

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Ertugliflozin a 2-es típusú diabetes kezelésében – a VERTIS vizsgálat sorozat első eredményei

Jermendy György dr.

Összefoglalás

Az Európai Unió országaiban 2018 tavaszán regisztrálták és megadták a forgalomba hozatali engedélyt az ertugliflozin-tartalmú antidiabetikumoknak. Az ertugliflozin szelektív SGLT2-gátló, csökkenti az elsődleges vizeletbe filtrálódott glukóz renális reabszorpcióját, de csökkenti a glukózkiválasztás renális küszöbértékét is. Mindezek következtében az ertugliflozin növeli a glucosuria mértékét, ami végül a vércukor- és a HbA_{1c} -érték csökkenéséhez vezet. Hatása inzulintól független. Az alkalmazási előírás szerint adható 2-es típusú diabetesben monoterápiaként vagy kiegészítésként a diabetes kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek mellé. Az ertugliflozin regisztrációjához szükséges hatásossági és biztonságossági tanulmányokat a VERTIS vizsgálat sorozat keretén belül végezték. A VERTIS MONO vizsgálatban ertugliflozin vs. placebo mellett a glykaemiás kontroll, a testsúly és a systolés vérnyomás 26, majd 52 hét alatt előnyösen alakult. A VERTIS MET vizsgálatban a metformin mellett alkalmazott ertugliflozin vs. placebo javította a glykaemiás kontrollt, csökkentette a vérnyomást és a testsúlyt. A két vizsgálatban az SGLT2-gátlók mellékhatás-profiljával összhangban a genitális mycoticus infekciók növekedését regisztrálták, elsősorban nők körében. A hazai bevezetés előtt álló ertugliflozin (5 mg és 15 mg hatóanyag-tartalmú tabletta) és a négy, különböző dózisú metformin + ertugliflozin fix kombináció bővíti a hazai SGLT2-gátlók palettáját, elősegítve, hogy a 2-es típusú diabetesben szenvedők antidiabetikus kezelését egyre inkább személyre szabottan lehessen kivitelezni.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes, orális antidiabetikumok, SGLT2-gátlók, ertugliflozin

Ertugliflozin for treating patients with type 2 diabetes – first results of the VERTIS trials

Summary: The ertugliflozin and its fixed combinations were registered and approved in the EU at the beginning of 2018. Ertugliflozin is a selective SGLT2 inhibitor drug, decreases the glucose reabsorption in the primary tubular fluids but decreases the renal threshold of the glucose excretion as well. As a result, glycosuria increases and consequently, plasma glucose and HbA_{1c} values decrease by using ertugliflozin. Its effect is independent from the presence of insulin. According to the label, ertugliflozin can be used as initial monotherapy or in combination with other glucose lowering agents. The VERTIS trials were designed for the evaluation of efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes. In the VERTIS MONO trial ertugliflozin vs. placebo was used, and a beneficial effect of ertugliflozin on glycaemic control, body weight and systolic blood pressure was observed at 26 and 52 weeks of the trial. In VERTIS MET trial, ertugliflozin vs. placebo was added to ongoing metformin therapy, and a beneficial effect was observed in active vs. control arm on glycaemic control, blood pressure and body weight. Safety profile of ertugliflozin treatment was assessed in both trials, and an increase in the incidence of genital mycotic infection was detected especially among women, which is in line with the documented safety profile of other SGLT2-inhibitors. Hopefully, ertugliflozin (tablets 5 and 15 mg) and ertugliflozin + metformin fixed combinations will be available soon in Hungary. The broader armamentarium of oral antidiabetic drugs will provide better patient-centered treatment of type 2 diabetes.

■ **Key words:** type 2 diabetes, oral antidiabetic drugs, SGLT2-inhibitors, ertugliflozin

Az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (European Medicines Agency, EMA) pozitív véleménye alapján az Európai Unió országaiban regisztrálták és 2018 tavaszán megadták a forgalomba hozatali engedélyt az ertugliflozin-tartalmú készítményeknek. Az ertugliflozin az SGLT2-gátló orális antidiabetikumok új tagja, a regisztrációt megkapta az ertugliflozin + metformin fix kombináció és az ertugliflozin + sitagliptin fix kombináció is. A pozitív döntést a megfelelően kivitelezett III. fázisú vizsgálatok eredményei alapozták meg, a cardiovascularis biztonságosságot vizsgáló tanulmány még zajlik. A hazai bevezetés értelemszerűen némi időt igényel, de reméljük, hogy a jövő év elején az ertugliflozin és az ertugliflozin + metformin fix kombináció támogatott formában a 2-es típusú cukorbetegünk számára elérhetővé válik. A jelenlegi közlemény az ertugliflozinnal és az ertugliflozin + metformin fix kombinációval kapcsolatos fontosabb irodalmi adatokat tekinti át.

Hatásmechanizmus, farmakokinetika

Jól ismert, hogy az SGLT2 a glomeruláris filtrátumból a keringésbe való glukóz-reabszorpcióért felelős legfőbb transzporter.^{1,2,3,4,5} Az ertugliflozin hatékony és reverzibilis SGLT2-gátló. Az SGLT2 gátlásával az ertugliflozin csökkenti az elsődleges vizeletbe filtrálódott glukóz renális reabszorpcióját, de csökkenti a glukózkiválasztás renális küszöbértékét is. Mindezek következtében az ertugliflozin növeli a glucosuria mértékét, azaz a vizelettel történő glukózürítés mennyiségét. Az inzulinól független hatás végül a vércukor- és a HbA_{1c}-érték csökkenését, azaz a glykaemiás kontroll javulását eredményezi. Az ertugliflozin az SGLT2-gátlókra

jellemző módon növeli a natriurézist és mérsékelt volumendepléciót okozhat. Ez előnyös a vérnyomásváltozás terén, de idősebb betegek körében esetleg szédülést, megtántorodást okozhat. Hatását megtartott vesefunkció esetén dokumentálták, az eGFR-érték csökkenésével összefüggésben hatása gyengül, ezért egy megadott eGFR-érték alatt adása már kontraindikált.

Az ertugliflozin szelektív SGLT2-gátló. A maximális gátlókoncentrációk felének (IC₅₀) aránya (SGLT2/SGLT1) jellemzi a szelektivitást, ez ertugliflozin esetében kb. 2200, aminek következtében a készítményről joggal tartható, hogy alkalmazása során az SGLT2 szelektív gátlása valósul meg (1. táblázat).^{1,2,3,4,5}

Az ertugliflozin farmakokinetikai tulajdonságai egészséges vizsgálati egyéneknek és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek hasonlóak.^{6,7}

Ertugliflozin 5 mg és 15 mg egyszeri dóziszú orális alkalmazása után a plazma csúcskoncentrációja éhomi körülmények között 1 órával a bevétel után alakul ki. A 15 mg dózis alkalmazása után az ertugliflozin abszolút orális biohasznosulása megközelítőleg 100%.

Bár az 5 mg ertugliflozin közel maximálisra növeli a renális glukózkiválasztást, modellezési vizsgálatokból kiderült, hogy a napi 15 mg-os dózis még tovább tudja növelni a glukóz kiválasztását az 5 mg hatásához viszonyítva.

Az ertugliflozin nagy zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étellel történő bevétele az ertugliflozin felszívódását némileg megváltoztatja az éhomi állapotban találthoz viszonyítva, de ez klinikailag nem jelentős, ezért az ertugliflozin bevehető éhomba vagy étkezés kapcsán is.

Az ertugliflozin elsődleges clearance-mechanizmusa a metabolizmus. Az ertugliflozin fő metabolikus útvonala az O-glukuronidáció, a keletkezett

1. táblázat. Az SGLT2-gátló készítmények szelektivitása^{1,2,3,4,5}

Vegyület	SGLT2 IC ₅₀ (nmol/l)	SGLT1 IC ₅₀ (nmol/l)	SGLT2/SGLT1 szelektivitás
Empagliflozin	3,1	8300	2700
Ertugliflozin	0,9	1960	2200
Dapagliflozin	1,2	1400	1200
Kanagliflozin	4,2	663	160
Szotagliflozin	1,8	36	20

IC₅₀: a maximális gátlókoncentráció fele

metabolitok farmakológiailag inaktívak. Az ertugliflozin CYP-mediált (oxidatív) metabolizmusa minimális (12%).

Az alapvető III. fázisú vizsgálatok eredményei

Az ertugliflozin klinikai hatásosságát és biztonságosságát a VERTIS (Evaluation of ertugliflozin efficacy and safety) vizsgálatsorozatban tesztelték. A jelenlegi közlemény a VERTIS MONO és a VERTIS MET vizsgálat eredményeit tekinti át.^{8,9,10}

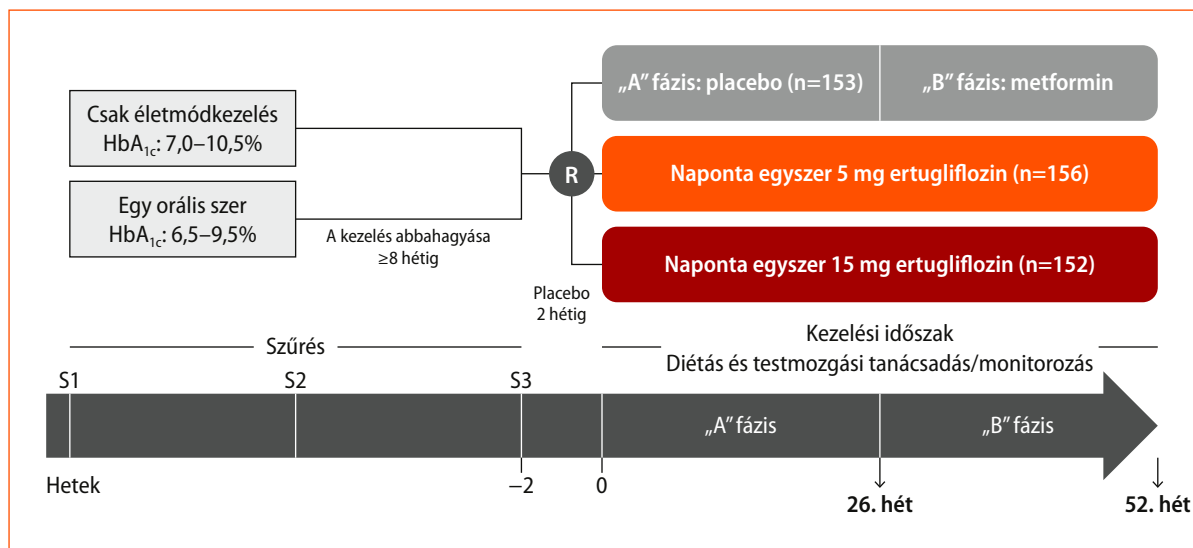
A VERTIS MONO vizsgálat

Az III. fázisú, kettős vak, multicentrikus, a véletlen besorolás elvét követő vizsgálat során az ertugliflozinnal folytatott monoterápia hatékonyságát és biztonságosságát tesztelték, a vizsgálat tartama összesen 52 hét volt. Az aktív ágon a betegek napi 5 mg, a másik karon napi 15 mg ertugliflozint kaptak. Az első 26 hétben (a vizsgálat „A” fázisa) az összehasonlító ágon placebo szerepelt, a 26. hetes eredményeket 2017-ben publikálták.⁸ A 26. hét után a placebo ágon a betegek metformint kaptak további 26 hétig, s az adatokat az 52. héten

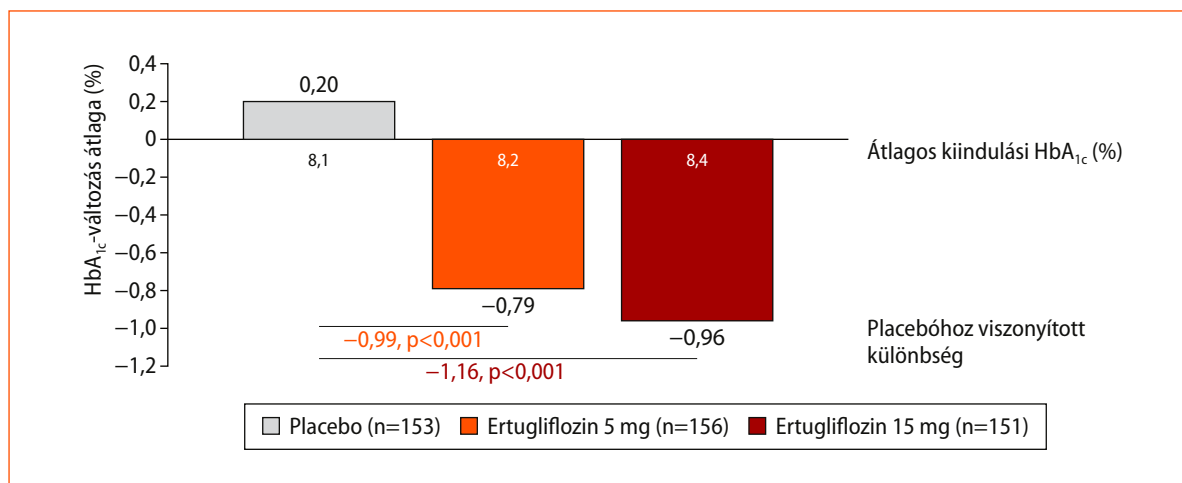
analizálták. Ezeket az eredményeket az ADA 2017. évi kongresszusán poszter formájában mutatták be.⁹ A vizsgálat felépítését az 1. ábra szemlélteti.

A vizsgálatba felnőtt (18 év feletti) 2-es típusú diabetesben szenvedő olyan betegek voltak bevonhatók, akik kezelése korábban csak életmód-terápiával folyt (beválasztási HbA_{1c}-érték 7,0–10,0%), vagy maximum egy orális szert kaptak (a készítményt a betegektől elvonták legalább 8 hétre, majd ha az ekkor készült HbA_{1c} 7,0–10,5% volt, akkor a beteget be lehetett választani). Kizárási kritérium volt az eGFR <55 ml/min/1,73 m² értéke, a 3 hónapon belüli cardiovascularis esemény vagy az előzmények között szereplő ketoacidózis. A betegek a véletlen besorolás elve alapján 1:1:1 arányban kerültek a három vizsgálati ágra (ertugliflozin 5 mg [n=156], ertugliflozin 15 mg [n=152], placebo [n=153]). A betegek a korábbi vérnyomás- és lipidcsökkentő gyógyszereiket változatlanul, stabil dózisban szedték tovább (szükség esetén a dozírozás változtatható volt).

A vizsgálat elsődleges végpontja a HbA_{1c}-érték 26. héten mért, a kiindulási helyzethez viszonyított változása volt. Másodlagos végpontként vizsgálták a 26. héten az éhomi vércukor, a testsúly, a 2 órás vércukor, a systolés és diastolés vérnyomás változását, meghatározták a HbA_{1c} <7,0% célértéket elérők arányát.



1. ábra. A VERTIS MONO vizsgálat felépítése (R: randomizáció)



2. ábra. A glykaemiás hatékonyság (HbA_{1c}-csökkenés 26. hét vs. kiindulási helyzet) a VERTIS MONO vizsgálatban⁸

Biztonságossági paraméterként analizálták – többek között – a tüneteket okozó hypoglykaemiák előfordulását, a genitális mycoticus infekciók megjelenését, az uroinfekciót és a hypovolaemiára utaló panaszokat.

A betegek életkora 56,4 év, a kiindulási HbA_{1c}-érték 8,21%, a BMI 33,0 kg/m², az éhomi vércukor 10,0 mmol/l, a diabetes-tartam 5 év volt (valamennyi átlagérték). A három vizsgálati csoport a kiindulási fontosabb klinikai és laboratóriumi adatokat tekintve egymástól érdemben nem különbözött.

A 26. héten a HbA_{1c}-érték kiindulási helyzethez viszonyított, placebóval korrigált változása -0,99% volt napi 5 mg ertugliflozin mellett, ez az érték -1,16% volt a napi 15 mg ertugliflozint kapók csoportjában (2. ábra).

A 26. héten a HbA_{1c} <7,0% célértéket elérők aránya szignifikánsan (p<0,001) nagyobb volt

az ertugliflozin 5 mg és 15 mg ágon (28,2% és 35,8%), mint a placebót kapók körében (13,1%).

A legfontosabb másodlagos végpontokat tekintve: az éhomi vércukor, a testsúly és a postprandialis vércukor statisztikailag értékelhetően előnyösebben alakult az ertugliflozin vs. placebót kapók csoportjában (2. táblázat).

A nem kívánatos esemény között genitális mycoticus infekciók gyakrabban fordultak elő nők körében az 5 mg (16,4%, p=0,043) és a 15 mg ertugliflozin (22,6%, p=0,005) vs. placebo (5,6%) mellett. Férfiak körében numerikusan gyakoribb volt az előfordulás ertugliflozin vs. placebo mellett, de statisztikai különbség nem adódott. Pollakisuria és polyuria alacsony arányban, de valamelyest gyakrabban fordult elő ertugliflozin vs. placebo mellett. Az uroinfekciót, a tüneteket okozó hypoglykaemiát, a hypovolaemiára visszavezethető

2. táblázat. A legfontosabb másodlagos végpontok alakulása a VERTIS MONO vizsgálat 26. hetében

	Ertugliflozin 5 mg vs. placebo (95%-os CI)	p érték	Ertugliflozin 15 mg vs. placebo (95%-os CI)	p érték
Éhomi vércukor (mmol/l)	-1,92 (-2,37, -1,46)	<0,001	-2,44 (-2,90, -1,98)	<0,001
Testsúly (kg)	-1,76 (-2,57, -0,95)	<0,001	-2,16 (-2,98, -1,34)	<0,001
Kétórás vércukor (mmol/l)	-3,83 (-4,62, -3,04)	<0,001	-3,74 (-4,54, -2,94)	<0,001
Systolés vérnyomás* (Hgmm)	-3,31 (-5,98, -0,65)	–	-1,71 (-4,40, 0,98)	0,213
Diastolés vérnyomás* (Hgmm)	-1,80 (-3,51, -0,09)	–	-0,37 (-2,09, 1,35)	–

* A hierarchikus statisztikai elemzés elve miatt a szignifikancia meghatározását nem végezték el akkor, ha valamely értéknél a változás nem érte el a p<0,05 statisztikai szintet

panaszokat tekintve a vizsgálati csoportok között nem mutatkozott értékelhető különbség.

Az 52. hétnél a vizsgálati ágak formális összehasonlítását már nem végezték el, a kiindulási HbA_{1c} -érték az ertugliflozin 5 mg ágon 0,9%-kal, az ertugliflozin 15 mg ágon 1,0%-kal csökkent. A betegek közel egynegyede (25,6% 5 mg és 28,5% 15 mg ertugliflozin mellett) érte el a $<7,0\%$ HbA_{1c} -célértéket. Nők körében a genitális infekciók előfordulási aránya magas volt (ertugliflozin 5 mg: 26,9%, 15 mg: 29,0%, placebo/metformin: 9,9%). Férfiak körében az ertugliflozin 15 mg ágon ez a szám 7,8% volt (placebo/metformin ágon: 1,2%). A szerzők konklúziója szerint ertugliflozin mellett a glykaemiás kontroll, a testsúly és a systolés vérnyomás 52 hét alatt előnyösen alakult, de a genitális mycoticus infekciók aránya nőtt.

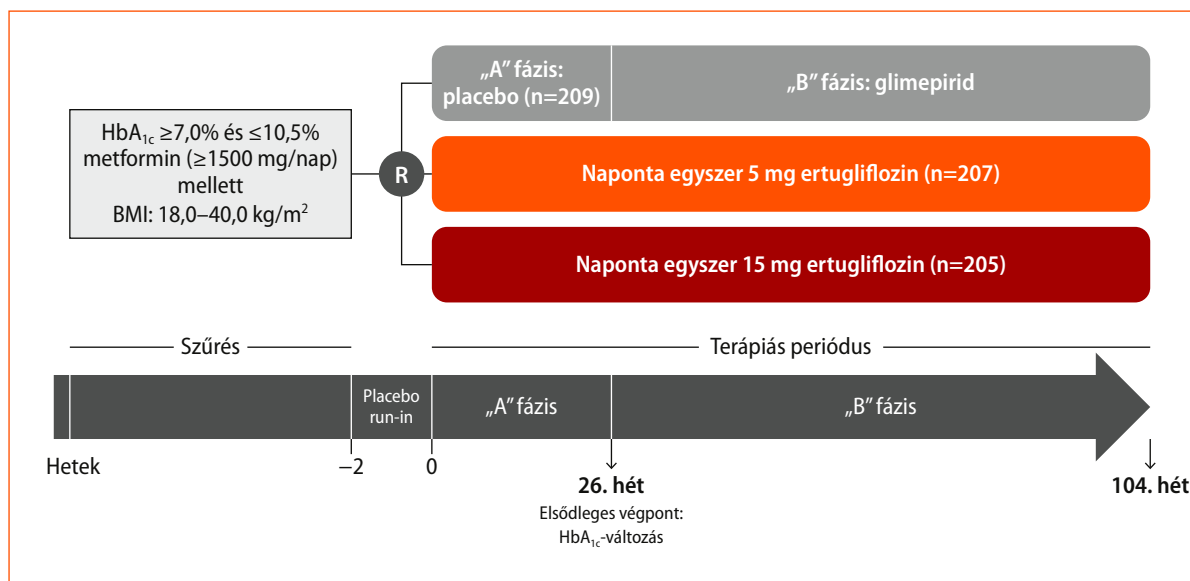
A VERTIS MET vizsgálat

A vizsgálatban a metformin mellett kettős kombinációban alkalmazott ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát tesztelték.¹⁰

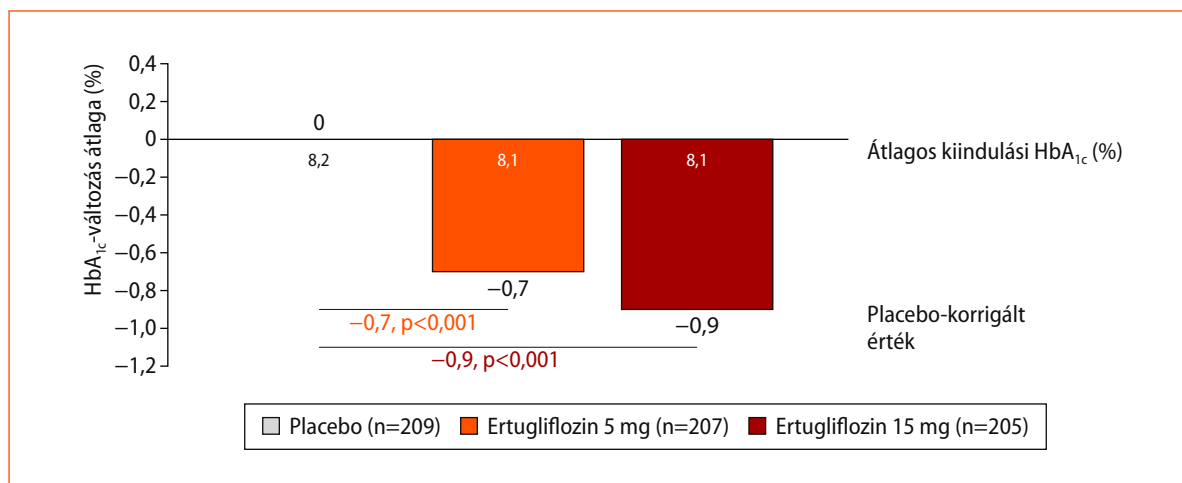
A vizsgálatba felnőtt (18 év feletti), 2-es típusú diabetesben szenvedő olyan betegek voltak bevonhatók, akik kezelése korábban metforminnal

(napi dózis ≥ 1500 mg) történt, de a glykaemiás kontroll elmaradt a megkívánttól (a bevételezett HbA_{1c} -érték 7,0–10,5% volt). A BMI 18,0–40,0 kg/m^2 lehetett. Kizárási kritérium volt az eGFR <55 ml/min/1,73 m^2 értéke, a dokumentált osteoporosis, a T-score $-2,5$ értéke, az előzmények között szereplő bariátriai sebészeti beavatkozás. A betegek a véletlen besorolás elve alapján 1:1:1 arányban kerültek a három vizsgálati ágra (5 mg ertugliflozin [n=207], 15 mg ertugliflozin [n=205], placebo [n=209]), a metformint a betegek változatlan dózisban tovább szedték. A placebo ágon az első 26 hétben (vizsgálat „A” fázisa) a betegek magasabb vércukorérték esetén mentőterápiaként nyílt módon glimepiridet kaphattak. A vizsgálatot a 26. hét után további 78 hétig kívánják folytatni („B” fázis), amikor a placebo ágon a betegek glimepiridet kapnak, a vizsgálatnak ez a kiterjesztése még jelenleg is tart. A vizsgálat felépítését a 3. ábra szemlélteti.

A vizsgálat elsődleges végpontja a HbA_{1c} -érték 26. héten mért, a kiindulási helyzethez viszonyított változása volt. Másodlagos végpontként analizálták a 26. héten az éhomi vércukor, a testsúly, a 2 órás vércukor, a systolés és diastolés vérnyomás változását, meghatározták a HbA_{1c} $<7,0\%$ célértéket elérők arányát.



3. ábra. A VERTIS MET vizsgálat felépítése (R: randomizáció)



4. ábra. A glykaemiás hatékonyság (HbA_{1c}-csökkenés 26. hét vs. kiindulási helyzet) a VERTIS MET vizsgálatban¹⁰

Biztonságossági paraméterként analizálták – többek között – a tüneteket okozó hypoglykaemiák előfordulását, a genitális mycoticus infekciók megjelenését, az uroinfekciót, a hypovolaemiára utaló panaszokat és a csontsűrűség értékét.

A betegek életkora 56,6 év, a kiindulási HbA_{1c}-érték 8,1%, a BMI 30,9 kg/m², az éhomi vércukor 9,3 mmol/l, a diabetes-tartam 8,0 év volt (valamennyi átlagérték). A három vizsgálati csoport a kiindulási fontosabb klinikai és laboratóriumi adatokat tekintve egymástól érdemben nem különbözött.

A 26. héten a HbA_{1c}-érték kiindulási helyzetéhez viszonyított, placebóval korrigált változása -0,7% volt napi 5 mg ertugliflozin mellett, ez az érték -0,9% volt a napi 15 mg ertugliflozint kapók csoportjában (4. ábra).

A 26. héten a HbA_{1c} <7,0% célértéket elérők aránya szignifikánsan (p<0,001) nagyobb volt

az ertugliflozin 5 mg és 15 mg ágon (35,3% és 40,0%), mint a placebót kapók körében (15,8%).

A legfontosabb másodlagos végpontokat tekintve: az éhomi vércukor, a testsúly, a systolés és diastolés vérnyomás statisztikailag értékelhetően előnyösebben alakult az ertugliflozint vs. placebót kapók csoportjában.

A nem kívánatos esemény között genitális mycoticus infekciók numerikusan gyakrabban fordultak elő nők körében az 5 mg és a 15 mg ertugliflozin vs. placebo mellett (statisztikai szignifikancia csak a 15 mg ertugliflozin mellett mutatkozott). Férfiak körében az előfordulási arány alacsonyabb volt. Az uroinfekciót, a tüneteket okozó hypoglykaemiát, a hypovolaemiára visszavezethető panaszokat tekintve a vizsgálati csoportok között nem mutatkozott értékelhető különbség (3. táblázat). Az ertugliflozin nem volt hatással a csontsűrűség alakulására.

3. táblázat. Mellékhatások alakulása a VERTIS MET vizsgálatban (n [%])

	Placebo (n=209)	Ertugliflozin 5 mg (n=207)	Ertugliflozin 15 mg (n=205)
Genitális mycoticus infekció (nők)	1 (0,9)	6 (5,5)	7 (6,3)*
Genitális mycoticus infekciók (férfiak)	0 (0,0)	3 (3,1)	3 (3,2)
Uroinfekció	2 (1,0)	6 (2,9)	7 (3,4)
Szimptómás hypoglykaemia	4 (1,9)	7 (3,4)	7 (3,4)
Hypovolaemia	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (1,0)

* p=0,032 vs. placebo

Összefoglalva

A VERTIS MONO vizsgálat eredményeiből az ertugliflozin glykaemiás hatékonyságára következtethetünk, hiszen ez esetben a készítményt a betegek monoterápiában kapták, s az összehasonlítás placebóval szemben történt. A 26 hét alatt megfigyelt 0,8–1,0% HbA_{1c}-csökkenés elég markáns. A klinikai gyakorlatban az ertugliflozint leggyakrabban a metformin-monoterápia elégtelensége után, metforminnal kombinálva fogjuk alkalmazni, ezért van jelentősége a VERTIS MET vizsgálatnak. Ez a tanulmány is igazolta az ertugliflozin hatékonyságát és biztonságosságát, az SGLT2-gátló készítményekre jellemző mellékhatás-profil mellett.¹¹

Ismereteinket bővíteni fogják a további vizsgálatok, amelyek az ertugliflozin szélesebb körű alkalmazási lehetőségeit tesztelik. Ezek között kiemelt helyet foglal el a sitagliptinnel történő együttadás kérdése,^{12,13,14} de érdeklődésre tarthat számot az a vizsgálat is, amelyben a szulfanilurea mellett alkalmazott ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát tesztelik.¹⁵ Már befejeződött a VERTIS RENAL, amely az ertugliflozin alkalmazhatóságát idült vesebetegség (CKD III. stádiuma) esetén vizsgálja.¹⁶ Mindenki érdeklődéssel várja a zajló cardiovascularis biztonságossági vizsgálat (VERTIS CV) befejezését, de az eredmények várhatóan csak 2020-ban válnak majd ismertté. A betegbeválasztás már lezárult, a betegcsoport alapvető klinikai jellegzetességeit 2018-ban kongresszuson ismertették.¹⁷ Az új eredmények nyilvánvalóan tovább fogják árnyalni az SGLT2-gátlók előnyös cardiovascularis tulajdonságairól rendelkezésünkre álló eddigi adatokat, az egyéni és csoportthatás vitatott kérdését.^{18,19,20}

A hazai diabetológusok örülnek annak, hogy a rövid időn belül népszerűvé váló SGLT2-gátlók csoportján belül a hazánkban elérhető két képviselő (dapagliflozin, empagliflozin) mellett egy újabb készítménnyel is tapasztalatokat szerezhethetünk a közeljövőben. A választásnál figyelemmel kell lenni a készítménnyel kapcsolatos előnyökre, a dokumentált hatásra, az ismert mellékhatás-profilra, de tekintettel kell lennünk a beteg egyéni tulajdonságaira, a komorbiditásokra (ezek között fokozott jelentősége van a vesefunkciónak, a hypertóniának) és a diabetes jellegzetességeire

(diabetes-tartam, testsúly) is, s gondos mérlegelést követően – a beteggel közösen megbeszélve a helyzetet – kell meghoznunk a terápiás döntést.²¹

Köszönetnyilvánítás

A közlemény megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. Mascitti V, Maurer TS, Robinson RP, Bian J, Boustany-Kari CM, Brandt T, et al.: Discovery of a clinical candidate from the structurally unique dioxabicyclo[3.2.1]octane class of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Med Chem* 2011; 54: 2952-2960. doi:10.1021/jm200049r
2. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR: Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. *Diabetes Care* 2015; 38: 2344-2353. doi:10.2337/dc15-0642
3. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al.: Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 83-90. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x
4. Kuriyama C, Xu JZ, Lee SP, Qi J, Kimata H, Kakimoto T, et al.: Analysis of the effect of canagliflozin on renal glucose reabsorption and progression of hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 351: 423-431. doi:10.1124/jpet.114.217992
5. Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, et al.: LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 158-169. doi:10.1038/clpt.2012.58
6. Steglatro® alkalmazási előírás
7. Segluromet® alkalmazási előírás
8. Terra SG, Focht K, Davies M, Frias J, Derosa G, Darekar A, et al.: Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(5): 721-728. doi:10.1111/dom.12888
9. Frias J, Goldman A, Aronson R, Darekar A, Laurant B, Huyck A, et al.: Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: the 52-week VERTIS MONO study. *Diabetes* 2017; 66(Suppl 1): A322.
10. Rosenstock J, Frias J, Páll D, Charbonnel B, Pascu R, Saur D, et al.: Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 520-529. doi:10.1111/dom.13103
11. Scheen AJ: SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 92. doi:10.1007/s11892-016-0789-4
12. Miller S, Krumins T, Zhou H, Huyck S, Johnson J, Golm G, et al.: Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: the VERTIS SITA randomized study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 253-268. doi:10.1007/s13300-017-0358-0
13. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, Amorin G, Johnson J, Hille D, et al.: Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 530-540. doi:10.1111/dom.13116
14. Pratley RE, Eldor R, Raji A, Golm G, Huyck SB, Qiu Y, et al.: Ertugliflozin plus sitagliptin vs. either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1111-1120. doi:10.1111/dom.13194
15. Hollander P, Liu J, Hill J, Johnson J, Jiang ZW, Golm G, et al.: Ertugliflozin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: the VERTIS SU randomized study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 193-207. doi:10.1007/s13300-017-0354-4
16. Grunberger G, Camp S, Johnson J, Huyck S, Terra SG, Mancuso JP, et al.: Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 49-66. doi:10.1007/s13300-017-0337-5
17. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, et al.: Design and baseline characteristics of the evaluation of ertugliflozin efficacy and safety cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV). Poster presented at: ACC 2018; March 10-12, 2018; Orlando, USA. Presentation 406-P.
18. Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T: Cardiovascularis kockázat és új, innovatív antidiabetikumok. Szemléletváltás a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Metabolizmus* 2018; 16: 17-21.
19. Jermendy Gy: Kardiológiai vonatkozású diabetológiai újonságok. *Cardiologia Hungarica* 2018; 48: 151-161.
20. Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann I, Kempler P: SGLT-2-gátlók (gliflozinok) a 2-es típusú diabetes kezelésében – új ismeretek, hazai gyakorlat 2017-ben. *Metabolizmus* 2017; 15: 326-331.
21. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kóriszéről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2017; 25: 3-77.

Közlésre érkezett: 2018. július 31.

Közlésre elfogadva: 2018. november 14.

A szerző levelezési címe:

Prof. Dr. Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet

1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

E-mail: gyjermendy@gmail.com