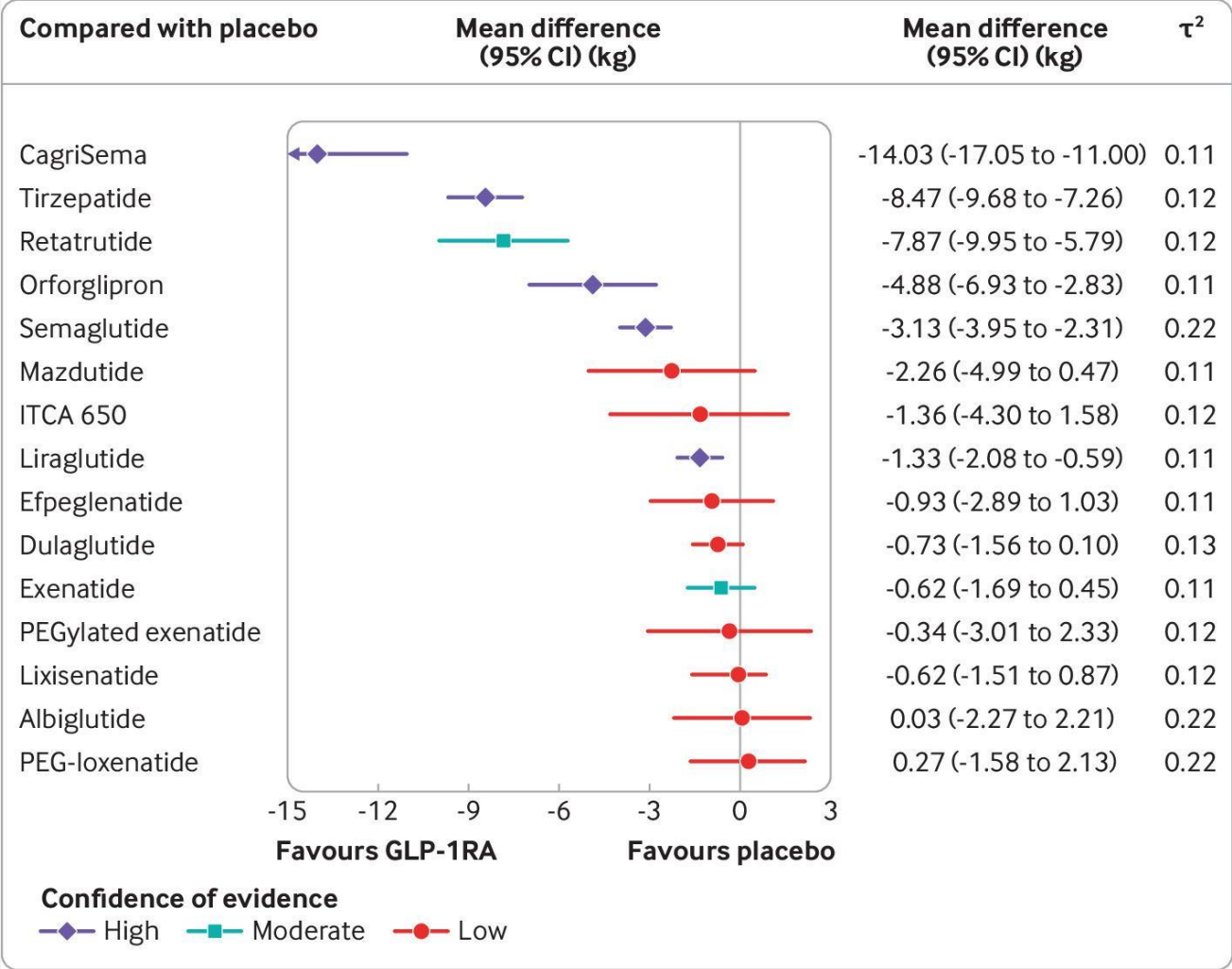
Forest plot of network effect sizes between GLP-1RAs and placebo for HbA1c measured in percentage.



©2024 by British Medical Journal Publishing Group

Haiqiang Yao et al. BMJ 2024;384:bmj-2023-076410

Forest plot of network effect sizes between GLP-1RAs and placebo for weight loss.





Adaptat de Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab [Internet]. 2019;30:72–130.

Tabla 1 – Ensayos clínicos de seguridad cardiovascular con arGLP1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Fármaco/estudio	Tamaño muestral/seguimiento	Tipo de paciente	Comparador	Episodios	HR (IC 95%)
Liraglutida/LEADER ⁵⁸	9.340/3,8 años	72,4% con enfermedad CV establecida ERC ≥ 3 , 24,7%	Placebo	MACE 3P Mortalidad total Muerte CV IM Ictus HIC	0,87 (0,78-0,97) 0,85 (0,74-0,97) 0,78 (0,66-0,93) 0,86 (0,73-1,00) 0,86 (0,71-1,06) 0,87 (0,73-1,05)
Semaglutida SC/SUSTAIN 6 ⁵⁹	3.297/2,1 años	72,2% con enfermedad CV establecida ERC ≥ 3 , 24,1%	Placebo	MACE 3P Mortalidad total Muerte CV IM no fatal Ictus no fatal HIC	0,74 (0,58-0,95) 1,05 (0,74-1,50) 0,98 (0,65-1,48) 0,74 (0,51-1,08) 0,61 (0,38-0,99) 1,11 (0,77-1,61)
Lixisenatida/ELIXA ⁵⁷	6.068/2,1 años	Síndrome coronario agudo reciente ERC ≥ 3 , 23,2%	Placebo	MACE 4P Mortalidad total Muerte CV IM Ictus HIC	1,02 (0,89-1,17) 0,94 (0,78-1,13) 0,98 (0,78-1,22) 1,03 (0,87-1,22) 1,12 (0,79-1,58) 0,96 (0,75-1,23)
Exenatida SR/EXSCEL ⁶⁰	14.752/3,2 años	73,1% con enfermedad CV ERC ≥ 3 , 21,7%	Placebo	MACE 3P Mortalidad total Muerte CV IM Ictus HIC	0,91 (0,83-1,00) 0,86 (0,77-0,97) 0,88 (0,76-1,02) 0,97 (0,85-1,10) 0,85 (0,70-1,03) 0,94 (0,78-1,13)
Albiglutida/HARMONY outcomes ⁶¹	9463/1,6 años	Enfermedad CV establecida (100%) ERC ≥ 3 23,5%	Placebo	MACE 3P Mortalidad total Muerte CV IM Ictus HIC y muerte CV	0,78 (0,68-0,90) 0,95 (0,79-1,16) 0,93 (0,73-1,19) 0,75 (0,61-0,90) 0,86 (0,66-1,14) 0,85 (0,70-1,04)
Semaglutida oral/PIONEER 6 ⁶²	3183/15,9 meses	Enfermedad CV 84,7% ERC ≥ 3 , 26,9%	Placebo	MACE 3P Mortalidad total Muerte CV IM no fatal Ictus no fatal HIC	0,79 (0,57-1,11) 0,51 (0,31-0,84) 0,49 (0,27-0,92) 1,18 (0,73-1,90) 0,74 (0,35-1,57) 0,86 (0,48-1,55)
Dulaglutida/REWIND ⁶³	9.901/5,4 años	31,5% con enfermedad CV establecida ERC ≥ 3 , 22,2%	Placebo	MACE 3P Mortalidad total Muerte CV IM Ictus HIC	0,88 (0,79-0,99) 0,90 (0,80-1,01) 0,91 (0,78-1,06) 0,96 (0,79-1,15) 0,76 (0,62-0,94) 0,93 (0,77-1,12)

CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica estadio ≥ 3 (FGe < 60 ml/min/1,73 m²); HIC: hospitalización por insuficiencia CARDIACA; IM: infarto de miocardio; MACE 3P: episodio compuesto cardiovascular de 3 puntos; MACE 4P: episodio compuesto cardiovascular de 4 puntos, incluyendo además hospitalización por angina inestable.

Cases.A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. Nefrología [Internet]. 2023;43(4):399–412.

Vademecum ar-GLP-1

D'acció curta / prandial

Exenatida: 60 min abans ES-SO (6h min)

BYETTA

Presentació: 5 mcg, 10mcg

P: 5mcg /12h s.c (màx.=10mcg/12h)



+ Efecte glucèmia postprandial, buidament gàstric, nàusees

Oral

RYBELSUS

Presentació: 3mg, 7mg, 14 mg dia

P: dosi inicial 3, augmentar cada mes segons tolerància i control

En dejú (30'), poca aigua



aGLP-1: comercialitzats i finançats per DM2 a Catalunya
Indicació IMC > 30

D'acció llarga

+Efecte glucèmia basal, pes
- efecte budament gàstric, nàusees

Liraglutide

VICTOZA

Presentació: 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg

P: dosi inicial 0,6 mg/24h,
dosi manteniment 1,2mg/24h -
1,8mg/24h.

(D màx.=1,8 mg/24h)



Dulaglutida

TRULICITY

Presentació: 0,75 mg, i 1,50 mg

P: monoteràpia 0,75mg /7 dies
combinació 1,75/7 dies

En >75 anys considerar 0,75mg



Semaglutida

OZEMPIC

Presentació: 0,25mg, 0,5mg,
1 mg setmana

P: dosi inicial 0,25 mg/s
augmentar cada mes.



A qualsevol hora independent de ingesta mateix dia setmana

AR-GLP1

- **Efectes GI** : náusees, vòmits i diarrees que milloren amb el temps i dosis ajustades.
- Reaccions lloc injecció (nòduls)
- Altres: Nasofaringitis, cistitis, infeccions respiratòries
- Risc de Pancreatitis aguda (informar dels símptomes)
- Contraindicats en malalties digestives
- Seguretat en edat avançada , evitar en situacions de desnutrició (sarcopènia)
- Ajustar en IR
- **Elevat cost** : SNS finança per tractament de DM2 amb IMC>30
- Mantenir si reducció 1%HbA1c i pèrdua de >3%pes en 6m.

ESTADIOS DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA		FILTRADO GLOMERULAR (FG) (ml/min/1,73 m ²)					GRAVE	TERMINAL
		LEVE		MODERADA				
		1 FG ≥ 90	2 FG ≥ 60-89	3a FG ≥ 45-59	3b FG ≥ 30-44	4 FG ≥ 15-29		
AGONISTAS GLP-1 (ArGLP-1)	SEMAGLUTIDA (OZEMPIC®) 0,25, 0,5 y 1 mg/día	0,25-1 mg/semana						NO RECOMENDADA
	SEMAGLUTIDA SC (RYBELSUS®) 3, 7 y 14 mg	La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave y en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis				Experiencia limitada		NO RECOMENDADA
	EXENATIDE (BYETTA®)	5 µg o 10 µg/12 horas			Experiencia limitada		NO RECOMENDADA	
	EXENATIDE SEMANAL (BYDUREON®)	2 mg/semana			No recomendada si FG <50		NO RECOMENDADA	
	LIRAGLUTIDA (VICTOZA®)	0,6- 1,8 mg/día						NO RECOMENDADA
	LIXISENATIDA (LYXUMIA®)	10 µg/día					NO RECOMENDADA	
	DULAGLUTIDA (TRULICITY®)	0.75-1,5 mg/semana						NO RECOMENDADA

Documentos www.1aria.com

Tractaments injectables no finançats per el SNS amb indicació per diabetis

TIRZEPATIDA (TZP):

Agonista dual dels receptors del pèptid-1 similar al glucagó (arGLP-1) i del polipèptid insulinoatròpic dependent de glucosa (GIP).

- Autoritzat per al tractament d'**adults amb DM2 no prou controlats amb dieta i exercici**.
- Pot utilitzar-se en **monoteràpia** (si la metformina no és apropiada per intolerància o contraindicació) o en **associació amb altres antidiabètics**.
- Administració **setmanal per via subcutània**. S'administra a l'abdomen, la cuixa o la part superior del braç, sempre el mateix dia.
- **Nom:** Mounjaro®
- **Actualment no està finançat** a Espanya per a cap de les seves indicacions. Requereix recepta mèdica per a la seva dispensació.

Accions del agonisme de rGIP y de rGLP-1

Agonisme del receptor de GLP-1

Sistema nerviós central

- ↓ Ingesta de aliments
- ↑ Nàusees
- ↓ Pes corporal

Pàncreas

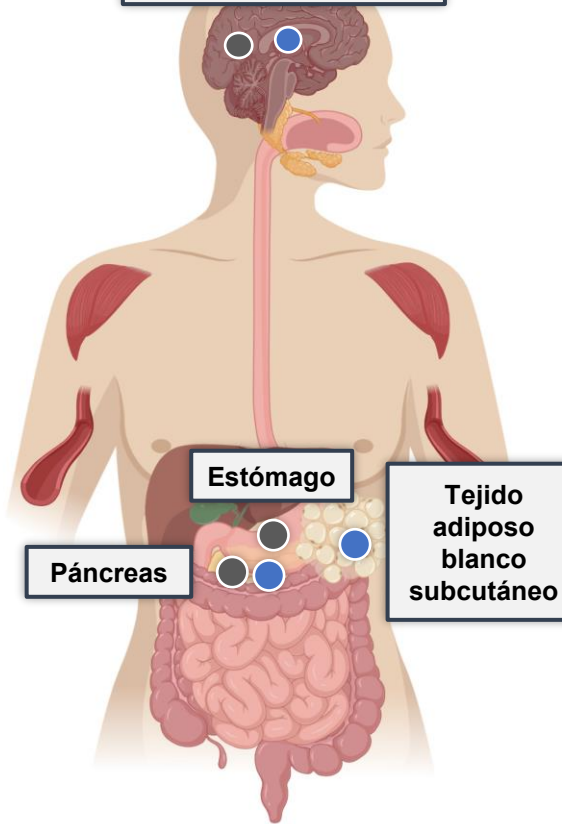
- ↑ Insulina
- ↓ Glucagó

Estómac

- ↓ Buidament gàstric

- Agonismo del receptor de GLP-1
- Agonismo del receptor de GIP

Sistema nervioso central



Agonisme del receptor de GIP

Sistema nerviós central

- ↓ Ingesta de aliments
- ↓ Nàusees
- ↓ Pes corporal

Pàncreas

- ↑ Insulina
- ↑ Glucagó

Teixit adipós blanc subcutani

- ↑ Sensibilitat a la insulina



Image shown is for illustrative purposes only

Dosi i Administració

- Tractament **escalonat**.
- Inici **2,5 mg/setmana**.
- Increment de **2,5 mg/setmana cada quatre setmanes** fins a un màxim de 15 mg/setmana.
- Les dosis de manteniment recomanades són **5 mg, 10 mg i 15 mg**.
- Disponible en plomes precarregades: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg.

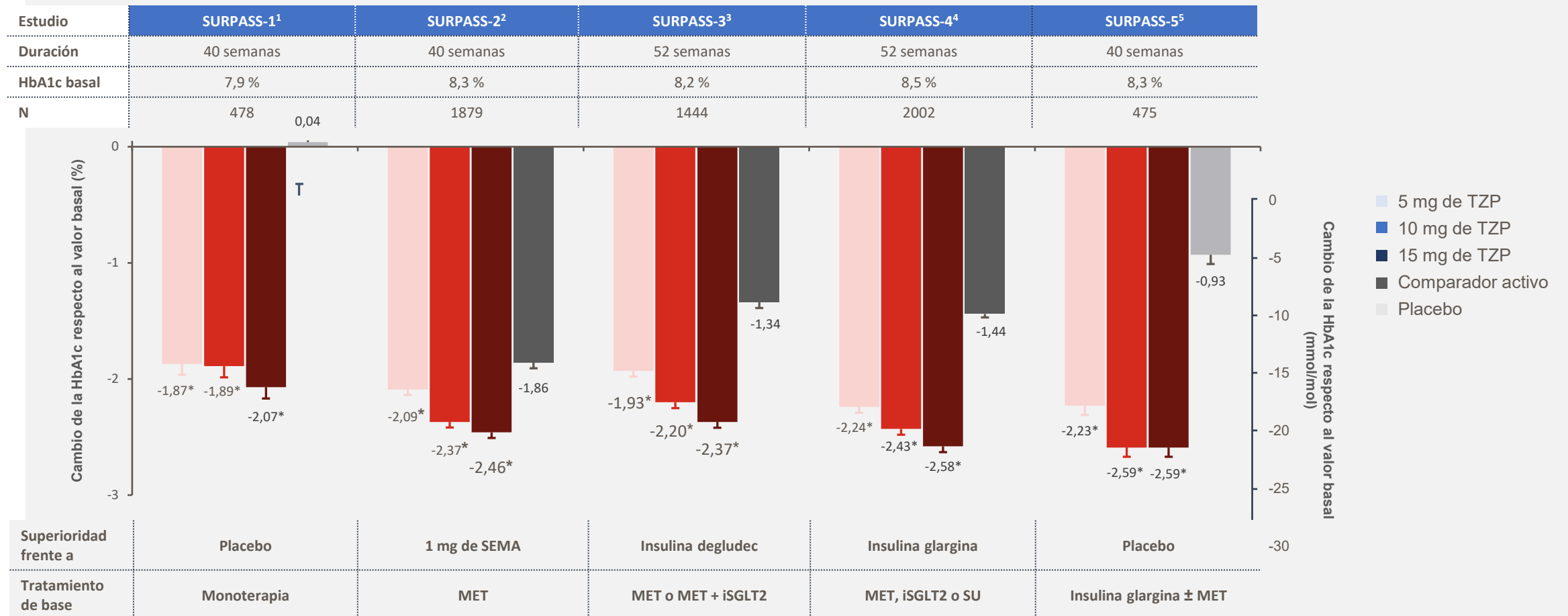
Eficàcia Clínica (SURPASS)

- La variable principal va ser el canvi en HbA1c, i entre les secundàries, el pes corporal, el perfil lipídic i la qualitat de vida.
- **Reducció significativa de la HbA1c i el pes corporal.**
 - **Reducció de HbA1c sense un marcat efecte dosis-dependent.** -1,69% a -2,41%.
 - Les pèrdues de pes van oscil·lar entre -5,4 kg i -11,3 kg.

Perfil de Seguretat

- **Efectes adversos gastrointestinals** (nàusees, vòmits, diarrea, dispèpsia, restrenyiment, pèrdua de l'apetit), dosis-dependent.
- Pot **alterar l'absorció de medicaments orals** en retardar el buidament gàstric.
- Risc d'**hipoglucèmia Baix**
- S'ha comunicat **pancreatitis i colelitiasi lleus**
- **No es recomana en l'embaràs.**
- **Dades limitades** sobre la seva eficàcia i seguretat en pacients amb IMC $<23 \text{ kg/m}^2$, ≥ 85 anys, o insuficiència renal o hepàtica.

Efecte Hb A1c



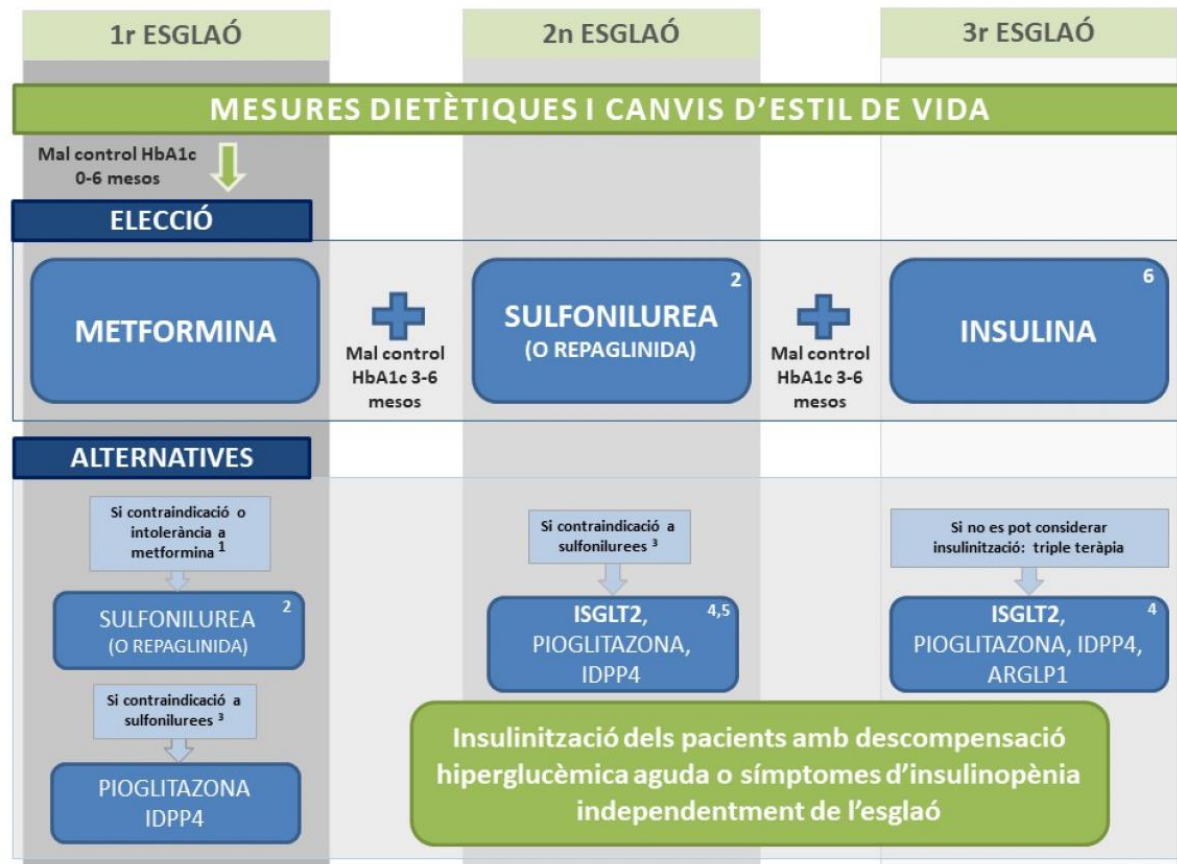
* $p < 0,001$ frente a placebo o comparador activo.

Los datos son los MMC (EE). Población ITTm (grupo de análisis de eficacia). Análisis del MMMR. Las etiquetas de datos son el % de HbA1c. El número de participantes (N) mencionado es el de los participantes aleatorizados.

EE = error estándar; HbA1c = hemoglobina glucosilada; iSGLT2 = inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa 2; ITTm = intención de tratar modificada; MET = metformina; MMC = media de los mínimos cuadrados; MMMR = modelo mixto de medidas repetidas; SEMA = semaglutida; SU = sulfonilurea; TZP = tirzepatida.

1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. 2. Frias JP, et al. *N Eng J Med*. 2021;385(6):503-515. 3. Ludvik B, et al. *Lancet*. 2021;398(10300):583-598. 4. Del Prato S, et al. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-1824. 5. Dahl D, et al. *JAMA*. 2022;327(6):534-545.

Algorisme actualitzat de les Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la DM2



ARGLP1: agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; IDPP4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; ISGLT2: inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2.

Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut.

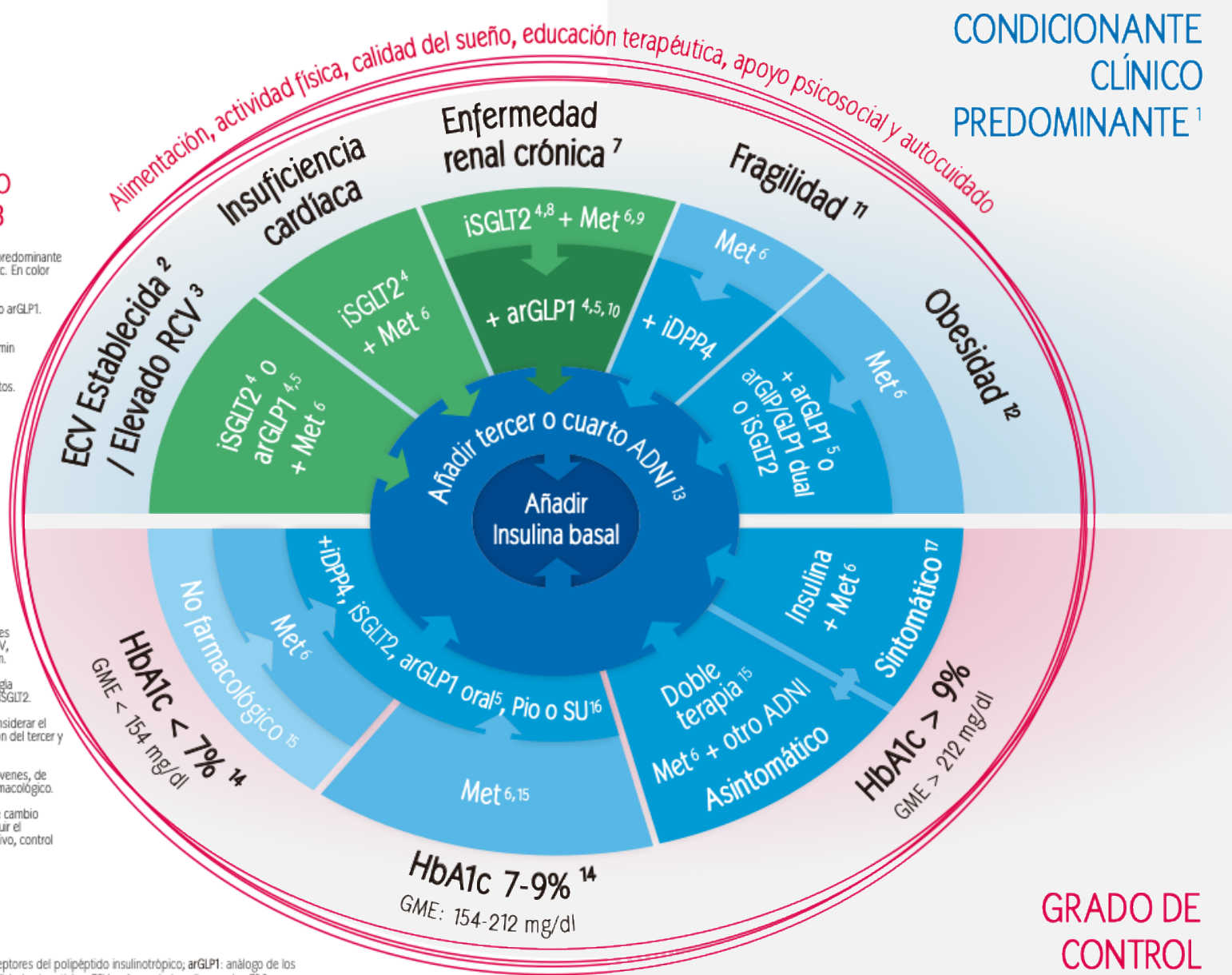
1. Metformina està contraindicada en pacients amb: $\text{TFGe} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, cetoacidosi diabètica, situacions agudes amb risc d'alterar la funció renal (deshidratació, infecció greu), malaltia aguda o crònica que pugui provocar hipòxia tissular (insuficiència cardíaca o respiratòria descompensada, infart de miocardi recent, xoc), insuficiència hepàtica greu, intoxicació alcohòlica aguda i alcoholisme.
2. Escollir entre les sulfonilurees prioritzades i evitar glibenclàmida pel major risc d'hipoglucèmia. En el cas de pacients amb àpats irregulars i/o hiperglucèmies postprandials, es recomana escollir repaglinida com a alternativa a les sulfonilurees. També es considera repaglinida com una possible opció en pacients amb $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
3. Les sulfonilurees estan contraindicades en pacients amb: $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, insuficiència hepàtica greu, alt risc d'hipoglucèmies (antecedents d'hipoglucèmies greus, deteriorament cognitiu rellevant i/o depressió major, pacients d'edat avançada pluripatològics amb discapacitats i/o $\text{IMC} \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$) i treballadors on el mínim risc d'hipoglucèmies no sigui acceptable (conductors de grans vehicles o maquinària pesada).
4. Els ISGLT2 són l'alternativa prioritzada. Quan no es considerin adequats pel perfil del pacient, escollir el tractament en funció de les comorbiditats del pacient.
5. Els ARGLP1 poden ser útils en determinades situacions clíniques o en pacients amb contraindicació a la resta de tractaments.
6. Vegeu l'algorisme d'insulinització de la DM2 de les Pautes.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2023

- 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.
- Si antecedentes de ictus, preferiblemente pioglitazona o arGLP1.
- Se considera elevado RCV si ≥ 3 RCV: Obesidad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, FG < 60 ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz.
- iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos.
- Actualmente en España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC ≥ 30 kg/m² al inicio del tratamiento.
- Titular la dosis de Metformina para mejorar la tolerancia digestiva.
- Si FG < 15 ml/min preferible iDPP4, repaglinida o pioglitazona.
- Cana, Dapa o Empagliflozina si FG ≥ 20 ml/min.
- Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
- Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG ≥ 15 ml/min.
- 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.
- Si IMC > 35 kg/m² de elección arGLP1 y considerar cirugía bariátrica. Si esteatosis hepática pioglitazona, arGLP1 y/o iSGLT2.
- 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.
- Considerar un objetivo de HbA1c < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico.
- 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.
- Gliclazida o glibenclamide son las de elección.
- Clínica cardinal: poliuria, 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; RCV: factores de riesgo cardiovascular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; RCV: riesgo cardiovascular.



Objetivo personalizado. Reevaluar cada 3 a 6 meses ¹⁵

Fàrmacs Injectables

Insulines

