

## 2. MOTAKO DIABETESA: HIPERGLUZEMIAREN TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOAREN EGUNERAKETA

### AURKIBIDEA

- ▶ SARRERA
- ▶ FARMAKO ANTIDIABETIKOEN MORBIMORTALITATE KARDIOBASKULARRAREN ETA GILTZURRUNEKO MORBIMORTALITATEAREN GAINEKO ONDORIOAK
- ▶ ANTIDIABETIKO TALDEEN EZAUGARRIAK
- ▶ HEMOGLOBINA GLIKOSILATUAREN XEDEBALOREAK (HbA1c)
- ▶ TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOAREN PROPOSAMENA 2. MOTAKO DIABETESEAN:
  - A) Hasierako tratamendua
  - B) Tratamendu konbinatua
  - C) Tratamendua areagotzea: Intsulina, arGLP-1 edo aho bidezko terapia hirukoitza?
  - D) Aurreko tratamenduak doitzea, iSGLT-2, arGLP-1 edo intsulina basala elkartzean
- ▶ TRATAMENDUA DESAREAGOTZEA
- ▶ IDEIA NAGUSIAK

Azken urteotan, diabetesaren aurkako farmako berriak merkaturatzeak eta konplikazio kardiobaskularrak (bihotz-gutxiegitasuna barne) eta giltzurruneko konplikazioak prebenitzeko ebidentzia berriak argitaratzeak aldaketa handiak eragin dituzte 2. motako diabetes mellitusa (DM2) (1, 2) tratatzeko gomendioetan.

Konplexuagoa bihurtu da hipergluzemia maneiatzea diabetes-kasuetan eta beharrezkoa da ikuspegi indibidualizatu bat, komorbiditatean eta beste baldintzatzaile kliniko batzuetan oinarritua, erabakietan pazienteen parte-hartze aktiboagoa sustatuz (1, 2), betiere faktore klasikoak alde batera utzi gabe, hala nola gaixotasunaren bilakaera-urteak, fisiopatologia edo farmakoen ekintza-mekanismoa.

iSGLT-2 edo «gliflozinak» (3) direlako ebidentzia berriei eta *Glucagon-Like-Peptide-1* (arGLP-1) (4) hartzaileen agonistek buruzko bi INFAC buletin berriki argitaratu ondoren, INFAC buletin honen helburua da eskuragarri dauden diabetesaren aurkako farmako taldeen tokia birkokatzea terapeutikan eta DM2ren tratamendu-proposamen bat egitea, kontuan hartuta azken aurkikuntzak eta indarrean dauden gida eta kontsentsuak. Era berean, antidiabetiko ez-intsulinkoei (ADEI) buruzko informazio praktikorik garrantzitsuena laburbiltzen eta eguneratzen du, haien erabilera kliniko errazte aldera. 2013ko INFAC 9. zenbakia eta 2014ko INFAC 6. zenbakia buletinaren edukia eguneratzen du.

## FARMAKO ANTIDIABETIKOEN MORBIMORTALITATE KARDIOBASKULARRAREN ETA GILTZURRUNEKO MORBIMORTALITATEAREN GAINEKO ONDORIOAK

Argitaratutako ausazko saiakuntza klinikoetako (ASK) aurkikuntzarik garrantzitsuenak laburbiltzen dira atal honetan, zeinak, beste faktore batzuekin batera (ondorio kaltegarriak, tratamenduaren konplexutasuna, pazientearen lehen-tasunak, kostua eta abar), farmako antidiabetikoen terapeutikan duten tokia baldintzatzen baitute.

Atal hau interpretatzeko argibideak:

- MACE gertaerak: gertaera kardiobaskular handien aldagai konbinatua (heriotza kardiobaskularra, miokardio-infartu akutu ez-hilgarria, bai eta iktus ez-hilgarria ere), erabiltzen dena azkenaldiko saiakuntza klinikoetan segurtasun kardiobaskularra (ASK-KB) ebaluatzeke, plazeboaren aldean.
- Ondorio kaltegarri espezifikoak: atal honetan ASK-KBtan behatutako aurkikuntzarik garrantzitsuenak soilik aipatzen dira; aurkikuntza horiek printzipio aktibo jakin batzuei eragiten diete eta, giltzurrunetako gertaerak edo MACE gertaerak gutxitzean eskura dagoen ebidentziarekin batera, haien hautaketan eragin dezakete taldearen barnean. Farmako talde bakoitzaren ondorio kaltegarriak modu globalean deskribatzen dira 1. taulan.
- Kolore-kodea: ondorio **onuragarriak**, **neutroak**, **kaltegarriak**.

### iSGLT-2 edo «gliflozinak» (3)

- **MACE gertaerak:** **enpagliflozinak** eta **kanagliflozinak** erakutsi dute onuragarriak direla gaixotasun kardiobaskular ateriosklerotikoa duten pazienteen MACE gertaeretan, baina ez dute inolako onurarik gaixotasun hori ez duten pazienteen kasuan. **Dapagliflozina** eta **ertugliflozina** neutroak dira (ez dituzte MACE gertaerak areagotzen ez eta gutxitzen ere).
- **Bihotz-gutxiegitasuna (BG):** **gliflozinek** gutxitu egiten dituzte BGk eragindako ospitaleratzeak DM2 eta arrisku kardiobaskular handia duten pazienteen kasuan, BGren aurrekariak gorabehera. BG eta eiekzio-frakzio murriztua duten pazienteei dagokienez, gliflozinek (**enpagliflozina** eta **dapagliflozina**) BGk eragindako ospitaleratzeak gutxitzen dituzte, bai DM2 duten pazienteen bai DM2 ez dutenen kasuan (beste gliflozina batzuk: azterlan espezifikorik gabe BGn).
- **Giltzurruneko ondorioak:** **gliflozinek** giltzurrun-narriadura gutxitzen dute DM2 eta arrisku kardiobaskular handia duten pazienteengan. Giltzurruneko gaixotasun kronikoa (GGK) eta makroalbuminuria duten pazienteen kasuan gliflozinek (**kanagliflozina**, **dapagliflozina**) atzeratu egiten dute giltzurruneko gaixotasun terminalera igarotzea; **dapagliflozinak** efektu hau erakutsi du baita DM2 ez daukaten gaixoetan ere. Beste gliflozina batzuk: azterlan espezifikorik gabe GGKn.
- **Ondorio kaltegarri espezifikoak:** **kanagliflozina** beheko gorputz-adarren anputazioak izateko arrisku handiagoarekin lotu zen CANVAS azterlanean (5), CREDENCE (6) azterlanean baieztatu ez zena, baina ezin da baztertu **gliflozinen** klase-efektu bat (3). Kanagliflozina hausturak gertatzeko arrisku handiagoarekin lotu da, halaber (3).

Sotagliflozinak –oraindik ez da merkaturatu Espainian– gertaeren gutxitze nabarmena erakutsi du DM2 eta GGK duten –albuminuriarekin edo gabe– pazienteen kasuetan, (honela osatua dago aldagaia: heriotza KB, ospitaleratzeak eta larrialdietara bisitak bihotz-gutxiegitasunagatik); ondorio kaltegarri gehiago izatearekin ere lotu zen, plazeboaren aldean. Bigarren mailako aldagaien artean, ez zen gutxitu guttizko hilkortasuna, ez eta jatorri kardiobaskularrekoa ere (7). DM2 duten eta bihotz-gutxiegitasunaren deskompentsazioa dela-eta ospitaleratu berri diren pazienteen kasuan, sotagliflozinak gutxitu egin zituen hilkortasun kardiobaskularra eta ospitaleratzea edo larrialdietara bisita bihotz-gutxiegitasunaren ondorioz (8).

### arGLP-1 (4)

- **MACE gertaerak:** **liraglutidak**, **dulaglutidak** eta, ziur asko, **larruazalpeko (LP) semaglutidak** (ebidentzia ez da erabakigarria azken horren kasuan) ondorio onuragarriak erakutsi dituzte MACE gertaeretan DM2 eta gaixotasun

kardiobaskular ezarria duten pazienteengan –GGK duten pazienteak barne–; eta, halaber, ondorio onuragarriak erakutsi ditu dulaglutidak arrisku kardiobaskular oso handia duten pazienteengan ere. **Lixisenatida, exenatida –astean behin hartzekoa– eta aho bidezko semaglutida** neutroak dira MACE gertaeretan. Tarterik handienekoa da ASK-KBetan erabilitako arGLP-1 dosia.

- **Giltzurrunetako ondorioak:** nahiz eta ez den argitaratu GGK duen biztanleriarengan arGLP-1ekin egindako saiakuntza espezifikorik, ASK-KBetan (GGK duten pazienteak barne hartu zituztenak), **liraglutidak, dulaglutidak** eta **larruzalpetik emandako semaglutidak** gutxitu egin zuten makroalbuminuriaren garapena (bigarren mailako aldagaia).
- **Ondorio kaltegarri espezifikoak:** **semaglutida LP** erretinopatia izateko arrisku handiagoarekin lotu da, batez ere intsulinarekin tratatuak izan eta aurretik erretinopatia izan duten pazienteen kasuetan. Ezin da baztertu erretinopatia izateko arriskua aho bidezko semaglutidarekin.

### MACE gertaeren prebentzioa: Gliflozina vs arGLP-1 (9)

Ez dago ausazko saiakuntza klinikorik, gliflozinak eta arGLP-1ak konparatzen dituen gertaera kardiobaskularrak eta giltzurrunetako gutxitzean, edo MACE aldagaiaren osagaietan. Berriki sarean egindako metanalisi batek farmako horiek duten onura ebaluatu du plazeboarekin alderatuta arrisku basalaren arabera; horrez gain, gliflozinen eta arGLP-1en arteko zeharkako konparazioetan oinarritutako emaitzak eman ditu.

Zeharkako konparazioetan, gliflozinek arGLP-1ek baino emaitza hobeak eta sendoagoak izan zituzten gutzizko hilkortasunean eta bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratzean; arGLP-1ek, berriz, emaitza hobeak izan zituzten iktusaren prebentzian (gliflozinak «neutroak» dira iktuserako). Gainerako aldagaietan (hilkortasun kardiobaskularra, infartu ez-hilgarria, giltzurrun-gertaerak), zeharkako konparazioek ez zuten alderik erakutsi bi farmako taldeen artean.

Gliflozinen eta arGLP-1en konparazioan plazeboarekin alderatuta, gutzizko onura nabarmen aldatzen da pazienteen arrisku basalaren arabera (adibidez, gliflozinen bidez, saihestutako 5 eta 48 heriotzen arteko gorabehera du gutzizko hilkortasuna gutxitzeak, tratatutako 1.000 pazienteko). Arrisku basala (eta, horrenbestez, onura), handienetik txikienera ordenatuta: gaixotasun KB eta giltzurrunetako duten pazienteak > giltzurrunetako gaixotasuna duten pazienteak > gaixotasun KB duten pazienteak > lehen mailako prebentzioa, 3 arrisku-faktore edo gehiagorekin > lehen mailako prebentzioa, 3 arrisku-faktore baino gutxiagorekin.

### Pioglitazona:

- **Gertaera kardiobaskularrak.** Gaixotasun kardiobaskularra duten pazienteengan, **pioglitazonak** gutxitu egin zituen aldagai konbinatuaren –gutzizko hilkortasuna, infartu ez-hilgarria eta iktus ez-hilgarria– gertaerak.
- **Bihotz-gutxiegitasuna.** **Pioglitazonak** handitu egin zuen bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratzeko arriskua (10).

### iDPP-4 («gliptinak»)

- **MACE gertaerak:** ASK-KBetan, **iDPP-4**-ek erakutsi dute neutroak direla MACE gertaera kardiobaskularrei dagokienek (11). Bildagliptinak ez du saiakuntza kliniko espezifikorik.
- **Bihotz-gutxiegitasuna:** **saxagliptina** lotu da bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratzeko arrisku handiagoarekin (12), aldez aurretik BG duten pazienteen kasuan (11). Alogliptina, *a posteriori* egindako analisi batean, lotu zen bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratze-maiztasuna apur bat handitzearekin, estatistikoki esanguratsua izan gabe (11). FDAk 2016an ohartarazi zuen BG izateko arriskua handitu zitekeela alogliptinarekin (13).

**Metformina:** metforminaren onura kardiobaskularrei buruzko ebidentzia ASK UKPDS azterlanetik (14) eta hari 10 urtera egindako jarraipenetik dator (15). Bestalde, gliflozinen, arGLP-1aren eta gliptinen ASK-KBetan sartutako paziente gehientsuenek metformina jasotzen zuten lehen farmako gisa (3, 4), eta farmako horiek metforminaren terapia gehigarri gisa erabiltzeko gomendioa babesten du.

**Sulfonilureak:** sulfonilureek (SU) konplikazio mikro eta makrobaskularretan duten eragina ez da behar bezala aztertu xede horrekin diseinatutako saiakuntza klinikoetan (16). Hala ere, nabarmentzekoak dira horietako batzuen bi ASK garrantzitsu, segurtasun kardiobaskularri buruzko datuak ematen baitituzte:

- Ohiko terapiari gehitutako **gliklazida** bidezko tratamendu intentsiboak (HbA1c < % 6,5 helburuetarako, helburu estandararekin alderatuta) gutxitu egin zuen konplikazio mikrobaskularren arriskua, batez ere nefropatia izatekoa (ADVANCE saiakuntza)(17).
- Segurtasun kardiobaskularreko saiakuntzetan, ez zen alderik ikusi MACE gertaeretan **glimepiridaren** eta lina-gliptinaren artean arrisku kardiobaskular handiko pazienteengan (CAROLINA saiakuntza) (18), azken hori neutroa izanik maila kardiobaskularrean (19).
- **Glibenklamida**, beste SU batzuekin alderatuta, hilkortasun eta hipogluzemia larriagoarekin lotu zen; hori dela eta, ez da erabiltzea gomendatzen (11).

**Errepaglinida:** ez dira behar bezala ebaluatu ASK-KBn (11).

### Intsulina basala:

- **Gertaera kardiobaskularrak.** Intsulina basalaren segurtasun kardiobaskularra bi ASKetan erakutsi zen. Batean, alderatu egin zituzten glargina intsulina eta ohiko tratamendua (ORIGIN) (20) eta, bestean, **glargina** eta **degludec** intsulina (DEVOTE) (21), eta MACE gertaeretan neutroak direla ikusi zen.

# ANTIDIABETIKO TALDEEN EZAUGARRIAK

Antidiabetikoen talde bakoitzaren ezaugarri nagusiak erakusten ditu 1. taulak. Printzipio aktiboen arabera informazio gehigarria erakusten du 2. taulak.

1. taula. Antidiabetikoen taldeen ezaugarri nagusiak (11, 22-28)

	Metformina	αSGLT-2 (glifozinak)	αGLP-1	iDPP-4 (gliptinak)	Sulfonilureak	Erreparaglinida	Praglitazona	Intsulina
Mekanismoa	↓ gibelako glukosa produkzioa	↑ giltzurrunetako glukosa irazketa	inkretinak: ↑ intsulina jariatzea eta ↓ glukagoia jariatzea: glukosamendekoa	inkretinak: ↑ intsulina jariatzea eta ↓ glukagoia jariatzea: glukosamendekoa	↑ intsulina jariatzea	↑ intsulina jariatzea	↑ intsulinarekiko sentzibilitatea	↑ glukosaren erabilera
Efikaia hipogluzemiatzailea	Handia ↓ % 1-2	Ertaina ↓ % 0,6-0,9	Handia ↓ % 1-1,5	Ertaina ↓ % 0,5-0,8	Handia ↓ % 1,5	Ertaina ↓ % 0,7-1,1	Handia ↓ % 1	Oso handia ↓ % 1,5-3,5
Hipogluzemiak	Ez	Ez	Ez	Ez	Bai	Bai	Ez	Bai
Pisua	Neutroa/↓	↓	↓↓	Neutroa	↑	↑	↑	↑↑
Gertaera KB-k	Onura potentziala	Onura: ENPA, KANA	Onura: LIRA, DULA, SEMA LP	Neutroa	Neutroa	Ezezaguna	Onura potentziala	Neutroa
Bihotz-gutxiegitasuna (EFm-BG)	Neutroa	Onura: ENPA, KANA, DAPA	Neutroa	Neutroa ALO (arriskua ↑ dezake)	Neutroa	Ezezaguna	Ez erabili	Neutroa Tratamendu intentsiboak: arriskua ↑ dezake
GGK progresioa	Neutroa	Onura: KANA, ENPA, DAPA	Onura: LIRA, DULA	Neutroa	Neutroa	Ezezaguna	Neutroa	Neutroa
IGe maila, erabilera kontraindikatzan duena # (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	<30	<45 fitxa teknikoan arabera <30: saiakuntza klinikoan arabera	LIRA, DULA, SEMA <15 LIXI, EXE <30	SAXA <15	<30	—	—	—
Kostua (€)	Txikia	Handia	Oso handia	Handia	Txikia	Txikia	Ertaina	Gizakiena: txikia Analogoa: handia
Bisatua	Ez	Ez <b>KANA 300mg BAI</b>	<b>BAI *</b>	Ez	Ez	Ez	<b>BAI</b>	Ez <b>Degludec BAI</b>
Ondorio kaltegarriak	Gastrointestinalak (goragalea, beherakoa)	Infekzio genitourinarioa, bolumen-deplezioa, hipotentsioa, zetoazidosisia, Fournier gangrena izateko arriskua: anputazio-arriskua	Gastrointestinalak (goragalea, oka, beherakoa) Pankreatitisa izateko arrisku potentziala	Pankreatitisa izateko arrisku potentziala, artralgiak	Hipogluzemia, pisua hartzea	Hipogluzemia, pisua hartzea	Fluidoak atxikitzea, edema, hezur-haustura, maskuriko minbizia	Hipogluzemia, pisua handitzea
Emateko bidea	AB	AB	LP (AB SEMA izan ezik)	AB	AB	AB	AB	LP

BG: bihotz-gutxiegitasuna. EFm-BG: Elekzio-frazio murriztua-BG; LP: larruzalpetik; AB: aho bidez.

€ Kostua, 28 egun (eurotan): txikia (< 6 €), ertaina (30 €), handia (50-55 €); oso handia (93-182 €).

\* Bisatua, GMI >=30 kg/m<sup>2</sup> duten pazienteentzat soilik baimendua.

# Giltzurrun-gutxiegitasuneko kasuetako erabilera buruzko informazio gehiago: 2. taula.

ALO: alogliptina; ENPA: enpaglifozina; KANA: kanaglifozina; DAPA: dapaglifozina; LIRA: liraglutida; DULA: dulaglutida; SAXA: saxaglipitina; LIXI: lixisenatida; EXE: exenatida; SEMA: semaglutida.

IGe: iragazketa glomerular estimatua. FT: fitxa teknikoa.

## HEMOGLOBINA GLIKOSILATUAREN XEDE-BALOREAK (HbA1c)

Oro har, HbA1c-ren %7tik beherako helburu orientagarriak gomendatzen dira, zeinak indibidualizatu egin behar baitira faktore hauek kontuan hartuta: adina eta hauskortasuna, komorbilitatea, gaixotasunaren bilakaera-urteak, ondorio kaltegarriak izateko arriskua, bizi-itxaropena eta pazienteen lehentasunak (22, 23, 27).

HbA1c-ren helburu zorrotzagoa bat  $\sim$ % 6,5etik beherakoa erabiltzeko aukera kontsidera daiteke, konplikaziorik gabeko paziente gazteen edo diagnostikatu berrien kasuan (1).

Zorroztasun txikiagoko helburuak  $\sim$ % 8-8,5etik beherakoak egokiak dira, honako ezaugarri hauek dituzten pazienteen kasuetan: adin oso aurreratua, hauskortasuna edo komorbilitate handia, bizi-itxaropen mugatua, iraupen luzeko diabetesa edo gaixotasunaren sintomak saihesteko, bizi-kalitatea hobetzeko eta hipogluzemia edo bestelako ondorio kaltegarriak izateko arriskua murrizteko esku-hartzeak nagusitzen diren beste egoera batzuen kasuan (1).

## TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOAREN PROPOSAMENA 2. MOTAKO DIABETESAN

2. motako diabetesari modu integralean heldu behar zaio, arrisku-faktore kardiobaskular guztiak kontuan hartuz eta bizitza-estiloari buruzko esku-hartzeak eginez (25). DM2 daukaten pazienteek elikadurari, pisuari, jarduera fisikoari eta tabakoaren mendekotasuna kentzeari buruzko aholku indibidualizatuak jaso behar dituzte, bai eta gaixotasunari buruzko heziketa eta laguntza ere (11, 29). Dieta mediterraneoa du ebidentziarik handiena, diabetesean gertaera kardiobaskularraren prebentzioari dagokionez (1, 23).

1. irudiak hipergluzemia tratatzeko proposamena erakusten du.

### A) HASIERAKO TRATAMENDUA

Metforminak jarraitzen du izaten hasierako aukerako tratamendua DM2 duten pazienteen kasuetan, kontraindikazioa (IGe  $<$ 30 ml/min) edo intolerantzia dagoenean izan ezik (1, 11, 22, 23).

Tolerantzia hobetzeko, gomendatzen da 500-850 mg-ko dosiarekin hasia (1000 mg-ko konprimatu erdia edo 850 mg-ko konprimatu bat) egunean behin (normalean afariarekin batera) lehenengo bi asteetan, eta pixkanaka handitzea eguneko guztizko dosia lortu arte, normalean 1700-2000 mg/egun bi eta hiru hartualditan banatuta (22, 27, 28).

Metformina kontraindikaturik dagoenean (adibidez, IGe  $<$ 30 ml/min baldin bada) edo toleratzen ez denean, beste ADEI batekin hasia gomendatzen da, baldintzatzaile kliniko nagusien arabera (ikusitako tratamendu konbinatuaren atala).

Hipergluzemia, zetosia edo nahi gabeko pisu-galera sintomak daudenean, intsulina bidezko tratamendua gomendatzen da (22, 25).

Hipergluzemia maila oso altuak dituzten paziente asintomatikoen kasuan, HbA1c gomendatutako helburua baino %1,5 handiagoa denean, terapia konbinatu batekin hasteko aukera kontsidera daiteke (22, 25).

GGK, eiekzio-frakzio murriztua edo gaixotasun kardiobaskular (GKB) ateroklerotikoa duten pazienteen kasuan, terapia konbinatuarekin hasteko aukera kontsidera daiteke (ikusitako hurrengo atala) (22).

### B) TRATAMENDU KONBINATUA

Bigarren farmako bat gehitzea gomendatzen da honako egoera hauetan:

- Monoterapiako pazienteak (normalean metforminarekin), kontrol gluzemikoaren helburuak lortzen ez dituztenak, atxikidura baloratu ondoren eta tratamendu ez-farmakologikoa indartuta (23).
- GGK, BG eiekzio-frakzio murriztuarekin edo GKB ezarria/arrisku kardiobaskular handia duten pazienteen kasuan, zenbait gidak bigarren farmako bat gehitzeko aukera kontsideratzea gomendatzen dute, kontrol gluzemikoa edozein dela ere, gertaera kardiobaskularren edo giltzurruneko gertaeren arriskua gutxitzeko (11, 22, 23, 29). Hala ere, badago eztabaida horren inguruan (4, 9, 25), eta beste gida batzuek gomendatzen dute bigarren farmakoa gehitzea gluzemia-kontrolko helburuak lortzen ez direnean (21); izan ere, gliflozinekin eta ar-GLP-1arekin egindako ASK-KB gehienetan HbA1c basala % 8tik gorakoa zen, eta beti  $>$ % 7. Paziente horien kasuan, gehitu beharreko bigarren farmakoa gliflozinak edo ar-GLP-1 izan ohi da, saiakuntza klinikoetan frogatutako onura kardiobaskularrak eta giltzurrun-onurak dituztenak.

Gehitu beharreko farmakoa hautatzeko, kontuan hartzen dira baldintzatzaile klinikoak, gaixotasunaren bilakaera-urteak, hipergluzemia maila eta tratamendu-helburuak, bai eta pazienteen lehentasunak, adina eta bizi-itxaropenak, gaixotasunaren eta tratamenduaren karga, erabilitako sendagaien ondorio kaltegarrien profila, hipogluzemiak edo bestelako ondorio kaltegarriak izateko arriskua eta farmakoen kostua ere (30). Farmako talde bakoitzaren barruan, saiakuntza klinikoe-

tan gertaera kardiobaskularrak edo giltzurrunekoak gutxitzen dituztela frogatuta dauden printzipio aktiboak hautatzen dira. Horien artean, lehentasun gutxiago ematen zaie ondorio kaltegarri espezifiko nabarmenak izateko ebidentzia gehien duten printzipio aktiboak.

### Tratamendu konbinatua hautatzea, baldintzatzaile kliniko nagusiaren arabera

- **Gaixotasun kardiobaskular atherosklerotiko ezarria.** Gida guztiek gertaera kardiobaskularrak gutxitzeko efektu frogatua duen iSGLT-2 edo arGLP-1 bat gomendatzen dute (1, 2, 21, 24, 31):
  - Gliflozinak (3, 9, 25): MACE gertaerak gutxitzeaz gain, hilkortasuna gutxitzen dute, ondorio onuragarriak dituzte bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitaleratzearen prebentzioan eta saiakuntza espezifikoak dituzte bihotz-gutxiegitasuneko kasuetan eta GGK kasuetan. Haren kostua arGLP-1arena baino askoz txikiagoa da, ez da ikuska-pen-oniritzirik behar hura finantzatzeko eta aho bidez ematen dira. Hautaketa: **ENPA, KANA**.
  - arGLP-1ak (4, 9, 25): MACE gertaerak gutxitzen dituzte (iktusak barne) eta hilkortasuna gutxitzen dute (efektu hau iSGLT-2ena baino txikiagoa izan liteke). Haien kostua oso handia da, GMI  $\geq 30$  kasuetan soilik daude finantzatu eta larruazalpetik ematen dira (egunean behin edo astean behin), aho bidezko semaglutida izan ezik. arGLP-1ak bereziki gomendatzen dira ondorengo kasuetan: oso gizenak diren pazienteetan eta gliflozinak ondo onartzen ez direnean (adibidez, gernu- edo kandidiasi-infekzioak) edo aholkatzen ez direnean (arteriopatia periferikoa, neuropatia periferikoa eta aurretiko anputazioa, IGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Hautaketa: **LIRA, DULA**, alternatiba **SEMA LP**.
- **Bihotz-gutxiegitasuna, eiekzio-fraczio murriztuarekin** ( $< 40$ ). iSGLT-2ak dira hautatzeko farmakoak (1-4, 22, 23, 31). Hautaketa: **ENPA, DAPA**. Ez dira erabili behar: **pioglitazona** eta **saxagliptina**. Intsulina (11) eta alogliptina (13) kontu handiz erabiltzea gomendatzen da.
- **Giltzurrunetako gaixotasun kronikoa makroalbuminuriarekin:**
  - IGe  $30 \geq$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> duten pazienteen kasuetan gomendatzen dira iSGLT-2ak (3, 22, 25). Gaur egun, fitxa teknikoek ez dute gomendatzen gliflozinen bidezko tratamendua hastea IGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> baldin bada, baina murrizketa horiek aldatu egin daitezke saiakuntzen emaitzen arabera (3). Hautaketa: **DAPA, KANA**.
  - IGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> duten pazienteen kasuan, **arGLP-1ak** gomendatzen dira. Ez dira erabili behar **metformina** ez eta **sulfonilureak** (11, 22, 28). arGLP-1en hautaketa: **LIRA, DULA**, alternatiba **SEMA LP**. Beste aukera batzuk: iDPP-4 (dosia doituia, linagliptina ezik), repaglinida o pioglitazona.
- **Hauskortasuna** (1, 11, 22, 30). Adinean oso aurreratuak dauden edo hauskortasun handiko pazienteen kasuan, bizi-kalitatea da lehentasuna, eta hipergluzemiaren sintomak tratatzeari uko egin gabe, ez dira egokiak kontrol gluzemikoaren helburu zorrotzak (11). Hipogluzemiatzaile bat gehitu behar denean (HbA1c  $> 8-8,5$ ), konplexutasun txikiagoko eta tolerantzia oneko farmakoak lehenetsi behar dira, eta biztanleria mota horretan ondorio kaltegarri bereziki problematikoak dituzten farmakoak eta injektagarriak saihestu (hipogluzemia, hipobolemia, hipotentsioa, pisu-galera eta abar) (1). Gliptinak aukerako farmakotzat hartzen dira, erraz erabiltzen direlako, hipogluzemia eragiteko arrisku txikia dutelako eta tolerantzia ona dutelako. Gliflozinak kontuz erabili behar dira paziente hauskorrengan eta/edo hipobolemia izateko arriskua dutenengan (23). Hautaketa: **LINA, SITA**.
- **Obesitatea** (1, 11, 22). Oro har, ez dira gomendagarriak pisua handitzen duten farmakoak (sulfonilureak, errepaglinida, pioglitazona, intsulina). Gomendatzen da mantentzea metformina eta lehenestea pisua gutxitzen duten farmakoak (iSGLT-2 edo arGLP-1). arGLP-1ak finantzatuak daude GMI  $\geq 30$  duten pazienteen kasuetan. Nolanahi ere, oso aldakorra da arGLP-1ek pisuan duten eragina (20 kg-ko pisu-gutxitzeetatik eragin nulura arte), eta, horrenbestez, erantzuna gainbegiratu eta tratamendua eten behar da HbA1c  $\% 1$  gutxitzen ez bada edo pisua  $\% 3$  gutxitzen ez bada 3-6 hilabeteko epean (1). Hauek dira pisuan eragin handiena duten arGLP-1ak (ordena honetan): semaglutida, liraglutida eta dulaglutida (4, 11).

### Tratamendu konbinatua hautatzea baldintzatzaile kliniko nagusirik ez duten pazienteen kasuetan

Aurreko baldintzatzaile gabeko pazienteen kasuetan, indibidualizatu egin behar da tratamendua, honako hauen arabera: beharrezko HbA1c gutxitzea, gaixotasunaren bilakaera, farmakoen segurtasun-profila, pazientearen lehentasunak eta kostua (1 taula).

- **Hipergluzemia handiak** dituzten pazienteen kasuetan (adibidez, HbA1c  $> 9$ ). hipergluzemian eragin handiagoa duten konbinazioak lehenestea gomendatzen da.
- **Kostuaren irizpideak sulfonilurea** bezalako farmakoak erabiltzea bultzatzen du; izan ere, kontraindikaziorik edo hipogluzemiarik ez badago, baliozko aukera izaten jarraitzen dute. Bai gliklazidak bai glimepiridak segurtasun kardiobaskularreko datuak dituzte, eta aukera eraginkorrek eta seguruak dira, erabilera-esperientzia handikoak eta kostu txikikoak (11).
- **Errepaglinida** izan daiteke lehen mailako prebentzioan gehitu beharreko aukera bat giltzurrun-gutxiegitasuna dagoenean edo beste aukera batzuk posible ez direnean eta hipergluzemia postprandiala nagusitzen denean (23).
- **Pioglitazona** aukera bat izan daiteke intsulinarekiko erresistentzia nagusi den pazienteengan, efektu hipogluzemiatzaile handia behar denean edota esteatosi hepatico ez-alkoholikoa dagoenean (11, 23).

## C) TRATAMENDUA AREAGOTZEA: INTSULINA, arGLP-1 EDO AHO BIDEZKO TERAPIA HIRUKOITZA?

Kontrol gluzemikoari eusteko tratamendua biterapiatik harago areagotzeak kontuan hartu behar du efektu kaltegarriek komorbilitatean, tratamendu-kargan, gaixotasunaren bilakaeran eta kostuan duten eragina. HbA1c-ren helburua eta gehitu beharreko terapia arrisku-faktore kardiobaskularren (presio arteriala, estatinak, dieta, ariketa, tratamendu antitrombotikoa eta abar) eta aurreiazko tratamenduekiko atxikiduraren inguruko beste esku-hartze batzuen testuinguruan baloratu behar da. Ezinbestekoa da gehitutako sendagai berrien eraginkortasunaren eta ondorio kaltegarrien jarraipena egitea eta HbA1c-ren helburua pazientearekin adostea (32).

Biterapiaren gomendioen oinarrian dagoen ezagutzarekin alderatuta, urria da hiru farmako edo gehiagoren konbinazioei buruzko ebidentzia, baina, nolahi ere, horien hautaketa gidatzen duten printzipioak antzekoak dira (32). Morbimortalitateari dagokionez, aukeren arteko konparaziozko saiakuntza kliniko zuzenik egon ezean, horiek hautatzean kontuan hartu behar dira zeharkako ebidentzia (biterapiako saiakuntzetatik edo tarteko aldagaietatik datorrena), baldintzatzaile klinikoak, pazientearen lehenetsunak eta kostua.

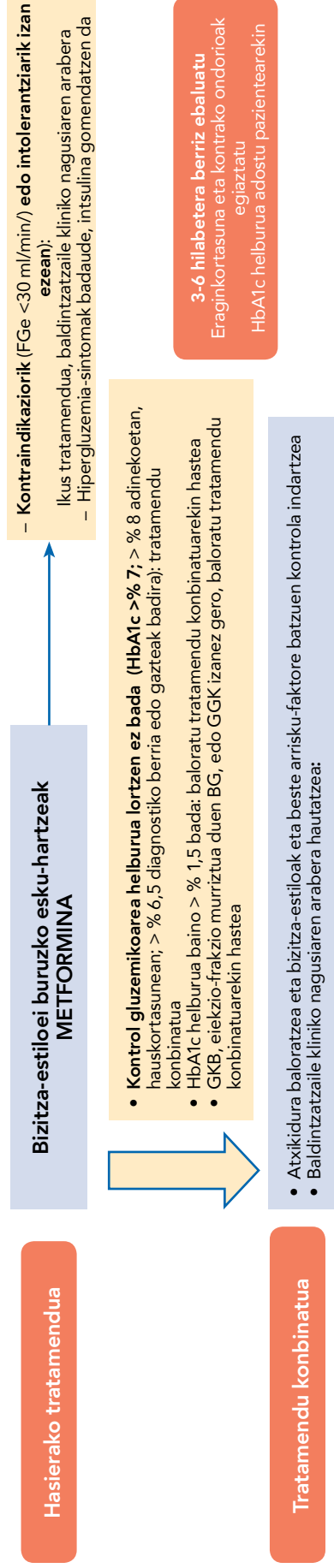
- **Gomendagarriak ez diren konbinazio** bakarrak SU+errepaglinida eta iDPP-4+arGLP-1 dituztenak dira (23), ekintza-mekanismo bera aurkezten dutelako, eta, SU+errepaglinidaren kasuan, hipogluzemia-arriskua handitzen delako.
- **Hipergluzemia-sintomak edo hipergluzemia oso handiak** dituzten pazienteen kasuetan (adibidez: >% 9-10) edo urte askotako bilakaerako diabetesa duten pazienteen kasuetan edo ADElri behar bezala erantzuten ez dioten pazienteen kasuetan, insulina da hautatu beharreko tratamendua (23, 25, 31). Intsulina basalaren abantaila da epe luzeko erabilera- eta segurtasun-esperientzia ezaguna duela.
- Oro har, **paziente asintomatikoen** kasuan, gidek gomendatzen dute, insulina baino lehen, arGLP-1 erabiltzea aukera lehenetsi gisa, kontrol gluzemikoa gutxitzeko duten eraginkortasuna antzekoa delako eta ez dutelako pisu-igoerarik edo hipogluzemiarik eragiten (4, 11, 22). Hala ere, tolerantzia, kostu handia eta finantzaketa-kondizioak arGLP-1en muga garrantzitsuak dira, eta ez dago konparaziozko saiakuntzarik morbiditateari dagokionez.
- Tratamendu injektagarria saihestea nahiago duten pazienteen kasuan, aho bidezko terapia bat aukera daiteke, hiru farmakorekin, haien eraginkortasuna ebaluatuta.
- Ez dago saiakuntza klinikorik **arGLP-1 eta iSGLT-2 arteko elkarketak** gertaera kardiobaskularren eta giltzurrunetako gertaeren maiztasunean duen eragina ebaluatzeko, nahiz eta efektu gehigarriak dituzten HbA1c-n eta pisuan (29, 31). Bigarren mailako prebentzio kardiobaskularrean dauden eta hirugarren farmako bat behar duten pazienteen kasuan, gidek gomendatzen dute MET + iSGLT-2 + arGLP-1 elkarketa lehenestea (23).
- **Intsulina basalaren eta arGLP-1aren arteko elkarketak** gutxitu egiten dute HbA1c, pisua hartzea eta hipogluzemia arinduz (22), baina, bestalde, kostua igoarazten dute, insulina bidezko tratamendua areagotzearekin alderatuta (basala+bolus). Gidek gomendatzen dute arGLP-1 bat gehitzeko aukera kontsideratzea, bolusean insulina gehitu edo areagotu aurretik (25).

## D) AURREKO TRATAMENDUAK DOITZEA, iSGLT-2, arGLP-1 EDO INTSULINA BASALA ELKARTZEAN

Biterapian zein ondoz ondoko areagotzeetan, arGLP-1, gliflozina edo insulina bat gehitzean, beharrezkoa izan daiteke aurretiko tratamendua doitzea (23, 31):

- Metformina konbinazio guztietan mantendu behar da, insulina barne, kontraindikazioa edo intolerantzia badago salbu.
- Pioglitazona: amaitu edo gutxitu dosia insulina ematen hastean.
- iDPP-4: amaitu, arGLP-1 ematen hasiz gero.
- Sulfonilureak eta glinidak: dosia amaitzeko edo % 50era gutxitzeko aukera kontsideratu, insulina basala, arGLP-1 edo iSGLT-2 ematen hastean.
- Intsulina: iSGLT-2 bat gehitzean, ez jaitsi insulina-dosia bat-batean (kontua izan behar da azidosi laktiko eu-gluzemikoarekin).
- Gliflozinak ematen hastean, baliteke diuretiko edo antihipertentsiboen dosia doitu behar izatea.

# 1 irudia. DM2an hipergluzemia tratatzeko proposamena



GKB (Gaixotasun kardioaskular ezarria)	BG (bihotz gutxiegitasuna, eiekzio-frakzio murriztuarekin < % 40)	GGK Giltzurrunetako gaixotasun kronikoa	Hauskortasuna	Obesitatea	Baldintzatzaile klinikorik gabe (GKB, GB, GGK, hauskortasun, obesitate gabe)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Met + <b>iSGLT-2</b></li> <li>Met + <b>arGLP-1*</b>: iSGLT-2 kontraindikatu edo gomendagarria ez bada (arteriopatia periferikoa, anputazio-arriskua)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Met + <b>iSGLT-2</b></li> <li><b>Ez erabili PIO edo SAXA</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>FGe ≥30 ml/min</b>: Met + <b>iSGLT-2</b></li> <li><b>iSGLT-2</b> gomendagarria ez bada: Met + <b>arGLP-1*</b></li> <li><b>FGe &lt;30 ml/min</b>: <b>arGLP-1*</b>, <b>(ez erabili Met edo SU)</b>. Beste aukerak: <b>iDPP-4</b>, <b>errepaglinida</b> edo <b>PIO</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Met + <b>iDPP-4</b></li> <li><b>Kontrol gluzemiko helburua ez hain zorrotza</b></li> <li>Desareagotzea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Met + <b>iSGLT-2</b> o</li> <li>Met + <b>arGLP-1*</b></li> <li><b>Ez dira gomendagarriak: SU, errepaglinida, PIO, intsulina</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indibidualizatu hauen arabera: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipergluzemia maila</li> <li>Kontrako ondorioen profila</li> <li>Kostua: lehenetsi Met + SU edo Met + errepaglinida</li> </ul> </li> </ul>

**Areagotzea**

- Kontrol gluzemikoaren helburua lortzen ez bada**
- Kontuan izan beti** kontrako ondorioak, tratamenduaren zama, bilakaera eta arrisku-faktoreak kontrolatzeko beste tratamenduak

**Insulina, arGLP-1\* edo aho bidezko terapia hirukoitza?**

- Hipergluzemia sintomak (edo HbA1c > % 9-10): intsulina basala aukeratu
- Asintomatikoak: arGLP-1\* edo intsulina basala (hauen arabera: finantziarioa, kontrako ondorioen profila, DM2 bilakaera)
- arGLP-1\* edo iSGLT-2 gehitu, dagoeneko ez bada erabili eta indikatua badago (ikusi baldintzatzaileak)
- Tratamendu injektagarria sailhestea nahiago bada: aho bidezko terapia hirukoitza
- Gomendagarriak ez diren konbinazioak: iDPP-4 + arGLP-1\***

**Aurreko tratamenduak doitzea beste bat gehitzean**

- Met mantendu kontraindikazio edo intolerantziarik izan ezean
- PIO amaitu edo ↓ dosia, intsulina ematen hastean
- iDPP-4 amaitu, arGLP-1\* ematen hasiz gero
- SU y errepaglinida: amaitu edo % 50era gutxitzea kontsideratu intsulina, arGLP-1 edo iSGLT-2 ematen hastean
- Intsulina: iSGLT-2 hastean, ez ↓ dosia bat-batean

\*arGLP-1: soilik finantzatuak GMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. iGe: iragazketa glomerular estimatua. Met: metformina. iSGLT-2: gliflozinak. PIO: pioglitazona. iDPP-4: gliptinak. SU: sulfonilureak. SAXA: saxagliptina



## TRATAMENDUA DESAREAGOTZEA

DM2ren gehiegizko tratamendua ohikoa da adineko hauskor pluripatologikoetan, eta, hori dela eta, areagotu egiten da ondorio kaltegarriak izateko arriskua, hala nola hipogluzemia, akats medikoengatiko ospitaleratzea, bai eta gaixotasunaren karga handiagoa ere. Tratamendua desareagotu daiteke; desareagotze hori lotzen da hipogluzemia gutxiago izatearekin, kontrol gluzemikoa narriatu gabe (33).

Kontrol gluzemikoaren helburuak berrikusi behar dira, aldizka eta pazienteen egoera aldatzen denean komorbiditate berrien edo pronostikoa okerragotzearen ondorioz. DEINTENSIFY akronimoak kontrol gluzemikoaren helburuak berrikustea garrantzitsua den egoeren proposamen bat jasotzen du (34):

<b>D</b>	Dementia	Dementzia, batez ere elikadura- edo portaera-patroi erratikoekin
<b>E</b>	Elderly	Adinekoak, bereziki 80 urtetik gorakoak
<b>I</b>	Impaired renal function	Giltzurrun-gutxiegitasuna, bereziki giltzurruneko gaixotasun terminala
<b>N</b>	Numerous comorbidities	Komorbiditate ugari, bereziki 5 edo gehiago
<b>T</b>	Tight glycaemic control	Kontrol gluzemiko zorrotza, bereziki HbA1c < % 7 baldin bada
<b>E</b>	End of life	Bizitzaren amaiera, urtebetetik beherako bizi-itxaropenarekin
<b>N</b>	Nursing home residents	Multimorbiditatea duten paziente instituzionalizatuak
<b>S</b>	Significant weigh loss	Pisu galtzea modu nabarmenean, nahi gabe, hauskortasunaren adierazle
<b>I</b>	Inappropriate medications	Medikazio desegokia, bereziki intsulina edo SU
<b>F</b>	Frequent hypoglycaemia	Hipogluzemia ugariak, bereziki asistentzia medikoa behar duten gertaeretan
<b>Y</b>	Years long of diabetes	Diabetesaren urte ugari bilakaera, bereziki 20 urtetik gorakoa bada

### IDEIA NAGUSIAK

- DM2aren tratamendu farmakologikoak ikuspegi indibidualizatua eskatzen du, honako hauetan oinarritua: baldintzatzaile klinikoak, hipergluzemia-maila, farmakoen ezaugarriak eta kostua. Helburua hipergluzemia kontrolatzea eta konplikazio mikrobaskularrak, kardiobaskularrak eta giltzurrunekoak izateko arriskua murriztea da.
- Metforminak aukerako farmakoa izaten jarraitzen du (monoterapian eta terapia konbinatuan).
- Gaixotasun kardiobaskularra, bihotz-gutxiegitasuna eta GGAK duten pazienteen kasuan (baldin eta IGe >30ml/min/1,73m<sup>2</sup> bada), populazio horietan egindako ASKetan frogatutako ondorio onuragarriak dituzten gliflozinak dira metforminari gehitutako terapia gisa lehentasunezko aukera.
- Gaixotasun kardiobaskularra edo giltzurruneko gaixotasuna duten pazienteei bereziki gomendatzen zaizkie ASK-KBetan ondorio onuragarriak izan dituzten arGLP-1ak, baldin eta gliflozinak kontraindikatu edo aholkurik gabe badaude.
- Baldintzatzaile nagusia obesitatea duten pazienteen kasuan, pisua murrizten duten farmakoak lehenestea gomendatzen da (gliflozinak edo arGLP-1), metforminari gehitutako terapia gisa.
- Hauskortasuna duten pertsonen edo oso adinekoen kasuan, HbA1c-ren helburu ez hain zorrotzak onartzen dira (<% 8-8,5). Gliptinak, metforminari gehitutako terapia gisa, aukerako farmakotzat hartzen dira, erraz erabiltzen direlako eta tolerantzia ona dutelako.
- ADEI izan arren hipergluzemia duten edo hipergluzemiaren ondorioz sintomak dituzten pertsonen kasuan, intsulina gomendatzen da.
- Baldintzatzaile kliniko nagusirik eta hipogluzemia-arazorik ez duten pazienteen kasuan, sulfonilureak (hala nola gliklazida eta glimepirida) eraginkorrak eta seguruak dira, erabilera-esperientzia handikoak eta kostu txikikoak.

## 2 taula. Antidiabetiko ez insulinkoak: aurkezpenak, posologia, giltzurrunetako gutxiegitasuna eta kostea

Printzipio aktiboa	Izen komertziala	Bidea	Aurkezpena	Maiztasuna/ eguneko	Bisatua	Kostua (28 eguneko)	Ohiko dosia	Giltzurrunetako gutxiegitasuna (lGe) ml/min/1,73m <sup>2</sup>		
								Arina 50-60	Moderatua 30-45	Larria Terminala <15
<b>BIGUANIDAK</b>										
Metformina	Metformina EFG, Dianben®	AB	850-1000 mg	1-3	EZ	2,56-3,47€	> 2000 mg/egun (gehienez: 3000 mg/ egun)	2000 mg	2000 mg	1000 mg
<b>iSGLT-2 (GLIFLOZINAK)</b>										
Enpagliflozina	Jardiance®	AB	10-25 mg	1	EZ	55,45 €	10-25 mg/egun	Φ 10 mg	Φ	Φ
Kanagliflozina	Invokana®	AB	100-300 mg	1	EZ (300 BAI)	51,58 € (84,3 €)	100-300 mg/egun	Φ 100 mg	Φ 100 mg	Φ 100 mg
Dapagliflozina	Forxiga®	AB	10 mg	1	EZ	51,78 €	10 mg/egun	Φ 10 mg	Φ	Φ
Ertugliflozina	Steglatro®	AB	5-15 mg	1	EZ	47,46 €	5-15 mg/egun	Φ 5 mg	Φ	Φ
<b>arGLP-1</b>										
Dulaglutida	Trulicity®	LP	0,75-1,5 mg	1 asteko	BAI	144,76 €	0,75 (moEzt)-1,5 mg(komb)/ esteko			
Liraglutida (#)	Victoza®, Saxenda®	LP	18 mg/biala (doitu 0,6-1,2-1,8 mg/egun)	1	BAI	121,68-182,62 €	(hasiera 0,6 mg) 1,2-1,8 mg/egun			
Semaglutida	Ozempic®	LP	0,25-0,5-1 mg	1 asteko	BAI	144,76 €	0,5-1 mg/asteko			
Semaglutida, aho bidez (oraindik merkaturatu gabe)	Rybelsus®	AB	3-7-14 mg	1	?	?	7-14 mg/egun			
Lixisenatida	Lyxumia®	LP	10-20 mcg	1	BAI	124,57 €	20 mcg/egun			
Exenatida egunerokoa	Byetta®	LP	5-10 mcg	2	BAI	62,29-124,57 €	5-10 mcg/12 orduko			
Exenatida asteroakoa	Bidureon®	LP	2 mg	1 asteko	BAI	93,34 €	2 mg/asteko			
<b>IDPP-4 (GLIPTINAK)</b>										
Sitagliptina	Januvia®, Ristaben®, Tosavel®, Xelevia®	AB	25-50-100 mg	1	EZ	52,03 €	100 mg/egun	100 mg	100 mg	50 mg
Linagliptina	Trajenta®	AB	5 mg	1	EZ	52,03 €	5 mg/egun			
Bildagliptina	Galvus®, Jalra®, Xiliarx®	AB	50-100 mg	1-2 (lGe arabera)	EZ	52,03 €	50 mg/12 orduko	50 mg/12 orduko	50 mg/egun	50 mg/egun
Alogliptina	Vipidia®	AB	6,25-12,5-25 mg	1	EZ	44,76 € (11,19 y 22,39 €)	25 mg/egun	25 mg	12,5 mg	6,25 mg
Saxagliptina	Onglyza®	AB	2,5-5 mg	1	EZ	52,02 €	5 mg/egun	5 mg	5 mg	2,5 mg
<b>SULFONILUREAK</b>										
Gliklazida	Gliclazida EFG®, Diamicron®, Gulrike®	AB	30-60 mg	1	EZ	5,22 €	30-60 mg/egun (gehienez: 120 mg/egun)	30-60 mg	30-60 mg	30-60 (max 120)
Glisentida	Staticum®	AB	5 mg	1-3	EZ	4,50 €	10-15 mg/egun	monit	monit	
Glipizida	Minodiab®	AB	5 mg	1-2	EZ	3,45 €	10-15 mg/egun	monit	monit	
Glimiperida	Glimiperida EFG®, Amaryl®, Roname®	AB	2-4 mg	1	EZ	2,38 €	2-4 mg/egun (gehienez: 6 mg/egun)	monit	monit	
Glibenklamida	Daonil®, Glucolon®	AB	5 mg	1-3	EZ	1,17-3,43 €	5-10 mg/egun (gehienez: 120 mg/egun)			
<b>GLINIDAK</b>										
Errepaglimida	Repaglimida EFG®, Novonorm®, Prandin®	AB	0,5-1-2 mg	3	EZ	5,59 €	3 mg/egun (gehienez aldiko: 4 mg/ gehienez eguneko: 16 mg)			
<b>GLITAZONAK</b>										
Progilitazona	Actos®, Glustin®	AB	15 - 30 mg	1	BAI	30 €	15-30 mg/egun			

AB: aho bidez. LP: larruzalpetik. lGe: iragazketa glomerular estimatua

\* Ohiko dosiako kalkulaturako 28 eguneko kostua

Φ Giltzurrunetako gutxiegitasun garrantzitsua dute. lGe aren arabera, tratamendurik ez hastea 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-tik behera eta tratamendua bertan behera uztea 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-tik behera. Hala ere, lGe > 25-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> duten pazienteen kasuetan giltzurrunak babesteko gaitasuna duela ikusi da, halaber, bi saiakuntzetan. Uste da faktore antizko efektu hori, gluzemia gutxitzearen ondorio baino, zuzeneko efektu renobaskularren ondorio dela.

arGLP-1. Bisatua: soilik GMI >= 30 kg/m<sup>2</sup> duten pazienteentzat

(#) Liraglutida-marka bat dago merkaturatzen (Saxenda®), finantzatu gabea. Onartutako indikazioa da hasieran GMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (obesitate) edo 27 kg/m<sup>2</sup> eta 30 kg/m<sup>2</sup> artean (gehiagizko pisua) duten helduen pisua kontrolatzea, baldin eta, gutxienez, pisuarekin lotutako komorbiditate bat aurkezten badute. Bost lumako ontzia (18 mg/3 ml). PSP: 283,05 €

**MEtarekiko elkartak:** gliptina guztiak, gliflozina guztiak eta pioglitazona eskuragarri daude metforminarekin elkartetan (850 mg edo 1000 mg/konprimatua), egunean 2 hartualdi (eguneko guztiko MET dosia: 1700 edo 2000 mg)

Patxi Ezkurra Zumaiaiko osasun-zentroko (Gipuzkoa) familia-medikuari, eta Alfredo Yoldi Donostia Unibertsitate Ospitaleko endokrinologoari, testua berrikusteagatik, bai eta egindako iruzkin eta iradokizun egokiengatik ere.

## BIBLIOGRAFIA

- Mata-Cases M, Artola-Menéndez S, Díez- Espino J, Ezkurra-Loiola P, Franch-Nadal J, García -Soidán F. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica [Internet]. 2020; 11:[41-76 pp.]. Available from: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323.
- Gliflozinak berrikustea: ebidentzia berriak eta terapeutikan duten tokia. INFAC. 2020;28(4):32-43. [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2020/eu\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_28\\_4\\_euskera\\_def.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/eu_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_4_euskera_def.pdf)
- arGLP-1AK berrikustea, saiakuntza kliniko kardiobaskularren argitan. INFAC. 2020;28(5):45-56. [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2020/eu\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_28\\_5\\_euskera\\_def\\_CORREGIDO.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/eu_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_5_euskera_def_CORREGIDO.pdf)
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2021;384(2):129-39.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021;384(2):117-28.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279-89.
- Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. Prim Care Diabetes. 2020;9(20):30189-3.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317-26.
- FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2016; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes>.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):854-65.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-89.
- Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4).
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72.
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. Jama. 2019;322(12):1155-66.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. Jama. 2019;321(1):69-79.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319-28.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(8):723-32.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;43(Suppl 1):S111-S24.
- Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. [Management of hyperglycaemia with non-insulin drugs in adult patients with type 2 diabetes]. Aten Primaria. 2019;51(7):442-51.
- Gómez-Peralta F ESMF, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018 Endocrinol Diabetes Nutr. 2018;65(10):611-24.
- Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Can J Diabetes. 2020;44(7):575-91.
- L Regier BA ML, T Trischuk, J Bareham, L Lu. Anti-hyperglycemic diabetes agents in T2DM: Outcomes Comparison Summary Table. RxFiles [Internet]. 2021. Available from: <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Diabetes-Agents-Outcomes-Comparison-Summary-Table.pdf>.
- Wexler D. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. . In: UpToDate® Post TW, ed UpToDate 2020.

«INFAC buletina argitalpen elektronikoa bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko».

27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Fichas técnicas. 2020; Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
28. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487-93.
29. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;13(372).
30. Grupo de Trabajo Uso Adecuado del Medicamento en Diabetes. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultado en Salud. Servicio Andaluz de Salud. Recomendaciones para la selección del tratamiento farmacológico en diabetes mellitus tipo 2. 2020. Available from: <https://www.semergenandalucia.org/docs/noticias/mellitosTipo2.pdf>.
31. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, Jr., et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3200-23.
32. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
33. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Deintensification of hypoglycaemic medications-use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;32(4):444-50.
34. Hambling CE, Khunti K, Cos X, Wens J, Martinez L, Topsever P, et al. Factors influencing safe glucose-lowering in older adults with type 2 diabetes: A PeRsOn-centred ApproaCh To IndiVidualisEd (PROACTIVE) Glycemic Goals for older people: A position statement of Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(4):330-52.

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDÉren bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzaiko intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaram.es>

**Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu:** zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Idazkuntza Batzordea:** Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Andere Egireun, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>o</sup> José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>



Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

