

Antidiabètics en el tractament de la DM2: Què sabem?

N.º 26 | Novembre de 2020

ISSN: 1988-4184

ÍNDEX	Diffusos	83	14	129	15	55	14	134	16	184
INTRODUCCIÓ	17	114	14	—	—	78	14	146	16	185
PRESCRIPCIÓ D'ANTIDIABÈTICS ORALS	17	114	14	—	—	78	14	156	20	198
• Situació a les illes Balears										
OBJECTIU DE CONTROL GLUCÈMIC	17	114	14	120	14	78	14	126	14	179
TRACTAMENT FARMACOLÒGIC: FÀRMACS ANTIDIABÈTICS	17	114	14	120	14	78	14	106	14	139
• Noves teràpies i complexitat en la presa de decisions										
• Recomanacions sobre el tractament farmacològic										
UN REPÀS DELS DIFERENTS GRUPS FARMACOLÒGICS	17	114	14	120	14	78	14	130	16	154
PACIENTS ANCIANS I DESPRESCRIPCIÓ	17	114	14	120	14	78	14	123	14	104
SEGURETAT CARDIOVASCULAR										
CONCLUSIONS										
BIBLIOGRAFIA										

Introducció

La diabetis *mellitus* és una malaltia metabòlica crònica que es caracteritza per l'elevació de la glucèmia a causa del dèficit de producció d'insulina i/o la resistència a l'acció de la insulina. És un problema creixent de salut pública, perquè en les darreres dècades han augmentat sense pausa el nombre de casos: a tot el món s'ha passat de 108 milions de casos en adults l'any 1980 a 425 milions el 2019 (1). Així mateix, la prevalença mundial de la diabetis en la població adulta gairebé s'ha duplicat des del 1980, atès que ha crescut del 4,7 % al 8,5 %. A Espanya, la prevalença de la diabetis també ha augmentat de manera considerable: pràcticament s'ha doblat entre el 1993 (4,1 %) i el 2017 (7,8 %) (2).

La diabetis *mellitus* de tipus 1 (DM1) i la diabetis *mellitus* de tipus 2 (DM2) són les dues classificacions més comunes de la diabetis. La DM2 és la forma més freqüent de diabetis i sol associar-se amb l'obesitat, el sedentarisme, la hipertensió arterial i els nivells alts de lípids. A més, la DM2 s'associa també a una alta morbiditat i mortalitat. Els pacients amb diabetis desenvolupen complicacions a llarg termini, entre les quals les següents: malaltia cardiovascular i cerebrovascular, retinopatia, nefropatia i neuropatia.

L'educació del pacient en el seguiment d'una dieta adequada i l'augment de l'activitat física és un aspecte fonamental en l'atenció de la diabetis. No obstant això, quan la dieta i l'exercici no són suficients per controlar la glucèmia, hi està indicat emprar fàrmacs antidiabètics orals (3). L'objectiu d'aquest butlletí és revisar els diferents grups d'antidiabètics disponibles per tractar la DM2 tenint-ne en compte l'efectivitat i la seguretat, i alhora establir recomanacions sobre la prescripció i la desprescripció.

Prescripció d'antidiabètics orals

A Espanya, l'ús d'antidiabètics orals i insulina ha augmentat en els darrers anys (2). Aquest increment pot ser degut a l'augment de la prevalença de la malaltia, a l'augment dels factors de risc (obesitat, sedentarisme...), a l'envelliment de la població o al nombre més gran de pacients en les fases avançades de la malaltia que necessiten diversos fàrmacs per controlar-la. Així mateix, en els darrers anys han aparegut diferents grups terapèutics amb mecanismes d'acció nous, com ara els fàrmacs reguladors de les incretines (inhibidors de l'enzim dipeptidil-peptidasa 4 [iDPP-4]), agonistes del pèptid similar al glucagó de tipus 1 (aGLP-1) i els inhibidors del cotransportador sodi-glucosa de tipus 2 (SGLT-2). Aquests antidiabètics

Antidiabètics en el tractament de la DM2: Què sabem?

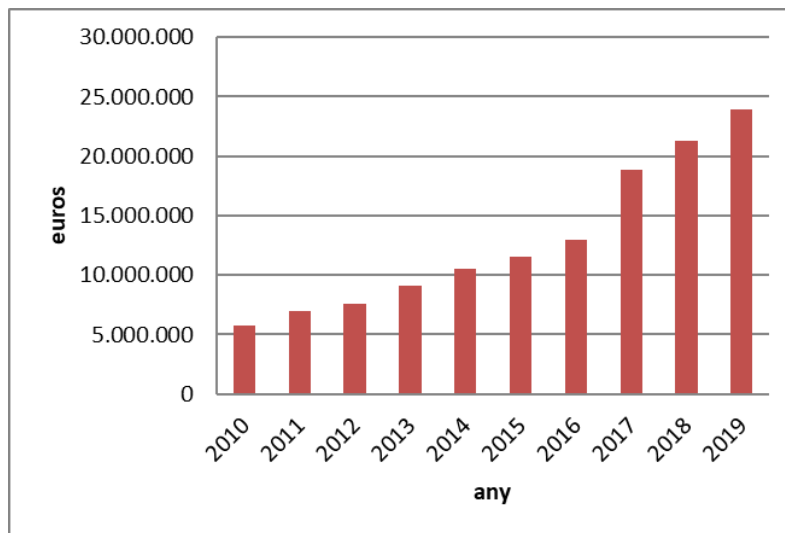
tics nous estan desplaçant d'altres de més *antics*, com les sulfonilurees, les glinides o les glitazones.

Situació a les Illes Balears

La situació a les Illes Balears és similar a la de la resta de l'estat. L'import gastat anualment en hipoglucemiant orals no insulínics augmenta cada any, com s'observa en

la figura 1. De la mateixa manera, l'augment de la despesa farmacèutica en hipoglucemiant orals està també relacionat amb l'increment de la prescripció dels nous antidiabètics, perquè aquests presenten un cost més alt que els tractaments més clàssics.

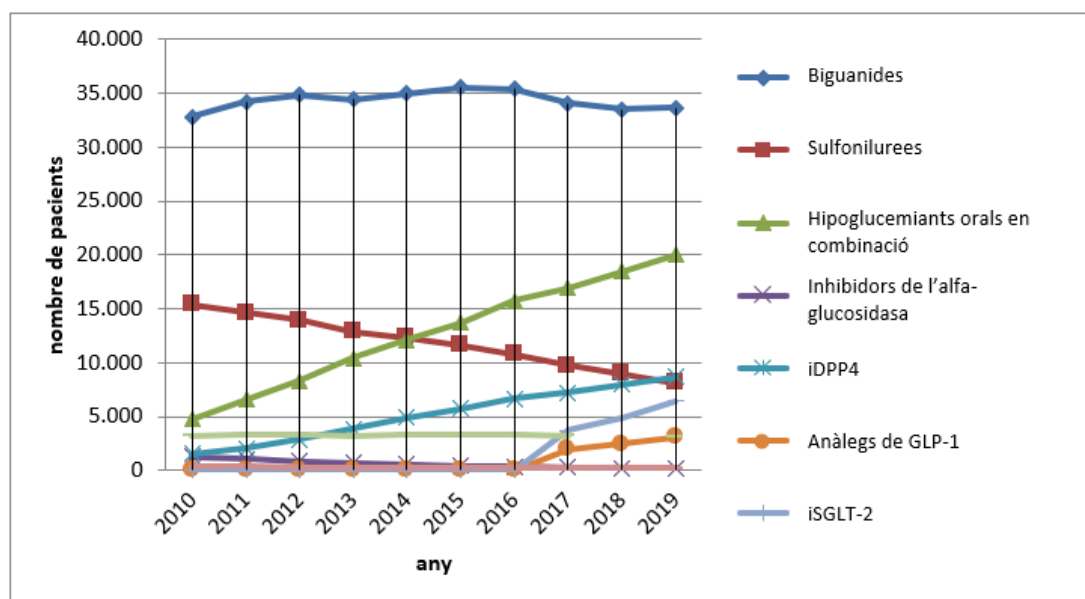
Figura 1. Import anual d'hipoglucemiant orals no insulínics a les Illes Balears



A les Illes Balears, actualment els fàrmacs que es prescriuen més —després de la metformina— són els iDPP-4 (figura 2). A més, s'observa un desplaçament de la prescripció de sulfonilurees cap als nous antidiabètics i s'augmenta notablement la prescripció dels iSGLT-2 i dels aGLP-1. Aquest creixement en detriment d'altres grups farmacològics podria ser degut al fet que s'han promogut

com a medicaments més segurs que els anteriors, a la probabilitat menor de produir hipoglucèmies i al fet que tenen un efecte neutre o beneficiós sobre el pes. A més, alguns s'han comercialitzat en presentacions associades a la metformina, cosa que pot facilitar el compliment terapèutic (3).

Figura 2. Evolució del consum d'antidiabètics orals a les Illes Balears en el període 2010-2019



Objectiu de control glucèmic

La guia de l'*American Diabetes Association* de 2020 (4) recomana un valor objectiu d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferior al 7 % per reduir el risc de complicacions, i indica que un control més exigent (6,5 %) pot ser acceptable si es pot assolir amb seguretat, sense hipoglucèmia significativa o altres efectes adversos relacionats amb el tractament. No obstant això, cal planificar i individualitzar aquests objectius en funció de les característiques del pacient per evitar les hipoglucèmies. Els objectius de

l'HbA1c menys estrictes (< 8,0 %) poden ser apropiats per a pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, esperança de vida limitada, complicacions microvasculars o macrovasculars, comorbiditat greu o diabetis de durada llarga amb dificultat per complir l'objectiu.

Respecte del monitoratge, aquesta guia recomana mesurar l'HbA1c almenys dues vegades l'any en pacients que compleixen els objectius del tractament i tenen un control glucèmic estable. Cal mesurar-la trimestralment en els pacients el tractament dels quals hagi canviat o que no compleixin els objectius glucèmics.

Tabla 1. Objectiu de control glucèmic individualitzat (4)

Grup de pacients	Objectiu HbA1C
La majoria dels adults (se n'exclouen les embarassades)	< 7 %
Pacients amb: – Durada curta de la diabetis – DM2 controlada amb canvis en l'estil de vida o amb metformina en monoteràpia – Esperança de vida llarga – Sense malalties cardiovasculars	< 6,5 %
Pacients amb: – Història d'hipoglucèmies greus – Esperança de vida limitada o edat avançada – Complicacions microvasculars o macrovasculars avançades – Comorbiditats – Diabetis de durada llarga i/o de control difícil – Múltiples tractaments antidiabètics (inclosa la insulina)	< 8 %

Segons les recomanacions de la guia NICE(5), cal mesurar els nivells de l'HbA1c en aquests intervals:

- Intervals de 3 a 6 mesos (adaptats a les necessitats individuals), fins que l'HbA1c s'estabilitzi en la teràpia sense canvis.
- Intervals de 6 mesos una vegada que el nivell de l'HbA1c i la teràpia hipoglucemiant s'hagin estabilitzat.

Tractament farmacològic: fàrmacs antidiabètics

Noves teràpies i complexitat en la presa de decisions

El tractament farmacològic s'estableix de manera escalonada i la tria del fàrmac s'ha de basar en l'eficàcia, la seguretat i la tolerabilitat, a més de tenir en compte les comorbiditats del pacient, la medicació concomitant i les indicacions autoritzades (5).

La metformina, si no hi està contraindicada, continua essent el tractament de primera elecció recomanat en el moment del diagnòstic a causa del perfil de seguretat i el probable benefici cardiovascular (4, 5, 6). Quan no s'assoleix l'objectiu de control glucèmic establert es recomana intensificar el tractament afegint-hi un altre agent hipoglucemiant.

Antidiabètics en el tractament de la DM2: Què sabem?

En la darrera dècada s'han multiplicat les opcions del tractament farmacològic per a la DM2, amb la qual cosa s'ha permès una individualització més gran. No obstant això, la teràpia combinada que abans es reduïa a dos agents s'ha multiplicat i arriba a incorporar fins a tres o quatre fàrmacs. Tot això ha incrementat clarament la complexitat del tractament farmacològic, però sense observar una millora en el control glucèmic.

Recomanacions sobre el tractament farmacològic

Quan les mesures dietètiques i els canvis en l'estil de vida no són suficients per assolir l'objectiu terapèutic, s'aconsella iniciar el tractament farmacològic de la DM2 en els 3-6 mesos des del diagnòstic.

El tractament farmacològic d'inici recomanat és la metformina, perquè té una llarga experiència d'ús i s'ha associat a la reducció de la morbiditat cardiovascular respecte de la monoteràpia amb sulfonilurees (4, 7, 8, 9). No obstant això, cal considerar emprar una sulfonilurea de segona generació com a tractament inicial quan la metformina hi estigui

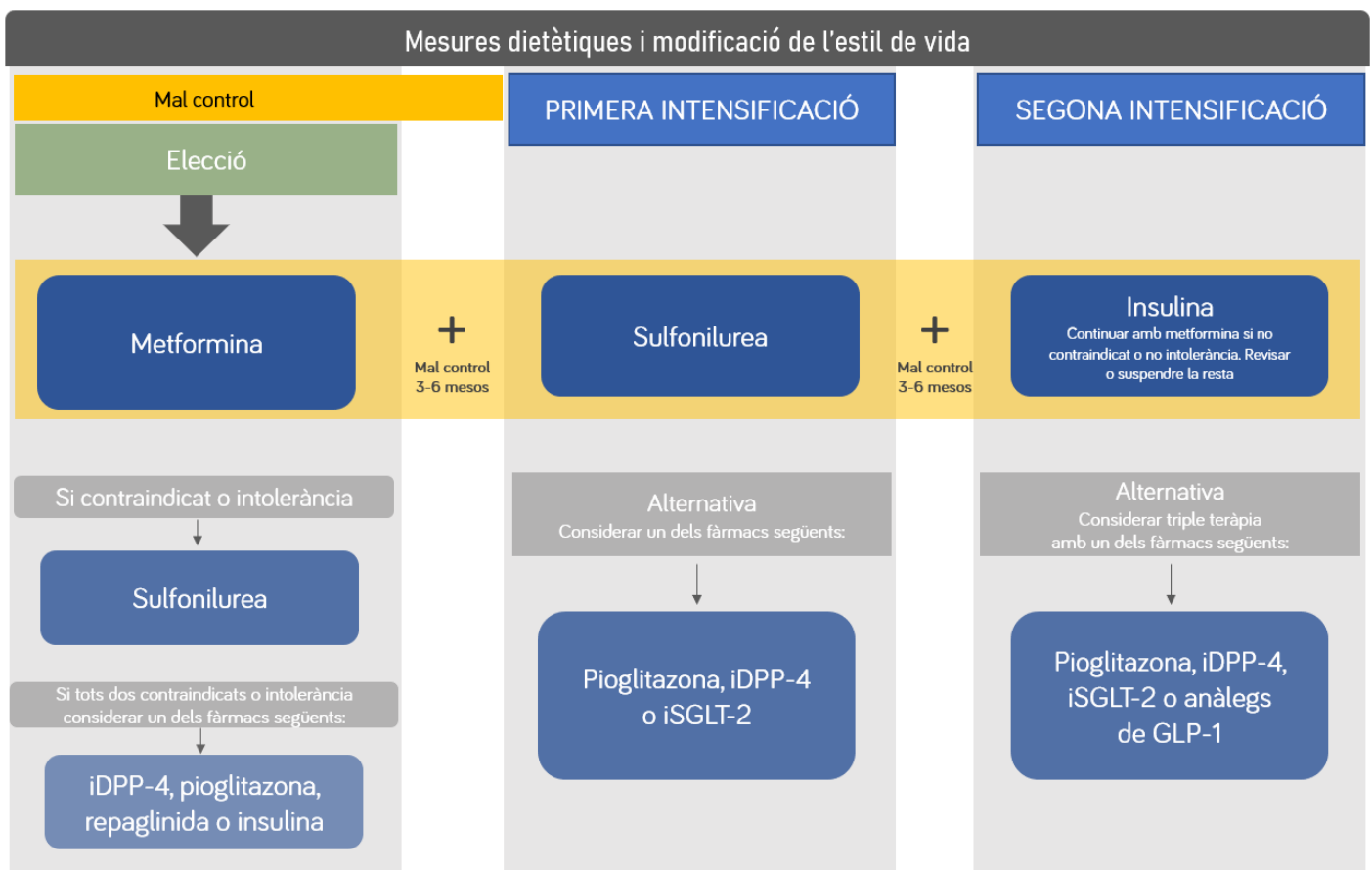
La metformina, si no hi està contraindicada, continua essent el tractament de primera elecció recomanat en el moment del diagnòstic a causa del perfil de seguretat i el probable benefici cardiovascular.

contraindicada o no es toleri (5, 7, 10, 11). Cal esmentar que, com a tractament inicial, no s'ha demostrat que altres agents farmacològics siguin superiors a la metformina o la sulfonilurea per controlar la glucèmia i els resultats a llarg termini (10).

Les sulfonilurees són un grup de fàrmacs amb eficàcia alta demostrada per reduir l'HbA1c, amb molta experiència d'ús i que han demostrat disminuir les complicacions microvasculars de la DM2 (7). No obstant això, la glibenclàmida té un risc d'hipoglucèmia augmentat respecte de la resta del grup. Per aquesta raó es recomana triar les sulfonilurees d'acció més curta o que presentin un risc relativament menor d'hipoglucèmia, com ara la gliclazida, la glimepirida o la glipizida, i evitar dosis màximes en pacients amb risc d'hipoglucèmia.

Tot i que la metformina i les sulfonilurees són antidiabètics recomanats com a tractament d'inici, per als pacients amb insuficiència renal (IR) amb un índex de filtració glomerular (FG) inferior a 30 ml/min/1,73 m² estan contraindicats. Per a aquests pacients cal considerar l'ús d'iDPP-

Tabla 2. Algorisme del tractament farmacològic de la DM2, adaptat de la referència bibliogràfica núm. 7



iDPP-4: Inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; iSGLT-2: inhibidors del cotransportador sodi-glucosa de tipus 2; anàlegs del GLP-1 (pèptid similar al glucagó tipus 1)

4, pioglitazona, repaglinida o insulina i ajustar la dosi en funció de l'estadi d'IR (7,11).

Pot ser necessari intensificar el tractament en pacients amb glucèmies controlades de manera insuficient amb metformina —en dosis màximes tolerades— i es recomana afegir-hi una sulfonilurea de segona generació (10). També es pot valorar afegir-hi pioglitazona, inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) o inhibidors del co-transportador sodi-glucosa de tipus 2 (iSGLT-2) (5, 11).

Si no s'assoleixen els objectius glucèmics acordats per mitjà de la metformina i un altre fàrmac antidiabètic es pot considerar la teràpia triple amb un antidiabètic oral o afegir-hi insulina. En el document de l'Organització Mundial de la Salut *Diagnosis and management of type 2 diabetes*, de 2020 (10) s'aconsella afegir-hi insulina i, en els casos en què la insulina no és adequada, utilitzar un inhibidor de DPP-4, pioglitazona o un inhibidor de SGLT-2. Es recomana reservar els anàlegs de GLP-1 per als pacients amb un índex de massa corporal (IMC) de 35 kg/m² o superior (7). Aquests fàrmacs requereixen visat i han estat finançats únicament en pacients amb un IMC $\geq$ 30 kg/m² en tractament combinat i control deficient.

Un repàs dels diferents grups farmacològics

Biguanides (metformina)

- **Mecanisme d'acció:** activa la cinasa activada per AMP, que augmenta la sensibilització hepàtica a la insulina.
- **Reducció de l'HbA1c:** reducció esperada d'1,3 % a 2,0 %, especialment en l'ús habitual com a primera opció en el diagnòstic de la DM2 amb l'HbA1c alta (13).
- **Efecte en el pes corporal:** neutre o reducció modesta (14).
- **Ajust de la dosi en l'IR:** reducció de la dosi si FG < 60 ml/min/1,73 m². S'ha de suspendre si FG < 30 ml/min/1,73 m² (15).
- **Efectes secundaris:** molèsties gastrointestinals, dèficit de vitamina B₁₂, acidosis làctica.
- **Cost i complexitat:** és un fàrmac de cost baix i complexitat baixa.

Sulfonilurees (glibenclàmida, gliclazida, glimepirida, glipizida) y glinides (repaglinida y nateglinida)

- **Mecanisme d'acció:** tanquen els canals de potassi sensible a l'ATP de la membrana de les cèl·lules beta del pàncrees, cosa que afavoreix l'alliberament d'insulina.
- **Reducció de l'HbA1c:** reducció de l'HbA1c al voltant de l'1,5 %:

Efecte en el pes corporal: l'augmenten (16).

- **Ajust de la dosi en l'IR:** en pacients amb IR es recomana no iniciar el tractament amb FG < 45 ml/min/1,73 m² i suspendre'ls si FG < 30 (15). Es pot emprar repaglinida en l'IR, perquè té eliminació biliar..
- **Efectes secundaris:** risc d'hipoglucèmia. En general, no sembla haver-hi un risc més alt d'esdeveniments cardiovasculars amb les sulfonilurees de segona generació. Es pensa que qualsevol augment del risc relatiu d'episodis cardiovasculars en comparació amb la metformina és secundari als beneficis de la metformina, que sembla reduir el risc d'infart de miocardi (18, 19, 20, 21).
- **Cost i complexitat:** per l'escassa complexitat d'ús i per raons d'eficiència es continuen considerant fàrmacs adequats per a pacients amb risc baix d'hipoglucèmia (22).

Inhibidors alfa-glucosidasa (acarbosa)

- **Mecanisme d'acció:** inhibeixen les alfa-glucosidases intestinals i redueixen la digestió i l'absorció dels hidrats de carboni.
- **Reducció de l'HbA1c:** menys potència que la resta d'opcions disponibles (reducció mitjana de l'HbA1c esperada afegida a la metformina 0,65 %) (23).
- **Efecte en el pes corporal:** en alguns casos poden reduir lleugerament el pes.
- **Ajust de la dosi en l'IR:** no requereixen ajust. Contraindicats en els casos amb FG < 25 ml/min/1,73 m².
- **Efectes secundaris:** flatulència i diarrea, que obliguen a suspendre el tractament en un percentatge alt de pacients (24).
- **Cost i complexitat:** cost baix.

Tiazolidinediones (pioglitazona)

- **Mecanisme d'acció:** actuen activant el factor de transcripció nuclear PPAR-gamma, que incrementa la sensibilitat a la insulina en el múscul i en el teixit gras.
- **Reducció de l'HbA1c:** es poden esperar reduccions de l'HbA1c afegides a la metformina de l'1 % (25).
- **Efecte en el pes corporal:** guany de pes.
- **Ajust de la dosi en l'IR:** no requereixen ajust de la dosi en l'IR i es poden utilitzar amb un FG > 4 ml/min/1,73 m² (27).
- **Efectes secundaris:** retenció hídrica (edemes, insuficiència cardíaca), fractures òssies i una suposada relació amb el càncer vesical, per la qual cosa se sol reservar per al tercer graó terapèutic.
- **Cost i complexitat:** actualment el cost és baix, i també ho és la complexitat.

iDPP-4 (alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina)

- **Mecanisme d'acció:** inhibeixen l'activitat de l'enzim DPP-4, cosa que augmenta les concentracions endògenes d'hormones incretines (pèptid similar al glucagó de tipus 1, conegut per la sigla GLP-1, per *glucagon-like peptide-1*). Incrementen la secreció d'insulina i disminueixen la secreció de glucagó.
- **Reducció de l'HbA1c:** afegits a la metformina, la reducció mitjana de l'HbA1c esperada és de 0,79 % (25). No causen hipoglucèmies en monoteràpia.
- **Efecte en el pes corporal:** neutre.
- **Ajust de la dosi en l'IR:** excepte la linagliptina, que s'elimina per la via biliar, la resta d'iDPP-4 requereixen ajust de les dosis en els casos d'IR moderada o greu.
- **Efectes secundaris:** trastorns pancreàtics (27).
- **Cost i complexitat:** el cost és alt, però inferior al dels agonistes dels receptors GLP. La seguretat i la comoditat d'ús (dosi única diària o dues vegades al dia en les presentacions en combinació amb metformina) els han convertit en una de les opcions farmacològiques més emprades, especialment en les fases inicials de la malaltia, en l'IR i en els ancians (28).

semaglutida)

- **Mecanisme d'acció:** s'uneixen als receptors del GLP-1, indueixen la disminució de la secreció de glucagó i l'augment de la secreció d'insulina.
- **Reducció de l'HbA1c:** poden aconseguir reduccions mitjanes de l'HbA1c afegits a metformina del 0,99 % (25). No indueixen hipoglucèmies en monoteràpia.
- **Efecte en el pes corporal:** pèrdua ponderal significativa (mitjana esperada de 2,9 kg) (29).
- **Ajust de la dosi en l'IR:** en general, no se'n recomana l'ús amb un FG < 30 ml/min/1,73 m², excepte la liraglutida i la dulaglutida, que es poden emprar fins a un FG de 15 ml/min/1,73 m².
- **Efectes secundaris:** nàusees, vòmits i diarrees; risc de pancreatitis; reaccions locals en el punt d'injecció; reducció lleugera de la pressió arterial.
- **Cost i complexitat:** el cost és alt i el reemborsament en el sistema públic està limitat a persones amb un IMC > 30 kg/m². Requereixen administració subcutània (diària en dues dosis en el cas de l'exenatida, una per la liraglutida i lixisenatida, i setmanal amb l'exenatida-LAR i la dulaglutida) i formació al pacient sobre els possibles efectes adversos, per la qual cosa es consideren de complexitat alta.

iSGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina)

- **Mecanisme d'acció:** aquests fàrmacs impedeixen la reabsorció de la glucosa en el segment contornat del túbul renal proximal pel bloatge del cotransportador SGLT2, i indueixen glucosúria.
- **Reducció de l'HbA1c:** la reducció de l'HbA1c esperada està entre el 0,7 i el 1 % (30). Risc baix d'hipoglucèmies.
- **Efecte en el peso corporal:** indueixen una pèrdua ponderal mitjana entre 1,8 i 2 kg.
- **Ajust de la dosi en l'IR:** l'eficàcia disminueix amb un FG < 60 ml/min/1,73 m². Per davall d'aquest valor no s'ha d'administrar dapagliflozina, mentre que es pot emprar empagliflozina també amb un FG entre 45 i 60 ml/min/1,73 m² reduint-ne la dosi. L'administració s'ha de suspendre amb un FG < 45 ml/min/1,73 m². La canagliflozina no ha d'iniciar-se en pacients amb un FG < 30 ml/min/1,73 m² (27).

aGLP-1 (dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida,

- **Efectes secundaris:** risc d'amputacions (principalment de dits del peu o metatarsos) i fractures; infeccions genitourinàries, sobretot en dones; candidiasi genital; risc de cetoacidosis; depleció de volum en persones d'edat avançada i ús simultani de diürètics; poden aparèixer hipoglucèmies si s'associen amb sulfonilurees o insulina; reducció lleugera de la pressió arterial.
- **Cost i complexitat:** els iSGLT2 s'administren en una dosi única diària per la via oral (o dues vegades al dia en les presentacions en combinació amb metformina). No obstant això, la necessitat d'ajust de tractaments concomitants i la freqüència d'esdeveniments adversos els converteix en un tractament de complexitat mitjana.
- **Cost i complexitat:** el cost és més alt, i major que la resta en el cas de la insulina degludec. Totes les opcions de tractament amb insulina es consideren complexes donada la necessitat d'injecció subcutània, titulació i riscos, la qual cosa requereix educació diabetològica específica.

S'adjunta com annex 1 una taula resum del diferent grups, terapèutics

Pacients ancians i desprescripció

Els pacients amb DM2 requereixen una valoració individual per establir objectius de control i millorar l'estratègia terapèutica. En el cas dels pacients ancians amb DM2 és molt important evitar els episodis hipoglucèmics i els efectes adversos farmacològics, que poden empitjorar la qualitat de vida i provocar caigudes, accidents o deterioració cognitiva. Els danys de la hipoglucèmia poden ser greus. Hi destaquen els següents: deterioració de la funció cognitiva i física, caigudes i fractures, convulsions, visites a urgències i hospitalitzacions.

El control estricte dels paràmetres metabòlics en aquests pacients és menys probable que aporti beneficis a llarg termini. Això podria indicar la necessitat de desprescripció o desescalada del tractament antidiabètic en aquests pacients.

En revisar un tractament antidiabètic cal seguir les pautes següents:

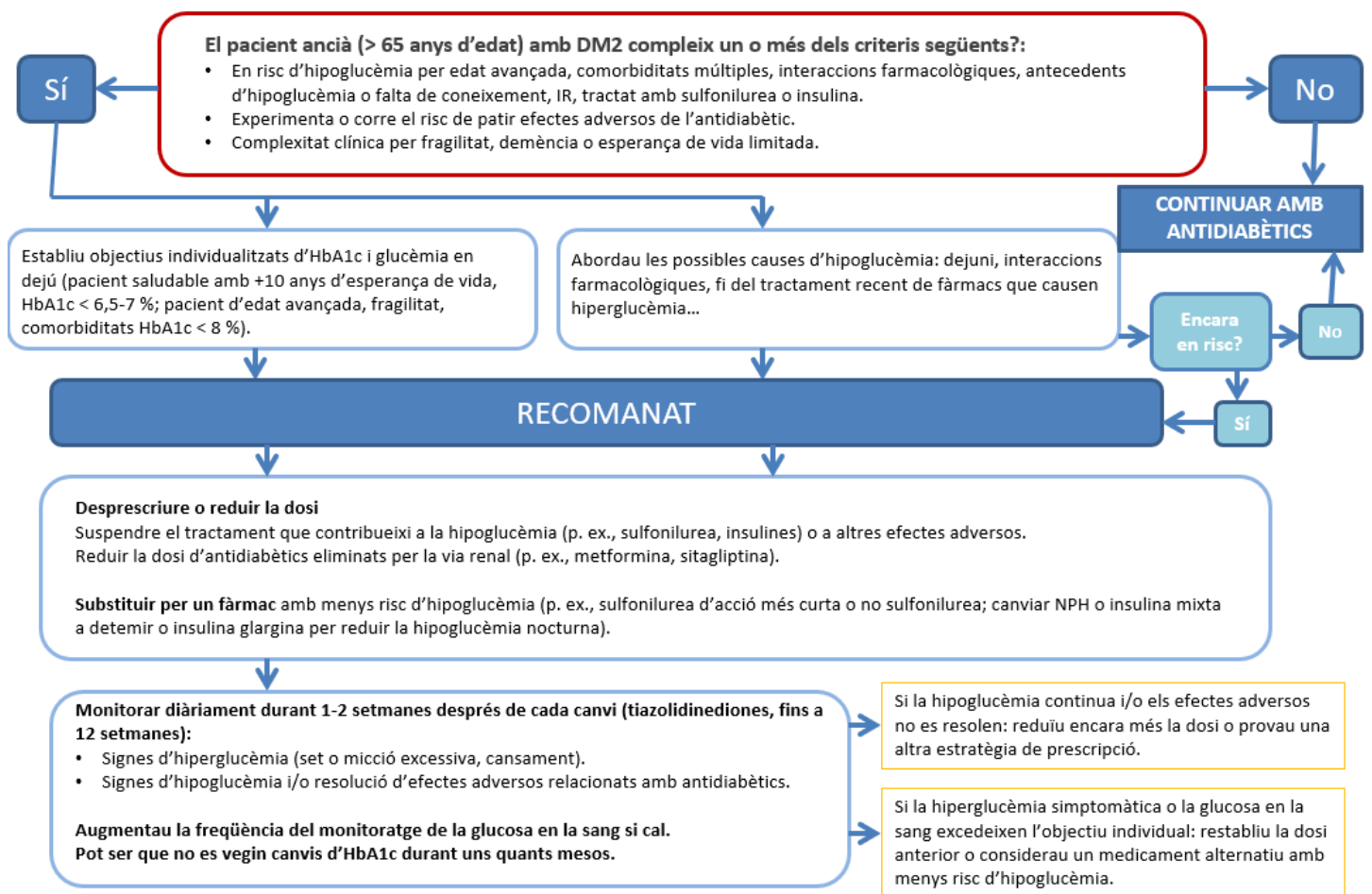
Insulines

- **Mecanisme d'acció:** l'efecte hipoglucemiant de la insulina es produeix quan s'uneix als receptors d'insulina de cèl·lules musculars i adiposes, cosa que facilita l'absorció de la glucosa i simultàniament inhibeix la producció hepàtica de glucosa.
- **Reducció de l'HbA1c:** la reducció de l'HbA1c mitjana esperada està entre l'1 i el 2 %. També s'associa a un risc més alt d'hipoglucèmies.
- **Efecte en el pes corporal:** augment de pes major (fins a 6 kg en 2 anys) que amb altres tractaments.
- **Ajust de la dosi en l'IR:** la insulina no està contraindicada en l'IR, però s'aconsella reduir-ne la dosi un 25 % en els pacients amb un FG entre 50 i 10 ml/min/1,73 m² i una reducció del 50 % quan el FG sigui inferior a 10 ml/min/1,73 m².
- **Efectes secundaris:** al principi del tractament es poden produir reaccions d'hipersensibilitat local en el punt d'injecció. També pot aparèixer lipodistrofia en el lloc de la injecció. La hipoglucèmia és la reacció adversa notificada més sovint durant el tractament, tot i que la freqüència dels episodis d'hipoglucèmia varia segons la població, les dosis i el control glucèmic. Cal destacar que, en el cas de les insulines basals, insulina glargina U100 i U300, insulina detemir i insulina degludec han mostrat un risc més baix d'hipoglucèmies (especialment nocturnes) que la insulina humana NPH (31). Així mateix, la degludec i la glargina U300 han demostrat una taxa més baixa d'hipoglucèmies, sobretot nocturnes, en comparació amb la insulina glargina U100 i més flexibilitat en l'horari d'administració (32, 33).
- Establir objectius de glucosa en la sang i d'HbA1c, a més de l'indagar per tornar a la dosi anterior, reiniciar un medicament o mantenir una dosi.
- Desenvolupar un pla de reducció gradual amb aquells pacients que requereixin una desintensificació del tractament. No hi ha evidència d'un enfocament de reducció gradual que sigui més bo que els altres. Pot aturar els antidiabètics orals, canviar els medicaments, reduir les dosis gradualment (per exemple, canvis cada 1-4 setmanes en la dosi mínima disponible abans de la interrupció), o simplement suspendre el tractament.
- Augmentar les dosis o reiniciar la medicació en qualsevol moment si la glucosa en la sang persisteix per damunt de l'objectiu o si la hiperglucèmia simptomàtica torna.
- Implicar el pacient en la presa de decisions (educació del pacient i/o del cuidador):
 - Explicar els riscos de la hipoglucèmia i altres efectes secundaris.

- Obtenir una HbA1c inferior al 6 % té una balanç benefici-risc desfavorable.
- En els casos de pacients amb fragilitat, demència o al final de la vida hi ha controvèrsia sobre el benefici d'algun tractament. Els adults majors i fràgils tenen un risc més alt de patir hipoglucèmies, i per això han de rebre un tractament menys agressiu.
- Planificar un monitoratge i explicar els llimars acordats per tornar a les dosis anteriors. Els símptomes d'hipoglucèmia inclouen sudoració, taquicàrdia i tremolor, però els pacients majors generalment no els detecten. Els impediments cognitius o físics poden limitar la capacitat del pacient major per respondre als símptomes d'hipoglucèmia. Alguns fàrmacs, com ara els blocadors β , poden emascarar els símptomes de la hipoglucèmia.

tomes d'hipoglucèmia inclouen sudoració, taquicàrdia i tremolor, però els pacients majors generalment no els detecten. Els impediments cognitius o físics poden limitar la capacitat del pacient major per respondre als símptomes d'hipoglucèmia. Alguns fàrmacs, com ara els blocadors β , poden emascarar els símptomes de la hipoglucèmia.

Figura 4. Algorisme d'ajuda en la desprescripció d'antidiabètics, adaptat de la referència bibliogràfica núm. 34



Criteris STOPP en pacients de més de 65 anys

- * Metformina amb taxa de filtració glomerular inferior a 30 ml/min (risc d'acidosis làctica).
- * Sulfonilurees d'acció llarga (ej.: glibenclàmida, clorpropamida, glimepirida) en pacients amb DM2 (risc d'hipoglucèmia prolongada).
- * Tiazolidinediones (pioglitazona) en pacients amb insuficiència cardíaca (risc d'exacerbació de la insuficiència cardíaca).

Seguretat cardiovascular

Si bé des de fa dècades s'han demostrat reduccions de les complicacions microvasculars de la DM2 millorant el control glucèmic, l'avaluació del risc cardiovascular dels antidiabètics és més recent. En una metanàlisi publicada l'any 2007 es va associar el tractament amb rosiglitazona amb un augment significatiu en el risc d'infart de miocardi i tendència a incrementar la incidència de mort de causa cardiovascular (35). Des de l'any 2008 l'agència reguladora nord-americana *Food and Drug Administration* (FDA) i posteriorment l'*European Medicines Agency* (EMA) insten els laboratoris a demostrar que els nous antidiabètics són segurs des d'un punt de vista cardiovascular fent abans de comercialitzar-los una metanàlisi de les dades de seguretat cardiovascular obtingudes en els assajos, o un estudi de seguretat cardiovascular juntament amb placebo (36, 37). D'aleshores ençà s'han publicat estudis amb l'objectiu de confirmar la seguretat cardiovascular dels nous antidiabètics orals: en els iDPP-4 (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS, CARMELINA), en aGLP-1 (LEADER, ELIXA, EXSCAL, SUSTAIN-6, HARMONY) i en iSGLT-2 (EMPA-REG, CANVAS/CANVAS R, DECLARE-TIMI 58). Tots utilitzen, com a variable primària, una variable combinada relacionada amb esdeveniments cardiovasculars majors.

En l'estudi SAVOR-TIMI 5, l'ús de saxagliptina es va associar a un increment significatiu d'hospitalitzacions per insuficiència cardíaca (38), aspecte que no s'ha objectivat

amb la resta de molècules. Tot i que no va ser significatiu, en l'estudi EXAMINE sobre l'alogliptina també es va associar a un increment de la insuficiència cardíaca, la qual cosa va generar una alerta de la FDA (39).

En aquests estudis, la liraglutida i la semaglutida (40) han demostrat una possible reducció dels principals esdeveniments adversos cardiovasculars (ictus i infart agut de miocardi) i la mortalitat cardiovascular en pacients de risc cardiovascular alt (41), mentre que la lixisenatida (41) i l'exenatida setmanal han mostrat neutralitat cardiovascular (42).

En els estudis EMPA-REG, CANVAS i CANVAS-R, fets amb pacients de DM2 i risc cardiovascular alt, l'empaglifozina i la canaglifozina han demostrat una possible reducció del risc cardiovascular.

Pel que fa a les insulines, s'ha demostrat seguretat cardiovascular en els estudis ORIGIN (glargina) i DEVOTE (degludec).

Aquests estudis han permès confirmar la seguretat cardiovascular dels nous antidiabètics, però presenten limitacions metodològiques que poden afectar a la validesa dels resultats i dificultar la interpretació i l'extrapolació d'aquests a la pràctica clínica (43, 44). No obstant això, els arbres de decisió de tractament més recents han incorporat el criteri de reducció de risc de morbimortalitat cardiovascular, especialment en persones amb malaltia cardiovascular establerta o amb risc cardiovascular molt alt.

Conclusions

- La tria del tractament farmacològic per a la DM2 s'ha de basar en l'eficàcia, la seguretat i la tolerabilitat, i també cal considerar les comorbiditats del pacient, la medicació concomitant i les indicacions autoritzades.
- La metformina, si no està contraindicada, continua essent el tractament de primera elecció recomanat quan s'inicia el tractament farmacològic a causa del perfil de seguretat i el probable benefici cardiovascular.
- Les opcions del tractament farmacològic per a la DM2 s'han multiplicat en els darrers anys. Això ha permès una individualització més gran i, alhora, ha incrementat la complexitat del tractament farmacològic.
- La individualització del tractament suposa plantejar objectius terapèutics realistes i segurs en cada pacient. Es recomana un objectiu d'HbA1c del 7 % per reduir el risc de complicacions microvasculars i macrovasculars. Els objectius de l'HbA1c menys estrictes (< 8,0 %) poden ser apropiats per a pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, esperança de vida limitada, comorbiditat greu o diabetis de durada llarga amb dificultat per complir l'objectiu.
- En pacients ancians amb DM2 és menys probable que el control estricte dels paràmetres metabòlics aportï beneficis a llarg termini. Això podria indicar la necessitat de desprescripció o desescalada del tractament antidiabètic.
- Els estudis de seguretat cardiovascular que han avaluat els nous antidiabètics han permès confirmar-ne la seguretat cardiovascular. No obstant això, presenten limitacions metodològiques que poden afectar la validesa dels resultats i dificultar la interpretació i l'extrapolació d'aquests a la pràctica clínica.

Autors

Carla Liñana Granell

Farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària.
Servei de Farmàcia, Hospital General Mateu Orfila, Menorca.

Juan Manuel Rodríguez Camacho

Farmacèutic especialista en Farmàcia Hospitalària.
Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma.

Coordinació i disseny: Layla Aoukhiyad Lebrahimi,
farmacèutica Oficina de Qualitat. Serveis Centrals
IB-SALUT

Bibliografia

1. World Health Organization. Global report on diabetes [en línia]. www.who.int/diabetes/global-report/es [consulta: 27 oct 2020].
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud. España 2017. www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf [consulta: 27 oct 2020].
3. Ariz MJ, Elizondo G. Nuevos antidiabéticos, ¿qué lugar deben ocupar en la terapéutica? Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2016;24(4):1-12. www.navarra.es/appsext/DescargarFichero/default.aspx?codigoAcceso=PortalDeSalud&fichero=BIT\bitvol24n4\BIT4_2016.pdf [consulta: 27 oct 2020].
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43 (Suppl 1):S1-S212

PDF [consulta: 27 oct 2020].

5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. Londres Desembre 2015 [en línia]. www.nice.org.uk/guidance/ng28 [consulta: 27 oct 2020].
6. O'Connor PJ, Spearl-Hillen JM. Type 2 Diabetes mellitus in adults. BMJ Best Practice; 2019. [bestpractice.bmj.com/topics/en-us/24/pdf/24/Type %20 %20diabetes %20mellitus %20in %20adults.pdf](http://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/24/pdf/24/Type%20%20diabetes%20mellitus%20in%20adults.pdf) [consulta: 27 oct 2020].
7. Generalitat de Catalunya. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona; 2019. catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/semaglutida-DM2/pauta-harmonitzacio-diabetis-mellitus2-v2.pdf [consulta: 27 oct 2020].
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352(9131):854-65. www.farmacologia.hc.edu.uy/images/ukpds_34_metformina.pdf [consulta: 27 oct 2020].
9. Maruthur N, Tseng E, Hutfless S, Wilson L, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2016;164(11):740-51. ojoclinico.net/sitio/wp-content/uploads/2016/05/Maruthur-NM-Diabetes-Medications-Ann-Int-Med-2016.pdf [consulta: 27 oct 2020].
10. World Health Organization. HEARTS-D: diagnosis and management of type 2 diabetes [en línia]. Ginebra (Suïça); 2020. www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1 [consulta: 27 oct 2020].
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes [en línia]. Edimburgo (Reino Unido); 2017. www.sign.ac.uk/our-guidelines/pharmacological-management-of-glycaemic-control-in-people-with-type-2-diabetes [consulta: 27 oct 2020].
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837-53. www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2898%2907019-6/fulltext [consulta: 27 oct 2020].
13. Koffert JP, Mikkola K, Virtanen KA, Andersson AD, Faxius L, Hallsten K, et al. Metformin treatment significantly enhances intestinal glucose uptake in patients with type 2 diabetes: Results from a randomized clinical trial. Diabetes Res Clin Pract. 2017;131:208-16. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882271730356X?via%3Dihub [consulta: 27 oct 2020].
14. Wexler,D. Managment of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate sept. 2020. www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus [consulta: 27 oct 2020].
15. Gomez-Huelgas R, Martinez-Castelao A, Artola S, Gorris JL, Menendez E. Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease. Nefrologia. 2014;34:34-45. www.revistanefrologia.com/en-consensus-document-on-treatment-type-articulo-X2013251414053670 [consulta: 27 oct 2020].
16. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on la HbA1c in diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2013;56:973-84. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3622755 [consulta: 27 oct 2020].
17. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2004;110:214-9. www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000134501.57864.66 [consulta: 27 oct 2020].
18. Wexler,D. Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate febr. 2020. www.uptodate.com/contents/sulfonylureas-and-meglitinides-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?topicRef=1779&source=related_link#H3692852977 [consulta: 27 oct 2020].
19. 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):1155-1166. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2751398 [consulta: 27 oct 2020].
20. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. PLoS Med. 2016;13(4):e1001992.
21. Monami M, Genovese S, Mannuci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2013 Oct;15(10):938-53.
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line. Therapy - Science Report. Ottawa/Toronto (Canadá); 2017. cdth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf [consulta: 27 oct 2020].
23. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA. 2010;303:1410-8. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185654 [consulta: 27 oct 2020].
24. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, de Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2:CD003639. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663450 [consulta: 27 oct 2020].
25. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA. 2010;303:1410-8
26. Rinella ME. Non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. JAMA. 2015;313:2263-73. www.svemonline.org/wp-

- content/uploads/2016/02/endotips-vol-05-1.pdf* [consulta: 27 oct 2020].
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Encuentra tu medicamento aquí [en línea]. *cima.aemps.es/cima/publico/home.html* [consulta: 27 oct 2020].
 28. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp.* 2018;218:74-88. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483426 [consulta: 27 oct 2020].
 29. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771. www.bmj.com/content/344/bmj.d7771 [consulta: 27 oct 2020].
 30. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grondahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. Benefits and harms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2016;11:e0166125.
 31. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005613. www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005613.pub3/full [consulta: 27 oct 2020].
 32. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A preplanned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:175-84. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3752969 [consulta: 27 oct 2020].
 33. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17: 859-67. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676914 [consulta: 27 oct 2020].
 34. Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons. Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:832-43 (Eng), e452-65 (Fr). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685444/> [consulta: 27 oct 2020].
 35. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2127-71. www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa072761 [consulta: 27 oct 2020].
 36. Food and Drug Administration. Guidance for industry on diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008.
 37. European Medicines Agency. Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. EMA/CHMP/50549/2015. www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-assessment-cardiovascular-safety-profile-medicinal-products_en.pdf [consulta: 27 oct 2020].
 38. 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;369:1317-26. www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1307684 [consulta: 27 oct 2020].
 39. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2014. www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes [consulta: 27 oct 2020] [consulta: 27 oct 2020].
 40. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz SG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607141 [consulta: 27 oct 2020]. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603827 [consulta: 27 oct 2020].
 41. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57. www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1509225 [consulta: 27 oct 2020].
 42. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228-39. www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1612917 [consulta: 27 oct 2020].
 43. Troncoso Mariño A, Villén Romer N. Seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos no insulínicos. *BIT.* 2018;29(10):65-71. scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3720/BIT_2018_29_10_cas.pdf [consulta: 27 oct 2020].
 44. Portal del Medicamento. Nuevos hallazgos de resultados cardiovasculares en ECA con antidiabéticos [en línea]. 12/03/2019. www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/nuevos-hallazgos-resultados-cardiovasculares-eca-antidiabet [consulta: 27 oct 2020].

Butlletí d'informació farmacoterapèutica del Servei de Salut de les Illes Balears

Els butlletins elComprimido són una publicació periòdica dirigida als professionals sanitaris de l'IB-SALUT amb la finalitat d'oferir informació objectiva sobre medicaments i farmacoteràpia.

Es poden consultar tots els butlletins publicats en el nostre lloc web elComprimido: <http://www.elcomprimido.com>



G CONSELLERIA
O SALUT I CONSUM
I SERVEI SALUT
B ILLES BALEARS



Antidiabètics en el tractament de la DM2: Què sabem?

Annexes

Annex 1. Resum de les característiques dels diferents tractaments hipoglucemiantes

	Administració	Reducció l'HbA1c	Efecte en el pes corporal	Ajust en l'IR segons FG en ml/min/1,72 m ²	Reaccions adverses	Cost
Metformina	Oral	1,3 % a 2,0 %	Neutre/disminueix	Reduir si FG < 60 Suspendre si FG < 30	Diarrea, acidosi làctica, dèficit vitamina B ₁₂	Molt baix
Sulfanilurees i glinidines	Oral	1,5 %	Augmenta	No iniciar si FG < 45 Suspendre si FG < 30 Repaglinida es pot emprar en l'IR	Hipoglucèmies	Molt baix
Inhibidors alfa-glucosidasa	Oral	0,65 %	Disminueix	No requereixen ajust Contraindicats amb FG < 25	Flatulències i diarrea	Molt baix
Pioglitazona	Oral	1 %	Augmenta	No requereix ajust	Retenció hídrica, fractures òssies i càncer vesical	Baix
iDPP-4	Oral	0,79 %	Neutre	La linagliptina no requereix ajust. La resta requereix ajust en l'IR moderada o greu	Pancreatitis	Alt
AGLP 1	Subcutània	0,99 %	Disminueix	Liraglutida i la dulaglutida: suspendre si FG < 15 La resta: suspendre si FG < 30	Gastrointestinals i reaccions en el punt d'injecció	Molt alt
iSGLT 2	Oral	0,7 i 1 %	Disminueix	Dapagliflozina: suspendre si FG < 60 Empagliflozina: ajustar FG entre 60 i 45 Canagliflozina: no iniciar si FG < 30	Amputacions, infeccions urinàries, candidiasi genital, cetoacidosi i depleció de volum	Alt
Insulines	Subcutània	1 i 2 %	Augmenta	FG = 50-10: reducció del 25 %. FG < 10: reducció del 50 %	Hipoglucèmia, reaccions en el punt d'injecció, lipodistrofia	Alt

iDPP-4: Inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; AGLP-1: anàlegs del peptid similar al glucagó tipus 1; iSGLT-2: inhibidors del cotransportador sodi-glucosa de tipus 2