



arGLP-1AK BERRIKUSTEA, SAIAKUNTZA KLINIKO KARDIOBASKULARREN ARGITAN

AURKIBIDEA

- ▶ HITZAURREA
- ▶ EKINTZA-MEKANISMOA ETA ERAGINKORTASUN HIPOGLUZEMIATZAILEA
- ▶ SEGURTASUN KARDIOBASKULARREKO SAIAKUNTZAK
- ▶ ONDORIO KALTEGARRIAK
- ▶ ZER DIOTE GIDEK?
- ▶ TERAPEUTIKAN DUTEN TOKIA



INFAC buletinaren 28 liburukian 4 zenbakian, iSGLT-2 (gliflozinak) berrikusi ziren, eta maila kardiobaskularrean zer ondorio zuten aztertu. Horiek bezala, antidiabetiko ez-intsulnikoen artean –bihotz-hodietarako seguruak direla erakutsi dute, bai eta gertaerak izateko arriskua murrizten dutela ere–, Glucagon-Like-Peptide-1 hartzailearen agonisten (arGLP-1) taldeko zenbait printzipio aktibo daude. Buletin honen helburua da arGLP-1en segurtasun kardiobaskularreko saiakuntza klinikoak berrikustea eta, 2 motako diabetes mellitusaren (DM2) tratamenduan, emaitzek terapeutikan duten tokiari nola eragiten dioten baloratzea.

EKINTZA-MEKANISMOA ETA ERAGINKORTASUN HIPOGLUZEMIAITZAILEA

arGLP-1en ekintza-mekanismoa «inkretinen» ekintza glukoregulatzaileetan oinarritzen da. Inkretinak heste meharreko zelulek jariatzen dituzten hormona endogenoak dira; pankreako beta zelulen gainean jarduten dute, insulina jariatzea estimulatu. Intsulinararen jariatzean postprandialaren % 50-70 dagokie, eta, adierazgarrienen artean, GLP-1a dago. Inkretinak azkar degradatzen dira (1-2 minututan) Dipeptidil Peptidasa-4 (DPP-4) entzimaren bidez, eta, beraz, farmakoak inkretina-efektuarekin garatzeko, bi bide jarraitu dira: degradatzen dituen entzima inhibitzea (DPP-4), edo entzima horrek metabolizatzen ez dituen GLP-1en analogoak bilatzea. Bi medikamentu multzo horietan pankreako β zelulek insulina gehiago jariatzen dute, eta mendeko glukosa erako glukagoi gutxiago. Gainera, arGLP-1ek atzeratu egiten dute urdail-hustuketa (horrek murriztu egiten du jakiak irentsita sortzen den glukosa zirkulazioan agertzen den abiadura), eta elikagai gutxiago janarazten dute, gosea gutxitu eta asetasuna areagotzen delako¹.

Gaur egun hainbat arGLP-1 daude merkatuan, eta, batez ere, egituragatik (lixisenatida eta exenatida exendina-4ren deribatuak dira, eta, gainerakoak, giza GLP-1en analogoak dira) eta ekintza-denboragatik bereizten dira: exenatida –egunean behin hartzekoa– eta lixisenatida ekintza laburreko arGLP-1ak dira; exenatida –astean behin hartzekoa–, liraglutida, ▼semaglutida eta dulaglutida, aldiz, ekintza luzekoak dira. Larruzalpetik hartzen dira^{2,3}.

Aurki arGLP-1a ahotik hartzeko lehen forma merkaturatuko da: aho bidezko semaglutida. Eszzipiente batekin dago egina (sodio-salkaprozatoa), digestio-aparatuko entzimen ekintza proteolitikoa eragozten duenez, errazago xurgatzen delako⁴.

1. taulak gaur egun eskuragarri dauden arGLP-1ei buruzko informazioa biltzen du. Finantzatzeko, ikuskariaren ikus-onetsia behar da, eta terapia konbinatuan bakarrik erabil dezakete $GMI \geq 30$ g/m^2 duten pazienteek.

arGLP-1ek eraginkortasun hipogluzemiaitzaile handia dute; HbA1c % 1-1,5 murrizten dute, baina desberdintasunak daude batzuen eta besteen artean. Efektu hipogluzemiaitzailea handiagoa da iraupen luzeko arGLP-1en kasuan, eta, horien barruan, semaglutidak –astean behin hartzekoa– dulaglutidak eta exenatidak –astean behin hartzekoak– baino gehiago murrizten du HbA1c^{1,2,5}. Ekintza laburreko exenatida eta lixisenatida formulazioek efektu handiagoa dute urdail-hustuketaren atzerapenean eta hipergluzemia postprandialean, eta efektu txikiagoa glukosan, pazienteak baraurik dagoenean². arGLP-1 guztiek pisua gutxitzen dute (0,7 kg (lixisenatida) eta 4,3 kg (semaglutida–1 mg larruzalpetik) artean), saiakuntza kliniko kardiobaskularretan). Hipogluzemiak izateko arrisku gutxi dute, baina arriskua handiagotu egiten da hipogluzemia eragiten duten beste farmako batzuekin batera ematen badira (insulina, sulfonilureak, glinidak). Horrez gain, apur bat jaisten du arteria-presio sistolikoa (1-2,6 mmHg), eta bihotz-maiztasuna handitu (0,5-3 t/m)^{1,2,6-11}.

SEGURTASUN KARDIOPASKULARREKO SAIKUNTZAK(6-11)

Aurreko buletinean aipatzen zen bezala, 2008az geroztik, agentzia arautzaileek laborategiei eskatu diete frogatzeko antidiabetiko berriek ez dutela modu onartezinean handitzen arrisku kardiobaskularra (AKB), plazeboarekin alderatuta. Hala, azken urteotan, segurtasuna kardiobaskularreko ausazko saiakuntza klinikoak (ASK-KB) argitaratu dira arGLP-1 desberdinekin⁶⁻¹¹, eta 2. taulan bildu dira haien ezaugarri nagusiak. iSGLT-2ekin gertatzen den bezala, saiakuntza horiek zenbait muga dituzte, eta kontuan hartu behar dira emaitzak interpretatzerakoan eta DM2 duten paziente guztietara estrapolatzeko orduan: AKB txikiko paziente gutxi, iraupen laburra, kausa ezezagunengatik heriotzak esleitzeko irizpideak... (INFAC buletinaren 28 liburukian 4 zenbakian). Gainera, ASK-KB guztietan, ikertzaileen esku geratzen zen medikazio konkomitante egokitzea, hala nola beste hipogluzemiaitzaile eta antihipertentsibo batzuk.

ONDORIO KARDIOBASKULARRAK

ASK-KBek barne hartzen dituzten pazienteek DM2 dute, 10 urtez baino gehiagoz, % 7,7 eta % 8,7 arteko HbA1c basala, eta AKB oso handia: gehienek (% 70-85) gaixotasun kardiobaskular ezarria (GKB) edo giltzurruneko gaixotasun kronikoa (GGK) dute (≥ 3 estadioan), eta gainerakoak 60 urte baino gehiagoko pazienteak dira, eta arrisku kardiobaskularreko faktoreak dituzte. Salbuespen gisa, REWIND¹⁰ saiakuntzan (dulaglutida), paziente gehienek lehen mailako prebentzioko AKB handia dute (% 31,4k bakarrik du GKB ezarria). ELIXA⁶ saiakuntzak (lixisenatida) barne hartzen dituen biztanleak ere desberdinak dira, sindrome koronario akutua izan dute eta aurreko 180 egunetan. ASK-KB guztietan, paziente gehienek metformina bidezko tratamendua dute (% 66-81), eta intsulina eta sulfonilureak asko erabili dira.

Emitza nagusiaren aldagaia lehen gertaera kardiobaskular handiaren (MACE) aldagai konbinatua da, eta heriotza kardiobaskularrak, miokardio-infartu akutu ez-hilgarriak (MIA) edo iktus ez-hilgarriak osatzen dute (ELIXA saiakuntzan –lixisenatidarekin– izan ezik, MACE «hedatuaren» aldagaia erabiltzen baitu). Jarraipen-denbora aldakorra izan zen: PIONEER-6 saiakuntzan, aho bidezko semaglutidarekin¹¹, jarraipen-mediana 1,3 urtekoa izan zen, eta REWIND saiakuntzan, dulaglutidarekin, 5,4 urtekoa.

arGLP-1ko entsegu guztietan ez-gutxiagotasunaren eta plazeboaren arteko emaitza lortzen da MACE aldagaiari dagokionez; beraz, segurtasun kardiobaskularra frogatzen da. Gainera, zenbait saiakuntzatan, gertaerak gutxitu egin dira, eta beraz, eragin onuragarriak izan dituzte maila kardiobaskularrean. Horrela, MACE aldagaiak nabarmen egin du behera LEADER (liraglutida)⁷ eta REWIND (dulaglutida) saiakuntzetan, eta horiek eta asteen behin hartzeko exenatida dira⁹ nagusitasunaren analisia barne hartu duten bakarrak. Hala ere, eragin txiki samarra du, gertaerak % 12-13 murriztu baitira (ikus 2. taula). Larruazalpeko semaglutidarekin, SUSTAIN-6 saiakuntzak⁸ erakutsi zuen MACE gertaerak murrizten zirela, baina ez zegoen diseinatuta aldagai nagusiaren nagusitasuna erakusteko, eta, beraz, ebidentzia ez da hain sendoa.

Gainerako aldagai kardiobaskularren kasuan, zenbait saiakuntzatan (baina ez guztietan) eragin onuragarriak ikusten dira hilkortasun kardiobaskularren, iktusaren eta hilkortasun osoaren arriskua murrizteari dagokionez. Liraglutidaren kasuan, MACE gertaerak heriotza kardiobaskularra murriztearen ondorioz gutxitu ziren, batez ere; dulaglutidaren kasuan, berriz, iktus ez-hilgorra murriztearen ondorioz. MIAre arriskuari dagokionez (hilgarria edo ez-hilgarria), HARMONY saiakuntzan¹² –albiglutidarekin egindakoan (gaur egun merkatuan ez dagoen analogoa)– onura aurkitu bazen ere, onura hori ez zen ikusi gainerako ASK-KBetan. Edonola ere, bigarren mailako aldagaiak dira, esplorazio-izaerakoak. Saiakuntza gehienetan, erabilitako dosiak baimendutako dosi-tartearen goiko mugan zeuden. Ez dago argi ikusitako efektua dosi-mendekoa den¹³.

BIHOTZ-GUTXIEGITASUNAGATIKO OSPITALIZAZIOA

BGko ospitalizazioa bigarren mailako aldagaia izan zen saiakuntza guztietan; kasuren batean, gainera, bihotz-gutxiegitasunagatik larrialdietara egindako bisitak sartzen ziren. i-SGLT2ekin ez bezala, segurtasun kardiobaskularreko saiakuntzetan, arGLP-1 bakar batekin ere ez da onurarik ikusi bihotz-gutxiegitasunagatik ospitaleratzeiko arriskuan.

GILTZURRUNETAN ERAGITEN DITUZTEN EFEKTUAK ETA BESTE EFEKTU MIKROBASKULAR BATZUK

Giltzurrunen aldagaietan duten efektua ez zen aurrez zehaztutako aldagai gisa neurtu saiakuntza guztietan. Efektu hori neurtzen duten ASK-KB saiakuntzetan^{7,8,10} erabilitako aldagaia hainbat emaitzaren konbinazioa da. Besteak beste, honako hauek konbinatzen ditu: makroalbuminuriaren garapena, kreatinina serikoaren bikoizketa edo kalkulaturako iragazketa glomerular estimatua (IGe) \geq % 30eko murrizketa iraunkorra, bai eta aldagai «gogorragoak» ere, hala nola giltzurrun-gaixotasun terminala edo giltzurrun-kausak eragindako heriotza.

Liraglutidarekin, semaglutidarekin eta dulaglutidarekin konbinatutako aldagaia nabarmen murriztu da (ikus 2. taula). Hala ere, murrizketa hori, nagusiki, makroalbuminuriaren garapena murriztearen ondorioz gertatu da^{8,14,15}. Bigarren mailako aldagaiak direnez, azterlan espezifikoak behar dira arGLP-1ek giltzurrunetan zer onura duten ebaluatzeko.

Bestalde, semaglutidarekin, ikusten da erretinopatia areagotu egin dela (ikus kontrako ondorioen apartatua)^{8,11}.

METAANALISIA

Azken urtean, hainbat metaanalisari argitaratu dira (MA)¹⁶⁻²⁰, eta, 2. taulako sei ASK-KBez gain, albiglutidarekin egindakoa ere biltzen dute¹².

MA horien emaitzak nahiko antzekoak dira, eta iradokitzen dute arGLP-1ek, talde gisa, % 11-13 inguru murrizten dituztela MACE gertaerak, 73-75eko NNTarekin eta 3,2 urteko jarraipen-medianarekin, eta, hilkortasuna, % 11-12, 113-118ko NNTarekin^{17,19}. Hala ere, MA ia guztietan, heterogeneotasun moderatua ikusten da, eta horrek gutxitu egiten du emaitzekiko konfiantza. Era berean, erakusten dute hilkortasun kardiobaskularra eta iktus hilgarria edo ez-hilgarria izateko arriskua murrizten dela, eta ez dagoela onurarik MIA gutxitzeari dagokionez.

Bihotz-gutxiegitasunagatiko (BG) ospitalizazio-arriskuari dagokionez, datuek onurak erakusten dituzte MA batzuetan, baina kontuan izan behar da aldagaia ez dela beti modu berean neurtzen, eta ASK-KB bakar batean ere ez zela ikusi BGren ondoriozko ospitalizazio-arriskua nabarmen murriztu zenik. Edonola ere, izan lezaketen onura gliflozina baina txikiagoa izango litzateke (INFAC 28 liburukia 4 zenbakia).

MA batzuek azpitaldeen araberako azterketa egiten dute (sexua, 65 urtetik gorako edo beherako adina, 30 kg/m²-tik gorako edo beherako GMI), eta ez da alderik ikusten MACEen emaitzetan^{16,17}.

GKB ezarria duten eta ez duten pazienteen azpitaldeen artean elkarreragin adierazgarri ikusten ez bada ere, kontuan hartuta lehen mailako prebentzioko biztanlerian ere eragin onuragarria izan dezaketela, emaitzak bigarren mailako prebentzioko pazienteen kasuan baino ez dira adierazgarriak, eta onura horrek garrantzia handiagoa du bigarren mailako prebentzioan (% 14ko murrizketa vs % 6koa, lehen mailako prebentzioan)¹⁶⁻¹⁸. Lehen aipatu bezala, BGK ezarria ez duten eta ASK-etan barne hartzen diren pazienteen kopurua txikia da oraindik; beraz, ezin da behin betiko ondorioz atera bigarren mailako prebentzioko pazienteengan ikusitako onurak biztanle horietara estrapolatu ote daitezkeen jakiteko¹⁶. Halaber, arrisku txikiagoa dutenez, litekeena da arrisku absolutuaren murrizketa txikiagoa izatea eta tratamenduak kostu txikiagoa izatea¹⁷.

Giltzurrun-funtzioari dagokionez, ez zen alde nabarmenik egon arGLP-1ek 60 ml/min/1,73 m²-tik gorako edo beherako IGe duten pazienteengan dituzten ondorioen artean, baina, plazeboarekin alderatuz gero, giltzurrun-funtzioa zainduta duten pazienteengan soilik lortu zen adierazgarritasuna^{16,17}.

Aipatutako MA horietako bik^{17,18} giltzurruneko emaitzak aztertzen dituzte, eta ikusi da aldagai konbinatua nabarmen murriztu dela [HR 0,83 (0,78-0,89)]; hala ere, onura hori makroalbuminuriaren garapena murrizteagatik gertatzen da. Hala, giltzurrun-funtzioaren okerragotzearen aldagaiari dagokionez, aldeak ez dira adierazgarriak [HR 0,87 (0,73-1,03)]¹⁷.

Halaber, erabilitako arGLP-1en arabera, hainbat analisi egiten dira. MA batean¹⁶ ikusi da MACE gertaerak iraupen luzeko arGLP-1ak erabili dituzten ASK-etan bakarrik murrizten direla, eta, bi MAtan, giza analogoen azpitaldean soilik ikusten dira onurak; bestalde exendina-4aren deribatuetan ez dira ikusten^{16,17}.

Hori horrela, kontuan hartu behar da metaanalisiek ekintza-mekanismo bera baina ezaugarri desberdinak (egitura, farmakozinetika, ahalmen hipogluzemiatzailea) dituzten arGLP-1 farmakoekin egindako saiakuntzak barne hartzen dituztela eta ASK-ak desberdinak direla diseinuan eta barne hartutako biztanlerian; beraz, metaanalisiek ez dute aukerarik ematen arGLP-1en arteko konparazioak egiteko eta beren efektu kardiobaskularrik ikertzeko. Horretarako, zuzeneko saiakuntza konparatiboak beharko lirateke (*head to head*)^(19,21).

ONDORIO PARTZIALAK:

Segurtasun kardiobaskularreko azterlanek erakusten dute arGLP-1 guztiak seguruak direla, ikuspegi kardiobaskularretik. Gainera, liraglutidak eta dulaglutidak, beste hipogluzemiatzaile batzuei gehituta (batez ere metforminari), frogatu dute ondorio onuragarriak izan ditzaketela DM2 eta arrisku kardiobaskular oso handia duten pazienteen gertaera kardiobaskularrik murrizteko, GGK duten pazienteak barne. Semaglutidaren onura kardiobaskularrei buruzko ebidentzia ez da erabakigarria da. arGLP-1en onura argiagoa da gaixotasun kardiobaskular ezarria duten pazienteen artean.

ONDORIO KALTEGARRIAK

arGLP-1 batzuek, duela denbora asko merkaturatu ziren arren, praktika klinikoan kontsumo mugatua dute (2019an, EAEn, antidiabetiko ez-intsulnikoen DDDen % 4), eta oraingoz ez dakigu zer segurtasun duten epe luzera².

arGLP-1en kontrako ondorioen (nagusiki gastrointestinalen) ondorioz tratamendua bertan behera uztea oso ohikoa da; lehen zehaztutako ASK gehienetan, abandonuen % 10 inguru arGLP-1en kasuan gertatu zen, eta % 6 plazeboen kasuan (aldeak estatistikoki adierazgarriak dira)⁶⁻¹¹.

Urdail-hesteetakoak: Hauek dira ohikoenak: goragaleak (% 26-51), gorakoak (% 10-14) eta beherakoa (% 8-17)¹. Oro har, tratamenduarekin gutxitzen dira, eta dosia titulatu murriztu daitezke. Urdail-hesteetako igarotzea gutxitzen denez, gastroparesia izanez gero, kontuz erabili behar dira^{2,4}.

Pankreatitisa eta pankreako minbizia: Pankreatitis akutuaren kasuak jakinarazi dira arGLP-1ak erabiltzeagatik²², eta, horregatik, fitxa teknikoek arrisku horren berri ematen dute⁴; hala ere, saiakuntza klinikoetan, kontrako ondorio hori ez da oso ohikoa izan (< % 1)⁶⁻¹¹. Oro har, hori aztertu duten metaanalisien arabera, arGLP-1en eta plazeboen artean ez dago alderik pankreatitisaren eta pankreako minbiziaren intzidentzia^{17,18,23}. Baina, pankreatitisaren susmorik badago, tratamendua eten behar da, eta pankreatitisaren aurrekariak dituzten pazienteek kontu handiz erabili behar dituzte⁴.

Kolelitiasia: LEADER saiakuntzan, kolelitiasi-gertakari gehiago hauteman ziren liraglutidaren kasuan. Behaketa-azterlan batek²⁴ eta ondorengo MA batek²³ kolelitiasia areagotzearekin lotu dute arGLP-1en erabilerara. Horrelako konplikazioak agertzen diren begiratzea gomendatzen da.

Immunogenizitatea: Proteinak edo peptidoak dituzten sendagaien balizko propietate immunogenikoen arabera, pazienteek antigorputzak garatu ditzakete arGLP-1 bidezko tratamenduaren ondoren. Oro har, antigorputzak garatzen dituzten pazienteen ehuneko txikia da; antigorputzen mailek behera egiten dute denborak aurrera egin ahala, eta, pazienteen ehuneko oso txiki batean izan ezik, ez dute eraginik farmakoaren ahalmen hipogluzemiatzailean⁴. Litekeena da exenatidak eta lixisenatidak (giza GLP-1ekiko antzekotasun txikiagoa du) neurri handiagoan sortzea^{3,16}, eta, horiekin, lotura ikusi da antigorputzen garapenaren eta toki-ko erreakzioen intzidentzia handiagoaren artean⁴.

Erreakzioak injekzio-gunean: Nahiko ohikoak dira, eta, oro har, arinak. Ohikoagoak dira exendina-4ren deribatuekin, eta, bereziki, astean behin hartzeko exenatidarekin. Azken horrekin, abzesu eta zelulitis kasuak jakinarazi dira⁴. Gomendatzen da injekzio-gunea aldatzea, erreakzioak minimizatzeke.

Erretinopatia: SUSTAIN-6⁸ azterlanean –larrualpeko semaglutidarekin– ikusi zen erretinopatia diabetikoaren konplikazioak izateko arriskua nabarmen handitu zela (% 3 semaglutidarekin vs % 1,8 plazeboarekin; [HR 1,76 (1,11-2,78)]). Arrisku-talde espezifiko gisa identifikatu ziren alde aurretik erretinopatia izan zuten eta insulina bidezko tratamendua izan zuten pazienteak. Hasiera batean, kasuak aztertzean, erretinopatia HbA1c-ren beherakada nabarmenekin lotu zen; hala ere, gerora ikusi zen larrualpeko semaglutida HbA1c-ren beherakada txikiak dituzten pazienteen erretinopatiarekin lotzen dela, eta bi dosiekin; beraz, ezin da baztertu erretinan semaglutidak efektu hilgarririk izango ez duenik (alde batera utzita glukosa-mailetan duten efektua). Aldeak adierazgarriak izan ez ziren arren, kontrako ondorio hori PIONEER-6 azterlanean –aho bidezko semaglutidarekin– ere ikusi zen, aurretiko erretinopatia baztertzeko irizpidetzat hartu bazen ere. Saiakuntza kliniko bat dago martxan larrualpeko semaglutidarekin, erretinopatia diabetikoaren garapena eta epe luzera zer aurrerapen izango duen ikertzeko^{4,5,11}.

Bestelakoak: arGLP-1 batzuekin, saguek tiroideko C zeluletako tumoreak garatu dituzte, baina ez dakigu zein den aurkikuntza horien garrantzi kliniko. AEBetan, datu gehiago izan arte, arGLP-1 batzuk (liraglutida, astean behin hartzeko exenatida eta semaglutida) ez dira gomendatzen aurretik tiroideko minbizi medularra edo neoplasia endokrinoa multiplea 2A edo 2B izan duten pazienteentzat (ezta senideren batek izan badu ere)².

ZER DIOTE PRAKTIKA KLINIKOKO GIDEK?

Azken urteotan, antidiabetikoen emaitza kardiobaskularrak dituzten ASK-etatik eratorritako ebidentziak praktika klinikoko gidetan (PKG) txertatu dira, bai DM2ari buruzko gida espezifikoetan, baita kardiologiari buruzkoetan ere (prebentzio kardiobaskularra).

DM2ari buruzko gidetan, oro har, gaur egungo joera da baldintzatzaile klinikoak (GKB, GKG, BGK, obesitatea...) faktore nagusi gisa sartzea bigarren antidiabetikoa hautatzerakoan. Gida guztietan, metformina da lehen aukera. Hala, bai iSGLT-2ak eta bai arGLP-1ak lehen aukera gisa agertzen dira GKB aterosklerotiko ezarriaren edo obesitatearen kasuan, eta, iSGLT-2ak, bihotz-gutxiegitasunaren kasuan. GKGren kasuan, lehentasuna ematen zaie iSGLT-2ei, baina, iragazketa glomerularraren ondorioz erabili ezin badira, arGLP-1ak lehenetsiko lirateke^{21,25-27}.

Gida guztiak ez datoz bat antidiabetiko horien erabilerari dagokionez; batzuek diote aurreko baldintzatzaileak dituzten pazienteek kontrol gluzemikoa edozein dela ere erabili behar dituztela, eta beste batzuek, ordea, metformina bidezko monoterapiako tratamenduaren ondoren erabili behar dituztela, helburu gluzemikoa

lortu ez bada, alegia. Hala, redGDPS-ren²⁸ azken algoritmoan, baldintzatzaile klinikoa HbA1c-ren balioen gaintik dago. Beste praktika klinikoko gida batzuek ere^{25,26,29} gomendatzen dute farmako horiek erabiltzeko aukera «kontuan hartzea», HbA1c-ren helburua edozein dela ere; semFyC³⁰ elkarreak, berriz, gomendatzen du metforminaren bidez kontrol gluzemikoaren helburua lortzen ez bada bakarrik erabiltzea. Hala ere, ASK-KB gehienetan, HbA1c basala % 8tik gorakoa zen (beti > % 7); beraz, alderdi horretan, ebidentzia ez da erabakigarria.

Prebentzio kardiobaskularri buruzko gidetan ere adierazi dira arGLP-1 eta iSGLT-2 farmakoek dituzten onura kardiobaskularrak. Europako Kardiologia Elkartearen³¹ eta Estatu Batuetako Kardiologia Elkargoaren³² gidek DM2 eta GKB ezarria edo AKB oso handia (xede-organoko lesioa edo AKB ugari) duten pazienteei gomendatzen diete farmako horiek hartzea, maila gluzemikoa edo metformina bidezko aurretiazko tratamendua edozein dela ere. Dena den, lehen adierazi den bezala, ASK-KBetako paziente gehienek metformina bidezko tratamendua zuten.

PKG^{25,27,31} batzuek gomendatzen dute, halaber, GKB ezarria edo GGK duten pazienteek, helburu gluzemikoa lortzen ez badute, arGLP-1 eta iSGLT-2 bidezko terapia modu konbinatuan erabiltzea. Hala ere, ez dago batera erabiltzeko eragiten dituen ondorio kardiobaskularrak aztertu dituen ASKrik.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

arGLP-1ak ez dira lehen aukerako farmakoak DM2 duten paziente gehienentzat. Pazientearen lehentasunak ahaztu gabe, onuraren eta arriskuaren arteko erlazioa ezartzerakoan, onura kardiobaskularrez gain, hainbat alderdi hartu behar dira kontuan: eraginkortasun hipogluzemiatzailea eta pisuan duen eragina; urdail-hesteetako efektu kaltegarrien maiztasuna eta epe luzeko segurtasun-daturik ez izatea; larruazalpetik eman beharra (horietako batzuk astean behin); GGK-ko kasuetan $-IGe > 15 \text{ ml/min}$ liraglutida, semaglutida eta dulaglutida erabiltzeko aukera; eta, azkenik, kostu handia (gliflozinak baino 2-3 aldiz gehiago) eta horiek finantzatzeko murrizketak. Ez dira iDPP-4ekin (gliptinak) konbinatuta erabili behar.

ASK-KBen emaitzek liraglutidaren eta dulaglutidaren erabilera babesten dute (ebidentzia ez da erabakigarria larruazalpeko semaglutidarako) DM2 eta gaixotasun kardiobaskular ezarria duten pazienteen kasuan, eta neurri txikiagoan AKB handiko (arrisku-faktore ugari) pazienteen kasuan edo giltzurruneko gaixotasun kronikoa dutenen kasuan; batez ere, metforminarekin konbinatuta eta HbA1c > % 7 bada.

Obesitatea eta kontrol gluzemiko txarra duten pazienteei dagokienez, kontuan hartu beharko litzateke metformina bidezko tratamenduari arGLP-1 bat gehitzeko aukera, pisua gutxitzeko.

Aurreko buletinean jasotzen zen bezala, iSGLT-2ek erakutsi dute, alde batetik GKB duten pazienteen kasuan MACE gutxiago gertatu direla, eta bestetik bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitalizazio-arriskua eta giltzurruneko gertakariak murriztu direla. Gainera, pisua ere jaisten dute. Bi taldeen artean konparaziozko saiakuntzarik ez dagoenez, eta emateko zailtasunak eta kostua handiak direnez, arGLP-1ak bereziki aginduko dira iSGLT-2ak onartzen ez badira edo aholkatzen ez badira (arteriopatia periferikoa edo neuropatia periferikoa duten pazienteak, $IGe < 30\text{-}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$...).

Bestalde, ez da ezarri zer onura izan ditzaketen arGLP-1ek, intsulinarekin alderatuta, gluzemia-kontrol txarra duten eta farmako injektagarriak hartzeko baloratzen ari diren pazienteen MACEak murrizteko orduan, baina arGLP-1ek abantailak izan ditzakete intsulinaren aldean; besteak beste, pisuan dituen ondorioei, hipogluzemia-arriskuari eta pazientearentzako erosotasunari dagokienez (injekzio gutxiago). Beraz, lehen farmako injektagarria behar duten pazienteek erabil ditzakete, baita intsulina basal bidezko tratamendua duten pazienteek ere, intsulina prandiala gehitu aurretik²⁹.

ESKER ONAK

Patxi Ezkurra Zumaiako osasun-zentroko (Gipuzkoa) familia-medikuari, testua berrikusteagatik, bai eta egindako iruzkin eta iradokizun egokiengatik ere.

1. taula. Merkatuan dauden GLP-1 hartzailerearen agonistak

Farmakoa	Izen komertziala Aurkezpena PSP	Emateko bidea Gomendatutako dosia Maiztasuna	Onartutako indikazioa	FINANTZATZEKO baldintzak	Iragazketa glomerularren arabera doitzea	Tratamendua- ren kostua/ 28 egun (€)
Dulaglutida	Trulicity® Lau lumako ontzia (0,75 edo 1,5 mg) 144,76 €	Larruazalpetik 0,75 mg (monoterapia) 1,5 mg (konbinatuta) Astean behin	DM2 behar bezala kontrolatuta ez duten helduentzako tratamendua, dieta eta kirola egitearekin batera. <ul style="list-style-type: none"> Monoterapiari, intolerantzia edo kontraindikazioak direla-eta metformina erabiltzea egokia ez bada. Diabetesa tratatzeko beste sendagai batzuei gehituta. 	Soilik terapia konbinatuan (ez monoterapiari) eta GMI \geq 30 kg/m² duten pazienteentzat.	Ez dago dosia doitu beharrik IG < 15 ml/min/1,73 m ² : ez da gomendatzen	144,76
	Byetta® 60 dosiko luma bat (5 mcg) 66,74 € 60 dosiko luma bat (10 mcg) 133,47 €	Larruazalpetik 5-10 mcg Egunean 2 aldiz	DM2 tratatzeko sendagaia, honako hauekin konbinatuta: <ul style="list-style-type: none"> metformina sulfonilureak tiazolidindionak metformina eta sulfonilurea bat metformina eta tiazolidindiona bat Ahotik hartzeko tratamenduetan tolera daitezkeen gehieneko dosiekin gluzemia kontrolatu ez duten helduentzat. <ul style="list-style-type: none"> Intsulina basalari laguntzeko tratamendua, metforminarekin edo gabe eta/edo pioglitazonarekin edo gabe, medikamentu horiekin kontrol gluzemiko egokia lortu ez duten helduentzat. 	Soilik GMI \geq 30 kg/m² duten pazienteentzat.	IG 30-59 ml/min/1,73 m ² : kontu handiz igo behar da 5 mcg-ko dositik 10 mcg-ko dosira. IG < 30 ml/min/1,73 m ² : ez da gomendatzen	62,29 124,57
Exenatida	Bydureon® Lau lumako ontzia (2 mg) 93,34 €	Larruazalpetik 2 mg Astean behin	DM2 duten eta 18 urte edo gehiago dituzten helduentzat, kontrol gluzemikoa hobetzeko; beste sendagai hipogluzemiari baten bidez konbinatuta, intsulina basala barne, baldin eta erabiltzeko tratamenduari, dietarekin eta kirolarekin kontrol gluzemiko egokia lortzen ez badute.	Soilik GMI \geq 30 kg/m² duten pazienteentzat.	IG < 30 ml/min/1,73 m ² : ez da gomendatzen	93,34

Farmakoa	Izen komertziala Aurkezpena PSP	Emateko bidea Gomendatutako dosia Maiztasuna	Onartutako indikazioa	FINANTZATZEKO baldintzak	Iragazketa glomerularren arabera doitzea	Tratamendua- ren kostua/ 28 egun (€)
Liraglutida (* ¹)	Victoza® Bi lumako ontzia (18 mg/3 ml) 130,37 €	Larruazalpetik 1,2-1,8 mg Egunean behin	DM2 duten 10 urtetik gorako haurrentzako, nerabeentzako eta helduentzako tratamendua (dietaren eta kiriolaren osagarri gisa), behar bezala kontrolatuta ez badaude. <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapian, intolerantzia edo kontraindikazioak direla-eta metformina erabiltzea egokia ez bada. • Diabetesa tratatzeko beste sendagai batzuei gehituta. 	Soilik terapia konbinatuan (ez monoterapian) eta GMI ≥ 30 kg/m² duten pazienteentzat.	Ez dago dosia doitu beharrik IG < 15 ml/min/1,73 m ² : ez da gomendatzen	121,68-182,62
	Lixisenatida	Lixumia® Luma bat 10 mcg-ko 14 dosi 62,29 € 14 dosiko bi luma (20 mcg) 124,57 €	Larruazalpetik 20 mcg Egunean behin	DM2 duten helduentzako tratamendua, glukemia kontrolatzeko, hipoglukemia eragiten duten sendagaiekin eta/edo intsulina basalarekin konbinatuta, baldin eta dietarekin eta kiriolarekin batera ez badute glukemia behar bezala kontrolatzen.	Soilik GMI ≥ 30 kg/m² duten pazienteentzat.	IG < 30 ml/min/1,73 m ² : ez da gomendatzen
Semaglutida	Ozempic® Luma bat 0,25, 0,5 edo 1 mg-ko lau dosi 144,76 €	Larruazalpetik 0,5-1 mg Astean behin	DM2 duten helduentzako tratamendua (dietaren eta kiriolaren osagarri gisa), behar bezala kontrolatuta ez badaude. <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapian, intolerantzia edo kontraindikazioak direla eta metformina erabiltzea egokia ez bada. • Diabetesa tratatzeko beste sendagai batzuei gehituta. 	Soilik terapia konbinatuan (ez monoterapian) eta GMI ≥ 30 kg/m² duten pazienteentzat.	Ez dago dosia doitu beharrik IG < 15 ml/min/1,73 m ² : ez da gomendatzen	144,76
	Rybelsus® Konprimatuak: 3 mg, 7 mg eta 14 mg	AHOTIK 7-14 mg Egunean behin		PREZIOAREN ETA FINANTZAKETA-ERABAKIAREN ZAIN		PREZIOAREN ZAIN

2020ko ekaimeko izendegiko prezioak

(*¹) Liraglutida-marka bat dago merkatuan (Saxenda®), finantzatu gabea. Onartutako indikazioa da hasieran GMI ≥ 30 kg/m² (obesitatea) edo 27 kg/m² eta 30 kg/m² artean duten (gehiegizko pisua) helduen pisua kontrolatzea, baldin eta, gutxienez, pisuarekin lotutako komorbiditate bat badute. Bost lumako ontzia (18 mg/3 ml), PSP: 283,05 €.

2. taula. arGLP-1en Segurtasun Kardiobaskularreko Saiakuntza klinikokoak (6-11)

	ELIXA ⁶ (2015)	LEADER ⁷ (2016)	SUSTAIN-6 ⁸ (2016)	EXSCEL ⁹ (2017)	REWIND ¹⁰ (2019)	PIONEER-6 ¹¹ (2019)
arGLP-1	Lixisenatida 10-20 mcg/egun	Liraglutida 1,8 mg edo tolera daitekeen gehieneko dosia/egun	Semaglutida (larruazalpetik) 0,5-1 mg/aste	Astean behin hartzeko exenatida 2 mg/aste	Dulaglutida 1,5 mg/aste	Semaglutida (ahotik) 14 mg/egun
Konparatzailea	plazeboa	plazeboa	plazeboa	plazeboa	plazeboa	plazeboa
Inklusio-irizpideak	≥ 30 urte, SKAren aurreko 180 egunetan HbA1c % 5,5-% 11	≥ 50 urte, GKB, BG edo GGKren ≥ 3 fasean, edo ≥ 60 urte, gutxienez AKBF batekin HbA1c ≥ % 7	≥ 50 urte, GKB, BG edo GGKren ≥ 3 fasean, edo ≥ 60 urte, gutxienez AKBF batekin HbA1c ≥ % 7	≥ 18 urte, pazienteen % 70 GKB ezarriarekin. HbA1c % 6,5-% 10	≥ 50 urte, GKB ezarriarekin edo ≥ 60 urte, gutxienez AKBF batekin HbA1c ≤ % 9,5	≥ 50 urte, GKB, BG edo GGKren ≥ 3 fasean, edo ≥ 60 urte, gutxienez AKBF batekin HbA1c-ren irizpiderik gabe
Barne hartutako pazienteak (n)	6.068 805 gertakari	9.340 1.302 gertakari	3.297 254 gertakari	14.752 1.744 gertakari	9.901 1.257 gertakari	3.183 137 gertakari
MACE gertakariak, guztira	2,1 urte	3,8 urte	2,1 urte	3,2 urte	5,4 urte	1,3 urte
Jarraipenaren batezbestekoa (urteak)	59,9	64,2	64,6	61,9	66,2	66
Batez besteko adina (urteak)	30,1	32,5	32,8	32,7	32,3	32,3
Batez besteko GMla (kg/m²)	% 7,7	% 8,7	% 8,7	% 8,1	% 7,3	% 8,2
HbA1c basala (batezbestekoa)	9,2	12,8	13,9	13,1	10,5	14,9
DMaren iraupena (urteak, batez beste)	MET % 66; SU % 33; INS % 39	MET % 76; SU % 51; INS % 45	MET % 73; SU % 43; INS % 58	MET % 77; SU % 37; INS % 46	MET % 81,2; SU % 46; INS % 24	MET % 77,4; SU % 32,3; INS % 60,6
Medikazio konkomitantea	% 100	% 81,3 (GGK barne)	% 72,2	% 73,1	% 31,5	% 84,7 (GGK barne)
GKB ezarria (%)	% 22	% 18	% 24	% 16	% 9	% 12
Bihotz-gutxiegitasunaren historia (%)	78	80	80	77	75	74
IGe (batezbestekoa) (ml/min/1,73 m²)						
FGe < 60 (%)		GGK ≥ 3: % 24,7	GGK ≥ 3: % 24,1		% 22,2	% 26,9
ASKen diseinua	Ez-gutxiagotasuna eta gehiagotasuna	Ez-gutxiagotasuna eta gehiagotasuna	Ez-gutxiagotasuna (ez-gutxiagotasunaren muga: 1,8)	Ez-gutxiagotasuna eta gehiagotasuna	Gehiagotasuna	Ez-gutxiagotasuna (ez-gutxiagotasunaren muga: 1,8)

	ELIXA ⁶ (2015)	LEADER ⁷ (2016)	SUSTAIN-6 ⁸ (2016)	EXSCEL ⁹ (2017)	REWIND ¹⁰ (2019)	PIONEER-6 ¹¹ (2019)
Aldagai nagusia	MACE-4 (ospitalizazioarekin, angina ezegonkorragatik)	MACE	MACE	MACE	MACE	MACE
Emaitzak Aldagai nagusia (arGLP-1 vs plazeboa)	% 13,4 vs % 13,2 HR 1,02 (0,89-1,17)	% 13 vs % 14,9 HR 0,87 (0,78-0,97) NNT#: 56 (33-243)	% 6,6 vs % 8,9 HR 0,74 (0,58-0,95)(*) NNT#: 45 (28-235)	% 11,4 vs % 12,2 HR 0,91 (0,83-1,00)	% 12,0 vs % 13,4 HR 0,88 (0,79-0,99) NNT#: 67 (38-802)	% 3,8 vs % 4,8 HR 0,79 (0,57-1,11)
	MACE-4ren osagaiak: Heriotza KB: HR 0,98 (0,78-1,22) MIA guztiak†: HR 1,03 (0,87-1,22) GHI guztiak†: HR 0,12 (0,79-1,58) Ospitalizazioa, angina ezegonkorragatik HR 1,11 (0,47-2,62)	MACEren osagaiak: Heriotza KB: HR 0,78 (0,66-0,93) MIA ez-hilgarria: HR 0,88 (0,75-1,03) GHI ez-hilgarria: HR 0,89 (0,72-1,11)	MACEren osagaiak: Heriotza KB: HR 0,98 (0,65-1,48) MIA ez-hilgarria: HR 0,74 (0,51-1,08) GHI ez-hilgarria: HR 0,61 (0,38-0,99)	MACEren osagaiak: Heriotza KB: HR 0,88 (0,76-1,02) MIA guztiak†: HR 0,97 (0,85-1,10) GHI guztiak†: 0,85 (0,70- 1,03)	MACEren osagaiak: Heriotza KB: HR 0,91 (0,78-1,06) MIA ez-hilgarria: HR 0,96 (0,79-1,16) GHI ez-hilgarria: HR 0,76 (0,61-0,95)	MACEren osagaiak: Heriotza KB: HR 0,49 (0,27-0,92) MIA ez-hilgarria: HR 1,18 (0,73-1,90) GHI ez-hilgarria: HR 0,74 (0,35-1,57)
Kausa guztiengatiko hilkortasuna	HR 0,94 (0,78-1,13)	HR 0,85 (0,74-0,97) NNT#: 73 (42-365)	HR 1,05 (0,74-1,50)	HR 0,86 (0,77-0,97) (*)	HR 0,90 (0,80-1,01)	HR 0,51 (0,31-0,84)
Ospitalizazioa, BG-gatik	HR 0,96 (0,75-1,23)	HR 0,87 (0,73-1,05)	HR 1,11 (0,77-1,61)	HR 0,94 (0,78-1,13)	HR 0,93 (0,77-1,12) * larrialdietara egindako bisitak barne	HR 0,86 (0,48-1,55)
Giltzurrunetako emaitzak, albuminuria gartzea barne		HR 0,78 (0,67-0,92)	HR 0,64 (0,46-0,88)		HR 0,85 (0,77-0,93)	
Bestelako emaitzak		Erretinopatia: HR 1,15 (0,87-1,52)	Erretinopatia: HR 1,76 (1,11-2,78)		Erretinopatia: HR 1,24 (0,92-1,68)	Erretinopatia: (% 7,1 vs % 6,3)
Pisua jaistea vs plazeboa	-0,7 kg (-0,9 eta -0,5 artean)	-2,3 kg (-2,5 eta -2,0 artean)	-2,9 kg (0,5 mg) -4,3 kg (1 mg)	-1,27 kg	-1,46 kg (-1,25 eta -1,67 artean)	-4,2 kg vs -0,8 kg (-3,4 kg garbi)
Ondorioak APn eta bihotz- maiztasunean (BM)	APS: -0,8 mmHg APD: alderik gabe BM: +0,4 t/m	APS: -1,2 mmHg APD: +0,6 mmHg BM: +3,0 t/m	APS: -1,3/-2,6 mmHg, erabilitako dosiaren arabera APD: alderik gabe BM: +2,0/+2,5 t/m Erabilitako dosiaren arabera	APS: -1,57 mmHg APD: +0,25 mmHg BM: +2,51 t/m	APS: -1,7 mmHg APD: alderik gabe BM: +1,87 t/m	APS: -2,6 mmHg APD: +0,7 mmHg BM: +3,9 t/m
Kontrako ondorioak		Kolelitiasia (% 3,1 vs % 1,9, p < 0.001).				

OHARRA: koloretan adierazten dira estatistikoki esanguratsuak diren emaitzak

(*) Emaitza aldekoa izan arren, saiakuntzaren diseinuak ez du uzten nagustasuna erakusten.

#: NNT, HR (biziraupenaren analisi-azterketak) oinarri hartuta kalkulatu. López Britzek diseinatutako kalkulu-ori (2010), Izar Martínez-Lópezek aitatu. Hemen eskuragarri: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadores.htm>

‡: MACEren osagaia zorigaitzak ez diren gertaerei buruzkoa da, baina argitalpenaren eskuragarri dagoen datua erabateko gertaerei buruzkoa da (zorigaitzak eta zorigaitzak ez direnak).

SKA: sindrome koronario akutua; GKB: gaixotasun kardiobaskularra; GGK: giltzurruneko gaixotasun kronikoa; BM: bihotz-maiztasuna; AKB†: arrisku kardiobaskulararen faktorea;

1. Nuevos antidiabéticos: luces y sombras. INFAC. 2014;22 (6):30-36. [On line]: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014a/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_n_6_nuevos_antidiabeticos.pdf
2. Dungan K, DeSantis A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Uptodate. Apr 2020. [On line]: https://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-receptor-agonists-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus/print?search=glp-1&source=search_result&selectedTitle=1~100&usage_type=default&display_rank=1
3. Gorgojo-Martínez JJ. Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Hipertens Riesgo Vasc.2019;36(3):145-161.
4. Ficha Técnicas (CIMA AEMPS). [On line]: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1201430008/FT_1201430008.html
5. Informe de Posicionamiento terapéutico de semaglutida (Ozempic®) en diabetes mellitus tipo 2. AEMPS.2019. [On line]: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-semaglutida-Ozempic-DMT2.pdf?x17133>
6. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373:2247-57.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311-22.
8. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. SUSTAIN-6 Investigators Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-44.
9. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. EXSCEL Study Group Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:1228-39.
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394:121-30
11. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR et al. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. SO N Engl J Med. 2019;381:841-51
12. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP et al. for the Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet.2018;392:1519-29.
13. Trent Medicines Information Service, Leicester Royal Infirmary. Cardiovascular outcomes with GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus. May 2019. [On line]: <https://www.sps.nhs.uk/articles/cardiovascular-outcomes-with-glp-1-receptor-agonists/>
14. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S et al. for the LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:839-48.
15. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. for the REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet.2019;394:131-38.
16. Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, Monami M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab.2020;22:203-211.
17. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss Det al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol.2019;7:776-85.
18. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. Diabetes Obes Metab. 2019;21:2576–2580.
19. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D, Dell'Aversana S, Esposito I, et al. Effects of Glucagon-Like peptide-1 Receptor Agonists on Major Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With or Without Established Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Eur Heart J.2020.0:1-14.
20. Giugliano D, Bellastell G, Longo M, Scappaticcio L, Maiorino MI, Chiodini P et al. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: A meta-analysis with meta-regression. Diabetes Obes Metab. 2020;1–9. [On line]: <https://doi.org/10.1111/dom.14047>
21. 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).Diabetologia.2018.61:2461-98. [On line]: <https://diabetologia-journal.org/wp-content/uploads/2018/09/EASD-ADA.pdf>
22. FDA Drug Safety Communication [3/14/2013]: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. [On line]: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-investigating-reports-possible-increased-risk-pancreatitis-and-pre>
23. Monami M, Nreu B, Scatena A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19:1233–1241. [On line]: <https://doi.org/10.1111/dom.12926>
24. Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Intern Med. 2016;176(10):1474-1481. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1531
25. Buse J, 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)Management Diabetologia 2020;63:221-228.
26. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M. 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 Diab. (2020). [On line]: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004>
27. Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, López de la Torre-Casares M et al. en representación del grupo de trabajo de Diabetes-SEEN. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. Endocrinol Diabetes Nutr.2019;66:443-58.

«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».

28. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica. 2020;11:41-76. [On line]: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>
29. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl. 1):S98–S110.
30. Alvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en adultos con diabetes tipo 2. Aten Primaria.2019;51(7):442-51.
31. 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. [On line]: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>
32. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi Jr JL, Kalyani RR et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2020;76:1117-45.


Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEn bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzako 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

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Fátima Baranda, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o 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

