
Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Versió 2

Versió del 6 de juny de 2019*

Substitueix la versió del 31 de gener de 2017

*Aquest document incorpora una esmena consistent en l'actualització de l'algorisme del tractament farmacològic hipoglucemiant de la DM2 i les recomanacions sobre l'ús d'aquests fàrmacs com a conseqüència del resultat de la reavaluació dels inhibidors del cotransportador de sodi i glucosa tipus 2 (SGLT2).

La resta del contingut de la Pauta continua vigent.

Algorisme del tractament farmacològic hipoglucemiant de la DM2



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

1. Metformina està contraindicada en pacients amb: FGe ≤ 30 ml/min/1,73 m², cetoacidosi diabètica, situacions agudes amb risc d'alterar la funció renal (deshidratació, infecció greu), malaltia aguda o crònica que pugui provocar hipòxia tissular (insuficiència cardíaca o respiratòria descompensada, infart de miocardi recent, xoc), insuficiència hepàtica greu, intoxicació alcohòlica aguda i alcoholisme.
2. Escollir entre les sulfonilurees prioritzades i evitar glibenclàmida pel major risc d'hipoglucèmia. En el cas de pacients amb àpats irregulars i/o hiperglucèmies postprandials, es recomana escollir repaglinida com a alternativa a les sulfonilurees. També es considera repaglinida com una possible opció en pacients amb FGe < 30 ml/min/1,73 m².
3. Les sulfonilurees estan contraindicades en pacients amb: FGe < 30 ml/min/1,73 m², insuficiència hepàtica greu, alt risc d'hipoglucèmies (antecedents d'hipoglucèmies greus, deteriorament cognitiu rellevant i/o depressió major, pacients d'edat avançada pluripatològics amb discapacitats i/o IMC $\leq 18,5$ kg/m²) i treballadors on el mínim risc d'hipoglucèmies no sigui acceptable (conductors de grans vehicles o maquinària pesada).
4. Escollir la teràpia en funció de les comorbiditats del pacient.
5. Els ARGLP1 poden ser útils en determinades situacions clíniques o en pacients amb contraindicació a la resta de tractaments.
6. Vegeu l'algorisme d'insulinització de la DM2 de les Pautes.

Per a consultar les recomanacions específiques sobre l'ús dels diferents ISGLT2 i ISGLT2/metformina disponibles vegeu [l'informe tècnic](#) i [l'Acord](#) de la CFT-SISCAT. Addicionalment, també es troba disponible [el resum d'avaluació](#).

PAUTES
D'HARMONITZACIÓ
FARMACOTERAPÈUTICA
PHFAPC*

N. 1/2017

Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2

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



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



CatSalut

Servei Català
de la Salut

AUTORIA I COL-LABORACIONS

Autors

Eugeni Fau. Metge de família EAP Bufalà-Canyet. ICS[‡]
Manel Mata. CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III. Metge de família CAP La Mina. ICS
Diego Mena. Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica. CatSalut[‡]
Rosa Morros. Institut de Recerca en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol[‡]
M. Àngels Pellicer. Unitat de Suport a la Prescripció. DAP Girona Nord. ICS[‡]
Wifredo Ricart. Servei d'Endocrinologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. ICS
Joan-Antoni Vallès. Àrea del Medicament. Àmbit de Barcelona Ciutat. ICS[‡]
Carles Zafon. Servei d'Endocrinologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. ICS

Revisors externs en l'àmbit del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària ([PHFAPC](#))

Antònia Agustí. H.U. Vall d'Hebron
Carles Alsina. COMAPC
Cristina Avendaño. COMAPC
Ester Amado. CAMAPC
Anna Maria Bonet. CAMAPC
Sara Bonet. CAMAPC
Manuel Borrell. CAMAPC
Gonzalo Calvo. COMAPC
Jordi Camarasa. COMAPC
Lluís Colomé. COMAPC
Eva Comin. CAMAPC
Mercè Estrem. COMAPC
Antoni Gilabert. COMAPC
Antoni Guerrero. CAMAPC
Ma Àngels Hortelano. CAMAPC
Josep Jiménez. COMAPC
Pilar López. COMAPC
Rosa Madridejos. CAMAPC

Amando Martín. COMAPC
Sonia Moreno. CAMAPC
Rosa Morral. COMAPC
Míriam Oms. COMAPC
Esther Pastor. CAMAPC
Maite Pérez. CAMAPC
Joan MV Pons. COMAPC
Alba Prat. COMAPC
Anna Rubio. CAMAPC
Amelia Troncoso. CAMAPC
Roser Vallès. CAMAPC
Sebastià Santa Eugènia. COMAPC
Pere Simonet. COMAPC
M^a Carme Solera. COMAPC
Marta Trapero. COMAPC
Ricard Tresserras. COMAPC
Cristina Vedia. CAMAPC
Corinne Zara. COMAPC

Oficina tècnica

Andrea Molina. Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica. CatSalut[‡]
Montserrat Gasol. Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica. CatSalut[‡]
José Expósito. Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica. CatSalut
Marta Millaret. Unitat de Comunicació i Transferència del Coneixement. AQUAS
Mercè Obach. Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica. CatSalut

AQuAS: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

ICS: Institut Català de la Salut

[COMAPC](#): Comissió per a l'Harmonització de l'Ús de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària

[CAMAPC](#): Consell Assessor de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària[‡]

Els professionals que han participat en l'elaboració d'aquesta pauta han proporcionat una declaració formal de conflicte d'interessos abans de la seva participació.

Contingut

1. Introducció	5
2. Metodologia	5
3. Novetats de l'actualització	6
4. Objectius generals del tractament de la DM2	6
5. Punts clau del tractament hipoglucemiant de la DM2.....	7
6. Algorisme del tractament farmacològic hipoglucemiant de la DM2	9
7. Algorisme d'insulinització de la DM2	10
8. Objectius de control glucèmic.....	11
9. Tractament no farmacològic	11
10. Tractament farmacològic inicial	12
11. Tractament combinat d'hipoglucemiants	13
12. Intensificació de la insulinització	15
13. Maneig de la DM2 en poblacions especials	16
14. El que cal evitar	18
15. Àrea econòmica.....	19
16. Estudi d'utilització d'hipoglucemiants.....	22
17. Característiques dels hipoglucemiants.....	25
18. Selecció i maneig de fàrmacs per grup terapèutic	26
19. Característiques de les insulines	30
20. Presentacions d'insulines comercialitzades	31
21. Informació per a pacients.....	32
Annex I. Ajust de dosi dels hipoglucemiants en la insuficiència renal	33
Annex II. Validació sanitària dels hipoglucemiants	34
Bibliografia.....	35

Índex de gràfics, figures i taules

Figura 1. Algorisme del tractament farmacològic hipoglucemiant de la DM2	9
Figura 2. Algorisme d'insulinització de la DM2	10
Taula 1. Recomanacions de maneig d'hipoglucemians segons l'FGe	16
Gràfic 1. Cost anual per grup terapèutic dels HNI en monoteràpia	19
Gràfic 2. Cost anual dels HNI en biteràpia.....	20
Gràfic 3. Cost anual de les insulines	21
Gràfic 4. Tractament d'hipoglucemians per grup terapèutic (2009 i 2015)	22
Gràfic 5. Pacients tractats amb arGLP-1 i iSGLT-2 (2009-2015)	23
Gràfic 6. Cost anual per pacient (2009-2015)	23
Gràfic 7. Percentatge de la despesa per grup terapèutic (2009-2015).....	24
Taula 2. Característiques principals de les famílies de fàrmacs hipoglucemians	25
Taula 3. Maneig farmacològic de les biguanides	26
Taula 4. Posologia de metformina segons el grau d'insuficiència renal	26
Taula 5. Maneig farmacològic de les sulfonilurees	26
Taula 6. Maneig farmacològic de les glinides.....	27
Taula 7. Maneig farmacològic dels iDPP-4	27
Taula 8. Maneig farmacològic de les glitazones.....	28
Taula 9. Maneig farmacològic dels arGLP-1	28
Taula 10. Maneig farmacològic dels iSGLT-2.....	29
Taula 11. Maneig farmacològic dels inhibidors de l'alfa-glucosidasa	29
Taula 12. Insulines comercialitzades i característiques principals.....	30
Taula 13. Presentacions disponibles de les insulines comercialitzades i sistemes d'administració	31
Taula 14. Informació per al pacient sobre les famílies terapèutiques	32

1. Introducció

La millora de la qualitat, accessibilitat i seguretat de les intervencions sanitàries promogudes pel Pla de salut 2011-2015 es va sustentar, entre altres línies d'actuació, en la voluntat de reorientar el sistema cap als malalts crònics.

Aquesta estratègia es materialitza en la implantació de processos clínics integrats per tal de millorar l'abordatge de diverses malalties cròniques, dins les quals van ser prioritzades la diabetis *mellitus*, la insuficiència cardíaca, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, la depressió, la malaltia renal crònica i la malaltia d'Alzheimer.

Amb aquesta finalitat i en el marc del Programa de prevenció i atenció a la cronicitat (PPAC), es van desenvolupar als diversos territoris de Catalunya les rutes assistencials per al maneig de les esmentades patologies, d'acord amb els recursos sanitaris disponibles i el consens dels professionals sanitaris.

Paral·lelament, i davant la rellevància del maneig farmacològic d'aquestes patologies, el Servei Català de la Salut va impulsar en el marc del [Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària \(PHFAPC\)](#), l'elaboració d'unes pautes farmacoterapèutiques que actuen com a element comú, transversal i homogeni que garanteixi una atenció al pacient basada en criteris d'eficàcia, qualitat i seguretat.

En l'actualitat, un dels objectius estratègics del [Pla de salut 2016-2020](#) és l'abordatge de la política farmacèutica i del medicament d'una forma integral i integrada a la resta del sistema sanitari i sectors productius, per millorar els resultats en salut i fomentar l'ús racional, segur, eficaç i eficient dels medicaments.

L'objectiu d'aquest document és realitzar una actualització de les pautes harmonitzades del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) des de la perspectiva de l'atenció primària i comunitària, incorporant-hi les darreres novetats terapèutiques i científiques i considerant en termes poblacionals els criteris d'eficiència i sostenibilitat de la prestació sanitària per garantir l'accessibilitat universal i l'equitat.

2. Metodologia

Les guies de pràctica clínica prioritzades per consens d'experts en el marc del PPAC¹ per al maneig de la DM2 han estat les següents:

- ✓ Guia de pràctica clínica per a l'abordatge de la diabetis *mellitus* tipus 2. Segona edició, 2013.² Institut Català de la Salut (ICS). Disponible a:
<http://ics.gencat.cat/ca/assistencia/coneixement-assistencial/guies-de-practica-clinica/>
- ✓ Guia per al maneig de la diabetis tipus 2 del National Institute of Clinical Excellence (NICE): Type 2 diabetes in adults: management. Desembre 2015³. Disponible a:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
- ✓ Guia de actualització en diabetes. Red-GDPS, 2016. Algoritmo de tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2. RedGDPS, 2014.^{4,5} Disponible a:
<http://www.redgdps.org/guia-de-actualizacion-en-diabetes-20161005/>
- ✓ Standards of medical care in diabetes 2017. American Diabetes Association (ADA). Gener 2017.⁶ Disponible a:
http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1

Aquestes guies han estat la base del procés d'harmonització farmacoterapèutica i de la publicació del document **Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2**. El procés d'elaboració d'aquestes recomanacions inclou la identificació dels punts d'acord i discrepància entre guies i la resolució d'aquestes últimes amb la participació d'un grup d'experts.

Inclou, també, l'actualització de l'evidència científica generada des del moment de la publicació de les esmentades guies i la utilització de criteris d'eficiència, per a la realització de recomanacions de selecció i prioritització de medicaments i/o grups terapèutics, d'acord amb la política farmacèutica del Servei Català de la Salut.

3. Novetats de l'actualització

Les novetats més rellevants respecte a les pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2 publicades l'any 2013 són:

- ✓ **La inclusió dels nous principis actius i productes farmacèutics** aprovats i comercialitzats fins al novembre de 2016. S'inclouen els nous fàrmacs pertanyents a grups farmacològics existents: alogliptina (inhibidors de la dipeptidil peptidasa [iDPP-4]); albiglutida, dulaglutida, exenatida d'alliberament sostingut i lixisenatida (agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1[arGLP-1]); insulina degludec i les noves presentacions d'insulina glargina (biosimilar i amb concentració de 300 UI/ml). També s'inclou un nou grup farmacològic, els inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT-2) que comprèn la canagliflozina, la dapagliflozina i l'empagliflozina.
- ✓ **El posicionament** dels fàrmacs de recent introducció com a alternatives al tractament de referència (metformina, sulfonilurees i insulina) en determinades situacions clíniques.
- ✓ La incorporació de **recomanacions i alertes de seguretat** de les agències reguladores (espanyola, europea i americana) publicades fins al moment. Destaquen: noves condicions de prescripció de metformina en insuficiència renal (IR), els nous estudis publicats de seguretat cardiovascular (CV) (alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, empagliflozina, liraglutida i lixisenatida) i les alertes de seguretat dels iSGLT-2.

4. Objectius generals del tractament de la DM2

- ✓ Evitar els símptomes de la hiperglucèmia.
- ✓ Millorar la qualitat de vida.
- ✓ Prevenir les complicacions microvasculars i macrovasculars.
- ✓ Prolongar la supervivència.

5. Punts clau del tractament hipoglucemiant de la DM2

OBJECTIUS DE CONTROL GLUCÈMIC

- ✓ Es recomana mantenir els valors d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) per sota del 7%, tot i que aquest valor objectiu es pot individualitzar en funció de les necessitats i característiques de cada pacient.
- ✓ En pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, curta esperança de vida, complicacions o en cas de pacient complex es recomanen objectius d'HbA1c menys estrictes.

TRACTAMENT NO FARMACOLÒGIC

- ✓ El maneig inicial del pacient amb DM2 és el tractament no farmacològic, basat principalment en mesures dietètiques i canvis d'estil de vida. Cal fer especial èmfasi en aquesta fase del maneig i continuar-la durant tota l'evolució de la malaltia. El tractament no farmacològic és el **pilar fonamental** sobre el qual s'ha de basar el tractament de la DM2.

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC INICIAL

- ✓ Es recomana iniciar el tractament farmacològic **en els 6 mesos** des del diagnòstic si es descarta poder aconseguir l'objectiu terapèutic amb les mesures dietètiques i els canvis d'estil de vida.
- ✓ **Metformina** és el fàrmac d'elecció per a l'inici del tractament farmacològic.
- ✓ En cas d'intolerància o contraindicació a metformina es recomana considerar preferentment una **sulfonilurea** com a tractament d'inici. Cal evitar l'ús de glibenclamida atès el major risc d'hipoglucèmies.
- ✓ En els pacients amb filtrat glomerular estimat (FGe) < 45 ml/min/1,73 m², no es recomana l'inici amb metformina o sulfonilurees. No obstant això, si l'FGe > 30 ml/min/1,73 m² es poden mantenir (ajustant la dosi) metformina, gliclazida i glipizida.
- ✓ En els pacients que presentin descompensació hiperglucèmica aguda o símptomes d'insulinopènia es recomana iniciar insulina, almenys de forma transitòria, en qualsevol moment de la malaltia i independentment de l'esglau terapèutic.

BITERÀPIA

- ✓ En els pacients tractats amb metformina en monoteràpia i amb un mal control glucèmic al cap de 3-6 mesos, es recomana considerar afegir preferentment una **sulfonilurea** atès que aquesta és la combinació amb major experiència d'ús i la més cost-efectiva.
- ✓ En el pacient amb **contraindicació a sulfonilurees** es recomana seleccionar entre pioglitazona i un iDPP-4 segons el perfil del pacient i les seves comorbiditats.
- ✓ En els pacients amb FGe < 30 ml/min/1,73 m², estan contraindicades metformina i sulfonilurees. Valorar l'ús combinat d'un iDPP-4, pioglitazona, repaglinida o insulina.

TERÀPIA COMBINADA AMB INSULINA

- ✓ En els pacients que no assoleixen un bon control glucèmic tot i la biteràpia, es recomana iniciar insulinització basal amb **NPH nocturna**.
- ✓ Es pot considerar l'ús **d'anàlegs d'acció prolongada** si es presenten episodis recurrents d'hipoglucèmia simptomàtica amb l'NPH o si existeix la necessitat de simplificar la pauta i amb l'anàleg es redueix el nombre d'administracions.

- ✓ L'anàleg d'acció prolongada d'elecció és la **insulina glargina**.
- ✓ Cal intensificar la pauta d'insulina quan no s'assoleix l'objectiu d'HbA1c i/o si es constaten glucèmies postprandials massa elevades.

TRIPLE TERÀPIA AMB HIPOGLUCEMIANTS NO INSULÍNICS

- ✓ Es recomana iniciar **triple teràpia amb hipoglucemiants no insulínics** (HNI) en pacients en els quals no es considera adequada la insulinització.
- ✓ En cas de triple teràpia amb HNI, s'ha de seleccionar el tercer fàrmac segons el perfil del pacient i les seves comorbiditats. Es recomana reservar els arGLP-1 per a pacients amb IMC ≥ 35 kg/m².

REVALUACIÓ DEL TRACTAMENT

- ✓ Cal reavaluar l'eficàcia del tractament escollit als 6 mesos i suspendre el darrer fàrmac afegit si no s'assoleix el benefici esperat (reducció de l'HbA1c del 0,5% per a fàrmacs orals i de l'1% més un descens en el pes del 3% per als arGLP-1).

6. Algorisme del tractament farmacològic hipoglucemiant de la DM2

Figura 1. Algorisme del tractament farmacològic hipoglucemiant de la DM2

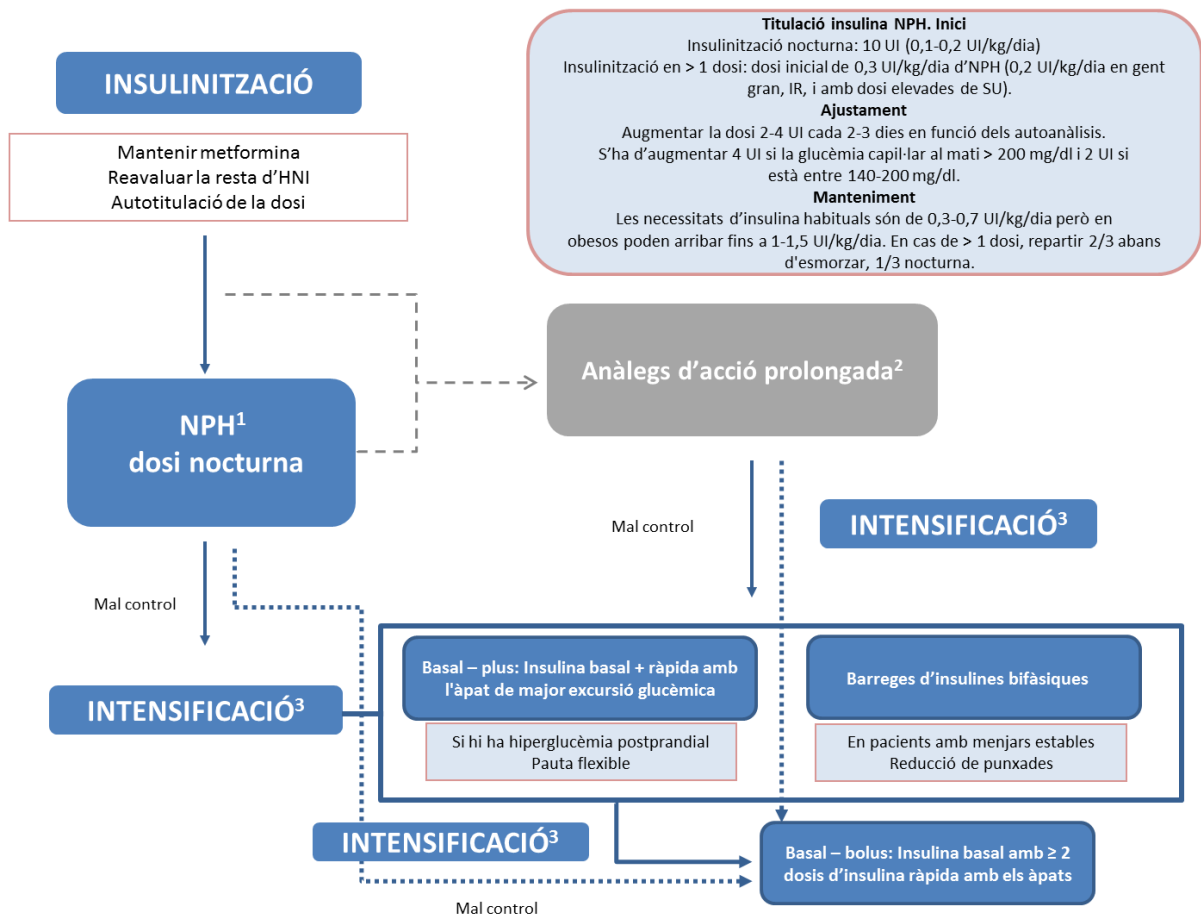


arGLP-1: agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; iDPP-4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; iSGLT-2: inhibidors del cotransportador de glucosa tipus 2

1. [Metformina](#)⁷ està contraindicada en pacients amb $\text{FGe} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, cetoacidosi diabètica, situacions agudes amb risc d'alterar la funció renal (deshidratació, infecció greu), malaltia aguda o crònica que pugui provocar hipòxia tissular (insuficiència cardíaca o respiratòria descompensada, infart de miocardi recent, xoc), insuficiència hepàtica greu, intoxicació alcohòlica aguda i alcoholisme.
2. Escollir entre les [sulfonilurees prioritzaes](#) i evitar glibenclàmida pel major risc d'hipoglucèmia. En el cas de pacients amb àpats irregulars i/o hiperglucèmies postprandials es recomana escollir [repaglinida](#) com a alternativa a les sulfonilurees. També es considera repaglinida com a una possible opció en pacients amb $\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
3. Les sulfonilurees estan contraindicades en pacients amb: $\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, insuficiència hepàtica greu, alt risc d'hipoglucèmies (antecedents d'hipoglucèmies greus, deteriorament cognitiu rellevant i/o depressió major, pacients d'edat avançada pluripatològics amb discapacitats i/o $\text{IMC} \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$) i treballadors on el mínim risc d'hipoglucèmies no sigui acceptable (conductors de grans vehicles o maquinària pesada).
4. Escollir la teràpia en funció de les comorbiditats del pacient (vegeu l'apartat 11: [Tractament combinat d'hipoglucemians](#)).
5. Els arGLP-1 i els iSGLT-2 poden ser útils en determinades situacions clíniques o en pacients amb contraindicació a la resta de tractaments (vegeu l'apartat 11: [Tractament combinat d'hipoglucemians. Triple teràpia](#)).
6. Vegeu l'apartat 7: [Algorisme d'insulinització de la DM2](#)

7. Algorisme d'insulinització de la DM2

Figura 2. Algorisme d'insulinització de la DM2



HNI: hipoglucemiant no insulínic; **NPH:** insulina neutra humana amb protamina Hagedorn; **UI:** unitat injectable; **IR:** insuficiència renal.

1. Seguir les instruccions de titulació de dosi.
2. Els anàlegs d'acció prolongada són una possible alternativa a la insulina NPH si es presenten episodis recorrents d'hipoglucèmia simptomàtica amb l'NPH o si existeix la necessitat de simplificar la pauta i l'anàleg redueix el nombre d'administracions.
3. Es pot utilitzar com a primera intensificació la pauta basal-plus o les barreges d'insulines segons les característiques, necessitats i preferències del pacient (vegeu l'apartat 12: [Intensificació de la insulinització](#)). Quan les dues pautes anteriors no són suficients, es pot valorar com a segona intensificació la pauta basal-bolus. Tot i això, en pacients amb glucèmies postprandials molt elevades o amb control molt deficient, es pot utilitzar aquesta última directament.

8. Objectius de control glucèmic

L'**objectiu del tractament** per a la majoria de pacients amb DM2 és mantenir els valors d'HbA1c < 7%. No obstant això, aquest objectiu s'ha d'individualitzar segons les necessitats i característiques de cada pacient.²⁻⁶ Per exemple, en pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, curta esperança de vida, complicacions de la DM2 avançades o en cas de pacient d'edat avançada pluripatològic amb discapacitats, es recomana un objectiu d'HbA1c menys estricte.

Per tal d'aconseguir i mantenir l'objectiu del tractament, és important implicar tot l'entorn del pacient i el seu equip assistencial.

9. Tractament no farmacològic

El maneig inicial del pacient amb DM2 és el **tractament no farmacològic**, basat principalment en un pla d'educació, alimentació i exercici adequat a les necessitats individuals i a les característiques de cada pacient.

Cal fer **especial èmfasi** en aquesta fase del maneig i continuar-la durant tota l'evolució de la malaltia. El tractament no farmacològic és el **pilar fonamental** sobre el qual s'ha de basar el tractament de la DM2, ja que pot produir grans disminucions d'HbA1c (1%-2%).⁸

9.1 Educació

L'objectiu de l'educació és aconseguir que el pacient i el seu entorn tinguin els coneixements i les habilitats necessàries per fer-se responsables del maneig de la malaltia, amb la modificació d'actituds inadequades i amb l'adopció d'estils de vida saludables.

Els programes educatius orientats a modificar l'estil de vida són els més efectius i poden millorar l'HbA1c, el perfil lipídic, el pes i la qualitat de vida.²

9.2 Alimentació

L'objectiu d'un pla d'alimentació és proporcionar un bon estat nutricional, reduir el sobrepès, millorar i controlar la glucèmia, el perfil lipídic i la pressió arterial, així com prevenir i tractar les complicacions agudes (hipoglucèmia i hiperglucèmia) i cròniques de la DM2.

La dieta coneguda com a mediterrània, amb petites modificacions, pot ser un bon exemple d'equilibri alimentari. Cal incrementar en la mesura del possible la ingesta de fibra soluble i disminuir la ingesta de sucres, greixos saturats, colesterol i sodi.

En els pacients amb obesitat es recomana fer un consell actiu sobre la disminució de la ingesta calòrica, ja que la disminució del pes pot millorar la resistència a la insulina i la glucèmia a curt termini.^{2,8}

9.3 Exercici físic

La pràctica habitual d'exercici intervé en la regulació del metabolisme glucèmic i redueix altres factors de risc cardiovascular. Per tal de recomanar l'exercici més adequat, s'ha de valorar l'estat clínic de cada pacient i tenir en compte aspectes com l'edat, les seves preferències i horaris i explorar les possibles complicacions que pot tenir per tal de recomanar-li l'exercici més adequat.

La intensitat i la durada de l'exercici s'ha d'incrementar de manera progressiva. Encara que no hi ha un consens, es poden recomanar 30-60 minuts la majoria dels dies de la setmana, per exemple 2,5 hores setmanals d'activitat d'intensitat moderada o 75 minuts setmanals d'exercici aeròbic d'alta intensitat, o bé la combinació equivalent d'exercici aeròbic d'intensitat moderada i alta.^{2,4,9}

Per a més informació, consulteu la [Guia de prescripció d'exercici físic per a la salut \(PEFS\). Generalitat de Catalunya](#).

10. Tractament farmacològic inicial

El tractament no farmacològic és la **base fonamental** sobre la qual s'ha de recolzar el tractament de la DM2. Tot i això, es recomana iniciar el tractament farmacològic en els 6 mesos des del diagnòstic si es descarta poder aconseguir l'objectiu terapèutic amb les mesures dietètiques i els canvis d'estil de vida.

El **tractament farmacològic d'inici** recomanat és la **metformina**, ja que té una llarga experiència d'ús i s'ha associat a una reducció de la morbimortalitat CV respecte de la monoteràpia amb sulfonilurees.¹⁰⁻¹² Es considera un fàrmac eficaç i segur, permet aconseguir bones reduccions d'HbA1c i no comporta un augment del pes ni produeix hipoglucèmies. Només s'han descrit casos puntuals d'acidosis làctica en pacients amb IR avançada i/o altres factors de risc d'acidosis làctica.⁷

En els pacients amb **intolerància** o **contraindicació** a metformina es recomana considerar preferentment el tractament amb una **sulfonilurea** (SU).

Les SU són un grup de fàrmacs amb demostrada alta eficàcia en la reducció d'HbA1c, amb una gran experiència d'ús i que han mostrat disminuir les complicacions microvasculars de la DM2.¹³ En determinats pacients, i especialment quan s'utilitzen a dosis altes, poden produir un increment del pes i un augment del risc d'hipoglucèmies.

Tot i que aquest risc és conegut, recents metanàlisis quantifiquen el risc d'hipoglucèmies greus de les SU com a poc freqüent (< 1%-1,6%).¹⁴⁻¹⁵ La glibenclàmida té un risc d'hipoglucèmia augmentat respecte a la resta del grup i per aquesta raó es recomana escollir gliclazida, glimepirida o glipizida, i evitar les dosis màximes en pacients amb risc d'hipoglucèmia.

En pacients amb **IR amb un FGe < 30 ml/min/1,73 m²**, l'inici amb metformina o amb una SU està contraindicat. S'ha de valorar l'ús d'iDPP-4, pioglitazona, repaglinida o insulina i ajustar la dosi en funció de l'estadi d'IR (vegeu l'[annex 1: Ajust de dosi dels hipoglucèmians en l'IR](#)).

En els pacients que presentin descompensació hiperglucèmica aguda, simptomatologia d'insulinopènia o que compleixin qualsevol criteri d'insulinització directa, es recomana iniciar insulina, almenys de forma transitòria, independentment de l'esglaió terapèutic i en qualsevol moment de la malaltia.

11. Tractament combinat d'hipoglucemiants

Si el pacient no assoleix l'objectiu d'HbA1c amb la dosi màxima tolerada en monoteràpia (habitualment metformina) als 3-6 mesos, s'ha d'associar al tractament un segon fàrmac amb un mecanisme d'acció diferent per aprofitar el seu efecte complementari.

L'elecció entre els diferents tractaments disponibles es farà principalment tenint en compte l'objectiu que es vol aconseguir en termes de reducció d'HbA1c, el perfil de seguretat del fàrmac, l'efecte sobre la resta de comorbiditats, el cost del tractament i les preferències del pacient.

11.1 Biteràpia

La combinació **metformina més SU** és l'associació recomanada per a la majoria de pacients per l'elevada eficàcia de les SU, la major experiència d'ús i la millor relació de cost-efectivitat² (vegeu l'apartat 10: [Tractament farmacològic inicial](#)).

La **repaglinida** és un fàrmac amb una eficàcia i mecanisme d'acció similar al de les SU i amb un risc d'hipoglucèmia menor. Pot ser una bona alternativa a aquestes en pacients amb FGe < 30 ml/min/1,73 m², alimentació erràtica o hiperglucèmies postprandials.

Les **SU** estan contraindicades en pacients amb FGe < 30 ml/min/1,73 m², insuficiència hepàtica greu, alt risc d'hipoglucèmies (antecedents d'hipoglucèmies greus, deteriorament cognitiu rellevant i/o depressió major, pacients d'edat avançada pluripatològics amb discapacitats i/o IMC ≤ 18,5 kg/m²)¹⁶⁻¹⁷ i treballadors on el mínim risc d'hipoglucèmies no sigui acceptable (conductors de grans vehicles o maquinària pesada). En aquests pacients es recomana seleccionar entre pioglitazona i un iDPP-4 segons el perfil del pacient i les seves comorbiditats.

La **pioglitazona** aconsegueix bones reduccions de l'HbA1c,¹⁸ disminueix la resistència a la insulina i pot presentar beneficis en el perfil lipídic. Tot i que pot produir augment de pes, pioglitazona pot ser especialment beneficiosa en pacients amb obesitat abdominal i/o també en aquells pacients amb marcada resistència insulínica.

Cal tenir present que la pioglitazona pot produir retenció hídrica, dany hepàtic i augmentar la incidència dels símptomes d'insuficiència cardíaca (IC), per la qual cosa està contraindicada en pacients amb qualsevol grau d'IC. A més, s'ha associat amb un augment del risc de càncer de bufeta urinària i de fractures òssies.¹⁹

Tot i tenir un bon perfil general de seguretat amb un baix risc d'hipoglucèmies, els **iDPP-4** presenten una eficàcia mitjana en la reducció de l'HbA1c¹⁸ i s'han relacionat amb un increment de reaccions adverses pancreàtiques greus¹⁹ d'un 0,16% a un 0,31%. Alguns iDPP-4 també s'han associat amb un augment de les hospitalitzacions per IC (vegeu l'apartat 13: [Maneig de la DM2 en poblacions especials](#)).

Els arGLP-1 i els iSGLT-2 poden ser útils en determinades situacions clíniques o en pacients amb contraindicació a la resta de tractaments (vegeu l'apartat 11: [Tractament combinat d'hipoglucemiants. Triple teràpia](#)).

Encara que es recomana la teràpia combinada amb insulina com a tercer esglaó terapèutic **es pot insulinitzar** al pacient **en qualsevol esglaó**, almenys de forma transitòria, si presenta descompensació hiperglucèmica aguda, simptomatologia d'insulinopènia, embaràs, si és necessària una gran reducció d'HbA1c o si compleix qualsevol altre criteri pel qual es consideri necessari.

11.2 Insulinització

Si el pacient no assoleix l'objectiu terapèutic marcat en 3-6 mesos amb biteràpia, es recomana iniciar tractament amb **insulina NPH nocturna**.

La **insulina és un fàrmac fonamental** en el tractament farmacològic de la DM2, ja que pot tenir un paper molt important en **qualsevol moment de la malaltia**, i especialment en algunes situacions concretes: pacients amb símptomes d'hiperglucèmia o insulinopènia, IR, amb valors molt elevats

d'HbA1c, en fases avançades de la malaltia, en episodis de descompensació o malaltia intercurrent i durant la gestació.

És el fàrmac amb més eficàcia en la reducció de l'HbA1c, més fisiològic i amb menys contraindicacions, però amb un risc més alt d'hipoglucèmies i pot provocar augment de pes.

Els anàlegs d'acció prolongada i curta presenten un major cost que la insulina NPH i la insulina humana regular, respectivament. En lloc de la insulina NPH, es pot valorar un **anàleg d'acció prolongada** en pacients amb episodis recurrents d'hipoglucèmia simptomàtica amb l'NPH o quan existeixi la necessitat de simplificar la pauta i l'anàleg redueixi el nombre d'administracions.

L'anàleg d'acció prolongada d'elecció com a alternativa a l'NPH és la **insulina glargina**, atesa la seva experiència d'ús i semivida d'eliminació, que permet una única administració diària. Com que són medicaments biològics, les diferents presentacions d'insulina glargina, inclòs el biosimilar, no són intercanviables i no es recomana el canvi sistemàtic d'unes per les altres. Tot i això, per a l'inici del tractament es recomana triar entre una o altra segons criteris d'eficiència.

Quan s'inicia la insulina en un pacient prèviament tractat amb HNI, es recomana mantenir la metformina i reavaluar la resta de la medicació. En el cas de la biteràpia preferent, metformina més SU, es recomana reduir la dosi de la SU i reavaluar la necessitat de mantenir-la segons el benefici aportat. Amb la resta de fàrmacs, s'ha de fer una valoració de la necessitat de les teràpies i el benefici que aporten, del nombre, gravetat i risc d'hipoglucèmies, de la dosi d'insulina del pacient i dels possibles riscos associats a l'ús dels HNI.

En els pacients tractats amb pioglitazona on s'inicia la insulinització, si es vol mantenir la pioglitazona, cal monitorar els possibles efectes additius de retenció hídrica amb especial control dels símptomes de la IC, com els edemes.¹⁹

11.3 Triple teràpia amb hipoglucemiants no insulínics

La **triple teràpia amb HNI** constitueix una possible alternativa si no es considera adequada la insulinització, habitualment per implicacions laborals o seguretat del pacient. Atès que per a la majoria de fàrmacs no hi ha comparacions directes en triple teràpia, l'elecció s'ha de fer en funció d'uns criteris generals com són la disminució de l'HbA1c, el risc d'hipoglucèmies, l'efecte sobre la resta de comorbiditats, les característiques clíniques del pacient, les precaucions pròpies del fàrmac, el cost, les preferències i les necessitats del pacient.

En la majoria de pacients en què s'esculli la triple teràpia, es recomana l'addició a la combinació metformina més SU de pioglitazona o d'un iDPP-4. L'elecció es basa en els mateixos criteris abans mencionats (vegeu l'apartat 11: [Tractament combinat d'hipoglucemiants. Biteràpia](#)).

Es recomana reservar els **arGLP-1** per als pacients amb IMC > 35 kg/m².^{3,5} Són un grup de fàrmacs que aconseguen bones reduccions de l'HbA1c i poden produir un descens de pes però s'administren per via subcutània, tenen menys experiència d'ús que altres grups terapèutics, algunes incerteses sobre la seva seguretat i són el grup farmacològic amb el cost més alt. Pel que fa a les reaccions adverses, el problema més freqüent és la intolerància gastrointestinal.

En la selecció de l'arGLP-1 s'ha de tenir en compte que l'albiglutida té un efecte modest en la reducció ponderal comparat amb la resta d'arGLP-1 (tot i una millor tolerància gastrointestinal), i que exenatida diària requereix de dues punxades diàries, ambdós importants desavantatges respecte a la resta del grup.

Una altra alternativa en triple teràpia oral són els **iSGLT-2**. Aquest grup nou de fàrmacs aconseguen una reducció mitjana de l'HbA1c, una baixada de la pressió arterial sistòlica (2,6-6,1 mm Hg) i, de manera similar als arGLP-1, una reducció de 2-3 kg de pes, tot i que la resposta individual és molt variable.²⁰ Es desconeix la rellevància clínica d'aquesta disminució de pes.

L'eficàcia dels iSGLT-2 depèn de la funció renal per la qual cosa no es recomanen amb FGe < 60 ml/min/1,73 m². Les reaccions adverses més habituals són les infeccions genitourinàries i els símptomes de depleció de volum, per això es recomana tenir especial precaució en pacients d'edat avançada. Així mateix, atesa la poca experiència d'ús, cal tenir en compte les alertes de seguretat emeses per les diferents agències reguladores (cetoacidosi diabètica, infeccions urinàries greus,

major risc d'amputació no traumàtica de les extremitats inferiors, dany renal agut)²¹⁻²⁴. El seu cost és elevat encara que inferior que el dels arGLP-1.

Quan s'esculli un iSGLT-2 o un arGLP-1 en un pacient amb malaltia CV establerta, es recomana utilitzar els que hagin demostrat en aquesta població un benefici a nivell CV (vegeu l'apartat 13 [Maneig de la DM2 en poblacions especials. Comorbiditats. Malaltia cardiovascular](#) i l'apartat 18: [Selecció i maneig de fàrmacs per grup terapèutic. Agonistes del receptor GLP-1 i inhibidors SGLT-2](#)).

12. Intensificació de la insulinització

Cal considerar una pauta intensificada d'insulina quan no s'assoleixen els valors d'HbA1c objectiu amb insulina basal ± hipoglucemiants orals, quan les glucèmies capil·lars en dejú no estiguin dins del rang establert com a adequat i, sobretot, si es constaten glucèmies postprandials elevades. La pauta intensificada d'insulina inclou tres estratègies:

- **Basal-plus:** administració d'insulina basal associada a una dosi d'insulina d'acció ràpida amb l'àpat que provoca una major hiperglucèmia. És una pauta flexible, amb especial utilitat quan hi ha una excessiva hiperglucèmia postprandial.
- **Barreges d'insulines bifàsiques:** són combinacions d'insulina NPH amb diferents proporcions d'insulina humana regular, o combinacions d'insulina neutra protamina aspart o insulina protamina lispro amb diferents proporcions d'anàlegs d'acció ràpida. Són règims poc flexibles ja que no es pot augmentar o disminuir la dosi de cada insulina individualment. Tanmateix, poden estalviar punxades al pacient i ser útils en pacients amb àpats estables.
- **Basal-bolus:** administració d'insulina basal complementada amb una dosi d'una insulina d'acció ràpida abans de cada àpat. Habitualment s'utilitza com una segona intensificació quan l'estratègia basal plus o les barreges d'insulines no són suficients, encara que en pacients amb glucèmies postprandials molt elevades o amb control molt deficient es pot utilitzar directament. Normalment consta d'un 50% d'insulina basal més un 50% d'insulina ràpida distribuïda en tres administracions associades als àpats principals.

13. Maneig de la DM2 en poblacions especials

13.1 Embaràs

La DM2 produeix un augment del risc de complicacions de l'embaràs, relacionades directament amb el grau de control glucèmic. En cas d'embaràs d'una pacient amb DM2, es recomana **derivar-la a l'atenció especialitzada** per al control de la diabetis.

Es recomana que les dones amb DM2 en edat fèrtil siguin informades sobre el tractament farmacològic i el potencial impacte de la diabetis sobre l'embaràs i les complicacions existents.

Durant l'embaràs, l'hipoglucemiant d'elecció és la insulina.³

13.2 Comorbiditats

La DM2 acostuma a anar associada a altres patologies que poden influenciar el tractament d'aquesta malaltia, entre aquestes comorbiditats destaquen:

13.2.1 Insuficiència renal (IR)

Els pacients amb malaltia renal crònica tenen un risc augmentat de patir episodis d'hipoglucèmies. En aquests pacients és molt important l'adequada dosificació dels hipoglucemians, ja que la seva farmacocinètica pot resultar alterada (vegeu l'[annex 1: Ajust de dosi dels hipoglucemians en la insuficiència renal](#)). Les recomanacions segons l'estadi d'IR es presenten a la taula 1.

Taula 1. Recomanacions de maneig d'hipoglucemians segons l'FGe

FGe (ml/min /1,73 m ²)	Recomanacions generals	Altres consideracions
45-60	Es pot mantenir metformina (vegeu biguanides).	Contraindicat iniciar amb iSGLT-2. Per a continuacions reavaluar la dosi, la seguretat i l'eficàcia. Dapagliflozina contraindicada. La majoria d'iDPP-4 requereixen ajust de la dosi.
30-45	No iniciar metformina. D. màx. en continuació = 1.275 mg/dia.	Pot ser útil l'ús de repaglinida, sobretot si es preveu empitjorament a FGe < 30 ml/min/1,73 m ² a curt termini
	No iniciar SU. SU recomanades com a continuació: glipizida, gliclazida.	
< 30	Contraindicades metformina i SU. Individualització del tractament.*	Contraindicats els arGLP-1 i els iSGLT-2. Les necessitats d'insulina poden disminuir i ser necessari reduir la dosi pel risc augmentat d'hipoglucèmia.

arGLP-1: agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; **D. màx:** dosi màxima; **FGe:** filtrat glomerular estimat; **iDPP-4:** inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; **iSGLT-2:** inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2; **SU:** sulfonilurees.

*iDPP-4 (la majoria requereixen ajust de la dosi), pioglitazona, repaglinida, insulina.

Per a més informació consulteu les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica del CatSalut](#).

13.2.2 Insuficiència cardíaca (IC)

Tot i que la presència d'IC en el pacient amb DM2 és relativament freqüent, l'impacte de la majoria de teràpies hipoglucemians sobre la funció cardíaca no s'ha definit clarament. D'aquesta manera, el tractament de la DM2 en un pacient amb IC és similar al de la resta de la població amb petites diferències.

La pioglitazona està contraindicada en els pacients amb qualsevol grau d'IC ja que pot causar retenció hídrica i empitjorar-ne els símptomes.¹⁹

La metformina es pot utilitzar en la IC crònica estable i està contraindicada només temporalment en pacients amb IC aguda i descompensada.

Cal tenir en compte que l'ús d'alguns iDPP-4 (saxagliptina,^{25,27} alogliptina²⁶⁻²⁷) s'ha associat a un augment de les hospitalitzacions per IC. S'ha de tenir especial precaució en aquests pacients, i si apareixen símptomes d'IC durant el tractament amb un d'aquests iDPP-4, s'hauria de suspendre.

A l'estudi de seguretat CV²⁸ d'empagliflozina, l'anàlisi d'una variable secundària va mostrar un descens de les hospitalitzacions per IC a favor d'empagliflozina. Aquests resultats han de ser confirmats en estudis dissenyats específicament amb aquest objectiu per ser conclouents.

13.2.3 Insuficiència hepàtica (IH)

El tractament de la DM2 en pacients amb insuficiència hepàtica (IH) és complex a causa del dany hepàtic i de l'hepatotoxicitat d'alguns hipoglucemiant. No hi ha estudis que avaluin quins són els millors esquemes terapèutics en aquests pacients i en molts fàrmacs pot ser necessària una reducció de dosi.

La metformina no presenta metabolisme hepàtic. Tot i així es recomana precaució en pacients amb hepatopatia moderada i evitar-la en la IH greu per la seva possible relació amb l'acidosi làctica.

Les SU i la repaglinida estan contraindicades per a pacients amb IH greu, i també es recomana precaució per a la repaglinida en la IH moderada.

La pioglitazona té metabolisme hepàtic i no es recomana en casos d'afectació hepàtica. Cal suspendre-la quan l'alanina transferasa es mantingui 3 cops per sobre dels valors normals o si existeixen símptomes d'icterícia. En canvi, s'ha mostrat beneficiosa en pacients amb esteatosi hepàtica no alcohòlica.

No hi ha estudis que avaluin l'efecte dels iDPP-4 en pacients amb IH a llarg termini ni evidència que justifiqui l'ajust de dosi de cap d'ells. S'han notificat alguns casos de disfunció hepàtica, motiu pel qual es recomana precaució i monitoratge periòdic dels enzims hepàtics. Tampoc hi ha experiència clínica en l'ús dels arGLP-1 i dels iSGLT-2 en pacients amb IH greu.

La insulina es pot utilitzar en qualsevol estadi d'IH però les necessitats d'insulina poden disminuir a causa de la reducció de la gluconeogènesi i del metabolisme de la insulina augmentant el risc d'hipoglucèmia. Aquests requeriments també poden augmentar en casos de descompensació de l'hepatopatia.

13.2.4 Malaltia cardiovascular (CV)

Un dels objectius del tractament de la DM2 és evitar les complicacions microvasculars i macrovasculars i prolongar la supervivència. En els pacients diabètics, els factors de risc CV s'han d'avaluar de forma sistemàtica com a mínim anualment. Aquests factors de risc inclouen la dislipèmia, la hipertensió, el tabaquisme, els antecedents familiars de malaltia coronària prematura i la presència d'albuminúria.

No hi ha una evidència consistent que relacioni reduccions de l'HbA1c amb la reducció del risc CV en pacients amb DM2. Tot i això, la metformina s'ha associat amb una reducció de la morbimortalitat CV respecte de la monoteràpia amb SU. En la població amb **malaltia CV establerta**, empagliflozina i liraglutida han mostrat una reducció del nombre d'esdeveniments CV en la variable principal composta que inclou mort CV, ictus no mortal i infart agut de miocardi no mortal, ambdues afegides al tractament habitual. Tot i això, empagliflozina no té un efecte clar sobre esdeveniments de caire isquèmic.²⁸⁻²⁹

Quan s'esculli un iSGLT-2 o un arGLP-1 en un pacient amb malaltia CV establerta, es recomana utilitzar els que hagin demostrat en aquesta població un benefici a nivell CV (vegeu l'apartat 18: [Selecció i maneig de fàrmacs per grup terapèutic. Agonistes del receptor GLP-1 i inhibidors SGLT-2](#)).

13.2.5 Obesitat

En el pacient amb sobrepès o obesitat, la pèrdua de pes ha de ser un objectiu prioritari, ja que comporta reduccions significatives de l'HbA1c. Es recomana fer un consell actiu sobre aquest aspecte, i posar l'accent en l'augment de l'activitat física, la reducció de la ingesta calòrica, i en la modificació de l'estil de vida.

Encara que la insulina produeix un increment ponderal, en aquests pacients amb control glucèmic molt deficient i bona esperança de vida, els efectes beneficiosos de la insulinització superen aquest inconvenient.²

En els pacients amb $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ en els quals no es pugui utilitzar la teràpia de referència, es poden valorar els arGLP-1. Produeixen una disminució del pes al voltant de 2-3 kg, tot i que la resposta individual és molt variable. Es desconeix la rellevància clínica d'aquesta disminució.

En pacients amb $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$, la cirurgia bariàtrica com a tractament de l'obesitat pot comportar millores en el pes, el control glucèmic i la reducció del tractament farmacològic.

13.2.6 Pacient d'edat avançada pluripatològic amb discapacitats

Encara que l'acotament d'aquest tipus de pacient és difícil, a nivell clínic es tracta d'un pacient complex amb coexistència de malalties cròniques que comporten l'aparició de reaguditzacions i patologies interrelacionades que condicionen una fràgil situació clínica. La discapacitat es defineix com la incapacitat per realitzar activitats essencials d'una vida independent, i constitueix un condicionant molt important.

En aquests pacients es recomana adoptar una actitud farmacològica conservadora que eviti el sobretractament i seleccionar **un objectiu menys estricte d'HbA1c**, en funció del seu estat general, l'expectativa de vida i altres aspectes que es considerin rellevants.

S'ha de tenir en compte que la majoria de fàrmacs tenen una experiència molt limitada en aquest subgrup de pacients. Aquests pacients poden tenir major dificultat per reconèixer i actuar davant de possibles reaccions adverses associades amb la medicació, per exemple davant d'una hipoglucèmia. Per tant, en l'elecció de la teràpia s'ha de tenir especialment en compte la seguretat general del tractament.

14. El que cal evitar

- Iniciar tractament amb glibenclàmida en pacients d'edat avançada, ja que presenten major risc de patir hipoglucèmies. S'hauria de valorar suspendre els tractaments ja iniciats i substituir glibenclàmida per una de les sulfonilurees recomanades.
- Mantenir l'últim fàrmac introduït a partir del segon esglau terapèutic si el pacient no assoleix una resposta adequada en els valors d'HbA1c (reducció d'almenys 0,5% en 6 mesos) tot i haver fet especial èmfasi en el compliment.
- Mantenir el tractament amb arGLP-1 si el pacient no assoleix una resposta metabòlica adequada (una reducció $\geq 1\%$ en els valors d'HbA1c i una pèrdua de pes $\geq 3\%$ respecte a l'inicial en 6 mesos) tot i haver fet especial èmfasi en el compliment.
- Afegir qualsevol hipoglucemiant a pacients que ja estan tractats amb triple teràpia, ja sigui amb HNI o en pacients insulinitzats.

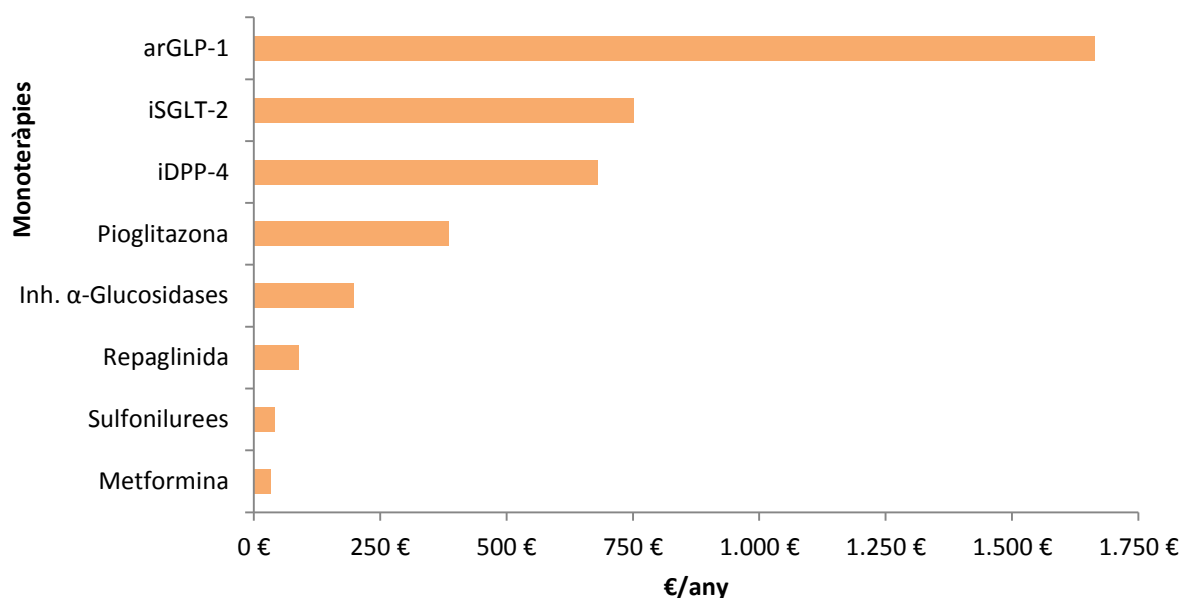
15. Àrea econòmica

15.1 Hipoglucemiants no insulínics

A continuació es presenta el cost anual (PVP) per grup terapèutic dels HNI. S'ha considerat la dosi diària definida (DDD) i el preu de referència.³⁰ La DDD és una unitat internacional de mesura, definida per l'OMS,³¹ calculada com la dosi mitjana diària d'un fàrmac quan s'utilitza en la seva indicació principal. Com a metodologia per al càlcul del preu, en el cas de principis actius on hi ha diferent preu per especialitat, s'ha tractat cada especialitat per separat per fer la mitjana de grup.

15.1.1 Monoteràpia

Gràfic 1. Cost anual per grup terapèutic dels HNI en monoteràpia

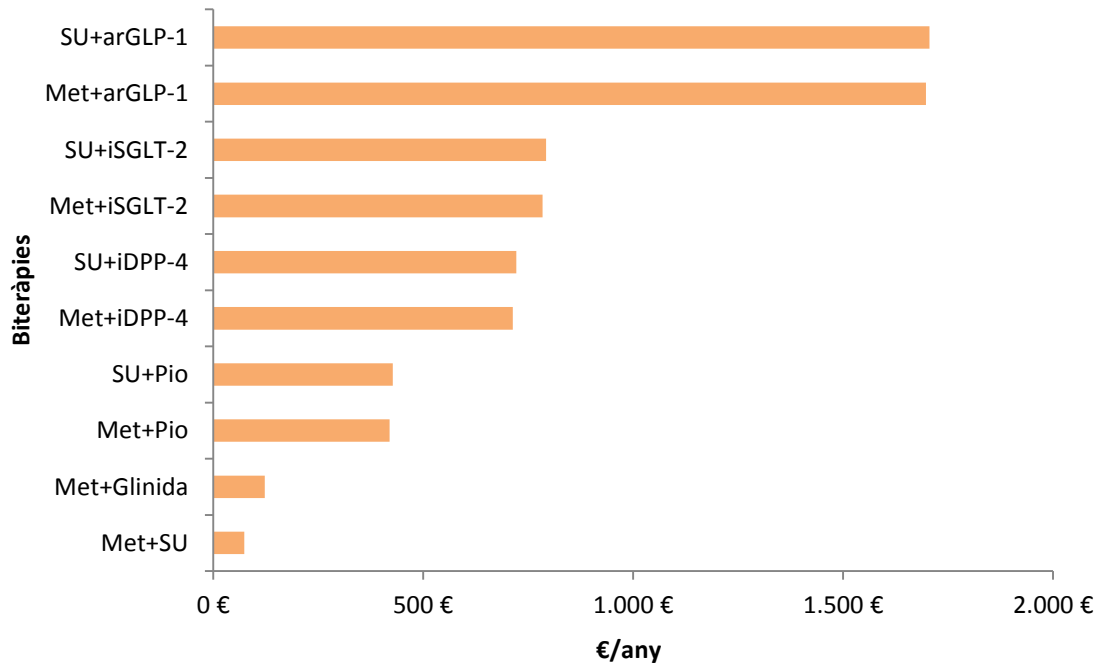


arGLP-1: agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; **iDPP-4:** inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; **iSGLT-2:** inhibidors del transportador sodi-glucosa tipus 2.

15.1.2 Biteràpia

A continuació es presenten els costos anuals (PVP) de les biteràpies que inclouen els hipoglucemiants recomanats (metformina i SU en combinació amb la resta d'HNI).

Gràfic 2. Cost anual dels HNI en biteràpia

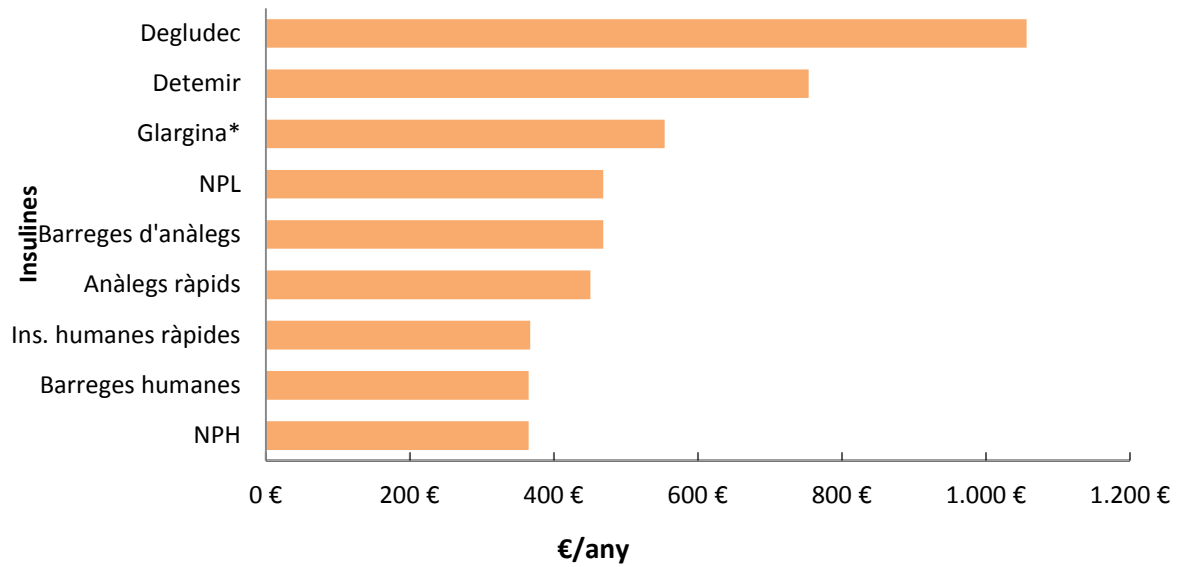


arGLP-1: agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; **iDPP-4:** inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; **iSGLT-2:** inhibidors del transportador sodi-glucosa tipus 2; **Met:** metformina; **Pio:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurees.

15.2 Insulines

En el gràfic 3 es presenta el cost anual agrupat (PVP) de les insulines. S'ha utilitzat la DDD establerta per l'OMS de totes les insulines (40 UI) tot i que no són absolutament comparables.

Gràfic 3. Cost anual de les insulines



NPL: insulina lispro protamina; **NPH:** insulina neutra humana amb protamina Hagedorn.
*Glargina 100 UI/ml, glargina 300 UI/ml i glargina biosimilar tenen el mateix cost anual.

16. Estudi d'utilització d'hipoglucemiants

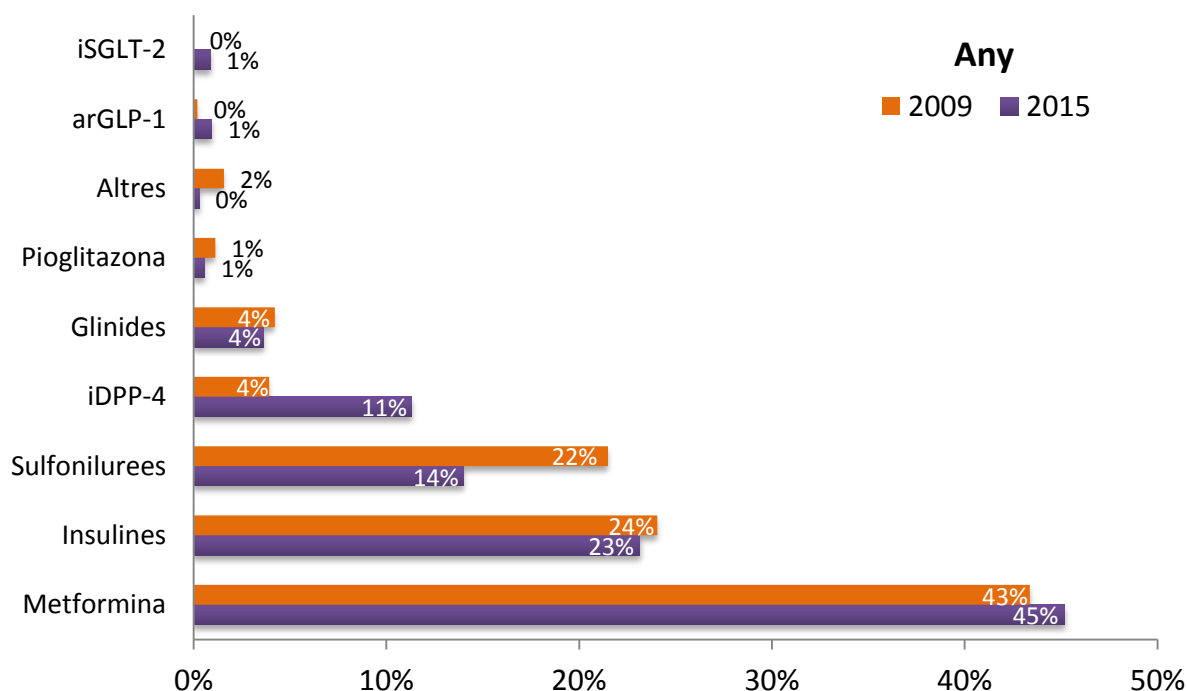
La informació sobre la utilització d'hipoglucemiants s'ha obtingut del Datamart de prestació farmacèutica del Servei Català de la Salut (CatSalut). S'han identificat els pacients amb almenys una dispensació d'hipoglucemiants a Catalunya a la farmàcia comunitària. A continuació, s'ha extret la informació de la medicació hipoglucemiant (ATC: A10) dispensada a aquests pacients amb facturació a càrrec del Servei Català de la Salut durant el període 2009-2015. Cal tenir en compte que en aquest estudi no s'han pogut eliminar els pacients tractats per a la DM1 (durant l'any 2015 un 11% dels pacients va retirar només insulina). Queda fora de l'abast de l'estudi la dispensació hospitalària i les receptes privades.

A Catalunya, l'any 2015 es van dispensar 6,4 milions de receptes d'hipoglucemiants a càrrec del CatSalut per tractar 445.141 pacients diferents. El nombre de pacients tractats ha augmentat un 11% de l'any 2009 al 2015.

En el gràfic 4 s'observa el percentatge de pacients tractats per grup terapèutic entre els anys 2009 i 2015. S'ha representat el nombre de pacients en cada grup terapèutic respecte al total. Tal com s'observa al gràfic es pot apreciar una disminució de la utilització d'alguns grups terapèutics com són les SU i la pioglitazona, i un augment principalment en l'ús dels iDPP-4. D'altra banda, la utilització de metformina i insulina es manté relativament constant al llarg del temps.

L'any 2015, la metformina continua sent el fàrmac de referència en el tractament de la DM2 amb gairebé la meitat de tots els tractaments (45%). Els grups terapèutics que la segueixen són les SU i els iDPP-4 amb un 14% i un 11%, respectivament. L'ús d'insulina és del 23%, incloent-hi els pacients tractats només amb insulina.

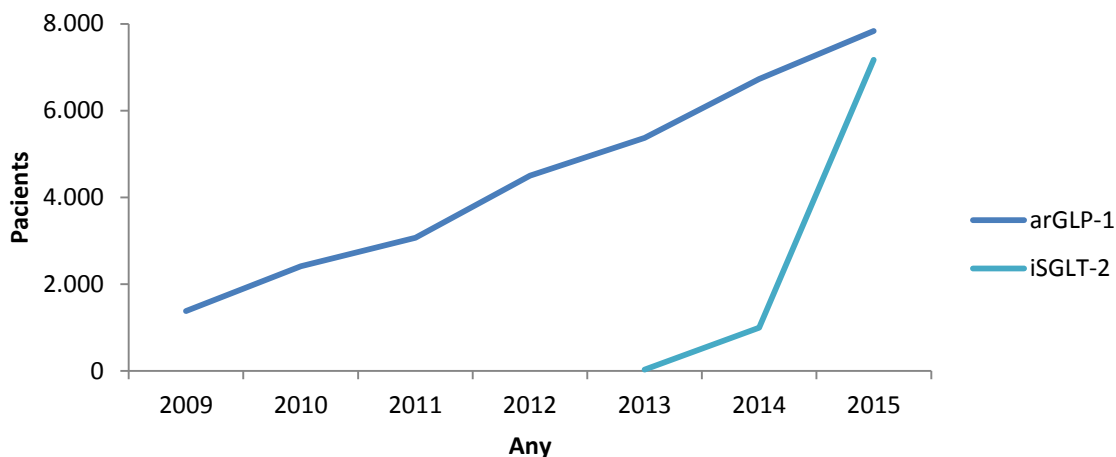
Gràfic 4. Tractament d'hipoglucemiants per grup terapèutic (2009 i 2015)



Altres: Inhibidors de l'alfa glucosidasa i goma guar; **arGLP-1:** agonistes del receptor de pèptids similars al glucagó-1; **iDPP-4:** inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; **iSGLT-2:** inhibidors del cotransportador de sodi glucosa tipus 2.

Respecte als nous grups terapèutics (arGLP-1 i iSGLT-2), el nombre de pacients tractats amb aquests fàrmacs és similar, tot i que ha evolucionat de manera desigual. Com indica el gràfic 5, els arGLP-1 s'han incorporat al mercat d'una manera més gradual i en canvi, els iSGLT-2 ho han fet a major velocitat, tot igualant el consum dels arGLP-1 en dos anys de comercialització.

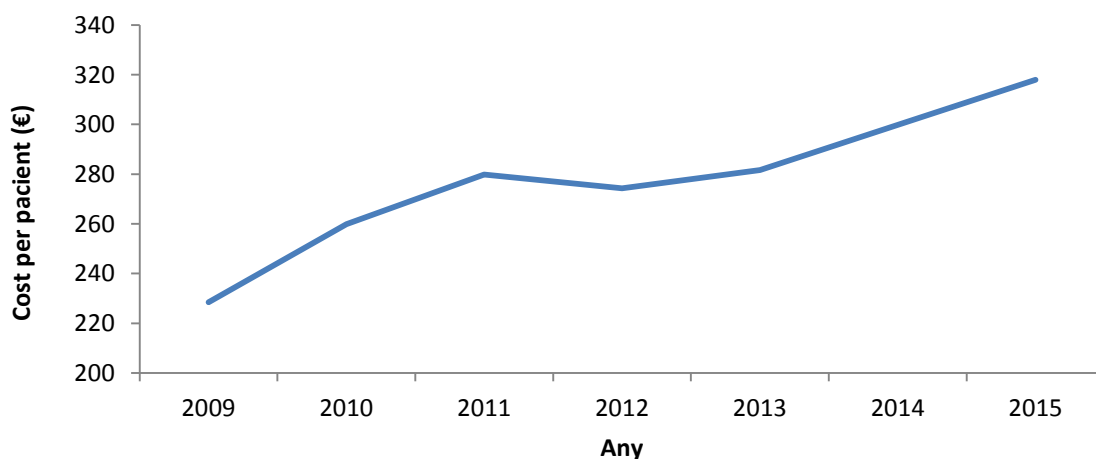
Gràfic 5. Pacients tractats amb arGLP-1 i iSGLT-2 (2009-2015)



arGLP-1: agonistes del receptor de pèptids similars al glucagó-1; **iSGLT-2:** inhibidors del cotransportador de sodi glucosa tipus 2.

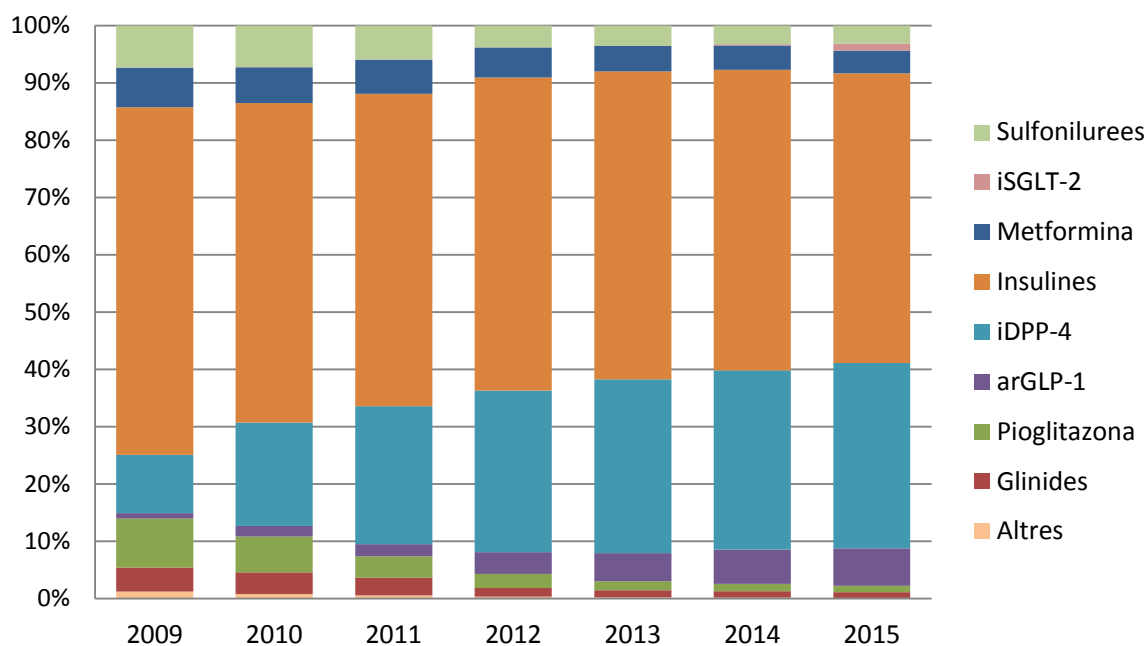
La despesa total generada per tots aquests tractaments l'any 2015 va ser de 141,54 milions d'euros (PVL), un 7,6% superior a l'any anterior. La despesa total en el període estudiat (2009-2015) s'ha incrementat un 54% i el cost per pacient un 39% (gràfic 6).

Gràfic 6. Cost anual per pacient (2009-2015)



Al gràfic 7 es representa el percentatge de la despesa que aporta cada grup terapèutic. Destaca l'augment del percentatge sobre la despesa total que suposen els iDPP-4 i els arGLP-1 en el període 2009-2015. Així, l'any 2015, tot i que la utilització dels iDPP-4 va ser de l'11%, en termes econòmics representa un 32% de la despesa total. Contràriament, el percentatge de despesa que representen la pioglitazona, les SU i les glinides disminueix.

Gràfic 7. Percentatge de la despesa per grup terapèutic (2009-2015)



arGLP-1: agonistes del receptor de pèptids similars al glucagó-1; **iDPP-4:** inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; **iSGLT-2:** inhibidors del cotransportador de sodi glucosa tipus 2.

Com a conclusió, el 2015 la teràpia de la DM2 continua basant-se en metformina, i les SU són els HNI més utilitzats després d'aquesta. Els iDPP-4, tot i ser una alternativa al tractament de referència, suposen gran part de la despesa de la DM2. Principalment, a causa de l'augment del seu consum, es produeix un augment del cost per pacient i, com a conseqüència, un augment de la despesa total.

Respecte als nous grups de fàrmacs, i encara que les dades són prematures, els iSGLT-2 s'incorporen al mercat a una major velocitat que els arGLP-1, per la qual cosa el nombre de pacients és similar l'any 2015, tot i el menor temps de comercialització dels primers.

Com a reflexió general d'elevada importància, a Catalunya destaca que al llarg del temps, el nombre i el cost dels tractaments de la DM2 ha augmentat, tot i que el control de l'HbA1c és pràcticament constant,³² i les novetats no han implicat un millor control glucèmic de la DM2.

No es disposa de dades d'altres variables clíniques rellevants com les hipoglucèmies o els esdeveniments CV a Catalunya. Tanmateix, un recent estudi americà³³ amb una tendència d'utilització d'hipoglucemiant semblant a l'observada en el nostre entorn durant el període 2006-2013, mostra nivells d'HbA1c i una taxa d'hipoglucèmies greus constant al llarg del temps.

17. Característiques dels hipoglucemiants^{6,18-19,34-35}

Taula 2. Característiques principals de les famílies de fàrmacs hipoglucemiants³

	HIPOGLUCEMIANTS ORALS							HIPOGLUCEMIANTS SUBCUTANIS	
	MET	SU	REPAGLINIDA	PIOGLITAZONA	iDPP-4	iSGLT-2	INHIBIDORS α-GLUCOSIDASA	arGLP-1	INSULINA
Eficàcia (reducció HbA1C)*	Alta	Alta	Alta	Alta	Mitjana	Mitjana	Baixa	Alta	Molt alta
Complicacions vasculars i mortalitat	↓Mortalitat, ↓comp. macrovasculars	↓Comp. microvasculars (oftàlmiques)	ND	ND	Saxagliptina ↑hospitalitzacions per IC (alogliptina?)	Empagliflozina ²⁸ : ↓mortalitat, ↓comp. microvasculars (renals), ↓comp. macrovasculars (IC, sense efecte en l'IAM/ictus)	-	Liraglutida ²⁹ : ↓mortalitat, ↓comp. microvasculars (renals), ↓comp. macrovasculars (sense efecte en l'ictus)	↓Comp microvasculars (oftàlmiques)
Risc d'hipoglucèmia	Nul	Moderat/alt	Moderat/baix	Nul	Baix	Nul	Nul	Baix	Alt
Efecte sobre el pes	= /↓	↑	↑	↑	=	↓	↓	↓	↑
Reaccions adverses	GI (diarrea), acidosi làctica (rara), déficit de vitamina B ₁₂	Hipoglucèmia	Hipoglucèmia	Retenció de líquids (edema, anèmia, IC), risc de fractura òssia, càncer de bufeta	Pancreatitis aguda, infeccions	Depleció de volum, hipotensió, infecció genitourinària, cetoacidosis	GI (flatulència i diarrea)	GI (nàusees, vòmits), pancreatitis, betzoar	Hipoglucèmia, reaccions locals i lipodistrofia al lloc d'injecció
Contraindicacions ¹⁹	IR greu (FGe < 30 ml/min/1,73 m ²), IH greu, IC o respiratòria descompensada	IR greu (FGe < 30 ml/min/1,73 m ²) IH greu	IH greu	Hepatopatia, IC, càncer de bufeta	IH (segons fàrmac individual)	FGe < 45ml/min** IH greu Hipovolèmia	Malaltia inflamatòria intestinal, antecedents de cirurgia abdominal i hèrnies	Precaució en IR	Hipoglucèmia
Interaccions de rellevància clínica	Contrasts iodats	Azoles	Gemfibrozil Ciclosporina	Gemfibrozil	Saxagliptina amb inhibidors potents del CYP3A4 (azoles, IP, diltiazem, macròlids, etc.)	Diürètics	-	-	Pioglitazona (retenció hídrica)
Cost* (respecte a metformina)	Referència	x 1-2 MET	x 2-3 MET	x 12 MET	x 21 MET	x 23 MET	x 6 MET	x 51 MET	x 11-22 MET

arGLP-1: agonistes del receptor pèptid similar al glucagó-1; comp: complicacions; FGe: filtrat glomerular estimat; GI: gastrointestinal; IC: insuficiència cardíaca; IH: insuficiència hepàtica; HbA1C: hemoglobina glicosilada; IAM: infart agut de miocardi; iDDP4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; IP: inhibidors de la proteasa; IR: insuficiència renal; iSGLT-2: inhibidors del cotransportador de sodi glucosa tipus 2; MET: metformina; SU: sulfonilurees.

* S'ha considerat la dosi diària definida (DDD) i el preu de referència de la presentació amb menor cost unitari³⁰

** FGe = 45-60 ml/min/1,73 m²: empagliflozina: no iniciar, si continuació amb bona tolerància dosi màxima 10 mg; canagliflozina: no iniciar, si continuació amb bona tolerància dosi màxima 100 mg. dapagliflozina: contraindicada¹⁹

*La resposta individual a qualsevol grup de fàrmacs pot ser molt variable^{18-19,33-34}

18. Selecció i maneig de fàrmacs per grup terapèutic

18.1 Biguanides

Redueixen la producció hepàtica de glucosa i augmenten la sensibilitat a la insulina endògena.

Taula 3. Maneig farmacològic de les biguanides

Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe < 30 ml/min/1,73 m ²)
METFORMINA (850 mg, 1.000 mg)	DI: 425 mg/dia (0,5 comp/dia). Augmentar mig comprimit setmanal fins a la dosi màxima tolerada. En cas d'intolerància reduir la dosi a la prèvia tolerada i reintentar l'escalat de dosi amb un lapse de temps major	2.550 mg/dia	Durant o després dels àpats per minimitzar els efectes gastrointestinals	Contraindicat

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

Taula 4. Posologia de metformina segons el grau d'insuficiència renal^{7, 34-35}

FGe (ml/min/1,73 m ²)	Inici	Continuació	D. màx
> 60	√	√	2.550 mg
45-60	√	√	2.550 mg
30-45	X	√*	1.275 mg
< 30	X	X	-

D. màx: dosi màxima; FGe: filtrat glomerular estimat.

* Valoreu la discontinuació si es preveu deteriorament ràpid de la funció renal o si el pacient presenta factors de risc d'acidosi làctica.

18.2 Sulfonilurees

Estimulen l'alliberament d'insulina endògena.

Taula 5. Maneig farmacològic de les sulfonilurees

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

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

18.3 Glinides

Augmenten la secreció d'insulina postprandial.

Taula 6. Maneig farmacològic de les glinides

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

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

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

18.4 Inhibidors de la DPP-4

Incrementen el nivell d'hormones incretines (GLP-1 i GIP).

Taula 7. Maneig farmacològic dels iDPP-4

Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe < 30 ml/min/ 1,73 m ²)	IR moderada (FGe 30-60 ml/min/1,73 m ²)	Comentaris
iDPP-4 AMB MAJOR EXPERIÈNCIA D'ÚS I PERFIL DE SEGURETAT						
SITAGLIPTINA (25 mg, 50 mg, 100 mg)	100 mg/dia	100 mg/dia	Es pot administrar amb o sense aliments	Ajustar la dosi a 25 mg/dia	IR moderada (FGe 30-50 ml/min/1,73 m ²): 50 mg/dia	No és necessari ajust de la dosi en funció de l'edat
	Monoteràpia; Doble teràpia amb: MET, SU, PIO; Triple teràpia: MET+SU; MET+PIO; i amb insulina			Hemodiàlisi: 25 mg/dia		
ALTRES iDPP-4						
VILDAGLIPTINA (50 mg)	Monoteràpia, + MET o + PIO: 50mg dos cops al dia + SU: 50 mg/dia	100 mg/dia	Es pot administrar amb aliments o sense. Prescriure en dos dosis de 50 mg (matí i nit)	Ajustar dosi a: 50 mg/dia	En cas de FGe ≥ 50 ml/min/1,73 m ² no és necessari l'ajust de la dosi. Si FGe < 50 ml/min/1,73 m ² ajustar dosi a 50 mg/dia	Fer una determinació prèvia de proves hepàtiques i fer monitoratge periòdic.
	Monoteràpia; Doble teràpia amb: MET, SU, PIO; Triple teràpia amb: MET+SU; i amb insulina					
SAXAGLIPTINA (2,5 mg, 5 mg)	5 mg/dia	5 mg/dia	Es pot administrar amb aliments o sense	Ajustar la dosi a 2,5 mg/dia (precaució, experiència d'ús limitada). Hemodiàlisi: ús no recomanat	Ajustar dosi a 2,5 mg/dia	Es metabolitza pel citocrom P450 (potencials interaccions). Augment de risc d'hospitalització per IC ^{25,27} . Precaució en ≥ 75anys
	Monoteràpia; doble teràpia amb: MET, SU, PIO; triple teràpia: MET + SU i amb insulina					
LINAGLIPTINA (5 mg)	5 mg/dia	5 mg/dia	Es pot administrar amb aliments o sense	No requereix ajust de dosi	No requereix ajust de dosi	Precaució en > 80 anys
	Monoteràpia; doble teràpia amb: MET o SU; triple teràpia: MET+SU i amb insulina					
ALOGLIPTINA (6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg)	25 mg/dia	25 mg/dia	Els comprimets s'han d'empassar sencers amb aigua	6,25 mg/dia	12,5 mg/dia	Fer una determinació prèvia de proves hepàtiques i fer monitoratge periòdic. Augment de risc d'hospitalització per IC ²⁶⁻²⁷ ?
	Altres medicaments hipoglucemiant, inclosa la insulina					

FGe: filtrat glomerular estimat; IC: insuficiència cardíaca; IR: insuficiència renal; MET: metformina; NYHA: classificació funcional New York Heart association PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurees.

18.5 Glitazones

Disminueixen la resistència a la insulina i incrementen la captació de glucosa al múscul.

Taula 8. Maneig farmacològic de les glitazones

Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	IR moderada (FGe 30-60 ml/min/1,73 m ²)	Comentaris
PIOGLITAZONA (15 mg, 30 mg)	DI: 15-30 mg/dia	Augmentar a 45 mg si la resposta és insuficient	Administrar un cop al dia amb menjar o sense. Empassar amb un got d'aigua	No és necessari ajustar dosi FGe > 4 ml/min/1,73 m ² . No hi ha dades en diàlisi (es recomana no administrar)	No és necessari ajustar dosi	Monitorar signes de retenció de líquid (IC, edemes). Monitorar enzims hepàtics. L'efecte es triga a observar 6-8 setmanes. Reavaluar l'eficàcia als 6 mesos. Visat d'inspecció

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

18.6 Agonistes del receptor GLP-1

Augmenten la secreció d'insulina postprandial i redueixen la secreció de glucagó.

Taula 9. Maneig farmacològic dels arGLP-1

Fàrmac	Pauta	Dosi màxima	Administració	IR greu (FGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	IR moderada (FGe 30-60 ml/min/1,73 m ²)	Comentaris
ADMINISTRACIÓ DIÀRIA						
EXENATIDA Ploma 5 i 10 mcg/dosi	DI: 5 mcg dos cops al dia subcutani	10 mcg dos cops al dia	Administrar 60 min abans d'esmorzar i sopar (separar com a mínim 6h)	Contraindicada	FGe = 30-50 ml/min/1,73 m ² experiència d'ús molt limitada	Precaució en > 70 anys
LIXISENATIDA Ploma 10 i 20 mcg/dosi	DI: 10 mcg/dia subcutani 14 dies i continuació amb 20 mcg/dia. Amb SU es pot considerar reducció de dosi	20 mcg/dia	1 h abans de qualsevol àpat del dia	Contraindicada	FGe = 30-50 ml/min/1,73 m ² experiència d'ús molt limitada	Precaució en > 75 anys
LIRAGLUTIDA Ploma multidosis (18 mg)	DI: 0,6 mg un cop al dia subcutani. Augmentar a 1,2 mg a la setmana	1,8 mg/dia	Administrar un cop al dia a qualsevol hora amb aliments o sense	Contraindicada	No requereix ajust de dosi	Disminució esdeveniments CV en pacients amb malaltia CV establerta ²⁹ (sense efecte en l'ictus)
ADMINISTRACIÓ SETMANAL						
ALBIGLUTIDA Ploma 30 i 50 mg/dosi	30 mg/set subcutani que es poden augmentar a 50 mg/set en funció de la resposta individual	50 mg/set	El mateix dia de la setmana. Es pot canviar de dia, sempre que l'última dosi s'administri ≥ 4 dies abans	Contraindicada	No requereix ajust de dosi	Efecte molt modest en la reducció ponderal respecte a la resta del grup
DULAGLUTIDA Ploma 0,75 i 1,5 mg/dosi	Monoteràpia: 0,75 mg/set subcutani, biteràpia: 0,75-1,5 mg/set	1,5 mg/set	El mateix dia de la setmana a qualsevol hora del dia, amb àpats o sense	Contraindicada	No requereix ajust de dosi	Experiència clínica en >75 anys limitada
EXENATIDA ALLIBERAMENT PROLONGADAT Ploma 2 mg/dosi	2 mg/set subcutani	2 mg/set	El mateix dia de la setmana a qualsevol hora del dia, amb àpats o sense	Contraindicada	FGe = 30-50 ml/min/1,73 m ² experiència d'ús molt limitada. No es recomana	Precaució en > 70 anys

CV: cardiovascular; DI: dosi inicial; FGe: filtrat glomerular estimat; h: hores; IR: insuficiència renal; set: setmana; SU: sulfonilurees.

18.7 Inhibidors SGLT-2

Inhibeixen la reabsorció renal de glucosa.

Taula 10. Maneig farmacològic dels iSGLT-2

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

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

18.8 Inhibidors de l'alfa-glucosidasa

Retarden l'absorció d'hidrats de carboni complexos.

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

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

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

19. Característiques de les insulines¹⁹

Taula 12. Insulines comercialitzades i característiques principals

TIPUS D'INSULINA	PERFIL D'ACCIÓ (HORES)			INTERVAL D'INJECCIÓ
	Inici	Pic	Durada	
Insulines ràpides				
Regular	30-60 min	2-3 h	6-8 h	15-30 minuts abans de la ingesta
Anàlegs ràpids d'insulina				
Aspart, glulisina i lispro	5-15 min	30-90 min	4 h	Immediatament abans de l'àpat
Insulines d'acció intermèdia				
NPH	2-4 h	4-8 h	12 h	30-60 minuts abans de l'àpat. En pauta nocturna abans de sopar o abans d'anar a dormir
Barreges				
Regular + NPH 30/70	30-60 min	Bifàsic	12 h	-
Lispro + NPL 25/75 i 50/50	5-15 min			
Aspart + NPA 30/70, 50/50 i 70/30	5-15 min			
Anàlegs d'insulina d'acció prolongada				
Glargina 100 UI/ml	1-2 h	-	24 h	No cal que tinguin relació amb la ingesta
Glargina 300 UI/ml	2-8 h		24-36 h	
Detemir	1-2 h		12-24 h	
Degludec	1-2 h		42 h*	









NPA: insulina neutra amb protamina aspart; **NPH:** insulina neutra humana amb protamina Hagedorn; **NPL:** insulina neutra amb protamina lispro.

*Tot i que la durada d'acció de la insulina degludec és de 42h, la seva administració és diària i es recomana que sigui a la mateixa hora del dia. Quan no sigui possible, es pot modificar sempre que passin un mínim de 8 hores entre les administracions.

[Informació addicional sobre la indicació i la freqüència de l'autoanàlisi de la glicèmia capil·lar.](#) Generalitat de Catalunya.

20. Presentacions d'insulines comercialitzades³⁰

Taula 13. Presentacions disponibles de les insulines comercialitzades i sistemes d'administració

		INSULINES HUMANES					ANÀLEGS D'INSULINA				
TIPUS D'INSULINA	VIALS	PLOMES PRECARREGADES			TIPUS D'INSULINA	VIALS	PLOMES PRECARREGADES				
		LILLY	NOVO NORDISK				LILLY	NOVO NORDISK			SANOFI AVENTIS
		SISTEMA KWIKPEN®	SISTEMA INNOLET®	SISTEMA FLEXPEN®			SISTEMA KWIKPEN®	SISTEMA FLEXPEN®	SISTEMA INNOLET®	SISTEMA FLEXTOUCH®	SISTEMA SOLOSTAR®
											
INSULINA REGULAR HUMANA	HUMULINA REGULAR®				LISPRO	HUMALOG VIAL®	HUMALOG KWIKPEN® (100, 200 UI/ML)				
	ACTRAPID VIAL®		ACTRAPID INNOLET®		ASPART	NOVORAPID VIAL®		NOVORAPID FLEXPEN®			
INSULINA NPH	HUMULINA NPH VIAL®	HUMULINA NPH KWIKPEN®			GLULISINA	APIDRA VIAL®				APIDRA SOLOSTAR®	
	INSULATARD VIAL®			INSULATARD FLEXPEN®	ASPART/NPA			NOVOMIX 30, 50,70 FLEXPEN®			
REGULAR 30%/NPH 70%	HUMULINA 30:70 VIAL®	HUMULINA 30:70 KWIKPEN®			LISPRO/NPL		HUMALOG MIX 25, 50 KWIKPEN®				
	MIXTARD 30 VIAL®		MIXTARD 30 INNOLET®		DETEMIR			LEVEMIR FLEXPEN®	LEVEMIR INNOLET®		
					GLARGINA	LANTUS VIAL®	ABASAGLAR®			LANTUS SOLOSTAR® TOUJEO 300UI/ML®	
					DEGLUDEC				TRESIBA®		

21. Informació per a pacients

Taula 14. Informació per al pacient sobre les famílies terapèutiques

	Grup	Informació per al pacient
Fàrmacs orals	METFORMINA (biguanides)	<ul style="list-style-type: none"> - Advertir el pacient que a l'inici del tractament poden aparèixer trastorns gastrointestinals, però generalment són lleus i es resolen espontàniament - Recomanar la seva administració amb els àpats per minimitzar els efectes gastrointestinals - Si apareixen símptomes com diarrea i vòmits, deixar de prendre el tractament i consultar el metge
	SULFONIUREES	<ul style="list-style-type: none"> - Recordar al pacient que ha de prendre la glipizida mitja hora abans del menjar - Advertir el pacient dels símptomes d'hipoglucèmia i com actuar davant d'aquesta situació - Advertir el pacient de l'increment del risc d'hipoglucèmia associat al consum d'alcohol
	GLINIDES	<ul style="list-style-type: none"> - Recordar al pacient que ha de prendre la medicació abans dels àpats principals - Advertir el pacient dels símptomes d'hipoglucèmia i com actuar davant d'aquesta situació
	PIOGLITAZONA	<ul style="list-style-type: none"> - Explicar al pacient els símptomes de retenció de líquid (com ara edemes)
	iDPP4	<ul style="list-style-type: none"> - Explicar al pacient els símptomes de pancreatitis* i com actuar si els presenta
	iSLGT-2	<ul style="list-style-type: none"> - Advertir el pacient dels símptomes de depleció de volum (hipotensió ortostàtica i mareig) i com actuar davant d'aquesta situació - Advertir de les possibles infeccions genitourinàries - Advertir dels símptomes de la cetoacidosi diabètica (nàusees, vòmits, dolor abdominal, set excessiva, dificultat per respirar, fatiga marcada, somnolència) i que si es presenten cal anar immediatament al metge
	iAG	<ul style="list-style-type: none"> - Recomanar la seva administració abans dels àpats - Advertir el pacient dels possibles símptomes gastrointestinals
Fàrmacs subcutanis	arGLP-1	<ul style="list-style-type: none"> - Explicar al pacient els símptomes de pancreatitis* i com actuar si els presenta - Assegurar-se que el pacient rep formació sobre la tècnica d'administració
	INSULINA	<ul style="list-style-type: none"> - Advertir el pacient dels símptomes d'hipoglucèmia i com actuar davant d'aquesta situació - Assegurar-se que el pacient rep formació sobre la tècnica d'administració

arGLP-1: agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1; iAG: inhibidors de l'alfa glucosidasa; iDPP-4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; iSGLT2: inhibidors del transportador sodi glucosa tipus 2.

* Dolor abdominal persistent i, en alguns casos, mal d'esquena.

Annex I. Ajust de dosi dels hipoglucemiants en la insuficiència renal

Estadi	G1-2		G3a		G3b	G4	G5	Diàlisi	
	90	80	70	60	50	45	30	20	15
Metformina ^{2,4a}						Màx. 1.275 mg/dia			
Glibenclàmida ^{5,b}									
Gliclazida ^{3,b}									
Glimepirida ^{3,5,b}									
Glipizida ^{3,4,b}						Inici 2,5 mg/dia			
Repaglinida ^{pauta}									
Pioglitazona ^{3,4,c}									
Alogliptina ³						12,5 mg/dia		6,5 mg/dia	
Linagliptina ^{3,4}									
Saxagliptina ^{3,4}						2,5 mg/dia		2,5 mg/dia	
Sitagliptina ^{3,4}						50 mg/dia		25 mg/dia	
Vildagliptina ^{3,4}							50 mg/dia		
Albiglutida ³									
Dulaglutida ³									
Exenatida ⁴									
Liraglutida ³									
Lixisenatida ^{3,4}									
Canagliflozina ^{3,d}						100 mg / dia			
Dapagliflozina ^{3,d}									
Empagliflozina ^{3,d}						10 mg / dia			
Acarbosa ^{3,4}									
Miglitol ^{3,5}									

Ajust de Dosi dels Antidiabètics en Insuficiència Renal.
Taula adaptada de Zanchi et al.

- > Recomanat
- - - - -> Administrar amb precaució
-> Experiència limitada

Centre d'Informació
de Medicaments de
Catalunya. Cedimcat.

Recomanacions

- a. Evitar en condicions que incrementin el risc d'acidosi làctica
- b. Dosi conservadora per evitar hipoglucèmia
- c. Risc de retenció d'aigua i sodi
- d. L'eficàcia del medicament depèn de la funció renal

Annex II. Validació sanitària dels hipoglucemians

Grup farmacològic	Principi actiu	Especialitat afectada	Criteris de validació
Glinides	Nateglinida	Totes	Teràpia combinada amb MET en pacients amb DM2 inadequadament controlats amb la DMT de MET en monoteràpia
Glitazones	Pioglitazona	Totes	En <u>monoteràpia</u> particularment en pacients amb sobrepès, quan no s'aconsegueix un control adequat amb dieta i exercici i que no poden rebre MET per CI o intolerància. En <u>dobla teràpia</u> , en combinació amb SU en pacients amb intolerància o CI a la MET, quan no s'aconsegueix un control glucèmic adequat amb SU en monoteràpia. En combinació amb <u>insulina</u> en pacients en els quals el tractament amb insulina no permet un control glucèmic adequat, i en els quals no és apropiat l'ús de MET per CI o intolerància. Un cop iniciat el tractament amb PIO, s'ha de fer una reavaluació entre 3 i 6 mesos després de l'inici. En els pacients que no mostrin una resposta adequada, s'ha d'interrompre el tractament. Considerant els riscos potencials del tractament prolongat, s'ha de confirmar en les revisions rutinàries que es manté el benefici de PIO.
	Pioglitazona/ glimiperida	Totes	Pacients amb DM2 amb intolerància o CI a MET i que ja estan en tractament amb una combinació de PIO i glimepirida
	Pioglitazona/ metformina	Totes	Pacients amb DM2, especialment amb sobrepès, que no arriben al control glucèmic suficient amb la DMT de MET en monoteràpia.
arGLP-1	Albiglutida	Totes	Tractament en combinació de la DM2 quan es triï un arGLP-1 com a alternativa antidiabètica i no es requereixi una disminució de pes
	Dulaglutida	Totes	Tractament de la DM2 en teràpia combinada amb altres antidiabètics (no en monoteràpia), exclusivament per a obesos amb IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
	Exenatida	Bydureon®	Tractament de la DM2 en combinació amb: MET, SU o tiazolidinediones; MET + SU; MET + tiazolidinediona. En pacients amb sobrepès amb IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, que no hagin assolit un control glucèmic adequat amb les DMT d'aquests tractaments orals.
		Byetta®	Tractament de la DM2 en combinació amb: MET, SU o tiazolidinediones; MET + SU; MET + tiazolidinediona. En pacients amb sobrepès amb IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, que no hagin assolit un control glucèmic adequat amb les DMT d'aquests tractaments. Tractament coadjuvant a insulina basal amb o sense MET i/o PIO en pacients adults amb IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, que no hagin arribat a un adequat control glucèmic amb aquests medicaments.
	Liraglutida	Totes	Pacients amb IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ que reuneixin les indicacions terapèutiques autoritzades del tractament d'adults amb DM2 per assolir el control glucèmic en combinació amb medicaments hipoglucemians orals i/o insulina basal quan aquests, juntament amb dieta i exercici, no aconseguen un control glucèmic adequat.
	Lixisenatida	Totes	Tractament de la DM2 en adults per assolir el control glucèmic, en combinació amb medicaments hipoglucemians i/o insulina basal quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat i restringit per a aquells pacients amb IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
iSGLT-2	Canaglifozina	Invokana®300	Tractament d'aquells pacients diabètics que amb la dosi de 100 mg de canaglifozina no arriben al control glucèmic
	Canaglifozina/ metformina	Vokanamet® 150/850 mg- 1000 mg	Tractament d'aquells pacients diabètics que amb la dosi de 50/850 mg o 50/1.000 mg de canaglifozina/metformina no arriben al control glucèmic
Insulines	Degludec	Totes	El seu ús es restringeix al tractament de pacients diabètics tipus 1 i 2 tractats amb insulines i anàlegs d'insulina d'acció prolongada que necessiten dues injeccions basals diàries i que es caracteritzen per risc relativament alt de patir hipoglucèmies

arGLP-1: anàleg del receptor del pèptid similar al glucagó-1; **CI:** contraindicació; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **DMT:** dosi màxima tolerada; **IMC:** index de massa corporal; **iSGLT-2:** Inhibidor del transportador sodi-glucosa tipus 2; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

Bibliografia

1. Programa de prevenció i atenció a la cronicitat de Catalunya 2011-2014. Barcelona. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2015. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/ca/ambits_tematics/linies_dactuacio/model_assistencial/atencio_al_malalt_cronic
2. Institut Català de la Salut. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. 2a ed 2013. Barcelona: Disponible a: <http://ics.gencat.cat/web/contenut/documents/assistencia/gpc/GuiaDiabetis2015.pdf>
3. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. London (United Kingdom): Desembre 2015. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
4. Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud (RedGDPS). Guía de actualización en diabetes 2016. Disponible a: <http://www.redgdps.org/>
5. Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud (RedGDPS). Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2014. Disponible a: http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/Algoritmo_redGDPS_marzo2014.pdf
6. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2017. Diabetes Care 2017 Jan; 40 (Supplement 1). Disponible a: http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1
7. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA. 2014;312(24):2668-2675.
8. Franz M, Boucher J, Evert A. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014;7:65-72.
9. McCulloch DK. Initial management of blood glucose in adults with type 2 diabetes mellitus. In: UpToDate, Topic 1779 v35.0 [Actualitzat 21 de juliol de 2016]. UpToDate, Waltham, MA. [Consultat 29 de juliol de 2016]
10. 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.
11. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Diabetes Care. 2013;36(5):1304-11.
12. Maruthur N, Tseng E, Hutffless 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.
13. 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.
14. Schopman J, Simon A, Hoefnagel S, Hoekstra J, Scholten R, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2014; Jan;30(1):11-22.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Second line pharmacotherapy for type 2 diabetes —Update. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1a). Disponible a: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_DiabetesUpdate_Second-line_e.pdf
16. Simona D, de Pablos P, Parhofer K, Gönder L, Duprat I, Vandenberghe H, et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. Diabetes Metab. 2015;41(6):470-9.
17. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010;340:b5444.
18. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsbury WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. Plos one. 2015;10(4):e0125879.
19. Fitxes tècniques de medicaments. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
20. Hyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open 2016;6:e009417.
21. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina: recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Ref. 2/2016. Nota informativa. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2016. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_02-gliflozinas.pdf
22. Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Nota informativa. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2016. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_10-canafliflozina.pdf
23. Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 5 Desembre 2015. Disponible a <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>

24. Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin and dapagliflozin. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 16 Juny 2016. Disponible a: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM506772.pdf>
25. 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
26. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35
27. Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 5 Abril 2016. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>
28. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28
29. 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(4):311-22.
30. Catàleg de productes farmacèutics. Servei Català de la Salut. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/registres-cataleg/cataleg/productes-farmaceutics/cerca-general/> [Consultat novembre 2016]
31. Who Collaborating Centre for drug statistics methodology (WHOCC). Organització Mundial de la Salut (OMS). Disponible a: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/
32. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes during 2007–2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open.* 2016;6(10):e012463
33. Lipska K, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA, et al. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care.* 2016 Sep 22. pii: dc160985
34. 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(14):1410-8
35. Downes MJ, Bettington E, Gunton JE, Turkstra E. Triple therapy in type 2 diabetes; a systematic review and network meta-analysis. *PeerJ.* 2015;3:e1461.
36. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function, recommendations for patients with kidney impairment updated in product information. European medicines agency (EMA). 16 Oct 2016. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500214235.pdf
37. Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 4 Agost 2016. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>

PAUTES D'HARMONITZACIÓ FARMACOTERAPÈUTICA PHFAPC

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) del **Servei Català de la Salut.**

Cita d'aquest document

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut; 01/2017)

www.gencat.cat/catsalut



© 2017, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Servei Català de la Salut.

1a edició: abril 2017. Barcelona.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>



www.gencat.cat/catsalut