

SGLT2-gátlók – diabetológián túlmutató előnyökkel rendelkező antihyperglykaemiás szerek

Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Jermendy György, 1106 Budapest, Maglódi út 89–91. E-mail:gyjermendy@gmail.com

Az SGLT2 (nátrium-glükóz-kotranszporter)-gátló készítményeket a 2-es típusú diabétesz kezelése érdekében fejlesztették ki. A regisztrációhoz szükséges vizsgálatok igazolták a készítmények antihyperglykaemiás hatékonyságát, feltárták a potenciális mellékhatásokat is. A szakmai irányelvek kijelölték a kezelési stratégiában betöltött helyüket a szekvenciális kezelés második-harmadik lépcsőjében, a diabétesz kórlefolyása során gyakran szükségessé váló kombinált antidiabetikus terápia tagjaként. A forgalmazáshoz szükséges kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatokat négy készítmény (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin) esetében elvégezték. Váratlan eredményként először 2015-ben az empagliflozinnal kapcsolatban publikálták, hogy a placebokontrollos, randomizált vizsgálat nemcsak a készítmény biztonságosságát, hanem jelentős kardiovaszkuláris és renális előnyt is igazolta 2-es típusú diabéteszben szenvedő, igen nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegek körében. Az elmúlt öt évben ismertté vált több vizsgálat nyomán a 2-es típusú diabétesz gyógyszeres kezelésének irányelvei módosultak, alapvető fontosságúvá vált a kardiovaszkuláris kockázat, a szívelégtelenség és az idült vesebetegség befolyásolásának mérlegelése és az aktuális helyzethez igazodó terápia kezdeményezése. Nyilvánvalóvá vált ugyanakkor az is, hogy az SGLT2-gátlók – bár antihyperglykaemiás szerként a diabetológia terén kezdték pályafutásukat – olyan kardiológiai és renális előnyökkel is rendelkeznek, amelyek folytán ez a hatástani csoport joggal került a kardiológusok és a nefrológusok érdeklődésének középpontjába.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabétesz, antidiabetikumok, SGLT2-gátlók, kardiovaszkuláris kockázat, szívelégtelenség, idült vesebetegség

SGLT2-inhibitors – antihyperglycaemic agents with benefits beyond glucose control

SGLT2 (sodium-glucose co-transporter)-inhibitors were developed for treating patients with type 2 diabetes. Efficacy and safety of these drugs were documented in several phase 3 clinical trials. The position of SGLT2-inhibitors in the therapeutic approach for patients with type 2 diabetes were assigned in different guidelines and use of these drugs were suggested in dual or triple combination therapy after failure with metformin-monotherapy. According to requirements of health authorities, cardiovascular safety trials were conducted and completed with four drugs (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin). Unexpectedly, not only safety but marked cardiovascular and renal benefits were published in 2015 after completing the trial with empagliflozin (vs. placebo) in patients with type 2 diabetes and very high cardiovascular risk. In addition, data available from several cardiovascular trials with SGLT2-inhibitors in the past five years resulted in up-dated publications of guidelines regarding antihyperglycaemic treatment of patients with type 2 diabetes. Recently, cardiovascular risk categories, presence or absence of heart failure and chronic kidney disease should be evaluated and considered first at modification of pharmacological treatment. Although SGLT2-inhibitors were introduced in diabetology several years ago, it became apparent by now that these antihyperglycaemic agents have potentials beyond glucose control. Accordingly, we experience a slow but continuous revolution of an anti-diabetic drug in cardiology and nephrology.

Keywords: type 2 diabetes, antidiabetic treatment, SGLT2-inhibitors, cardiovascular risk, heart failure, chronic kidney disease

Az SGLT (nátrium-glükóz-kotranszporter)-2-gátló készítményeket a 2-es típusú diabétesz kezelése érdekében fejlesztették ki. A regisztrációhoz szükséges vizsgálatok igazolták a készítmények antihyperglykaemiás hatékonyságát, feltárták a potenciális mellékhatásokat is. A szakmai irányelvek kijelölték a kezelési stratégiában betöltött helyüket a szekvenciális kezelés második-harmadik lépcsőjében, a diabétesz kórlefolyása során gyakran szükségessé váló kombinált antidiabetikus terápia tagjaként. Hazánkban az empagliflozin és a dapagliflozin hét évvel ezelőtt került forgalomba, az egyébként regisztrált canagliflozin hazai bevezetésére üzleti megfontolások alapján nem került sor, míg a hatástani csoport negyedik képviselője, az ertugliflozin, 2019-ben vált a hazai betegek számára elérhetővé. A diabetológusok így hazánkban három készítménnyel szerezhetek tapasztalatokat.

Az újonnan kifejlesztett antidiabetikumokkal – hatásági előírás következtében, a rosiglitazonnal kapcsolatos metaanalízis nyomán, 2008-tól kezdődően – kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatot kell végezni ahhoz, hogy az adott készítmény forgalomba kerüljön, illetve maradjon (1, 2, 3). Az első ilyen jellegű első vizsgálatok a DPP4 (dipeptidilpeptidáz)-gátlókkal zajlottak (SAVOR – saxagliptin, EXAMINE – alogliptin, TECOS – sitagliptin), az eredményeket 2013–2015 között publikálták (4, 5, 6). Valamennyi készítmény esetében teljesült az elsődleges végpont: igazolható volt a placebóval szembeni non-inferioritás, azaz kardiovaszkuláris aggály nem merült fel az adott készítménnyel kapcsolatban. Kivételt jelentett a saxagliptin esetében a másodlagos végpontként vizsgált szívelégtelenség miatti hospitalizáció statisztikailag értékelhető kockázatnövekedése.

A szakmai közvéleményt nagyon meglepte az SGLT2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok első eredménye, amely 2015-ben látott napvilágot. Az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálatban az empagliflozin (vs. placebo) kardiovaszkuláris biztonságosságát tesztelték, s váratlanul nemcsak az empagliflozin non-inferioritása, hanem a superioritás, azaz kardiovaszkuláris előny is igazolható volt a nagymértékű relatív kockázat-csökkenés következtében (7). Ez a vizsgálat új lendületet adott a 2-es típusú diabéteszben végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatoknak, hiszen a cél innentől kezdve a biztonságosságon túlmenően a kardiovaszkuláris előny igazolása volt.

Néhány év alatt az SGLT2-gátlókkal végzett három legfontosabb kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat (EMPA-REG OUTCOME – empagliflozin, CANVAS Program – canagliflozin, DECLARE – dapagliflozin) eredményei új megvilágításba helyezték az antidiabetikus terápiaiban betöltött szerepüket. Az ismeretekhez 2020-ban az ertugliflozinnal végzett VERTIS CV-vizsgálat eredményei csatlakoztak. A randomizált, nagy tanulmányok olyan bizonyítékokat szolgáltatottak, amelyek

folytán a megújuló szakmai irányelvekben is jelentős változás következett be. Sőt, ismertté vált két olyan nagy vizsgálat (DAPA-HF – dapagliflozin vs. placebo, CREDENCE – canagliflozin vs. placebo) is, amelyek eredményei alátámasztották azt a korábbi vélekedést, hogy az SGLT2-gátló készítmények tulajdonságai átlépi a diabetológia kereteit. Ma már egyértelmű, hogy az SGLT2-gátló készítmények markánsan csökkentik a szívelégtelenség kockázatát és lassítják a renális károsodás ütemét. Ebből eredően az SGLT2-gátlókkal kapcsolatos eredmények nemcsak a diabetológusok érdeklődésére tarthatnak számot, hanem az elmúlt két-három évben a hatástani csoport iránt igen nagy érdeklődés tapasztalható a kardiológusok és a nefrológusok körében is. Ez – többek között – azért is alakult így, mert kiderült, hogy az SGLT2-gátlók előnyös kardiális és renális hatásai diabétesztől függetlenül is jelen lehetnek, amit először a DAPA-HF-vizsgálat igazolt a dapagliflozinnal kapcsolatban.

A legfontosabb négy vizsgálat (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE, VERTIS CV) eredményeinek időrendben történő ismertetése után a jelenlegi közleményben megtalálhatók a két további randomizált tanulmány (CREDENCE, DAPA-HF) fontosabb adatai is. Az eredmények összességében véve jelzik, hogy az SGLT2-gátlók a diabetológián túlmutató kardiális és renális előnyökkel is rendelkeznek.

Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok

Empagliflozin – EMPA-REG OUTCOME (2015)

Az empagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát az EMPA-REG OUTCOME-tanulmány tesztelte, az eredmények a szakmai várakozást messze felülmúlták: nemcsak a hatóság által megkívánt non-inferioritást, hanem számos kimeneteli végpontban (MACE [súlyos nem várt, kardiovaszkuláris esemény], szívelégtelenség miatti hospitalizáció, kardiovaszkuláris halálozás, öszmortalitás) igen markáns relatív kockázat-csökkenést igazoltak az eredmények (1. táblázat) (7). A vizsgálatban fokozott kardiovaszkuláris kockázatú, 2-es típusú diabéteszben szenvedő felnőtt cukorbetegek vettek részt, renális vonatkozásban beválasztási kritérium a >30 ml/min/1,73 m² eGFR (becsült glomerális filtrációs ráta) érték volt. A kettős vak, randomizált vizsgálatban a zajló antidiabetikus kezelés megtartása mellett az aktív ágon a betegek naponta egyszer empagliflozint kaptak 10 mg vagy 25 mg formában, a kontrollágon placebo szerepelt. A bevont 2-es típusú cukorbetegek közel 100%-ában átvészelt vagy kimutatott kardiovaszkuláris betegség szerepelt az előzményi adatok között, így értelemszerűen az eredmények erre a betegcsoportra vonatkoztathatók. Az összevont empagliflozinágra 4687, a placeboágra 2333 beteg került. A követés mediánértéke 3,1 év volt.

A HbA_{1c} placeboval korigált értéke napi 10 mg em-

1. TÁBLÁZAT. Az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat (empagliflozin vs. placebo) legfontosabb kimeneteli eseményeinek alakulása

Klinikai végpont	Relatív kockázat alakulása	Esélyhányados (95% megbízhatósági tartomány)	Szuperioritás igazolható (empagliflozin jobb, mint a placebo)
Elsődleges kardiovaszkuláris végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke)	-14%	0,86 (0,74–0,99)	igen, p=0,04
Másodlagos kardiovaszkuláris végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke, instabil angina miatti hospitalizáció)	-11%	0,89 (0,78–1,01)	nem, p=0,08
Kardiovaszkuláris halálozás	-38%	0,62 (0,49–0,77)	igen, p<0,001
Nem végzetes miokardiális infarktus	-13%	0,87 (0,70-1,09)	nem, p=0,22
Nem végzetes stroke	+24%	1,24 (0,92-1,67)	nem, p=0,16
Instabil angina miatti hospitalizáció	-1%	0,99 (0,74-1,34)	nem, p=0,97
Összmortalitás	-32%	0,68 (0,57-0,82)	igen, p<0,001
Szívégtelenség miatti hospitalizáció	-35%	0,65 (0,50-0,85)	igen, p=0,002
Szívégtelenség miatti hospitalizáció és kardiovaszkuláris halál (a fatális stroke kivételével)	-34%	0,66 (0,55-0,79)	igen, p<0,001

pagliflozin mellett a 12. héten 0,54%-kal, a 94. héten 0,42%-kal, a 206. héten 0,24%-kal csökkent a kiindulási helyzethez viszonyítva. Napi 25 mg empagliflozin mellett ezek az értékek sorrendben az alábbiak voltak: 0,60%, 0,47% és 0,36%. Empagliflozin (versus placebo) mellett a testsúly, a haskörfogat, a vérnyomás- és a húgysavszint csökkent, a szívfrekvencia nem változott. Az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat renális paramétereinek alakulásáról 2016-ban tudósítottak a másodlagos összetett mikrovaszkuláris végpontok elemzése alapján (8). Az aktív ág és a kontrollcsoport összehasonlításakor számos renális kimeneteli végpont előnyös alakulását lehetett megfigyelni: kialakuló vagy romló nephropathia (esélyhányados 0,61 [95% CI: 0,53–0,70]; p<0,001), macroalbuminuriába történő progresszió (esélyhányados 0,62 [95% CI: 0,54–0,72]; p<0,001), szérumkreatinin megkettőződése (esélyhányados 0,56 [95% CI: 0,39–0,79]; p<0,001), vesepótló kezelés megkezdése (esélyhányados 0,45 [95% CI: 0,21–0,97]; p=0,04).

Összefoglalva azt lehet megállapítani, hogy fokozott kardiovaszkuláris kockázatú, átvészelt vagy ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő 2-es típusú cukorbetegek körében a zajló standard antidiabetikus kezelés mellett alkalmazott empagliflozin számottevően csökkenti a kardiovaszkuláris eseményeket, a szívégtelenség miatti hospitalizációt, az összmortalitást, a renális szövődmények progresszióját és a renális klinikai események számát. Az alapvizsgálat több, utólagos elemzését is publikálták (9–13).

Canagliflozin – CANVAS Program (2017)

A canagliflozinnal folytatott CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) Program az SGLT2-gátló canagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát, potenciális előnyét, renális hatásait és a

kezelés biztonságosságát megítélő vizsgálat volt. A CANVAS Program összesítve értékelte a 2009-ben indult CANVAS és a 2014-ben megkezdett CANVAS-R (CANVAS-Renal) adatait (14–17). A vizsgálatban összesen 10 142 felnőtt, 2-es típusú diabéteszben szenvedő beteg vett részt (életkor 63,3 év, diabétesztartam 13,5 év, kiindulási HbA_{1c}-érték 8,2%). A betegek 65,6%-ának kórelőzményében szerepelt átvészelt kardiovaszkuláris betegség, azaz a betegek mintegy harmadában a primer prevenció lehetőségére vonatkozóan is adatok voltak kinyerhetők). A kettős vak, a véletlen besorolás elvét követő vizsgálatban az aktív ágon a betegek (n=5795) a standard antidiabetikus terápia mellett canagliflozint (napi 1×100 vagy 1×300 mg), a kontrollágon (n=4347) placebót kaptak. A követés mediántartama 188 hét (3,6 év) volt. A statisztikai analízis hierarchikus sorrendben történt. Az elsődleges összevont végpont (3 pontos MACE) kockázatának esélyhányadosa 0,86 (95% CI: 0,75–0,97; p<0,001 a non-inferioritást, p=0,02 a superioritást tekintve) volt. Az első másodlagos végpont (összmortalitás) terén a két csoport között szignifikáns különbség nem volt (p=0,24), innentől kezdve a további analíziseket elvégezték, szignifikanciaértéket azonban nem közöltek, s ezeket az elemzéseket feltáró (hipotézisgeneráló) jellegűnek (s nem bizonyító erejűnek) tekintették (2. táblázat). A vizsgálat a renális funkciók terén egyes végpontokban a canagliflozin (vs. placebo) előnyére utalt, ezeket az adatokat külön is közölték (17). Canagliflozin (vs. placebo) mellett alacsonyabb volt a HbA_{1c}-érték, a testsúly, a szisztolés és a diasztolés vérnyomás. A mellékhatásokat tekintve új adatként a canagliflozinágon az alsó végtagi (döntően disztális) amputációk gyakoribb voltát figyelték meg (esélyhányados 1,97; 95% CI: 1,41–2,75), a csonttörések kockázata is értékelhetően nagyobb volt (esélyhányados 1,26; 95% CI: 1,04–1,52).

2. TÁBLÁZAT. A CANVAS Program (canagliflozin vs. placebo) fontosabb kimeneteli eseményeinek alakulása

Kimeneteli esemény	Canagliflozin (n=5795) beteg/1000 betegév	Placebo (n=4347) beteg/1000 betegév	Kockázati esélyhányados (95% megbízhatósági tartomány)
Kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke*	26,9	31,5	0,86 (0,75-0,97)**
Kardiovaszkuláris halál	11,6	12,8	0,87 (0,72-1,06)
Nem végzetes miokardiális infarktus	9,7	11,6	0,86 (0,69-1,05)
Nem végzetes stroke	7,1	8,4	0,90 (0,71-1,15)
Végzetes vagy nem végzetes miokardiális infarktus	11,2	12,6	0,89 (0,73-1,09)
Végzetes vagy nem végzetes stroke	7,9	9,6	0,87 (0,69-1,09)
Hospitalizáció bármely ok miatt	118,7	131,1	0,94 (0,88-1,00)
Hospitalizáció szívelégtelenség miatt	5,5	8,7	0,67 (0,52-0,87)
Halál kardiovaszkuláris okból vagy hospitalizációt igénylő szívelégtelenségből eredően	16,3	20,8	0,78 (0,67-0,91)
Összmortalitás	17,3	19,5	0,87 (0,74-1,01)***
Albuminuria progressziója	89,4	128,7	0,73 (0,67-0,79)
eGFR 40%-os csökkenése, vesepótló kezelés vagy renális eredetű halál	5,5	9,0	0,60 (0,47-0,77)

*elsődleges végpont
**p<0,001 (non-inferioritást tesztelve), p=0,02 (szuperioritást tesztelve)
***p=0,24. Mivel a hierarchikus statisztikai elemzés során az első másodlagos végpontként szereplő összességű szövődmények terén szignifikáns különbség nem mutatkozott, a további analíziseket elvégezték, az eredményeket feltáró (hipotézisgeneráló) jellegűnek tartották és a szignifikanciaértéket nem tüntették fel.

Dapagliflozin – DECLARE (2018)

A DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) 2-es típusú diabéteszben szenvedő cukorbeteg szűres csoportjában a dapagliflozin kardiovaszkuláris és renális események alakulására kifejtett hatását vizsgálta. A vizsgálatban 17 160 beteg vett részt, a betegek 40,6%-ának előzményi adatai között átvészelt/ismert kardiovaszkuláris betegség szerepelt (szekunder prevenció csoport), 59,4%-uk esetében átvészelt/ismert betegség nélkül csupán kardiovaszkuláris kockázati tényezők voltak jelen (primer prevenció csoport). A vizsgálatba bevont betegek 10%-ában szerepelt szívelégtelenség a kórelőzményi adatok között. A bevásztási HbA_{1c}-érték 6,5-12,0%, a kreatinin clearance ≥ 60 ml/min, az alsó életkori határ 40 év volt. A betegek életkora 64 év, diabétesztartamuk 11,0 év, HbA_{1c}-értékük 8,3%, BMI (testtömegindex) értékük 32,1 kg/m², eGFR-értékük 85,4 ml/min/1,73 m² volt. A vizsgálat elsődleges végpontjaként két, egymással egyenrangú, összetett végpont szerepelt. Analizálták a 3 pontos MACE alakulását, de e mellett a szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy a kardiovaszkuláris halál összevont végpontja ún. társ-elsődleges végpontként (co-primary endpoint) szerepelt. Az eredeti elsődleges végpont a 3 pontos MACE volt, a vizsgálat már zajlott, amikor a más SGLT2-gátló készítménnyel befejezett tanulmány (EMPA-REG OUTCOME) eredményei a vizsgálatot arra ösztönözték, hogy klinikai szempontból releváns másik elsődleges végpontot (kardiovaszkuláris halál, szívelégtelenség miatti hospitalizáció összevont végpontja) emeljék be a vizsgálandó elsődleges kimenetek közé. Az aktív ágon (n=8574)

a betegek napi 10 mg dapagliflozint kaptak a zajló és változatlan antidiabetikus terápia mellé, az összehasonlító ágon (n=8569) placebo szerepelt. A követés tartama medián 4,2 év volt (18).

A kardiovaszkuláris kockázati tényezők között a HbA_{1c}-érték 0,4%-kal, a testsúly 1,8 kg-mal, a szisztolés vérnyomás 2,7 Hgmm-rel, a diasztolés vérnyomás 0,7 Hgmm-rel volt alacsonyabb a dapagliflozin- (vs. placebo) ágon.

A dapagliflozin kardiovaszkuláris szempontból biztonságos készítménynek bizonyult (a non-inferioritás kritériuma teljesült az elsődleges 3 pontos MACE-végpontot tekintve). A dapagliflozin (vs. placebo) szignifikáns módon csökkentette a kardiovaszkuláris halál vagy a szívelégtelenség miatti kórházi beutalás összevont végpontját (HR [esélyhányados]: 0,83; 95% CI: 0,73–0,95; p=0,005), azaz ezt a végpontot tekintve szuperioritást lehetett igazolni. A kedvező változás hátterében döntően a szívelégtelenség miatti hospitalizáció csökkenése állt (HR: 0,73; 95% CI: 0,61–0,88). Alcsoport-analízis során statisztikailag értékelhető interakciót nem találtak (primer vs. szekunder prevenció alcsoport; szívelégtelenséggel rendelkezők vs. nem rendelkezők alcsoportja). A dapagliflozin numerikusan igen, de statisztikailag értékelhető módon nem csökkentette a 3 pontos MACE gyakoriságát (HR: 0,93; 95% CI: 0,84–1,03; p=0,17). A renális események kedvezően csökkentek (HR: 0,76; 95% CI: 0,67–0,87), az összhalálozás numerikusan előnyösen alakult, de statisztikai különbség nem volt kimutatható (HR: 0,93; 95% CI: 0,81–1,04) (3. táblázat) (19).

3. TÁBLÁZAT. A DECLARE-vizsgálat (dapagliflozin vs. placebo) fontosabb kimeneteli eseményeinek alakulása

Kimeneteli esemény	Dapagliflozin (n=8582) beteg/1000 betegév	Placebo (n=8578) beteg/1000 betegév	Kockázati esélyhányados (95% megbízhatósági tartomány)
Kardiovaszkuláris halál vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció*	12,2	14,7	0,83 (0,73-0,95) (p=0,005)
Kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke*	22,6	24,2	0,93 (0,84-1,03)** (p=0,17)
eGFR ≥40%-os csökkenés 60 ml/min/1,73 m ² értékig, végstádiumú vesebetegség, halál renális vagy kardiovaszkuláris ok miatt	10,8	14,1	0,76 (0,67-0,87)
Összmortalitás	6,2	6,6	0,93 (0,82-1,04)
Hospitalizáció szívelégtelenség miatt	6,2	8,5	0,73 (0,61-0,88)
Miokardiális infarktus	11,7	13,2	0,89 (0,77-1,01)
Iszkémiás stroke	6,9	6,8	1,01 (0,84-1,21)
Kardiovaszkuláris halál	2,9	2,9	0,98 (0,82-1,17)
Nem kardiovaszkuláris eredetű halál	2,5	2,8	0,88 (0,73-1,06)
eGFR ≥40%-os csökkenés 60 ml/min/1,73 m ² értékig, végstádiumú vesebetegség, halál renális ok miatt	3,7	7,0	0,53 (0,43-0,66)

*A vizsgálatban két egyenrangú elsődleges végpont (co-primary endpoint) szerepelt.

**Miótán a hierarchikus statisztikai elemzés során az egyik elsődleges végpont (3 pontos MACE) terén szignifikáns különbség nem mutatkozott, a további analíziseket elvégezték, az eredményeket feltáró (hipotézisgeneráló) jellegűnek tartották és a szignifikanciaértéket nem tüntették fel.

Ertugliflozin – VERTIS CV (2020)

Az ertugliflozinnal végzett alapvető klinikai tanulmányokat a VERTIS (Evaluation of ertugliflozin efficacy and safety) vizsgálat sorozat keretén belül végezték, a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatot (VERTIS CV) 2020. júniusban, az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) virtuális kongresszusán ismertették. A kettős vak, multicentrikus, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat bevásztási kritériuma volt az ismert 2-es típusú diabétesz, a 40 év feletti életkor és a HbA_{1c} 7,0–10,5% közötti értéke, a BMI ≥18 kg/m² lehetett. Bevásztási feltétel volt az átvészelt/ismert kardiovaszkuláris betegség jelenléte (a koronáriák, a carotis-érrendszer vagy a perifériák területén). Az eGFR <30 ml/min/1,73 m² értéke kizárási kritérium volt. A betegek a véletlen besorolás elve alapján 1:1 arányban kerültek a három vizsgálati ágra (ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg, placebo). A vizsgálati tervet 2013-ban készítették, a cél a hatósági előírásnak megfelelően a non-inferioritás tesztelése volt. A vizsgálati protokollt 2016. márciusban kiegészítették, a tervezett betegszámot az eredeti terv közel kétszeresére emelték, s célul tűzték ki a superioritás tesztelését a 3 pontos MACE, illetve az összevont renális események alakulása terén.

A bevásztott 8238 beteg fontosabb adatai a kiindulási helyzetben az alábbiak voltak: életkor 64,4 év, férfiak aránya 70%, diabétesztartam 12,9 év, HbA_{1c} 8,3%, BMI 32,0 kg/m². Átvészelt/ismert kardiovaszkuláris betegség a bevont betegek 100%-ában szerepelt. A vizsgálat 2013 dec. – 2019. dec. között zajlott, a követés medián tartama 3,5 év volt. A két ertugliflozinágot összevontan értékelték (20).

A VERTIS CV igazolta az ertugliflozin biztonságosságát, de superioritást csak a szívelégtelenség miatti hospitalizáció végpontban figyeltek meg (4. táblázat). A renális összetett végpont csak tendenciaszerűen mutatott javulást, de érdemes figyelemmel kísérni az eGFR időbeni változását is, s ez esetben megfogalmazható az, hogy az ertugliflozin nemcsak a szívelégtelenség, hanem a renális protekció terén is a csoporthatásra jellemző tulajdonságokkal rendelkezik (21).

Vizsgálatok, amelyek eredményei túlmutatnak a diabetológián

CREDESCENCE (2019)

A CREDESCENCE-vizsgálatot (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) kifejezetten a canagliflozin renális hatásának megítélése érdekében folytatták, az eredmények 2019 tavaszán váltak ismertté. A véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatot 2-es típusú diabéteszben és idült vesebetegségben szenvedő betegek körében végezték, bevásztási kritérium volt az eGFR 30–90 ml/min/1,73 m² értéke, az albuminuria jelenléte (albumin/kreatinin hányados 300–5000 mg/g) és a betegek RAS (renin-angiotenzion-rendszer)-gátló kezelése. A tanulmányt idő előtt zárták a független értékelő bizottság véleménye nyomán, miután az aktív ágon megfigyelt jó eredményből adódóan a további folytatás nem volt indokolt. A zárásig összesen 4401 beteget randomizáltak, a követési idő medián 2,62 év volt. Az aktív ágon (n=2202) a betegek napi 100 mg canagliflozint kaptak, az ösz-

4. TÁBLÁZAT. A VERTIS CV (ertugliflozin vs. placebo) legfontosabb kimeneteli eseményeinek alakulása

Klinikai végpont	Relatív kockázat alakulása	Esélyhányados (95% megbízhatósági tartomány)	Szuperioritás igazolható (ertugliflozin jobb, mint a placebo)
Elsődleges végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke)	-3%	0,97 (0,85–1,11)	nem
Kardiovaszkuláris halálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció	-12%	0,88 (0,75–1,03)	nem, p=0,11
Kardiovaszkuláris halálozás	-8%	0,92 (0,77–1,11)	nem, p=0,39
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció	-30%	0,70 (0,54–0,90)	igen, p=0,006
Renális összetett végpont	-19%	0,81 (0,64–1,03)	nem, p=0,08

A non-inferioritás teljesült ($p < 0,001$). Szuperioritás statisztikailag értékelhető módon a szívelégtelenség miatti hospitalizáció végpontban volt megfigyelhető.

szehasonlító ágon ($n=2199$) placebo szerepelt, megtartott korábbi antidiabetikus kezelés mellett. Az aktív (vs. placebo) ágon az elsődleges összevont végpont (dialízis, transzplantáció, eGFR-érték < 15 ml/min/1,73 m², szérumkreatinin kettőzödése, renális vagy kardiovaszkuláris halál) relatív kockázata 30%-kal csökkent (esélyhányados: 0,70; 95% CI: 0,59–0,82, $p=0,00001$). Canagliflozin (vs. placebo) mellett számos további kimeneteli esemény (renális összetett végpont, 3 pontos MACE, szívelégtelenség miatti hospitalizáció) statisztikailag értékelhető módon csökkent. Amputáció vagy csonttörések vonatkozásában a két csoport érdemben nem különbözött egymástól (22).

DAPA-HF (2019)

A DAPA-HF-vizsgálat (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure trial) eredményeit 2019 őszén ismerhettük meg. A multicentrikus, a véletlen besorolás elvét követő, kettős vak, placebokontrollos, III. fázis vizsgálatot az SGLT2-gátló dapagliflozin (vs. placebo) hatékonyságának és biztonságosságának megítélése érdekében végezték csökkent ejekciós frakciójú (EF) szívelégtelenségben (HFrEF) ± 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek körében. A fontosabb bevásztási kritérium az alábbiak voltak: életkor ≥ 18 év, szívelégtelenség (NYHA [New York Heart Association] II–IV. stádium), EF $\leq 40\%$, szívelégtelenség miatti szokásos konzervatív vagy eszközös kezelés, emelkedett NT-proBNP-érték, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Az aktív ágon ($n=2373$) a betegek napi 10 mg dapagliflozint, a kontrollágon ($n=2371$) placebót kaptak. A vizsgálat elsődleges összevont végpontjaként a kardiovaszkuláris halál vagy a szívelégtelenség rosszabbodása (szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy szívelégtelenség miatti sürgős orvosi ellátás) szerepelt. A követés tartama medián 18,2 hónap volt. A bevásztott betegek 45%-a ($n=2137$) szenvedett 2-es típusú diabéteszben (23).

A dapagliflozin (vs. placebo) az elsődleges végpont relatív kockázatát 26%-kal csökkentette (HR: 0,74; 95%

CI: 0,65–0,85; $p=0,00001$). A kardiovaszkuláris halálozás relatív kockázat-csökkenése 18% (HR: 0,82; 95% CI: 0,69–0,98; $p=0,029$), a szívelégtelenség rosszabbodásának relatív kockázat-csökkenése 30% (HR: 0,70; 95% CI: 0,59–0,83; $p=0,00003$) volt. Az elsődleges végpont relatív kockázat-csökkenése közel azonos volt a 2-es típusú diabéteszben szenvedők (HR: 0,75; 95% CI: 0,63–0,90) és nem szenvedők (HR: 0,73; 95% CI: 0,60–0,88) körében. A másodlagos végpontként szereplő összhálaozás relatív kockázata a dapagliflozin (vs. placebo) ágon 17%-kal csökkent (HR: 0,83; 95% CI: 0,71–0,97).

A DAPA-HF az első tanulmány, amely igazolta, hogy SGLT-2-gátló készítmény (adott esetben dapagliflozin) szívelégtelenség rosszabbodását vagy kardiovaszkuláris halálozás kockázatát csökkentő markáns hatása nemcsak 2-es típusú diabéteszben, hanem prediabéteszben és szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedők körében is igazolható, a hatás a szívelégtelenség miatti háttérterápiától független volt (24, 25, 26).

A klinikai megfigyelések összegzése

Az SGLT2-gátlók fejlesztése a feltételezett antihyperglykaemiás hatás kiaknázása érdekében történt, a készítmények alkalmazási előírásai mind ez ideig a 2-es típusú diabétesz orális kezelésének terén, elsősorban kombináció tagjaként adták meg az indikációs területet. Ennek megfelelően kerültek az egyes készítmények forgalomba, ezért szereztek kezdetben kizárólag a diabetológusok saját tapasztalatokat a készítményekkel. Az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat eredményei azonban alapvető változásokat indítottak el az SGLT2-gátlók megítélése terén, a 2019-ben publikált CREDENCE- és DAPA-HF-vizsgálatok pedig végleg új megvilágításba helyezték a készítményeket. Ma már egy szélesebb körben elfogadottá vált, hogy az SGLT2-gátlók – bár antihyperglykaemiás szerként a diabetológia terén kezdték pályafutásukat – olyan kardiológiai és renális előnyök-

kel is rendelkeznek, amelyek folytán joggal kerültek a kardiológusok és a nefrológusok érdeklődésének középpontjába is. A szívelégtelenség gyógyszeres kezelési lehetőségei korlátozottak, az idült vesebetegség progressziójának lassítása terén az elmúlt 20 évben új gyógyszer nem jelent meg, érthető tehát a társszakmák érdeklődése. Nem vitás természetesen az sem, hogy a készítmények újlag megismert előnyös tulajdonságai a gyógyszeripar számára is kihívást, lehetőséget jelentenek. Az SGLT2-gátlókkal kapcsolatos új eredmények ugyanakkor arra is felhívják a figyelmet, hogy kardiovaszkuláris szövődésben, szívelégtelenségben és/vagy renális szövődésben szenvedő cukorbeteg ellátása terén az egyes szakterületek (diabetológia, kardiológia, nefrológia) képviselőinek szorosabb együttműködése kívánatos, mert ez biztosíthatja az érintett betegek számára a legtöbb előnyt.

A szakmai közvélemény ma úgy tartja, hogy az SGLT2-gátlók – 2-es típusú diabéteszben alkalmazva – közös, hatástani csoportra jellemző tulajdonságaként az antihyperglykaemiás, a testsúlycsökkentő és a szérien vérnyomáscsökkentő hatás tartható számon. Fontos körülmény, hogy alkalmazásuk során a hypoglykaemia-kockázat érdemben nem növekszik. Kardiológiai és nefrológiai vonatkozásban hatástani csoportra jellemző tulajdonságként szerepel a szívelégtelenség kockázatának egyértelmű mérséklése és a renoprotektív hatás. Fontos körülmény, hogy a szívelégtelenség alakulására kifejtett előnyös hatás viszonylag rövid idő (néhány hét) után már detektálható. Renális vonatkozásban fontos, hogy a gyógyszer szedésének megkezdése után rövid időn (néhány napon) belül az eGFR-érték csökken, de ez részben reverzibilis, részben pedig hosszú távon az eGFR stabilizálódik, szemben a placebo mellett megfigyelt fokozatos csökkenéssel. Az SGLT2-gátlók ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegségekre kifejtett hatásával kapcsolatos eredmények kevésbé konzisztensek a hatástani csoporton belül, statisztikailag értékelhető előny jellemző módon a szekunder prevenció terén volt dokumentálható (empagliflozin és canagliflozin esetében). Ma még egyelőre nyitott kérdésként szerepel az, hogy az alkalmazási előírás egyes készítmények esetén fog-e változni, s ha igen, milyen formában. A rendelkezésünkre álló bizonyítékok alapján az vélelmezhető, hogy olyan változásra készülhetünk, amelynek folyamányaként az SGLT2-gátló készítményeket a diabetológián túl más szakterületek is egyre gyakrabban fogják alkalmazni (27, 28, 29).

A csoportthatás kérdését a mellékhatások terén is elemezni indokolt. Mai tudásunk szerint a genitális mikotikus infekciók számának növekedése és a ketoacidózis-esetek számának emelkedése csoportthatásként értelmezhető. Genitális mikotikus infekció a gyakorlatban előfordul, olykor ellehetetlenítve a gyógyszer további adását. Inkább kellemetlen, semmint komoly

mellékhatásként értékelhető. A ketoacidózis-esetek szerencsére ritkák, fizikai terhelés, interkurrens betegség, inzulinterápia mellett fordulnak inkább elő. Időben fel kell ismerni ezt az állapotot, hogy a metabolikus kislálás súlyosbodását elkerülhessük. Az SGLT2-gátlókkal kapcsolatban a CANVAS-vizsgálat óta a figyelem középpontjában van az alsóvégtagi minor amputációk esetleges megszorodása. Úgy látszik, hogy más vizsgálat egyelőre nem erősítette meg ennek a szövődésnek a kockázatnövekedését (28, 29).

Az SGLT2-gátlók hatásmechanizmusa

Az SGLT2-gátlók hatásmechanizmusát illetően – számos részadat ellenére – végső, pontos magyarázattal egyelőre nem rendelkezünk. Az nyilvánvaló, hogy az antihyperglykaemiás hatás renális támadásponttal a glükozúria fokozásával valósul meg. A fokozott glükozúria következménye a testsúlyvesztés, de csökken a vérnyomás is, ami a natriuresis növekedésével és a volumendeplicióval áll összefüggésben. A kedvező kardiovaszkuláris és renális hatások háttérben szerepet kap a preload és afterload csökkenése, a hematokrit növekedése, a myocardium metabolizmusának előnyös megváltozása, a vesében a tubulo-glomerularis feedback javulása, az eritropoetinszint növekedése, a glükagonszint emelkedése, a lipidprofil javulása, a szérumhúgysavszint mérséklődése, a glükóztotoxicitás csökkenése, az oxidatív stressz javulása. Nehéz megítélni, hogy melyik tényező kap kiemelkedő szerepet a hatás bekövetkeztében. A kezdeti általános vélekedés szerint a hatás jelentős részét a hemodinamikai változások magyarázzák, az újabb adatok fényében azonban számos más mechanizmus is fontos szerepet kap a kardiális és renális védelemben (30). A szakma azonban egy kicsit elbizonytalanodott akkor, amikor kiderült a DAPA-HF-vizsgálat eredményeiből, hogy a szívelégtelenség kockázatának csökkenése ugyanolyan mértékben bekövetkezik prediabéteszben vagy szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedő egyének körében is, mint 2-es típusú manifeszt diabéteszben (31–33). Ez a klinikai adat más megvilágításba helyezi azokat az elképzeléseket, amelyek elsősorban a diabéteszes anyagcserezavar terén bekövetkező változással magyarázzák az SGLT2-gátlók előnyös kardiológiai és nefrológiai hatását. Legújabbban a JACC (Journal of the American College of Cardiology) State-of-the-Art review közleményben foglalkozott az SGLT2-gátlók lehetséges hatásaival. A szerzők (Zelniker TA, Braunwald E) a szívelégtelenség és a renális hatás mögött, illetve az ateroszklerózis befolyásolása terén pontokba szedve összesen 23 (olykor átfedő) lehetséges hatást soroltak fel, megjegyezve a végén, hogy egy betegség progressziója terén az egyik szerv károsodásának megelőzése kedvező hatással lehet egy másik szerve is (34).

Az irányelvek változása

Az ADA/EASD (Amerikai Diabetes Társaság / Európai Diabetes Társaság) 2018-ban publikált konszenzus-risportjában, illetve annak 2019. évi frissítésében a korábbiakhoz képest jelentős változás található: 2-es típusú diabéteszben kiemelt fontosságú az ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegségek, a szívelégtelenség és a krónikus vesebetegség jelenlétének vagy hiányának ismerete, ami alapvetően befolyásolja – mások mellett – a terápiás döntést (35, 36). A 2-es típusú diabétesz kezdő terápiájaként változatlanul a metformin szerepel. Szívelégtelenség vagy renális protekció szükségessége esetén a bizonyított előnnyel rendelkező SGLT2-gátlók preferálandók, de választhatók GLP (glükagonszerű peptid)-1-receptor-agonisták is akkor, ha SGLT2-gátlók kontraindikáltak, vagy a túl alacsony eGFR-érték miatt nem adhatók. Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségek vagy nagy/igen nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén elsősorban GLP1-receptor-agonisták választandók, de adhatók bizonyított kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező SGLT2-gátlók is akkor, ha alkalmazásukat az eGFR-érték lehetővé teszi. A hazai, 2017-ben publikált diabetológiai szakmai irányelv az új ismeretek fényében is elég korszerű volt, de a 2020-ban megújított irányelv még jobban tükrözi azokat a fejleményeket, amelyek sorába az SGLT2-gátlókkal végzett legutóbbi klinikai tanulmányok is beletartoznak (37, 38).

A diabetológiai indíttatású nemzetközi szakmai irányelvek mellett 2019-ben napvilágot láttak elsősorban kardiológiai és nefrológiai szemléletű nemzetközi szakmai irányelvek is (39, 40). Ezek az irányelvek még markánsabban hangsúlyozzák, hogy a 2-es típusú diabétesz kezelésében alapvető jelentőségűnek kell lenniük a kardiovaszkuláris és renális előnnyel rendelkező anti-diabetikumoknak olyannyira, hogy adásuk adott esetben első szerként, metformin helyett is indokolt lehet. Ez a kérdés még nem tekinthető lezártnak, evidenciákon alapuló irányelvek mellett a napi gyakorlatban több más körülményt is figyelembe kell vennünk akkor, amikor döntünk – a beteggel közösen – a választandó készítményről.

Mi várható a közeljövőben?

Az SGLT2-gátlók szélesebb körű alkalmazását ma nehezíti, hogy az érvényes alkalmazási előírások szerint a terápia megkezdése megadott eGFR-értékhez ($>60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kötött. A terápia folytatását fel kell függeszteni, ha az eGFR értéke tartósan $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ alá esik. Az ismertett vizsgálatok egy részében (EMPA-REG OUTCOME, VERTIS CV, CREDENCE) ugyanakkor kizárási kritériumként csak az $eGFR <30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ értéke szerepelt. Várható ezért, hogy a közeljövőben

az alkalmazhatóság renális paraméterei enyhülni fognak, ami segíteni fogja a nefrológiai gondozást.

Az áttekintett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatokban az előnyös hatás legkonzisztensebben a szívelégtelenség kockázatának csökkenése terén volt megfigyelhető. Várható ezért, hogy az SGLT2-gátlók a jövőben a szívelégtelenség kezelésében szélesebb körű alkalmazási lehetőséget nyernek.

Az SGLT2-gátlók pontos hatásmechanizmusa még mindig nem teljesen tisztázott. A szakmai közvélemény sokat vár az e téren zajló, kisebb, mechanisztikus jellegű vizsgálatoktól.

Az SGLT2-gátlók helye az 1-es típusú diabétesz kezelésében még nem kiforrott. A kezdeti lelkesedés nemzetközi szinten kicsit megtorpant.

A szakma várja a még zajló újabb vizsgálatok (empagliflozin: EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, EMPA-Kidney, dapagliflozin: DELIVER, DAPA-CKD) eredményeit, amelyek az adott készítmények kardiológiai és nefrológiai alkalmazásával kapcsolatban fogják ismereteinket bővíteni.

Várható, hogy az SGLT2-gátlók és GLP1-receptor-agonisták kedvező kardiológiai és nefrológiai vonatkozásai miatt a diabetológusok gyakrabban veszik majd igénybe a társszakmák konzíliumát (pl. szívelégtelenség gyanúja, vagy nefrológiai gondozás szükségessége esetén). Természetesen ez fordítva is igaz, a diabetológusok készséggel állnak rendelkezésre, ha a társszakmánál jelentkező betegeknél diabetológiai gond merülne fel.

A diabetológiai jellegű szakmai irányelvek teljesen összhangban a kardiológiai és nefrológiai indíttatású irányelvekkel a 2-es típusú diabéteszben ajánlott első antihyperglykaemiás szer megválasztását illetően. Kíváncsian várjuk, hogy milyen újabb adatok válnak majd ismertté, amelyek segíthetik az egységes álláspont kialakítását ezen a téren.

Az ESC (Európai Kardiológusok Társasága) 2019-ben közzétett irányelvében a kockázati besorolás (rizikóstratifikáció) kritériumai alapján a 2-es típusú diabéteszben szenvedők döntő többségében indokolt az SGLT2-gátlóval vagy GLP1-receptor-agonistával történő kezelés. Ennek támogatási költségvonzata nem elhanyagolható, erre a körülményre már a nemzetközi irodalomban is felhívták a figyelmet (41, 42). A hazai szakmai közvélemény kíváncsian várja, hogy lesz-e a finanszírozás terén elmozdulás a jelenlegi helyzethez viszonyítva.

Összességében véve az várható, hogy az SGLT2-gátló készítményeket – megtartva diabetológiai hasznosságukat – más szakterületek (kardiológia, nefrológia) is egyre gyakrabban fogják használni (43–46).

Nyilatkozat

A közlemény megjelenését a Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG Magyarországi Fióktelepe támogatta.

Irodalom

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
2. Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research): Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> (letöltés: 2020. jún. 28.)
3. Jermendy Gy. Miért vált napjainkban központi kérdéssé az antidiabetikumok kardiovaszkuláris biztonságossága? *Metabolizmus* 2015; 13: 367–372.
4. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
5. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
9. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME trial investigators: Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1526–1534. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>
10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
11. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes, established cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 137: 119–129. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268>
12. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke* 2017; 48: 1218–1225. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015756>
13. Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME randomised trial. *Diabetologia* 2018; 61: 1712–1723. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4644-9>
14. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. CANVAS-R Trial Collaborative Group: Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 387–393. <https://doi.org/10.1111/dom.12829>
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
16. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 137: 323–334. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>
17. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 691–704. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)
18. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1102–1110. <https://doi.org/10.1111/dom.13217>
19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
20. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. VERTIS-CV Investigators: Design and baseline characteristics of the eValuation of ER-Tugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 2018; 206: 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.08.016>
21. The VERTIS CV trial. Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. ADA Virtual 88th Scientific Session, 2020. jún. 16. www.ada2020.org letöltve: 2020. jún. 16.
22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators: Canagliflozin and renal outcomes in Type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
23. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Committees and Investigators: The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1402–1411. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1548>
24. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
25. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020; 323: 1353–1368. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1906>
26. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020; 41: 2379–2392. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa183
27. Jermendy Gy. Kardiológiai vonatkozású diabetológiai újdonosságok. *Cardiologia Hungarica* 2018; 48: 151–161. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2018.48.2.151>
28. Jermendy Gy. SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok – az eredmények áttekintése 2018 végén. *Metabolizmus* 2019; 17: 8–17.
29. Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T, et al. SGLT-2-gátlók a 2-es típusú diabetes mellitus terápiájában – update 2019 végén. *Metabolizmus* 2019; 17: 279–286.
30. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 1190–1195. <https://doi.org/10.2337/db15-1356>
31. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1025–1029. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2275>
32. Packer M. Reconceptualization of the molecular mechanism by which sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce the risk of heart failure events. *Circulation* 2019; 140: 443–445.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040909>

33. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 129. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0938-6>
34. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 422–434. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>
35. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 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* 2018; 61: 2461–2498. *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–2701. (szimultán közlés) <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
36. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43: 487–493. *Diabetologia* 2020; 63: 221–228. (szimultán közlés) <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
37. Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség kezeléséről és gondozásáról a felnőttkorban (szerk: Jermendy Gy). *Diabetologia Hungarica* 2017; 25: 3–77.
38. Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség kezeléséről és gondozásáról a felnőttkorban (szerk: Jermendy Gy). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28: 119–207.
39. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323. Corrigendum: *Eur Heart J* ehz828. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
40. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 208–230. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant* 2019 Aug 9. pii: gzf137. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy407>
41. Castellana M, Procino F, Sardone R, et al. Generalizability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors cardiovascular outcome trials to the type 2 diabetes population: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 87. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01067-8>
42. Caparrotta TM, Blackburn LAK, McGurnaghan SJ, et al. on behalf of the Scottish Diabetes Research Network-Epidemiology Group: Prescribing paradigm shift? Applying the 2019 European Society of Cardiology-led guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease to assess eligibility for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors or glucagon-like peptide 1 receptor agonists as first-line monotherapy (or add-on to metformin monotherapy) in type 2 diabetes in Scotland. *Diabetes Care* 2020; 43: 2034–2041. <https://doi.org/10.2337/dc20-0120>
43. Chilton RJ, Gallegos KM, Silva-Cardoso J, et al. The evolving role of the cardiologist in the management of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2018; 18: 144.
44. Ni L, Yuan C, Chen G, et al. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 98. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01071-y>
45. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context* 2020; 28; 9: 2019-11-3. <https://doi.org/10.7573/dic.2019-11-3>
46. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. The revolution of the anti-diabetic drugs in cardiology. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22(Suppl E): E162–E166. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa084>