

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

Antidiabetikumok új szerepben – újdonságok a Magyarországon elérhető SGLT-2-gátlóknál

Simonyi Gábor dr.

Összefoglalás

A 2-es típusú diabetes mellitus terápiájában az utóbbi években jelentős áttörés következett be, mivel az új hatóanyagcsoportok (GLP-1-receptoragonisták, SGLT-2-gátlók) számos képviselőjéről igazolódott kedvező kardiovaszkuláris hatásait. E nagy jelentőségű vizsgálatok eredményeinek nyomán módosultak a nemzetközi és hazai terápiai ajánlások cukorbetegségben. Ez főleg a kardiovaszkuláris és a renális kockázaton alapuló antidiabetikus kezelést jelentette, amelyben kiemelkedő jelentőséggel bírnak az atherosclerotikus vaszkuláris betegségek, a szívelégtelenség és a krónikus vesebetegség mint mérlegelendő szempontok. Mindezekon túlmenően az SGLT-2-gátlók kedvezőnek bizonyultak cukorbetegségben nem szenvedők szívelégtelenségére és krónikus vesebetegségére is. E mérföldkő-vizsgálatokban kiemelkedő sikerrel szerepelt a dapagliflozin. A jelen közlemény a hazánkban is elérhető SGLT-2-gátlókkal végzett vizsgálatok fontosabb eredményeit tartalmazza.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú cukorbetegség, kardiovaszkuláris kockázat, dapagliflozin, szívelégtelenség, krónikus vesebetegség

Antidiabetics in a new role – news about SGLT-2 inhibitors available in Hungary

Summary: There has been a major breakthrough in the treatment of type 2 diabetes mellitus in the recent years, because several members of the new classes of drugs (GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors) have demonstrated their beneficial cardiovascular effects. Following the results of these studies, international and domestic therapeutic recommendations for diabetes have changed. The cardiovascular and renal risk-based antidiabetic treatment is the main message, with particular emphasis on atherosclerotic vascular disease, heart failure and chronic kidney disease as aspects to consider. In addition, SGLT-2 inhibitors have also been shown to have beneficial effects in heart failure and chronic kidney disease in non-diabetics too. Dapagliflozin has been a major success in these milestone studies. This report presents the main results of trials with SGLT-2 inhibitors available in Hungary.

■ **Keywords:** type 2 diabetes, cardiovascular risk, dapagliflozin, heart failure, chronic kidney disease

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (N°5) 281–287. 2020. december

DOI: 10.24121/dh.2020.20

Közlésre érkezett: 2020. november 27. • Közlésre elfogadva: 2020. november 30.

A szerző levelezési címe: Dr. Simonyi Gábor

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ

1115 Budapest, Tétényi út 12–16.

E-mail: bmbel3@gmail.com

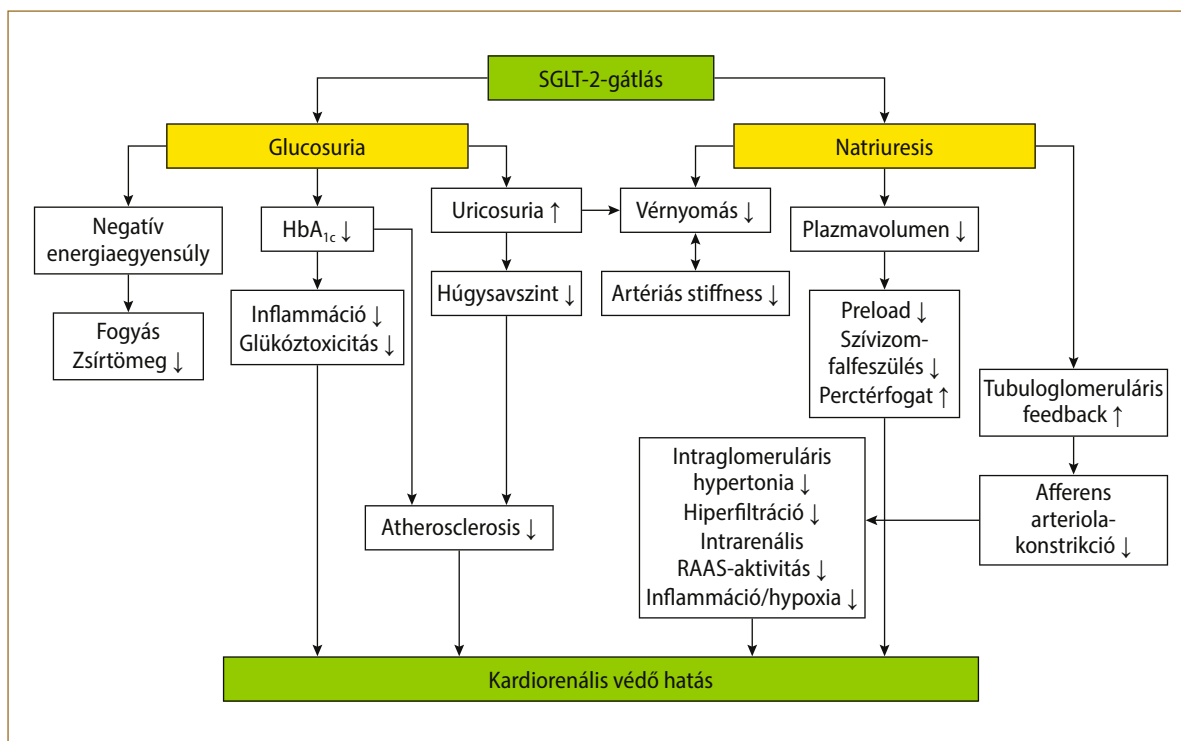
Rövidítések

ARNI: angiotenzinreceptor-neprilizininhibitor; **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **CVOT:** kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat (cardiovascular outcome trial); **ESC:** Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology); **ESRD:** végstádiumú vesebetegség (end-stage renal disease); **HF:** szívelégtelenség (heart failure); **HFREF:** csökkent ejekciós frakcióval járó HF (HF with reduced ejection fraction)

Az IDF (International Diabetes Federation) legfrissebb előrejelzése szerint a diabetes mellitusban szenvedők száma a 2019-es 463 millióról 2045-re 700 millióra nőhet, míg globális prevalenciája 9,3%-ról 10,9%-ra emelkedhet.¹ Hazánkban 2005–2006-ban egy reprezentatív szűrővizsgálat során a diabetes hazai súlyozott gyakoriságát – a 20–69 éves teljes populációra vetítve – 7,47%-nak találták.² Egy későbbi elemzésben 727 000 antidiabetikumot szedő, 2-es típusú diabeteses (T2DM-es) személyt találtak az Országos Egészségbiztosítási Pénztár 2014-es adatbázisában.³ A T2DM által érintettek növekvő száma nagy népegészségügyi problémát jelent világszerte.

Kardiovaszkuláris kockázati tényezők 2-es típusú cukorbetegségben

A T2DM a kardiovaszkuláris (CV) és vesebetegségek független kockázati tényezője. Az antidiabetikum-választék évtizedekig meglehetősen szűk keretek között mozgott, majd robbanásszerű fejlődésnek lehettünk szemtanúi az elmúlt másfél évtizedben. Korábban az antidiabetikumoknál elfogadható mellékhatás- és biztonságossági profil mellett lényegében csak a vércukorszint csökkentése volt az elvárás, miközben meglehetősen limitált volt a kardiorenális előnyük és számos mellékhatással rendelkeztek. Ilyen pl. az inzulinok esetében a proliferatív retinopathia,⁴ a testsúlynövekedés és



1. ábra. Az SGLT-2-gátlók igazolt pleiotróp hatásai (Vallianou NG et al.¹³ alapján)

a hypoglykaemia veszélye, szulfanilureáknál a kardiovaszkuláris halálozás feltételezett növekedése, a hypoglykaemia kockázatának az emelkedése és a testsúly növekedése,⁵ míg tiazolidindionok esetén az oedemahajlam, illetve a szívelégtelenség, a csonttörések kockázatának növekedése.⁶ A cukorbetegség gyógyszeres kezelésének engedélyezésében 2008-ban fordulat következett be, mivel az amerikai gyógyszerhatóság (FDA) ettől kezdve minden forgalomba kerülő új antidiabetikum kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatát is megkövetelte. Ennek a követelményrendszernek jelenleg éppen az újraszabályozása zajlik egy 2018-as (szűk többséggel elfogadott) határozatot követően,⁷ amelynek egyelőre egy nem végleges verziója az irányadó.⁸ Az új szabályozás szerint már a 3-as fázisú vizsgálatok időtartamát is hosszabbra kell szabni (pl. min. 500 beteget kell 2 évig kezelni), a 3-as és 4-es stádiumú krónikus vesebetegek számát is előírták (>500 beteg) és az ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedők minimális számát is megszábták (>600 beteg, pl. korábbi szívizominfarktus, igazolt koronáriabetegség, megelőző stroke, perifériás artériás betegség), miközben legalább 600, 65 évnél idősebb beteg bevonását is megkövetelték.

A korábbi előírások szerint igazolták a dipeptidilpeptidáz (DPP)-4-gátlók majdnem mindegyikének kardiovaszkuláris biztonságosságát, alacsony hypoglykaemiás kockázatát és kismértékű testtömegcsökkentő hatását.⁹ Az antidiabetikumok fejlesztése ezt követően igazi sikertörténeté vált, mivel ezek két új osztálya, a nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT)-2-gátlók és a glukagonszerű peptid (GLP)-1-receptoragonisták (RA-k) egyes képviselői kardiovaszkuláris és renális szempontból nemcsak biztonságosnak, hanem kimondottan előnyösnek bizonyultak.^{10,11}

Az SGLT-2-gátlók antidiabetikumként kerültek forgalomba. A vércukorszintet teljesen új hatásmechanizmussal csökkentik, mivel a vesék proximális tubulusainak S1 szegmentumában található (SGLT)-2 reverzibilis gátlása útján fokozzák a glukosuriát. Vércukorcsökkentő hatásuk független mind az inzulinválasztástól, mind az inzulinhatástól.¹² Ezen túlmenően az SGLT-2-inhibitorok fokozzák a nátriumürítést, ami miatt mérséklődik a keringő térfogat, csökken a vérnyomás. A vesében csökken az intraglomeruláris nyomás,

mérséklődik a hiperfiltráció, csökken az albuminuria. A mérséklődő preload miatt csökken a myocardialis fal feszülés, javul a kardiális hatékonyság (1. ábra).¹³ Mindezen pleiotróp hatások vezethettek az SGLT-2-gátlókkal végzett, nagy kardiovaszkuláris végpontú (CVOT) vizsgálatok kedvező kardiovaszkuláris és renális eredményeihez.^{14,15,16,17}

Változások a kezelési ajánlásokban

Az SGLT-2-gátlókkal és a GLP-1-RA-kkal végzett vizsgálatok eredményeképpen alaposan megváltozott mind a cukorbeteg kezelésére vonatkozó nemzetközi (ADA/EASD), mind a hazai (MDT) ajánlás.^{18,19}

Az életmódterápia mellett a metformin maradt az elsőként választandó antidiabetikum, ugyanakkor ezt követően nagy, igen nagy kardiovaszkuláris kockázat vagy dokumentált atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség, krónikus veseműködési zavar (CKD) vagy szívelégtelenség esetén a további lépést az aktuális HbA_{1c}-értéktől függetlenül kell megterveznünk. Az irányelvek szerint kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező készítmény (GLP-1-RA, SGLT-2-gátló) adását kell megfontolni. Igazolt atherosclerotikus kardiovaszkuláris betegség esetén a kardiovaszkuláris előnnyel dokumentáltan rendelkező GLP-1-RA készítmények részesítendőek előnyben, míg ha a CKD vagy szívelégtelenség dominál, akkor az SGLT-2-gátlók adása preferálandó, ha az eGFR értéke ezt lehetővé teszi.

CVOT vizsgálatok (dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin)

Az SGLT-2-gátlók CVOT vizsgálati közül a hazánkban elérhető készítmények közül legelőször az empagliflozin CV biztonságossági vizsgálatát publikálták EMPA-REG OUTCOME néven.¹⁴ Ebben a tanulmányban a placebohoz képest vizsgálták a standard terápiához adott 10 mg, illetve a 25 mg empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát igazolt kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél. Az átlagosan 3,1 éves követés során az elsődleges

végpont – a 3 pontos MACE megjelenéséig eltelt idő – az összevont dóziscsoportban (10 mg és 25 mg) volt superior (HR: 0,86, 95%-os CI: 0,74–0,99; $p=0,04$). Az egyes dózisokat külön vizsgálva non-inferioritás mutatkozott a 3 pontos MACE szempontjából (10 mg; HR: 0,85, 95%-os CI: 0,72–1,01; $p=0,07$, 25 mg; HR: 0,86; 95%-os CI: 0,73–1,02; $p=0,09$). Az elsődleges végpontnak számító 3 pontos MACE-t alkotó elemek közül a kardiovaszkuláris halálozás bizonyult a placebónál kedvezőbbnek (HR: 0,62, 95%-os CI: 0,49–0,77; $p<0,001$). Mindezek mellett az össz-mortalitás is szignifikánsan mérséklődött (HR: 0,68, 95%-os CI: 0,57–0,82; $p<0,001$) az összevont dóziscsoport értékelése során. A szívelégtelenség miatt történt hospitalizáció relatív kockázata is szignifikánsan mérséklődött (HR: 0,65, 95%-os CI: 0,50–0,85; $p=0,002$).

A DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) vizsgálatban a dapagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát értékelték,²⁰ amelyben a dapagliflozin (vs. placebo) nem befolyásolta a 3 pontos MACE gyakoriságát (HR: 0,93; 95%-os CI: 0,84–1,03; $p=0,17$), de ezzel ellentétben, szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris halál vagy a szívelégtelenség miatt szükségessé váló hospitalizáció összevont végpontját (HR: 0,83, 95%-os CI: 0,73–0,95; $p=0,005$). A szívelégtelenség miatti hospitalizáció igényét is szignifikánsan mérsékelte a dapagliflozin (HR: 0,73, 95%-os CI: 0,61–0,88). A kedvező változás hasonlóan bizonyult a primer és a szekunder prevenció csoportban, függetlenül attól, hogy az előzmények között szerepelt-e szívelégtelenség vagy sem. A renális események szintén kedvezően csökkentek (HR: 0,76, 95%-os CI: 0,67–0,87), az összhálózás numerikusan előnyösen alakult, de statisztikai különbség nem volt kimutatható (HR: 0,93, 95%-os CI: 0,81–1,04). A vizsgálat eredményei megerősítették, hogy a dapagliflozin a T2DM-ben érintettek legszélesebb körében alkalmazható, javítja a glykaemiás kontrollt, csökkenti a testsúlyt és a vérnyomást, mérséklődik a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szükségessége és a kardiovaszkuláris (CV) halálozás, miközben a renális eseményekre is kedvezően hat. A DECLARE vizsgálat előre meghatározott alcsoportjainak elemzése viszont robosztus klinikai előnyt igazolt a megelőző (az utolsó eseménytől

medián 5,4 év elteltével) szívizominfarktuson átesett T2DM-es betegeknek mind a súlyos nemkívánatos keringési események (MACE), mind a CV halál vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció összevont végpontja vonatkozásában. A megelőző szívizominfarktus esetén a dapagliflozin 16%-kal csökkentette a MACE relatív kockázatát (HR: 0,84, 95%-os CI: 0,72–0,99; $p=0,04$), míg megelőző szívizominfarktus hiányában nem volt előnye (HR: 1,00, 95%-os CI: 0,88–1,13; $p=0,97$). A szerzők úgy értékelték, hogy a MACE vonatkozásában a dapagliflozin terápia megkezdése előtt 2 éven belül elszenvedett szívizominfarkttal járó esetekben volt a legkifejezettebb előny ($p=0,007$, a trendre vonatkozó interakció).

Az átlagosan 3,5 évig tartó VERTIS CV vizsgálat eredményei nemrég láttak napvilágot.¹⁶ Ebben az ertugliflozin két dózisének (5 mg, 15 mg) CV biztonságosságát tanulmányozták a T2DM standard terápiájához adva. Az elsődleges összevont végpont (MACE) non-inferioritása igazolódott, a placebóval szemben (HR: 0,97, 95%-os CI: 0,85–1,11, NS). A CV halál vagy a szívelégtelenség miatti történt hospitalizáció összevont végpontja is non-inferiornak bizonyult (HR: 0,88, 95%-os CI: 0,75–1,03, NS).

A dapagliflozin és az empagliflozin a vércukorcsökkentésen túl

A multicentrikus, kettős-vak, placebokontrollos DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure trial) 3. fázisú vizsgálatban²¹ a dapagliflozin (vs. placebo) hatékonyságát és biztonságosságát tanulmányozták csökkent ejekciós frakciójú (EF) szívelégtelenségben (HFrEF) \pm T2DM-ben szenvedő felnőtteknél. A betegek (NYHA II–IV. stádium, EF $\leq 40\%$, emelkedett NT-proBNP-érték, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) szívelégtelenségük miatt az ajánlások szerint kapták a gyógyszeres vagy eszközös kezelésüket. A betegek napi 10 mg dapagliflozint vagy placebót kaptak. Az elsődleges összevont végpont a kardiovaszkuláris halálozás vagy a szívelégtelenség rosszabbodása (szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy szívelégtelenség miatti sürgős orvosi ellátás) volt. A betegek követésének időtartama medián 18,2 hónap volt. A vizsgálatban részt

vevő betegek kisebb hányada (45%) szenvedett csak T2DM-ben.

A dapagliflozin – a placebohoz képest – az elsődleges végpont relatív kockázatát 26%-kal (HR: 0,74, 95%-os CI: 0,65–0,85; $p=0,00001$), a kardiovaszkuláris halálozását 18%-kal (HR: 0,82, 95%-os CI: 0,69–0,98; $p=0,029$), míg a szívelégtelenség rosszabbodásának relatív kockázatát 30%-kal (HR: 0,70, 95%-os CI: 0,59–0,83; $p=0,00003$) mérsékelte. Az elsődleges végpont relatív kockázatának csökkenése hasonló volt a T2DM-ben szenvedők (HR: 0,75, 95%-os CI: 0,63–0,90) és nem szenvedők (HR: 0,73, 95%-os CI: 0,60–0,88) esetében. A másodlagos végpontként szereplő összhálaózás relatív kockázata 17%-kal (HR: 0,83, 95%-os CI: 0,71–0,97), míg a CV mortalitása 18%-kal (HR: 0,82, 95%-os CI: 0,69–0,98) csökkent. A DAPA-HF volt az első vizsgálat, amelyben egy SGLT-2-gátló (dapagliflozin) jelentősen csökkentette a szívelégtelenség vagy kardiovaszkuláris halálozás kockázatát nemcsak T2DM-ben, hanem abban nem szenvedőknél is.

A DAPA-HF utólagos elemzései igazolták, hogy a dapagliflozin kedvező hatásai (CV és összhálaózás, romló szívelégtelenség) függetlenek a kiinduláskor észlelt ejekciós frakció kategóriájától.²²

A frissen publikált EMPEROR Reduced multicentrikus, kettős-vak, placebokontrolláltban vizsgálatban – a DAPA-HF-hoz hasonló beválasztási kritériumok mellett – az empagliflozin az átlagosan 16 hónap alatt szignifikánsan, 25%-kal (HR: 0,75, 95%-os CI: 0,65–0,86; $p<0,001$) mérsékelte a CV halálozás, illetve a szívelégtelenség miatt történt hospitalizáció relatív kockázatát a diabetes jelenlététől függetlenül.²³ Mindezek mellett a szívelégtelenség hospitalizációjának relatív kockázatát 30%-kal, szignifikánsan csökkentette (HR: 0,70, 95%-os CI: 0,58–0,85; $p<0,001$). A dapagliflozinnal szemben az empagliflozin nem befolyásolta a CV halál kockázatát (HR: 0,92, 95%-os CI: 0,75–1,12, NS).

A DAPA-HF és az EMPEROR Reduced vizsgálatok metaanalízisében a két vizsgálatban részt vevő 8474 beteg adatait elemezték.²⁴ Ezek szerint az összhálaózás relatív kockázata 13%-kal (HR: 0,87, 95%-os CI: 0,77–0,98; $p=0,018$), míg a CV halálozása 14%-kal (HR: 0,86, 95%-os CI: 0,76–0,98; $p=0,027$) mérséklődött. Az SGLT-2-gátlás mindezek mellett a CV és a szívelégtelenség

miatti hospitalizáció relatív kockázatát 26%-kal (HR: 0,74, 95%-os CI: 0,68–0,82; $p<0,0001$), a szívelégtelenség miatti ismételt hospitalizáció vagy a CV eredetű halál összevont végpont kockázatát 25%-kal (HR: 0,75, 95%-os CI: 0,68–0,84; $p<0,0001$) csökkentette. Az összevont renális végpont szintén kedvezőbbnek bizonyult a placebohoz képest (HR: 0,62, 95%-os CI: 0,43–0,90; $p=0,013$). Az eredmények heterogenitást nem mutattak, és az elemzés azt is igazolta, hogy ezek függetlenek bizonyultak az életkortól, a nemtől, a cukorbetegség jelenlététől, az alaphelyzetben észlelt eGFR-től és az angiotenzinreceptor-neprilizingátló (ARNI) terápiától. Összességében a két, egymástól független vizsgálat metaanalízise igazolta, hogy a dapagliflozin és az empagliflozin teljesen konzisztensen, kedvezően befolyásolja a szívelégtelenség miatti hospitalizációt, a vesevégpontokat és a CV és az összhálaózást csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben. Az eredményekkel összhangban várható a szívelégtelenség kezelésével kapcsolatos irányelvek felülvizsgálata, amelyben az eddigi terápián túl várhatóan helyet kap majd a dapagliflozin és az empagliflozin is.

A DAPA-CKD vizsgálatban (The Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease) a dapagliflozin olyan eredményesnek bizonyult a 2–4. stádiumú CKD-ban szenvedőknél, hogy az interim elemzést követően, a független Data Monitoring Committee (Adatelemző Bizottság) ajánlásának megfelelően – a nagymértékű, a dapagliflozin javára jelentkező különbség miatt – idő előtt (2,4 év után) leállították.²⁵ A multicentrikus, randomizált, kettős-vak vizsgálatban a 10 mg dapagliflozin hatásosságát értékelték placeboval szemben olyan, T2DM-ben szenvedő, vagy nem diabeteses, 2–4. stádiumú CKD-s betegeknek, akiknél kóros albuminuria jelentkezett. A dapagliflozint napi egyszeri dózisban alkalmazták a standard kezelés mellett. Az összetett elsődleges végpont a veseműködés romlása, illetve a halálozási kockázat (a meghatározás szerint az eGFR $\geq 50\%$ -os romlása, ESRD vagy CV, illetve renális halálozás) volt. A másodlagos végpontok között találjuk az összetett renális végpont (tartós, $\geq 50\%$ -os eGFR-csökkenés, ESRD és renális halálozás) első megjelenéséig eltelt időt, a CV halálozás, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, illetve a bármely okból bekövetkező

halálozás összetett végpontját. A dapagliflozin a standard kezelés mellett alkalmazva a relatív rizikó 39%-os, szignifikáns csökkenését mutatta az elsődleges összetett végpont tekintetében a placebohoz képest (HR: 0,61, 95%-os CI: 0,51–0,72; $p < 0,001$), amely 5,3%-os abszolútrizikó-csökkenést (ARR) jelentett. Az eredmények 2-es típusú diabetesben szenvedő és nem diabeteses betegek-nél egyaránt konzisztensnek bizonyultak. A vizsgálatban az összevont végpontok mellett a bármely okból bekövetkező halálozás is szignifikánsan csökkent (31%-os relatív kockázat-csökkenés, HR: 0,69, [95%-os CI: 0,53–0,88; $p = 0,004$]) A dapagliflozin biztonságossága és tolerálhatósága összhangban állt a gyógyszer részletesen tanulmányozott biztonságossági profiljával. A vizsgálat során a dapagliflozin-kezelésben részesült betegek-nél kisebb arányban tapasztaltak súlyos, nemkívánatos eseményt (29,5%), mint a placebo szedőknél (33,9%). A dapagliflozin volt az első hatóanyag, amely jelentősen meghosszabbította a 2-es típusú diabetesben szenvedő, illetve a nem diabeteses krónikus vesebetegek túlélését egy renális végpontú, betegség-kimeneteli vizsgálatban.

Konklúzió

Az elmúlt években a GLP-1-receptoragonistákkal és az SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok igazolták, hogy ezen új hatóanyagcsoportok számos képviselője nemcsak biztonságos, hanem kifejezetten előnyös a különböző végpontokat illetően. E mérőföldkő jelentőségűnek nevezett új eredmények felgyorsították a cukorbeteg kezelésére vonatkozó nemzetközi és hazai terápiás ajánlások aktualizálását.^{18,19} A diabetes kezelésében is előtérbe került a kardiovaszkuláris szemlélet, ami megköveteli cukorbetegjeink kockázatbesorolását. Mindezeket túl az SGLT-2-gátlók esetében arra is fény derült, hogy nem csak diabetesben lehetnek kedvező hatásaik. Ebben a vonatkozásban – a hazánkban forgalomban lévő készítmények közül – eddig a dapagliflozinnal és empagliflozinnal rendelkezünk evidenciákkal. Az SGLT-2-gátlók közül elsőként a dapagliflozin alkalmazási előírásába került bele egy új indikáció, miszerint csökkent ejekciós frakciójú (HFREF) betegek kezelésére – függetlenül a diabetesstátusztól – szívelégtelenségben is alkalmazható.

Irodalom

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al.: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- Jermendy G, Nádas J, Szigethy E, Széles G, Nagy A, Hídvégi T, et al.: Prevalence rate of diabetes mellitus and impaired fasting glycemia in Hungary: cross-sectional study on nationally representative sample of people aged 20–69 years. *Croat Med J* 2010; 51(2): 151–156. DOI: 10.3325/cmj.2010.51.151
- Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, Wittmann I, Abonyi-Tóth Zs, Rokszi Gy, et al.: A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 177–188.
- Penman A, Hancock H, Papavasileiou E, James M, Idowu O, Riche DM, et al.: Risk factors for proliferative diabetic retinopathy in African Americans with type 2 diabetes. *Ophthalmic Epidemiol* 2016; 23(2): 88–93. DOI: 10.3109/09286586.2015.1119287
- Douros A, Dell’Aniello S, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S: Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ* 2018; 366: k2693. DOI: 10.1136/bmj.k2693
- Lebovitz HE: Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. *Curr Diab Rep* 2019; 19(12): 151. DOI: 10.1007/s11892-019-1270-y
- Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research: Summary Minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting October 24–25, 2018. <https://www.fda.gov/media/121265/download> (letöltve: 2020. 11. 20.)
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating the safety of new drugs for improving glycemic control. Guidance for industry. <https://www.fda.gov/media/135936/download> (letöltve: 2020. 11. 20.)
- Zannad F, Stough WG, Lipicky RJ, Tamargo J, Bakris GL, Borer JS, et al.: Assessment of cardiovascular risk of new drugs for the treatment of diabetes mellitus: risk assessment vs. risk aversion. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2(3): 200–205. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw007
- Nagahisa T, Saisho Y: Cardiorenal protection: potential of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2019; 10(5): 1733–1752. DOI: 10.1007/s13300-019-00680-5
- Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM: Decision Algorithm for Prescribing SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease. *CJASN* 2020; 15(11): 1678–1688. DOI: 10.2215/CJN.02690320
- Simonyi G.: Új lehetőség a 2-es típusú diabetes mellitus orális vércukorcsökkentő terápiajában: a nátrium-glukóz kotranszporter-2-gátlók. *Orv Hetil* 2012; 153(18): 695–701. DOI: 10.1556/OH.2012.29351
- Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE: SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11(4): 311–315. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.003
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.: EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al.: CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.: DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
17. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al.; VERTIS CV Investigators: Cardiovascular outcomes with Ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967
18. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al.: 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63(2): 221-228. DOI: 10.1007/s00125-019-05039-w
19. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. szerk.: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. DOI: 10.24121/dh.2020.14
20. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation* 2019; 139(22): 2516-2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996
21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
22. Solomon SD, Jhund P, Dewan P, et al.: Influence of ejection fraction on efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the DAPA-HF trial [presentation]. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 16-18, 2019; Philadelphia, PA.
23. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators: Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
24. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.: SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396(10254): 819-829. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9
25. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816