



# GLIFLOZINAK BERRIKUSTEA: EBIDENTZIA BERRIAK ETA TERAPEUTIKAN DUTEN TOKIA

## AURKIBIDEA

- ▶ HITZAURREA
- ▶ EKINTZA-MEKANISMOA ETA ERAGINKORTASUN HIPOGLUZEMIAZAILA
- ▶ SEGURTASUN KARDIOBASKULARREKO SAIKUNTZA KLINIKOAK
- ▶ SEGURTASUN KARDIOBASKULARREKO SAIKUNTZEN MUGAK
- ▶ GLIFLOZINAK BIHOTZ-GUTXIEGITASUNAREN TRATAMENDUAN
- ▶ GILTZURRUN-FUNTZIOAREN GAINEKO ONDORIOAK
- ▶ ONDORIO KALTEGARRIAK
- ▶ ZER DIOTE PRAKTIKA KLINIKAKO GIDEK?
- ▶ TERAPEUTIKAN DUTEN TOKIA
- ▶ GLIFLOZINAK ERABILTZEKO AHOLKU PRAKTIKOAK
- ▶ BIBLIOGRAFIA

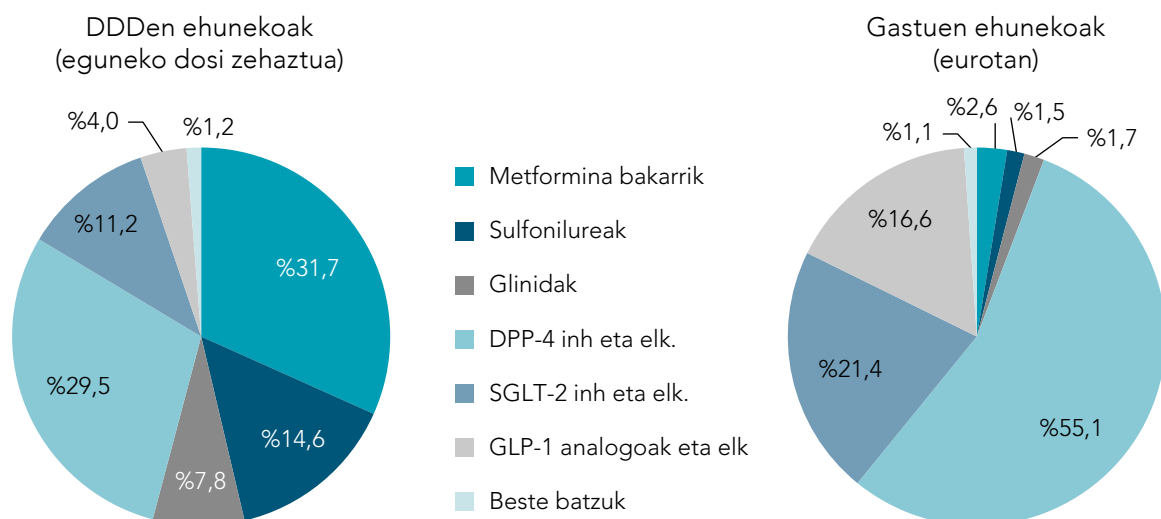


2 motako diabetes mellitusaren (DM2) tratamendu farmakologikoaren helburua da hipergluzemiaren ondorioak saihestea, bizi-kalitatea hobetzea, konplikazio mikro eta makrobaskularrak prebenitzea eta pazienteen biziraupena luzatzea<sup>1-3</sup>. Hala ere, antidiabetiko batzuek ez dute onura kardiobaskularrik (KB) eragin, are gehiago, kalterako ere izan dira<sup>4</sup>. Izan ere, 2007an argitaratutako metaanlisi baten arabera<sup>5</sup>, rosiglitazona erabil-tzeak miokardio-infartuaren arriskua areagotzen du.

Farmako antidiabetikoek izan ditzaketan ondorio kardiobaskular kaltegarrien inguruan zalantzak daudenez, 2008az geroztik, agentzia arautzaileek<sup>6,7</sup> eskatu dute merkaturatzen diren antidiabetiko ez-intsulino berriek frogatu behar dutela ez dutela arrisku kardiobaskularra maila onartezinean handitzen, plazeboarekin alderatuta. Hori frogatzeko, segurtasun kardiobaskularreko ausazko saiakuntza klinikoak egin beharko dira (ASK-KB). Orduetik, eskuragarri dauden farmako berriekin (gliptinak, gliflozinak eta *Glucagon-Like-Peptide-1* (arGLP1) hartzailearen agonistak), ASK-KB ugari argitaratu dira, baina erabilitako metodologia eztabaidagarria izan da, eta emaitzak, heterogeneoak<sup>1,3</sup>.

Merkaturatu diren farmako ez-intsulino berriek eta eskura dauden ebidentzia berriek eragin handia izan dute DM2ren farmakoen preskripzio-profilean. Horren ondorioz, Euskal Autonomia Erkidegoan (EAE), sulfonilureak eta metformina monofarmako gisa erabili ohi ziren, eta, orain, beste antidiabetiko ez-intsulinoak edo elkarketak erabiltzen dira (ikus 1. grafikoa). Azken hiru urteetan, farmako ez-intsulinoen kontsumo orokorra % 0,97 baino ez da handitu, dosi kopuruari dagokionez, baina % 16,55 igo da farmazia-gastua; hau da, 6 milioi euro baino gehiago.

## 1. grafikoa. Antidiabetiko ez-intsulinoen preskripzioa EAE (2019. urtea)



Eusko Jaurlaritzako Osasun Sailaren Farmaziako Zuzendaritzaren Prestazio Farmazeutikoen Zerbitzuaren informazio-sistemakoak dira datuak (2019. urtea).

2 motako sodio-glukosa kogarriatzailearen inhibitzaileen kasuan (iSGLT-2) –«gliflozinak» izendapena erabili ohi da–, segurtasun kardiobaskularreko saiakuntzen emaitzek bihotz-gutxiegitasunean eta nefropatia diabetikoan ASK-ak egitea eragin dute<sup>3,8</sup>.

Buletin honen helburua da iSGLT-2ekin egin diren saiakuntza klinikoaren emaitzak berrikustea, baita ondorio kaltegarri nagusiak eta terapeutikan duten tokia ere. Hurrengo INFAC buletinak arGLP-1ek terapeutikan duten tokia aztertuko du.

## EKINTZA-MEKANISMOA ETA ERAGINKORTASUN HIPOGLUZEMIAITZAILEA

Gliflozinek modu selektiboan eta itzulgarrian inhibitzen dituzte 2 motako sodio-glukosa kogarriatzaileak, eta, beraz, murriztu egiten du glukosaren birxurgapena giltzurrunetan, gerru bidez kanporatzea areagotu, eta gluzemia murriztu. Horrek esan nahi du glifozinen eraginkortasun hipogluzemiatzailea giltzurrun-funtzioa egoki mantentzearen araberakoa dela<sup>1</sup>. Hipogluzemiari erantzuteko, ez dute glukosaren ekoizpen endogeno normala aldatzen, eta intsulinaren sekrezioa eta horren ekintza alde batera utzita jarduten dute<sup>9,10</sup>.

Gliflozinek, monoterapietan, % 0,6-0,9 murrizten dute HbA1c, eta, biterapietan, % 0,3-0,6, gluzemiaren maila basalaren arabera. Ez dute hipogluzemiarik sortzen, eta, batez beste, 2-3 kg-ko pisu galera eragiten dute (2 urtez mantentzen da). Gainera, presio arteriala gutxitzen dute, eta diuresi osmotikoa sortzen<sup>11</sup>.

Gaur egun, talde terapeutiko honetako lau printzipio aktibo daude merkatuan: kanagliflozina, dapagliflozina, enpagliflozina eta, berriena, ertugliflozina.

## SEGURTASUN KARDIOPASKULARREKO SAIKUNTZA KLINIKOAK

Orain arte 4 ASK argitaratu dira (EMPA-REG<sup>12</sup>, CANVAS<sup>13</sup>, DECLARE-TIMI 58<sup>14</sup> eta VERTIS CV<sup>15</sup>), gliflozinen gertakari kardiopaskularren intzidentziaren hazkundera baztertzeko. Plazeboa baino okerragoa ez dela frogatzeko saiakuntzak dira, eta, emaitza nagusiaren aldagai gisa, lehenengo gertaera kardiopaskular handiaren (MACE) aldagai konbinatua erabili dute. Aldagai horrek barne hartzen ditu gaixotasun kardiopaskular ezarria edo arrisku kardiopaskular handia duten pazienteen heriotza kardiopaskularra, miokardio-infartu akutu ez-hilgarria eta iktus ez-hilgarria (ikus 1. taula).

EMPA-REG saiakuntzak<sup>12</sup> (enpagliflozina, DM2 eta gaixotasun kardiopaskular ezarria duten pazienteengan) erakutsi zuen MACE gertaerak nabarmen murrizten zirela, plazeboarekin alderatuta [HR 0,86 (0,74-0,99)]. Aldagai nagusiaren osagaiak aztertuta, enpagliflozinarako aurkitu zen onura jatorri kardiopaskularreko heriotza murriztearen ondorio izan zen, baina ez ziren murriztu ez miokardio-infartuak, ezta iktus ez-hilgarriak ere. Enpagliflozinarekin, bihotz-gutxiegitasunak eragindako ospitalizazioek nabarmen egin zuten behera, plazeboarekin alderatuta (ikus 1. taula).

CANVAS saiakuntzak<sup>13</sup> (kanagliflozina, DM2 eta gaixotasun kardiopaskular ezarria edo arrisku kardiopaskularreko zenbait faktore dituzten pazienteengan) erakutsi zuen MACE gertaerak nabarmen murrizten zirela, plazeboaren aldean [HR 0,86 (0,75-0,97)], aldagai nagusiaren hiru osagaietako bakar bat ere nabarmen murriztu gabe. Kanagliflozinarekin, bihotz-gutxiegitasunak eragindako ospitalizazioek nabarmen egin zuten behera, plazeboarekin alderatuta. Azterlanak giltzurrunetako ondorioak ebaluatzeko ahalmen estatistikorik ez bazuen ere, antzeman zen kanagliflozina erabiltzea onuragarria izan zitekeela, plazeboaren aldean (ikus giltzurrunetako ondorioen atala). Bestalde, ikusi zen oinetako behatzak anputatzeko arriskua areagotu zela (6,3 kasu eta 3,4 kasu urteko eta 1.000 pazienteko, kanagliflozinarekin eta plazeboarekin, hurrenez hurren).

DECLARE-TIMI 58 saiakuntzak<sup>14</sup> (dapagliflozina, gaixotasun kardiopaskular ezarria edo arrisku kardiopaskularreko zenbait faktore dituzten pazienteengan) ez zuen frogatu MACE gertaerak nabarmen murrizten zirenik, plazeboarekin alderatuta [HR 0,93 (0,84-1,03)]. Bigarren aldagai nagusi konbinatuan (arrazoi kardiopaskularrek eragindako heriotza edo bihotz-gutxiegitasunagatik ospitalizazioa), dapagliflozina beherakada nabarmena erakutsi zuen, plazeboaren aldean [HR 0,83 (0,73-0,95)]. Onura hori bihotz-gutxiegitasunagatik ospitalizazioen beherakadaren ondorio izan zen, ez baitzuen onurarik frogatu hilkortasun kardiopaskularrean. Halaber, ikusi zen dapagliflozina onura esanguratsuak zituela giltzurrunetako gaitzak murrizteari dagokionez.

Aurreko 3 azterlanen metanalisiak<sup>16</sup> ondorioztatzen du gliflozinek onura txikia dakartela gaixotasun kardiopaskular ateriosklerotiko ezarria duten pazienteen MACE gertaeren prebentzioan, eta ez da onurarik ikusten halakorik ez dutenengan. Gaixotasun kardiopaskular ateriosklerotikoa duten eta ez duten pazienteen kasuan, gainera, bihotz-gutxiegitasunagatik ospitaleratzeak arriskua murrizten dute, bai eta giltzurrunetako gaixotasunak okerrera egiteko arriskua ere.

Ertugliflozina merkatura iritsi den gliflozina berriena da<sup>17</sup>. VERTIS CV saiakuntzak<sup>15</sup> (ertugliflozina, gaixotasun kardiopaskular ezarria duten pazienteengan) ez zuen erakutsi MACE gertaerak nabarmen murrizten zirenik, plazeboarekin alderatuta [HR 0,97(0,85-1,11)]. Gainera, zalantzan jartzen du MACE gertaeren beherakada gliflozinen klase-efektua ote den. Ikusi zen bihotz-gutxiegitasunagatik ospitaleratzeak murriztu egin zirela, plazeboarekin alderatuta, baina ez zen onurarik ikusi ez hilkortasun kardiopaskularrean, ezta giltzurrunetako gaitzen beherakadan ere.

## 1. taula. Gliciflozinen ezaugarri eta emaitza kardiobaskularrak eta giltzurrunekoak DM2dun pazienteengan

Saiakuntza klinikoa	EMPA-REG OUTCOME <sup>12</sup>	CANVAS y CANVAS-R <sup>13</sup>	DECLARE-TIMI 58 <sup>14</sup>	VERTIS CV <sup>15</sup>	CREDESCENCE <sup>14</sup>	DAPA CKD <sup>15</sup>	DAPA-HF <sup>22</sup>	EMPEROR-REDUCED <sup>23</sup>
Sartutako pazienteen kopurua (n)	7020	10.142	17.160	8.246	4.401	4.304	4.744	3.730
Medikamentua	Enpaglifozina 10 o 25 mg	Kanaglifozina 100 o 300 mg	Dapaglifozina 10 mg	Ertuglifozina 5 o 15 mg	Canaglifozina 100 mg	Dapaglifozina 10 mg	Dapaglifozina 10 mg	Enpaglifozina 10 mg
Konparatzailea	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo
Sartzeko irizpideak	Gaixotasun kardiobaskular ezarria HbA1c: 7-9% Diabetikoen %: 100	Gaixotasun kardiobaskular ezarria edo arrisku kardiobaskular handia HbA1c: 7-10,5% Diabetikoen %: 100	Gaixotasun kardiobaskular ezarria edo arrisku kardiobaskular handia HbA1c: 6,5-12% Diabetikoen %: 100	Gaixotasun kardiobaskular ezarria HbA1c: 7-10,5% Diabetikoen %: 100	Giltzurruneko gaixotasun kronikoa albuminuriarekin >300-5000 mg/g eta lGe: 30 a <90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> HbA1c: 6,5-12% Diabetikoen %: 100	Giltzurruneko gaixotasun kronikoa albuminuriarekin ≥200.≤5000mg/g y lGe:≥25 a ≤75ml/min/1,73m <sup>2</sup> . Diabetikoen %: 67,5	Bihotz gutxiegiatasuna NYHA II-IV, <%40 eiekzio frakzioa, lGe>30, NT-proBNP> 600 pg/ml (edo >400 pg/ml azkeneko 12 hilabetetan ospitalizatu badira bihotz gutxiegiatasuna dela kausa) Diabetikoen %: 41,8	Bihotz gutxiegiatasuna NYHA II-IV, <%40 eiekzio frakzioa, NT-proBNP (> 600; >1.000; >2.500 pg/ml eiekzio frakzioaren baloreen arabera) Diabetikoen %: 49,8
GKB ezarria (%)	%99,2	%65,6	%40,6	%100	%50,4	%37,4		
Batez besteko adina (urteak)	63	63	64	64	63	62	66	67
Batez besteko HbA1c basala	%8,1	%8,2	%8,3	%8,2	%8,3			
Bihotz-gutxiegiatasunaren historia (%)	%10	%14,4	%10	%23,7	%14,8	%10,8	%100	%100
lGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	74	76,5	85,2	76,1	56,2	43,1	66	62
lGe <60 (%) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	%25,9	%20,1	%7	%21,9	%58,9	%89,5	%40,6	%48,3
Jarraipen mediana (urteak)	3,1	2,4	4,2	3	2,6	2,4	1,5 (18,2 hilabete)	1,3 (16 hilabete)
Aldagai nagusi	MACE-3P	MACE-3P	MACE-3P Heriotza kardiobaskularra/BG ospitalizazioa	MACE-3P	Aldagai konbinatua: giltzurrun gaixotasuna okertzea edo giltzurruneko gaixotasunak edo gaixotasun kardiobaskularrak eragindako heriotza	Aldagai konbinatua: giltzurrun gaixotasuna okertzea edo giltzurruneko gaixotasunak edo gaixotasun kardiobaskularrak eragindako heriotza	BG ospitalizazioa, BG dela kausa larrialdietara joatea eta zain barmeko terapia behar izatea edo heriotza kardiobaskularra.	BG ospitalizazioa edo heriotza kardiobaskularra

Saiakuntza klinikoa	EMPA-REG OUTCOME <sup>12</sup>	CANVAS y CANVAS-R <sup>13</sup>	DECLARE-TIMI 58 <sup>14</sup>	VERTIS CV <sup>15</sup>	CREDENCE <sup>24</sup>	DAPA CKD <sup>25</sup>	DAPA-HF <sup>22</sup>	EMPEROR-REDUCED <sup>23</sup>
Aldagai nagusiaren emaitzak	37,4 vs 43,9 gertaera 1.000 pazienteko/urteko HR 0,86 (0,74-0,99) NNT: 62	26,9 vs 31,5 gertaera 1.000 pazienteko/urteko HR 0,86 (0,75-0,97) NNT: 62	22,6 vs 24,2 gertaera 1.000 pazienteko/urteko HR 0,93 (0,84-1,03) Muerte CV u hospitalización IC: HR 0,83 (0,73-0,95).	39 vs 40 gertaera 1.000 pazienteko/urteko HR 0,97 (0,85-1,11)	43,2 vs. 61,2 gertaera 1.000 pazienteko/urteko HR 0,70 (0,59-0,82) NNT: 22	46 vs 75 gertaera 1.000 pazienteko/urteko HR 0,61 (0,51-0,72) NNT: 19	11,6 vs 15,6 gertaera 100 pazienteko/urteko HR 0,74 (0,65-0,85) NNT: 21	15,8 vs 21,0 gertaera 100 pazienteko/urteko HR 0,75 (0,65-0,86)
Hilkortasun kardiobaskularra	HR 0,62 (0,49-0,77)	HR 0,87 (0,72-1,06)	HR 0,98 (0,82-1,17)	HR 0,92 (0,77-1,11)	HR 0,78 (0,61-1,00) MACE-3P: HR 0,80 (0,67-0,95)	HR 0,81 (0,58-1,12)	HR 0,82 (0,69-0,98)	HR 0,92 (0,75-1,12)
Edozein kausagatiko hilkortasuna	HR 0,68 (0,57-0,82)	HR 0,87 (0,74-1,01)	HR 0,93 (0,82-1,04)	HR 0,93 (0,80-1,08)	HR 0,83 (0,68-1,02)	HR 0,69 (0,53-0,88)	HR 0,83 (0,71-0,97)	HR 0,92 (0,77-1,10)
BGren ospitalizazioak	HR 0,65 (0,50-0,85)	HR 0,67 (0,52-0,87)	HR 0,73 (0,61-0,88).	HR 0,70 (0,54-0,90)	HR 0,61 (0,47-0,80)	BG ospitalizazioa edo heriotza kardiobaskularra: HR 0,71 (0,55-0,92)	HR 0,70 (0,59-0,82)	HR 0,69 (0,59-0,81)
Giltzurrunetako aldagai konbinatua*	HR 0,54 (0,40-0,75)	HR 0,60 (0,47-0,77)	HR 0,53 (0,43-0,66) HR 0,76 (0,67-0,87) heriotza kardiobaskularrekin	HR 0,81 (0,63-1,04)	HR 0,66 (0,53-0,81); NNT 28	HR 0,56 (0,45-0,68);	HR: 0,71 (0,44-1,16)	HR: 0,50 (0,32-0,77)

BG: bihotzeko gutxiegitasuna; NYHA: New York Heart Association; MACE-3P "Major Adverse Cardiovascular Events": aldagai konbinatua heriotza kardiobaskularra, miokardio-infartu akutu ez-hilgarria (IAM) eta iktus ez-hilgarria ; HR: hazard ratio; IGe: Iragazketa glomerular zenbatetsia.

\* Giltzurrun aldagai konbinatua: kreatinina serikoaren mailak bikoiztea edo gutxienez % 50 okerragotzea IGe, giltzurruneko gaixotasun terminala edo giltzurruneko gaixotasunak edo gaixotasun kardiobaskularrak eragindako heriotza.

Saiakuntzen emaitzak onak izan badira ere, interpretatzerakoan kontuan hartu behar dira kanpo-baliozkotasuna eta benetako praktika klinikora estrapolatzeko aukera baldintzatzen dituzten zenbait muga<sup>18</sup>:

- Barne hartzen den biztanleria: saiakuntzak gertaera kardiobaskularrak jasateko arrisku oso handia duten biztanleekin egin dira, emaitzak denbora gutxian izan ahal izateko; hala ere, arrisku txikiko pazienteengan duen onura kardiobaskularrari buruzko datu gutxi daude, eta, beraz, emaitzak ezin dira biztanleria orokorrera estrapolatu<sup>11</sup>. Paziente gehienak metforminaren tratamendua zuten, eta % 7tik gorako HbA1c.
- Emaitza kontrajarriak daude aldagai nagusiaren osagaietan: aldagai nagusiaren emaitzak eta osagaienak ez datoz bat. CANVAS (kanagliflozina) azterlanean<sup>13</sup>, aldagai nagusiaren osagaiek ez zuten alde nabarmenik, plazeboarekin alderatuta. EMPA-REG (enpagliflozina) azterlanean<sup>12</sup>, MACE aldagaiaren aldeko emaitzak hilkortasun kardiobaskularraren beherakadaren ondorioz lortu ziren, eta ez zen onurarik ikusi infartu ez-hilgarriaren eta iktus ez-hilgarriaren aldagaietan<sup>10,12</sup>.
- Gertaerak esleitzea: kausa ezezagunen ondoriozko heriotza guztiak (kausa ez-baskularra ongi dokumentatuta ez zeukatenak) kausa kardiobaskularragatiko heriotza gisa sailkatu ziren, desberdintasunak badaude ere azterlanetan heriotza kardiobaskularrari ematen dioten definizioen artean<sup>1,18</sup>, eta horrek eragina izan dezake emaitzetan. Esate baterako, EMPA-REG saiakuntzaren sentikortasun-analisan (ebaluagarriak ez ziren heriotzak baztertu ziren), ez zen baieztatu enpagliflozinak onura zuenik MACEen kasuetan<sup>18</sup>.
- Aldakortasun geografikoa: emaitza desberdinak ikusi dira, eskualde geografikoaren arabera. Enpagliflozinaren kasuan, eskualde guztiak konbinatuz lortutako emaitza orokorrak plazeboarekin lortutakoak baino hobekak izan ziren, batik bat Latinoamerikan European eta Ipar Amerikan ez da desberdintasunik ikusi<sup>10</sup>.
- Beste muga batzuk: ikertzaileen interes-gatazkak, zenbait saiakuntzatan egon diren protokolo-aldaketak, etab.<sup>18</sup>.

### ONDORIO PARTZIALAK:

**Segurtasun kardiobaskularreko azterlanek erakusten dute gliflozinak seguruak direla, ikuspegi kardiobaskularretik. Gainera, enpagliflozinak eta kanagliflozinak erakutsi dute onuragarriak direla gaixotasun kardiobaskular aterosklerotiko ezarria duten pazienteen MACE gertaeretan, baina ez dute inolako onurarik gaixotasun hori ez duten pazienteen kasuan.**

**Kanagliflozina anputazioak egiteko arrisku handiagoarekin lotu da.**

## GLIFLOZINAK BIHOTZ-GUTXIEGITASUNAREN TRATAMENDUAN

Segurtasun kardiobaskularreko 4 saiakuntzetan ikusi zen, gliflozinekin, bihotz-gutxiegitasunak (BG)-k eragin-dako ospitalizazioa murriztu egin zela, plazeboaren aldean (bigarren mailako aldagaia). Saiakuntza horietako paziente gehienek ez zuten BGrik, eta, beraz, gliflozinen onurak, neurri handi batean, BG prebenitzearekin daude lotuta<sup>12-15</sup>. Aipatu den bezala, metanalisian<sup>16</sup> ere ikusi zen heriotza kardiobaskularraren edo bihotz-gutxiegitasunagatiko ospitalizazioaren arriskua metanalisian egin zela, bihotz-gutxiegitasunaren aurreko historia edozein izanda ere. Behaketa-azterlan batzuek antzeko onurak frogatu dituzte, BGren ospitalizazioak eta heriotzak murrizteari dagokionez<sup>19-21</sup>.

2019ko urrian DAPA-HF<sup>22</sup> ikerketa argitaratu zen, dapagliflozinak BG duten pazienteengan zer onura duen aztertzeko. Ausazko saiakuntza kliniko bat zen, zentro anitzekoa, itsu bikoitzekoa, plazeboarekin kontrolatua. Bihotz-gutxiegitasuna (NYHA II-IV) zuten 4.744 pazienteek hartu zuten parte; < % 40ko eiekzio-frakzioa zuten, eta pazienteen % 41,8k DM2 zuen. Pazienteek BGrako terapia estandarra jasotzen jarraitu zuten (AEBI, AHB-II, beta-blokeatzaileak, aldosteronaren antagonistak edo sakubitriilo-balsartana), eta DM2 zuten pazienteen kasuan, diabetesaren aurkako tratamenduarekin jarraitu zuten.

Aldagai nagusia aldagai konbinatu bat izan zen: BG okertzea (ospitaleratzea edo larrialdietara joatea eta BGrako zain barneko terapia behar izatea) edo kausa kardiobaskularraren ondoriozko heriotza. Ikusi zen, dapagliflozinarekin, gertaerak murriztu zirela, plazeboaren aldean [HR 0,74 (0,65-0,85)], bai eta aldagai nagusiaren bi osagaiak murriztu ere (ikus 1. taula). Bigarren mailako aldagaiei dagokienez, dapagliflozinaren erabilari esker, pazienteek BGren sintoma gutxiago nabaritu zituzten, eta edozein kausagatiko hilkortasuna hobetu zen [HR: 0,83 (0,71-0,97)]. Ez zen alde nabarmenik egon giltzurrun-funtzioaren okerragotzearen alda-

gaian<sup>22</sup>. Aurrez zehaztutako azpitaldeak aztertzean ere ez zen alde nabarmenik aurkitu, barne hartuta DM2 duten pazienteak eta ez dutenak. Salbuespena NYHA III-IV duten pazienteak dira, dirudienez, ez baita NYHA II duten pazienteentzat bezain onuragarria.

2020ko abuztuan, EMPEROR-Reduced azterlana<sup>23</sup> argitaratu zen, enpagliflozinak BG duten pazienteengan zer onura duen aztertzeko. Ausazko saiakuntza kliniko bat zen, zentro anitzekoa, itsu bikoitzekoa, plazeboarekin kontrolatua. Bihotz-gutxiegitasuna (NYHA II-IV) zuten 3.730 pazienteek hartu zuten parte; < % 40ko eiekzio-frakzioa zuten, eta pazienteen % 49,8k DM2 zuen. Aurreko ASKn bezala, pazienteek BGrako terapia estandarra jasotzen jarraitu zuten, eta DM2 zuten pazienteek ere diabetesaren aurkako tratamenduarekin jarraitu zuten.

Aldagai nagusia aldagai konbinatu bat izan zen: BGk eragindako ospitalizazioa eta arrazoi kardiobaskularraren ondoriozko heriotza. Enpagliflozinarekin, gertaerak murriztu ziren, plazeboaren aldean [HR 0,75 (0,65-0,86)]. Beherakada hori BGk eragindako ospitalizazioen ondorio izan zen, hilkortasun kardiobaskularra ez baitzen murriztu (ikus 1. taula). Bigarren mailako aldagaiei dagokienez, enpagliflozinaren erabilerak murriztu egin zituen BGk eragindako ospitaleratzeak (lehen ospitaleratzeak eta errepikakorrak), bai eta iragazketa glomerularra estimatua (IGe) okerrera egiteko arriskua ere. Giltzurrunetako aldagai konbinatuak ere hohera egin zuen. Ez zen alde nabarmenik egon edozein kausagatiko hilkortasunean [HR 0,92; 0,77-1,10]. Eraitza horiek bai DM2 zuten bai ez zuten pazienteen artean ikusi ziren<sup>23</sup>.

#### ONDORIO PARTZIALA:

**Gliflozinek erakutsi dute, DM2 eta arrisku kardiobaskular handia duten pazienteen kasuan, BGk eragindako ospitalizazioak murrizten dituztela, BGren aurrekariak edozein direla ere.**

**BG eta eiekzio-frakzio murriztua duten pazienteei dagokienez, gliflozinek BGk eragindako ospitalizazioak murrizten dituzte, bai DM2 duten pazienteen bai ez dutenen kasuan.**

## GILTZURRUN-FUNTZIOAREN GAINEKO ONDORIOAK

Segurtasun kardiobaskularreko CANVAS<sup>13</sup> eta DECLARE-TIMI 58<sup>14</sup> saiakuntzetan, ikusi zen gliflozinak onuragarriak zirela giltzurrun-funtzioarentzat (bigarren mailako aldagaiak). Geroago, metanalisian<sup>16</sup> (EMPA-REG<sup>12</sup>, CANVAS<sup>13</sup> eta DECLARE-TIMI<sup>14</sup> azterlanak barne hartzen ditu), ikusi zen gaixotasun kardiobaskular ateroskleroikoa zuten eta ez zuten pazienteen kasuan, % 45 murrizten zela nefropatia izateko arriskua [HR 0,55 (0,48-0,64)]. Onura hori giltzurrunen egoera basalaren arabera da; izan ere, ez da hain onuragarria giltzurruneko gaixotasun larriagoak dituzten pazienteentzat. Hala ere, IGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zuten paziente gutxi zeuden saiakuntza klinikoetan.

Ondoren, CREDENCE<sup>24</sup> saiakuntza argitaratu zen, kanagliflozinak DM2 eta giltzurruneko gaixotasun kronikoa (GGK) duten pazienteengan dituen ondorioak ebaluatzeko. Guztira 4.401 pazienteek parte hartu zuten: IGe zuten, 30 eta 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> artekoa (batezbestekoa: 56,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); albuminuria > 300-5.000 mg/g (batezbestekoa: 927 mg/g); AEBl edo AHB-II bidezko tratamenduan zeuden, eta ausaz eman zitzaizen kanagliflozina (100 mg) edo plazeboa. Saiakuntza behar baino lehen eten zuten, 2,6 urteko jarraipen-mediana egin ostean. Aldagai nagusi konbinatuan beherakada estatistikoki adierazgarria ikusi zen kanagliflozinarekin, plazeboaren aldean: giltzurruneko gaixotasun terminala izateko arriskua handitzea (dialisia, transplantea, edo IGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kreatinina serikoaren mailak bikoiztea edo giltzurruneko gaixotasunak edo gaixotasun kardiobaskularrak eragindako heriotza [HR 0,70 (0,59-0,82)]. Halaber, zetoazidosi eugluzemikoen eta infekzio genitalen gorakada nabarmena ikusi zen, kanagliflozinarekin. CANVAS<sup>13</sup> azterlanean ez bezala, CREDENCE<sup>24</sup> azterlanean ez zen anputazioen kopuru handiagorik ikusi; hala ere, kontuan izan behar da anputazioekin lotutako arrisku-faktoreak zituzten pazienteak saiakuntzatik kanpo utzi zirela.

2020ko irailean, DAPA-CKD<sup>25</sup> saiakuntza argitaratu zen, dapagliflozinak GGK duten pazienteen giltzurrunetan zer ondorio dituen ebaluatzeko, bai DM2 dutenenak baita ez dutenak ere. Guztira 4.304 pazienteek parte hartu zuten: IGe zuten, 25 eta 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> artekoa (batezbestekoa: 43,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); albuminuria > 200-5.000 mg/g (batezbestekoa: 949 mg/g); AEBl edo AHB-II bidezko tratamenduan zeuden, eta ausaz eman zitzaizen dapagliflozina (10 mg) edo plazeboa. Saiakuntza behar baino lehen eten zuten, 2,4 urteko jarraipen-mediana egin ostean. Aldagai nagusi konbinatuan beherakada estatistikoki adierazgarria ikusi zen dapagliflozinarekin, plazeboaren aldean: gutxienez % 50 okerragotzea IGe, giltzurruneko gaixotasun terminala eta giltzurruneko gaixotasunak edo gaixotasun kardiobaskularrak eragindako heriotza [HR 0,61 (0,51-0,72)]. Beherakada nabarmena ikusi zen, baita ere, heriotza kardiobaskularraren edo BGk eragindako ospitaleratzearen aldagai konposatuan eta edozein kausagatiko hilkortasunaren aldagaian (ikus 1. taula). Anputa-

zioen eta zetoazidosien kasuan, ez zen alderik ikusi dapagliflozina eta plazeboa hartu zutenen artean. CRE-DENCE azterlanean ez bezala, diabetesik ez zuten pazienteak ere barne hartu ziren. Giltzurrun-babesaren onura (aldagai nagusia) GGK duten pazienteengan –bai DM2 dutenengan bai ez dutenengan– ikusi zen. Ez zen hipogluzemia larririk ikusi diabetikoak ez ziren pazienteen artean.

Gliflozinen fitxa teknikoek gomendatzen dute tratamendurik ez hastea 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-tik behera, eta bertan behera uztea 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-tik behera. Hala ere, bi saiakuntzetan ikusi da giltzurrunak babesteko gaitasuna duela, halaber, IGe > 25-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> duten pazienteengan<sup>24-25</sup>. Uste da faktore anitzeko efektu hori, gluzemia murriztearen ondorio baino, zuzeneko efektu renobaskularren ondorio dela<sup>10</sup>.

#### ONDORIO PARTZIALA:

**Gliflozinek erakutsi dute DM2 eta arrisku kardiobaskular handia duten pazienteen giltzurrun-narriadura murrizten dutela.**

**GGK duten pazienteen kasuan (bai DM2 dutenak baita ez dutenak ere), gliflozinek giltzurruneko gaixotasun terminala izateko arriskua atzeratzen dute.**

## ONDORIO KALTEGARRIAK

Jarraian, kasu batzuetan Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentziaren (AEMPS) zenbait segurtasun-alerta eragin dituzten ondorio kaltegarri garrantzitsuenak azalduko ditugu.

- Infekzio genitourinarioak. Ondorio kaltegarri ohikoena da, batez ere emakumeen artean. Ikusi da kandidiasis bulbobaginalaren intzidentzia nabarmen handitu dela (% 10-15) tratamenduaren lehen 4 hilabeteetan; ez da efektu larria, baina tratamenduarekiko atxikidura mugatu dezake<sup>3,8-10,17</sup>. Tratamendu topikoen bidez konpondu ohi da. Gizonei dagokienez, balanitisaren tasak % 3tik beherakoak dira<sup>9</sup>. Gernu-traktuko infekzioak, oro har, arinak edo moderatuak izan dira, eta pazienteen % 8,8k izan ditu<sup>9,11</sup>.
- Fournier-en gangrena edo perineoko faszitis nekrotizatzailea. Infekzio arraroa da, baina hilgarria izan daiteke. Maiztasun txikia dela eta, detektatutako kasuak farmakoa merkaturatu ondoren jakinarazi dira<sup>26</sup>, eta, horren ondorioz, AEMPSk<sup>27</sup> segurtasun-ohar bat zabaldu du, aginduz gliflozinen fitxa teknikoak aldatu behar direla, arrisku horretaz ohartarazteko<sup>9,10,17,28</sup>.
- Hipotentsioa. Gliflozinek diuresi osmotikoa eta hodi-barneko bolumena uzurtzea eragiten dute. Diuretikokoak, AEBI edo AHB-II hartzen dituzten adineko pazienteengan, hipotentsio sintomatikoa eragin dezakete, eta, ondorioz, erorikoak eta hausturak izateko arriskua handitu<sup>11</sup>.
- Giltzurrunen hutsegite akutua. Gliflozina erabiltzeagatik giltzurruneko kalte akutuen kasurik jakinarazi bada ere, beste azterlan batzuen arabera, arriskua ez da handiagoa, beste antidiabetiko batzuekin edo plazeboarekin alderatuta<sup>29</sup>. Hala ere, arrisku-faktoreak dituzten pazienteekin kontuz ibiltzea gomendatzen da, bai eta giltzurrun-funtzioa monitorizatzea ere, tratamendua hasi aurretik edo dagoeneko abian bada<sup>9,10,16,28,29</sup>.
- Zetoazidosia. Zetoazidosi diabetikoaren kasu larriak jakinarazi dira, eta horietako gehienak ospitaleratu behar izan ziren. Hori dela eta, ohar bat zabaldu du AEMPS-k<sup>30</sup>. Zetoazidosia izateko arriskua kontuan hartu behar da espezifikoa ez den sintomatologia badago; esaterako, goragaleak, gorakoak, abdomeneko mina, anorexia, gehiegizko egarria, disnea, nahasmendua, nekea edo ezohiko somnolentziaren moduko sintomak agertzen badira, baita gluzemia-maila 250 mg/dl baino txikiagoa bada ere. Tratamendu bat hasi aurretik, edo dagoeneko abian dela, kontuan hartu behar da zer egoerak susta dezaketen zetoazidosi diabetikoa; esaterako, deshidratazioa, kaloria gutxiago jatea, pisua galtzea, infekzioak, kirurgia, gorakoak, intsulina-dosia jaitea, diabetesa gaizki kontrolatzea eta alkohola edatea<sup>9,10,28,31</sup>.
- Anputazio-arriskua. Kanagliflozina bidezko tratamenduak anputazio ez-traumatikoa izateko arriskua areagotu dezake beheko gorputz-adarretan (batez ere oinetako behatzetan), eta, hori dela eta, AEMPSk<sup>32</sup> ohar bat zabaldu du. Gainerako gliflozinekin anputazioak izateko arriskua handitu dela ikusi ez den arren, ezin da klase-efekturik baztertu, ez baitakigu zein den mekanismo kausala<sup>3,9-10,28</sup>. ArGLP-1ekin alderatuta, iSGLT-2ak erabiltzeak beheko gorputz-adarrak anputatzeko arriskua bikoizten zuen<sup>31</sup>. Kontu handiz monitorizatu behar dira anputazioarekin lotutako arrisku-faktoreak dituzten pazienteak. Faktore horiek honako hauek izan daitezke: aurretik egindako anputazioak, gaixotasun baskular periferikoa eta aurretik baden neuropatia<sup>28</sup>.



- Hezurretako hausturak. Kanagliflozinarekin tratatutako pazienteen artean ikusi da hausturak apur bat areagotu direla (% 1,4-1,5, eraginpean egondako urte bakoitzeko). Ez da ezarri kausazko harremanik, baina baliteke bolumen-deplezioaren ondoriozko erorketen areagotzea izatea horren zergatia<sup>9,11</sup>; efektu hori ez da ikusi beste azterlan batzuetan<sup>31</sup>.
- Tumoreak. Dapagliflozina eta enpagliflozina hartzen duten pazienteek maskuriko, prostatako eta bularreko tumoreen intzidentzia handiagoa dute, estatistikoki adierazgarria ez bada ere, eta epe luzeko azterlanen bidez egiaztatu beharko da<sup>9,10</sup>. Duela gutxi argitaratu den metanlisi baten arabera, gliflozinek ez dute eragin kaltegarririk neoplasien intzidentzian, oro har, ezta maskuriko metanlisi ere<sup>33</sup>.

Azkenik, glukosuria kronikoak gerneru-traktuan dituen ondorioei buruzko datuak falta dira<sup>11</sup>.

## 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, GGK, BG, 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 ateroklerotiko ezarriaren edo obesitatearen kasuan, eta, iSGLT-2ak, bihotz-gutxiegitasunaren kasuan. GGKren kasuan, lehenasuna ematen zaie iSGLT-2ei, baina, iragazketa glomerularren ondorioz erabili ezin badira, arGLP-1ak<sup>3,34-36</sup> lehene-tsiko lirateke.

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, redGDPsren<sup>37</sup> azken algoritmoan, baldintzatzaile klinikoak HbA1c-ren balioen gainetik dago. Praktika klinikoko beste gida batzuek<sup>3,35-38</sup> gomendatzen dute farmako horiek erabiltzeko aukera «kontuan hartzea», HbA1c-ren helburua edozein dela ere; semFyC<sup>39</sup> elkarteak, berriz, gomendatzen du metforminaren bidez kontrol gluzemikoaren helburua lortzen ez bada bakarrik erabiltzea. Hala ere, ASK kardiobaskular gehienetan, HbA1c basala % 8tik gorakoa zen (beti > % 7); beraz, alderdi horretan, ebidentzia ez da erabakigarria.

Prebentzio kardiobaskularri buruzko gidetan ere adierazi dira iSGLT-2 eta ar-GLP1 farmakoek dituzten onura kardiobaskularrak. Europako Kardiologia Elkartearen<sup>40</sup> eta Estatu Batuetako Kardiologia Elkargoaren<sup>19</sup> gidek diabetesa eta GKB ezarria edo AKB oso handia (xede-organoko lesioa edo AKBf 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<sup>3,35,40</sup> 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 erabiltzeak eragiten dituen ondorio kardiobaskularrak aztertu dituen ASKrik.

Bestalde, giltzurruneko gaixotasun kronikoan diabetesa kudeatzeari buruzko PKGak –KDIGO 2020– ere gomendatzen du, metforminaz gain, gliflozinak erabiltzea lehen aukerako terapia gisa, eta pazienteak IG-e>30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> duenean hastea. Konbinazio horrekin kontrol gluzemikoa lortzen ez bada, gomendatzen da arGLP1 bat gehitzea lehenasunezko antidiabetiko gisa<sup>41</sup>.

Bestalde, kardiologia-sozietateak<sup>42</sup> gliflozinak gomendatzen hasi dira bai paziente diabetikoen bai ez-diabetikoen bihotz-gutxiegitasuna tratatzeko.

Gliflozinek edo antidiabetikoez terapeutikan duten lekua ezartzeko, funtsezkoa da DM2ren kontrol-helburuak indibidualizatzea, paziente bakoitzaren egoera pertsonalera eta ezaugarri eta lehentasunetara egokituta<sup>3</sup>. Onura-arrisku balantzea baloratzeko, bihotz-gutxiegitasunari dagokionez dituen onurez gain, kontuan hartu behar dira epe luzera duen segurtasunaren inguruko ziurgabetasuna; zetoazidosia, anputazioak eta beste kontrako ondorio batzuk, eta kostua. Beraz, zentzuzkoa dirudi gliflozinak batez ere saiakuntza klinikoetan onurak frogatu dituzten baldintzetan erabil daitezela gomendatzea. Hori horrela, gaur egungo ebidentziak honako kasu hauetan erabiltzea babesten du:

DM2 eta gaixotasun kardiobaskular aterosklerotiko ezarria duten pazienteak (enpagliflozina, kanagliflozina), baldin eta metforminarekin kontrol gluzemikoa lortzen ez bada.-

Ezker-bentrikuluaren eiekzio-frakzio  $\leq$  % 40 eta NYHA II BG duten pazienteak (dapagliflozina, enpagliflozina). Diabetikoak ez diren pazienteen kasuan, fitxa teknikoetik kanpoko indikazioa izango litzateke.

Nefropatia diabetikoa, makroalbuminuria (kanagliflozina, dapagliflozina) eta IGe  $>30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> duten pazienteak. Gaur egun, fitxa teknikoek ez dute gomendatzen gliflozinen bidezko tratamendua hastea IGe hartzailea  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bada, baina murrizketa horiek saiakuntzen emaitzen arabera alda daitezke.

Ebidentzia ahulagoa den arren, eta ahoko beste antidiabetiko batzuekin onura horiek ikusi ez direnez, zentzuzkoa dirudi arrisku kardiobaskular handiko pazienteek gliflozinak hartzea –metforminaz gain–, kontrol gluzemiko desegokia badute, horrela, bihotz-gutxiegitasunak eragindako ospitalizazioak eta giltzurruneko gaitzak murriztu litezke. Pisuan duten eragina dela eta, gliflozinak –metforminaz gain– lehentasunezko tratamendurako aukera izango lirateke (arGLP1ak bezala), DM2 eta obesitatea duten pazienteen kasuan.

## GLIFLOZINAK ERABILTZEKO AHOLKU PRAKTIKOAK<sup>9,10,19</sup>

- Anputazioekin lotutako arrisku-faktoreak –arteriopatia, neuropatia periferikoa eta aurretiazko ultzerak– dituzten pazienteek arretaz erabili behar dituzte.
- Fitxa teknikoek gomendatzen dute gliflozinekin tratamendua ez hastea, baldin eta IGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bada, eta bertan behera uztea  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bada; hala ere, saiakuntza berrienetan frogatu da seguruak direla IGe  $> 25-30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bada. Tratamenduaren hasieran, IGe apur bat gutxitu daiteke, baina hori ez da tratamendua eteteko arrazoi izango.
- Zaharrek arretaz erabili behar dituzte, hipotentsio- eta hipobolemia-efektuak direla eta.
- Hipobolemia zuzendu behar da tratamendua hasi aurretik. Baliteke diuretikoen dosia murriztu behar izatea.
- Gliflozina bat gehitzean, batera emandako beste antidiabetiko batzuen dosia egokitu behar da: bali-teke sulfonilureak eta glinidak bertan behera utzi, eta intsulina basalaren dosiak % 20 murriztu behar izatea.
- Tratamendua eten behar da, besteak beste, pazienteak beherakoa, sukarra edo gorakoak baditu, eba-kuntza kirurgikoa egin behar badiote eta gaixotasun akuturen baten ondorioz ospitaleratu behar bada.
- Pazienteei zetoazidosi diabetikoa eragiten duten egoeren berri eman behar zaie, eta sintomak identi-fikatzen erakutsi.
- Emakumeek, batez ere, infekzio mikotiko genitalak izateko arriskua dute, eta tratamendua bertan behera uzteko arrazoi izan daiteke.

## ESKER ONAK

Eskerrak eman nahi dizkiegu Patxi Ezkurra Zumaiako osasun-zentroko (Gipuzkoa) familia-medikuari, eta Virginia Bellido Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko (Bizkaia) endokrinologoari, testua berrikusteagatik, bai eta egindako iruzkin eta iradokizun egokiengatik ere.

1. Troncoso Mariño, A., Villén Romero, N. (2018). Seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos no insulínicos. *Butlletí d'informació terapèutica*, 29(10), 65-71. Hemen eskuragarri: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletin\\_informacion\\_terapeutica/documents/axius/bit-vol\\_29-n10-cast\\_Seguridad-cardiovascular-nuevos-antidiabeticos.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/axius/bit-vol_29-n10-cast_Seguridad-cardiovascular-nuevos-antidiabeticos.pdf) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
2. Gómez-Peralta, F., Escalada San Martín, F. J., Menéndez Torre, E., Mata Cases, M., Ferrer García, J. C., Ezkurra Loliola, P. [et al.], Adostasunen eta Gida Klinikoen Lantaldearen izenean] (2018). Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 65(10), 611-624. Hemen eskuragarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-pdf-S2530016418301940> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
3. Reyes-García, R., Moreno-Pérez, O., Tejera-Pérez, C., Fernández-García, D., Bellido-Castañeda, V., López de la Torre Casares, M. [et al.], SEEN elkarteko Diabetes lantaldearen izenean (2019). Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 66(7), 443-458. Hemen eskuragarri: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-avance-resumen-documento-abordaje-integral-diabetes-tipo-S2530016419300229> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
4. Nuevos antidiabéticos no insulínicos: seguridad cardiovascular (2019). *Boletín Terapéutico Andaluz*, 34(1), 1-9. Hemen eskuragarri: [https://cadime.es/images/documentos\\_archivos\\_web/BTA/2019/CADIME\\_BTA\\_2019\\_34\\_01.pdf](https://cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2019/CADIME_BTA_2019_34_01.pdf) [Consultado: 2020ko irailak 30].
5. Nissen, S. E., Wolski K. (2007). Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 356, 2457-2471. Hemen eskuragarri: [https://web.uniroma1.it/spec\\_medint/sites/default/files/original%20sett%2017.pdf](https://web.uniroma1.it/spec_medint/sites/default/files/original%20sett%2017.pdf) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Hemen eskuragarri: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
7. Food and Drug Administration. Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating the Safety of New Drugs for Improving Glycemic Control Guidance for Industry. Hemen eskuragarri: <https://www.fda.gov/media/135936/download> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
8. Nuevos hallazgos de resultados cardiovasculares en ECA con antidiabéticos (2019). *El ojo de Markov*, 80, 1-5 Hemen eskuragarri: [https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/nuevos-hallazgos-resultados-cardiovasculares-eca-antidiabet.ficheros/1303567-N%C2%BA%2080\\_Nuevos%20hallazgos%20de%20resultados%20cardiovasculares.pdf](https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/nuevos-hallazgos-resultados-cardiovasculares-eca-antidiabet.ficheros/1303567-N%C2%BA%2080_Nuevos%20hallazgos%20de%20resultados%20cardiovasculares.pdf) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
9. Invokana® medikamentuaren fitxa teknikoa. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). Hemen eskuragarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884006/FT\\_113884006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884006/FT_113884006.html) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
10. Jardiance® medikamentuaren fitxa teknikoa. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). Hemen eskuragarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT\\_114930014.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
11. DeSantis, A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate Apr 20, 2020. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus/print?search=sglt2&source=search\\_result&selectedTitle=1-64&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus/print?search=sglt2&source=search_result&selectedTitle=1-64&usage_type=default&display_rank=1) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
12. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S. [et al.] (2015). empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373, 2117-2128. Hemen eskuragarri: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
13. Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondou, N. [et al.] (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 377(7), 644-657. Hemen eskuragarri: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611925> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
14. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A. [et al.] (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380, 347-357. Hemen eskuragarri: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
15. Cannon, C. P., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Mancuso, J., Huysck, S., Masiukiewicz, U. [et al.] (2020). Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa2004967. Hemen eskuragarri: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2004967> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
16. Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., Bonaca, M. P. [et al.] (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 393, 31-39. Hemen eskuragarri: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(18\)32590-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(18)32590-X.pdf) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
17. Steglatro® medikamentuaren fitxa teknikoa. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). Hemen eskuragarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181267008/FT\\_1181267008.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181267008/FT_1181267008.html) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
18. Saiz, L. C. (2016). Ensayo EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina): El poder de la verdad, la verdad del poder. *Nafarroako informazio farmakoterapeutikoari buruzko buletin*, 24(3), 1-13. Hemen eskuragarri: [https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/96B4CDCC-2594-4EAE-B89F-90F441D2F98F/369041/Bit\\_v24n4.pdf](https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/96B4CDCC-2594-4EAE-B89F-90F441D2F98F/369041/Bit_v24n4.pdf) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
19. Das, S. R., Everett, B. M., Birtcher, K. K., Brown, J. M., Januzzi, J. L., Kalyani, R. R. [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*. Irailak 1, 76(9), 1117-1145. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.037. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771263/> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
20. Kosiborod, M., Cavender, M. A., Fu, A. Z., Wilding, J. P., Khunti, K., Holl, R. W. [et al.] (2017). Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*, 136, 249-59. Hemen eskuragarri: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
21. Udell, J. A., Yuan, Z., Rush, T., Sicignano, N. M., Galitz, M., Rosenthal, N. [et al.] (2018). Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*, 137, 1450-1459. Hemen eskuragarri: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
22. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martínez, F. A., DAPA-HF Trial Committees and Investigators lantaldearen izenean (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(21), 1995-2008. Hemen eskuragarri: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
23. Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P. [et al.] (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190. Hemen eskuragarri: [https://solaci.org/\\_files/esc2020/emperor-full.pdf](https://solaci.org/_files/esc2020/emperor-full.pdf) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].

24. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., CREDENCE Trial Investigators lantaldearen izenean (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Eng J Med*, 380(24), 2295-2306. Hemen eskuragarri: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1811744> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
25. Heerspink, H. J. L., Stefansson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F. [et al.] (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970396/> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
26. Silverii, G. A., Dicembrini, I., Monami, M., Mannucci, E. (2019). Fournier's gangrene and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*, 1-4. Hemen eskuragarri: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dom.13900> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
27. Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 -iSGLT2- (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina): riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal). Comunicación dirigida a Profesionales Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/2019-1-21-iSGLT2.pdf> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
28. Xigduo® medikamentuaren fitxa teknikoa. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). Hemen eskuragarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113900009/FT\\_113900009.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113900009/FT_113900009.html) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
29. Iskander, C., Cherney, D. Z., Clemens, K. K., Dixon, S. N., Harel, Z., Jeyakumar, N. [et al.] (2020) Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of acute kidney injury in older adults with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ*. Apirilak 6, 192, E351-360. Hemen eskuragarri: <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/192/14/E351.full.pdf> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
30. MUH (FV), 2/2016 informazio-oharra. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). Hemen eskuragarri: [https://www.aemps.gob.es/eu/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_02-glifozinas.pdf](https://www.aemps.gob.es/eu/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_02-glifozinas.pdf) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
31. Ueda, P., Svanström, H., Melbye, M., Eliasson, B., Svensson, A.-M., Franzén, S. [et al.] (2018) Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*. 2018, 363, k4365. Hemen eskuragarri: <https://www.bmj.com/content/bmj/363/bmj.k4365.full.pdf> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
32. MUH (FV), 1/2017 informazio-oharra. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Sendagaien eta Osasun Produktuen Espainiako Agentzia (AEMPS). Hemen eskuragarri: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH\\_FV\\_01-canagliflozina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf) [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
33. Dicembrini, I., Nreu, B., Mannucci, E., Monami, M. (2019). Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*, 21(8), 1871-1877. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972917/> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
34. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G. [et al.] (2018). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 61, 2461-2498. Hemen eskuragarri: <https://diabetologia-journal.org/wp-content/uploads/2018/09/EASD-ADA.pdf> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
35. Buse, J., Wexler, D. J., Tsapas, A., Rossing, P., Mingrone, G., Mathieu, C. [et al.] (2020). 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43:487-93. Hemen eskuragarri: <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/archive/43/2/487/1.full.pdf> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
36. Seidu, S., Cos, X., Brunton, S., Harris, S. B., Jansson, S. P. O, Mata-Cases, M. (2020). 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), <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
37. Mata Cases, M., Artola Menéndez, S., Díez Espino, J., Ezkurra Loiola, P., Franch Nadal, J., García Soidán, F. J. (2020). Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica*, 11, 41-76. Hemen eskuragarri: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
38. American Diabetes Association (2020). Standards of Medical Care in Diabetes-2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. Urtarrila, 38(1), 10-38. Hemen eskuragarri: <https://clinical.diabetesjournals.org/content/38/1/10> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
39. Alvarez-Guisasola, F., Orozco-Beltrán, D., Cebrián-Cuenca, A. M., Ruiz Quintero, M. A., Angullo Martínez, E., Ávila Lachica, L., [et al.] (2019). Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en adultos con diabetes tipo 2. *Aten Primaria*, 51(7), 442-451. Hemen eskuragarri: <http://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-20161003/> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
40. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, [et al.] (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 41 (2), 255-323. Hemen eskuragarri: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 98(4S), S1-S115. [Kontsulta: 2020ko irailak 30].
42. O'Meara, E., McDonald, M., Chan, M., Ducharme, A., Ezekowitz, J. A., Giannetti, N. [et al.] (2020). CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020ko otsaila, 36(2), 159-169. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.11.036. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036861/> [Kontsulta: 2020ko irailak 30].

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2020ko iraila

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


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: [cevimesan@euskadi.eus](mailto:cevimesan@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<sup>o</sup> José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



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

 Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

