

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Az SGLT-2-gátló és a duális SGLT-2/SGLT-1-gátló készítmények potenciális helye az 1-es típusú diabetes terápiájában

Jermendy György dr.

Összefoglalás

Az 1-es típusú diabetesben szenvedők antihyperglykaemiás kezelését inzulin adása jelenti. A 2-es típusú diabetes kezelésére kifejlesztett új antidiabetikumokkal kapcsolatban számos esetben megvizsgálták az új készítmények hatásosságát és biztonságosságát 1-es típusú diabetesben is. Mind ez ideig (2018 végéig) egyetlen orális antidiabetikumot vagy injektábilis, nem-inzulinszerű készítményt sem regisztráltak 1-es típusú diabetes kezelésére. Az SGLT-2-gátló készítmények a 2-es típusú diabetes kezelésére szolgálnak monoterápiában vagy kombinációs kezelésben. Több klinikai vizsgálatot végeztek dapagliflozinnal és empagliflozinnal 1-es típusú diabetesben is (DEPICT, EASE), a készítményt az inzulininterápia kiegészítéseként adva. A sotagliflozin regisztráció előtt álló orális antidiabetikum, az SGLT-2 és SGLT-1 duális gátlását biztosítja. A sotagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok (inTandem) a készítmény alkalmazhatóságát 1-es típusú diabetesben tesztelték. Az eddigi vizsgálatok igazolták az SGLT-2-gátlók és az SGLT-2/SGLT-1 duális gátló hatékonyságát 1-es típusú diabetesben is. A regisztrált biztonságossági adatok között azonban a diabeteses ketoacidózis-esetek megszaporodása ritka, de potenciálisan súlyos mellékhatásként értékelendő. A közlemény azokat a klinikai tanulmányokat tekinti át, amelyeket dapagliflozinnal, empagliflozinnal és sotagliflozinnal végeztek 1-es típusú diabetesben, a készítményeket a zajló inzulininterápia mellett kiegészítő terápiaként alkalmazva.

■ **Kulcsszavak:** SGLT-2-gátlók, empagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin, 1-es típusú diabetes

SGLT-2 and dual SGLT-2/SGLT-1 inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes

Summary: Patients with type 1 diabetes should be treated with insulin. Nevertheless, the efficacy and safety of newly developed antidiabetic drugs for treating type 2 diabetes were investigated by several clinical trials in type 1 diabetes as well. Importantly, no oral or non-insulin injectable antidiabetic drugs were approved so far (by the end of 2018) in any country for treating type 1 diabetes. SGLT-2-inhibitors (dapagliflozin and empagliflozin in Hungary) can be used in monotherapy or in combination for treating patients with type 2 diabetes. In the last couple of years, randomized clinical trials were performed with dapagliflozin (DEPICT) or empagliflozin (EASE) in patients with type 1 diabetes. Sotagliflozin is a newly developed SGLT-2/SGLT-1 dual inhibitor drug. Clinical trials with sotagliflozin (inTandem) were completed in patients with type 1 diabetes, however, the approval procedure for registration of sotagliflozin as an adjunct treatment in patients with type 1 diabetes is still in progress. The efficacy of SGLT-2 and SGLT-2/SGLT-1 dual inhibitor drugs were documented in type 1 diabetes. Regarding safety, an increase in the diabetic ketoacidosis cases should be considered rare but potentially severe side-effect. In this article, clinical trials with dapagliflozin, empagliflozin and sotagliflozin as an adjunct therapy in patients with type 1 diabetes are reviewed.

■ **Key words:** SGLT-2-inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin, type 1 diabetes

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (Nº2) 101–110. 2019. június

DOI: 10.24121/dh.2019.9

Az 1-es típusú diabetesben szenvedők antihyperglykaemiás kezelését inzulin adása jelenti. Napjainkban a felnőtt betegek intenzív konzervatív inzulininterápiában részesülnek, a

fiatal 1-es típusú betegek körében egyre inkább terjed a pumpakezelés. A humán inzulin széles körű elterjedése után az elmúlt mintegy másfél évtizedben az inzulinanalógok elérhetővé válása javította

a betegek életminőségét és gyakran anyagcserehelyzetét is.

A 2-es típusú diabetes kezelésére kifejlesztett új antidiabetikumokkal kapcsolatban – amennyiben a hatásuk részben vagy egészben a béta-sejt-funkciótól függetlennek bizonyult – mindig felmerült az a gondolat, hogy az adott készítményt talán kiegészítő kezelésként alkalmazni lehet 1-es típusú diabetesben is. Az inzulininterápiával kapcsolatban jól ismert, hogy 1-es típusú diabetesben az anyagcserehelyzet elég gyakran elmarad a kívánatostól, a betegeket a hyperglykaemia késői következményei fenyegetik, de inzulinterápia mellett gondot jelent a hypoglykaemia-kockázat növekedése és a testsúly gyarapodása is. Érthető tehát az a törekvés, hogy a 2-es típusú diabetes kezelésére kifejlesztett antidiabetikumok potenciális alkalmazási lehetőségét a fejlesztés stádiumában az 1-es típusú diabetes terén is megvizsgálják akkor, ha az adott készítmény esetében az inzulininterápiát kiegészítő kedvező hatásra elméletileg számítani lehet.

Az előző gondolatok jegyében érdekes módon talán a legtöbbet a metformin szerepét tanulmányozták 1-es típusú diabetesben.¹ Ennek oka az is lehet, hogy több évtizede ismert és használt, nem drága és az esetek döntő többségében jól tolerálható készítményről van szó. Az sem vitás, hogy a hazai gyakorlatban – bár off label indikációnak minősül 1-es típusú diabetesben – az inzulinterápia mellett alkalmazott metformin nem számít ritkaságnak. Erre leginkább felnőttkorú, hosszú betegségstartammal és testsúlyfelesleggel rendelkező, nagyobb inzulinigényű betegek körében kerülhet sor.^{2,3} Az 1-es típusú diabetesben adott metformin szerepét a közelmúltban a kardiovaszkuláris köztes végpontok (carotis-falvastagság) alakulása terén vizsgálták. A 2017-ben publikált REMOVAL vizsgálat azonban igen szerény eredménnyel zárult, az elsődleges végpont nem teljesült, a kezdeti HbA_{1c}-csökkenés és testsúlyvesztés nem bizonyult tartósnak.⁴ Ez az adat nem igazán támogatja azt a gondolatot, hogy 1-es típusú diabetesben – off label – érdemes lenne próbálkozni metformin adásával.

Az akarbóznapjainkban a 2-es típusú diabetes kezelésében Európa-szerte jelentősen háttérbe szorult, de elvileg még mindig alkalmazható. Szerepét 1-es típusú diabetesben közel két évtizede tanulmányozták, nem is alaptalanul, hiszen

alkalmazásától a postprandialis vércukor csökkenése volt remélhető.^{5,6}

A tiazolidindionok közé tartozó rosiglitazon és pioglitazon szerepét is vizsgálták humán körülmények között 1-es típusú diabetesben, szerény eredménnyel.^{7,8,9}

Az új innovatív készítmények között a DPP-4-gátló szitagliptint több tanulmányban tesztelték 1-es típusú diabetesben, illetve LADA-ban, meggyőző eredmény nélkül.^{10,11} A liraglutiddal folyt az ADJUNCT ONE vizsgálat 1-es típusú diabetesben, s bár a HbA_{1c}-érték, a testsúly és az inzulin dózis előnyösebben alakult (vs. placebo), a tüneteket okozó hypoglykaemia és a ketózis növekedése, továbbá a szerény glykaemiás hatékonyság nyomán az indikációbővítés nem látszott realitásnak.¹²

A 2-es típusú diabetes kezelésére kifejlesztett és forgalmazott készítmények 1-es típusú diabetesben betöltött potenciális szerepéről részletesebb adatok a közelmúltban publikált áttekintő közleményekben lelhetők fel.^{13,14,15,16} Le kell azonban szögezni, hogy jelenleg, a napi gyakorlatban, a 2-es típusú diabetes kezelésére regisztrált készítményeket csak az alkalmazási előírás szerint, 2-es típusú diabetesben hasznosíthatjuk. Érdeklődésre tarthat azonban számot, hogy az SGLT-2-gátló készítményekkel (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) és az SGLT-2/SGLT-1 duális gátlását biztosító sotagliflozinnal milyen eredménnyel zártak azok a klinikai vizsgálatok, amelyeket 1-es típusú diabetesben szenvedők körében folytattak.

SGLT-2-gátlók az 1-es típusú diabetes terápiájában

Az SGLT-gátlók között hazánkban néhány évvel ezelőtt először a dapagliflozin vált elérhetővé, majd röviddel utána az empagliflozin is a betegek rendelkezésére állt. A canagliflozin Európában (és így Magyarországon) regisztrált készítmény, de hazai forgalmazásától a gyártó cég elállt. Az ertugliflozin hazai bevezetésére 2019-ben számíthatunk. Az SGLT-2-gátlók inzulinától független, speciális hatása alapján rögtön az érdeklődés előterébe került, és a mai napig napirenden van, hogy van-e helyük kiegészítő kezelésként az 1-es típusú diabetes terápiájában.^{17,18,19,20} Klinikai vizsgálatok zajlottak – experimentális megfigyeléseket követően

– 1-es típusú diabetesben SGLT-2-gátlókkal (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin). Ezt az indikációs területet vizsgálva 2018 végén III. fázisú stádiumban néhány készítmény van, a canagliflozin klinikai vizsgálatával 1-es típusú diabetesben a II. fázisú vizsgálat után leálltak. A hatástani csoport 1-es típusú diabetesben történő alkalmazhatóságával kapcsolatban már csak azért is nagy az érdeklődés, mert ha bebizonyosodik, hogy ezek a készítmények hatásosak és ugyanakkor biztonságosan alkalmazhatók, akkor elméletileg több előnyre is számítani lehet. Várható a glykaemiás kontrollban történő javulás, de feltételezhető, hogy az SGLT-2-gátlók kardiovaszkuláris és renális kimeneteli események alakulására kifejtett kedvező hatása (amit 2-es típusú diabetesben már bizonyítottak) ebben a betegcsoportban is érvényesülhet.

Dapagliflozin

A DEPICT-1 kettős vak, placebo-kontrollos, a véletlen besorolás elvét követő, III-as fázisú vizsgálatot (Dapagliflozin Evaluation in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes) 17 ország 143 vizsgálóhelyén végezték.²¹ A tanulmányba 18–75 év közötti, nem megfelelő glykaemiás kontrollú (HbA_{1c}: 7,7–11,0%), 1-es típusú diabetesben szenvedő és legalább 12 hónapja inzulinkezelésben részesülő betegeket vontak be. Nyolc

hétre terjedő optimalizációs előperiódus után történt 1:1:1 arányban a randomizáció három ágra: 1) inzulin + napi 5 mg dapagliflozin (n=277), 2) inzulin + napi 10 mg dapagliflozin (n=296), 3) inzulin + placebo (n=260).

A kiindulási HbA_{1c}-érték a randomizációkor 8,53% volt. A betegek életkora 42 év, a diabetes-tartam 20 év volt, a betegek 60%-a napi többszöri inzulinterápián volt, míg 40%-uk pumpakezelésben részesült. Az inzulinterápia a helyi irányelveknek megfelelően történt, kötelező titrációs előírás nem volt, a dózist a vércukor-önellenőrzéssel mért értékek alapján a vizsgáló módosította, ha szükségesnek látta. Az elsődleges végpont a HbA_{1c}-érték kiindulási helyezethez viszonyított változása volt (vs. placebo). A tanulmány tartama 24 hét volt. A HbA_{1c}-érték átlaga klinikailag jelentős mértékben csökkent a vizsgálat 24. hetére, statisztikailag értékelhetően csökkent a testsúly és a napi inzulindózis is. A hypoglykaemiás események gyakoriságát tekintve nem volt értékelhető különbség a három csoport között. A nemkívánatos mellékhatások terén a dapagliflozinnal kapcsolatban új körülmény nem merült fel, a mellékhatás-profil megfelelt a korábbi már ismertnek (1. és 2. táblázat).

A DEPICT-1 vizsgálat további 28 hétre történő kiterjesztésének eredményeit, az összesített 52 hetes vizsgálat adatait 2018 decemberében közzétették.²²

1. táblázat. A DEPICT (dapagliflozin vs. placebo) és az EASE (empagliflozin vs. placebo) vizsgálatok fontosabb adatai

	DEPICT-1	DEPICT-2	EASE-2	EASE-3
Alapterápia	optimalizált inzulin	optimalizált inzulin	optimalizált inzulin	optimalizált inzulin
Vizsgálati készítmény	placebo, dapagliflozin 5 mg, dapagliflozin 10 mg	placebo, dapagliflozin 5 mg, dapagliflozin 10 mg	placebo, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg	placebo, empagliflozin 2,5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg
Betegszám (n)	833	813	730	977
Vizsgálat tartama	52 hét*	52 hét*	52 hét**	26 hét
Elsődleges végpont	HbA _{1c} -változás (vs. placebo) a 24. héten	HbA _{1c} -változás (vs. placebo) a 24. héten	HbA _{1c} -változás (vs. placebo) a 26. héten	HbA _{1c} -változás (vs. placebo) a 26. héten
Életkor átlaga (év)	42	42,7	45	43
Diabetestartam átlaga (év)	20	19,3	22	21
Inzulinterápia	40% pumpa, 60% MDI	34% pumpa, 66% MDI	40% pumpa, 60% MDI	34% pumpa, 66% MDI
HbA _{1c} kiinduláskor	8,5%	8,4%	8,1%	8,2%
Beválasztási eGFR-kritérium	≥60 ml/min/1,73 m ²	≥60 ml/min/1,73 m ²	≥30 ml/min/1,73 m ²	≥30 ml/min/1,73 m ²

* az elsődleges végpontot a 24. hétnél értékelték

** az elsődleges végpontot a 26. hétnél értékelték

2. táblázat. A DEPICT (dapagliflozin vs. placebo) és az EASE (empagliflozin vs. placebo) vizsgálatok fontosabb eredményei (hatás, mellékhatás – a 24. hétnél [DEPICT], illetve a 26. hétnél [EASE] megfigyelt adatok)

A hatást feltüntető számszerű adatok átlagértékek, az aktív ágon és placebo ágon megfigyelt, a kiindulási helyzethez viszonyított változás különbsége.

	DEPICT-1	DEPICT-2	EASE-2	EASE-3
HbA_{1c} változása	DAPA 5 mg: -0,42%* DAPA 10 mg: -0,45%*	DAPA 5 mg: -0,37%* DAPA 10 mg: -0,42%*	EMPA 10 mg: -0,54%* EMPA 25 mg: -0,53%*	EMPA 2,5 mg: -0,28%* EMPA 10 mg: -0,45%* EMPA 25 mg: -0,52%*
Testsúly változása	DAPA 5 mg: -2,96%* DAPA 10 mg: -3,72%*	DAPA 5 mg: -3,21%* DAPA 10 mg: -3,74%*	EMPA 10 mg: -2,7 kg* EMPA 25 mg: -3,3 kg*	EMPA 2,5 mg: -1,8 kg* EMPA 10 mg: -3,0 kg* EMPA 25 mg: -3,4 kg*
Inzulin-összdózis változása	DAPA 5 mg: -8,8%* DAPA 10 mg: -13,2%*	DAPA 5 mg: -10,7%* DAPA 10 mg: -11,0%*	EMPA 10 mg: -13,3%* EMPA 25 mg: -12,7%*	EMPA 2,5 mg: -6,4%* EMPA 10 mg: -9,5%* EMPA 25 mg: -12,6%*
Genitális infekció (≥1)	PBO: 7 (3%) DAPA 5 mg: 34 (12%) DAPA 10 mg: 33 (11%)	PBO: 5 (1,8%) DAPA 5 mg: 27 (10%) DAPA 10 mg: 21 (7,8%)	EASE-2 és EASE-3 együtt értékelve: EMPA 25 mg: 14,3%; EMPA 10 mg: 12,8%; PBO: 4,3% EASE-3 külön: EMPA 2,5 mg: 5,4%; PBO: 2,5%	
Súlyos hypoglykaemia (≥1)	PBO: 19 (7%) DAPA 5 mg: 21 (8%) DAPA 10 mg: 16 (6%)	PBO: 21 (7,7%) DAPA 5 mg: 17 (6,3%) DAPA 10 mg: 23 (8,5%)	EASE-2 és EASE-3 együtt értékelve: EMPA 25 mg: 2,7%; EMPA 10 mg: 4,1%; PBO: 3,1% EASE-3 külön: EMPA 2,5 mg: 1,2%; PBO: 2,5%	
Ketoacidózis (≥1)	PBO: 3 (1%) DAPA 5 mg: 4 (2%) DAPA 10 mg: 5 (2%)	PBO: 0 (0%) DAPA 5 mg: 7 (2,6%) DAPA 10 mg: 6 (2,2%)	EASE-2 és EASE-3 együtt értékelve: EMPA 25 mg: 3,3%; EMPA 10 mg: 4,3%; PBO: 1,2% EASE-3 külön: EMPA 2,5 mg: 0,8%; PBO: 1,2%	

PBO: placebo; DAPA: dapagliflozin, EMPA: empagliflozin

* p<0,0001 vs. placebo mellett észlelt változás

Az eredetileg randomizált 833 betegből 708 (85%) teljesítette az 52 hetes követést. Inszulin + napi 5 mg dapagliflozin mellett (vs. placebo) a kiindulási helyzethez viszonyított HbA_{1c}-érték 0,33%-kal, a testsúly 2,95%-kal csökkent. Inszulin + napi 10 mg dapagliflozin mellett (vs. placebo) a HbA_{1c}-érték 0,36%-kal, a testsúly 4,54%-kal csökkent. A hypoglykaemia-események terén érdemi különbség nem volt a három csoport között. Megerősített ketoacidózis-esetek gyakrabban fordultak elő dapagliflozin 5 mg (4,0%), dapagliflozin 10 mg (3,4%) vs. placebo (1,9%) mellett. A szerzők úgy foglaltak állást, hogy a dapagliflozin 1-es típusú diabetesben – az inzulinterápiához hozzáadva – javítja a glykaemiás kontrollt és csökkenti a testsúlyt, ezek a változások előnyösek és ebben a diabestípusban figyelemre méltók. A dapagliflozin mellékhatásaira – a genitális mikotikus infekciók kialakulásának gyakoribb előfordulásán túl – tekintettel kell lenni, 1-es típusú diabetesben a ketoacidózis kialakulásának lehetőségét szem előtt kell tartani, a betegeket erről a körülményről fel kell világosítani, hogy az esetleges anyagsere-kisiklásnak ne legyen komolyabb következménye.

A DEPICT-2 kettős vak, multicentrikus, III-as fázisú vizsgálat terve, felépítése megegyezett a DEPICT-1 vizsgálatával, más országokat, több beteget vontak be Észak- és Dél-Amerikából, illetve Ázsiából. Az eredményeket a 2018. évi ADA-kongresszuson ismertették és szimultán a Diabetes Care hasábjain közzétették.²³ A vizsgálatban 18–75 év közötti, 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek szerepeltek (HbA_{1c}: 7,5–10,5%), akik a véletlen besorolás elve alapján 1:1:1 arányban három vizsgálati ágra kerülhettek: 1) inzulin + napi 5 mg dapagliflozin (n=271), 2) inzulin + napi 10 mg dapagliflozin (n=270), 3) inzulin + placebo (n=272).

A vizsgálat tartama 52 hét, a 24. hetes eredményeket publikálták eddig.²³ Inszulin + napi 5 mg dapagliflozin mellett (vs. placebo) a kiindulási helyzethez viszonyított HbA_{1c}-érték 0,37%-kal, a testsúly 3,21%-kal, a napi inzulin-összdózis 10,7%-kal csökkent (p<0,0001). Inszulin + napi 10 mg dapagliflozin mellett (vs. placebo) a HbA_{1c}-érték 0,42%-kal, a testsúly 3,74%-kal, a napi inzulin-összdózis pedig 11,0%-kal csökkent (p<0,0001). A hypoglykaemiákat tekintve a csoportok között érdemi különbség nem adódott, a ketoacidózis-esetek

gyakorisága azonban dapagliflozin mellett nőtt (dapagliflozin 5 mg: 2,6%, dapagliflozin 10 mg: 2,2%, placebo: 0,0%) (1. és 2. táblázat). A szerzők következtetése szerint 1-es típusú diabetesben a helyzethez igazodó inzulinterápia mellett alkalmazott dapagliflozin javítja a glykaemiás kontrollt, csökkenti a testsúlyt és az inzulin dózist úgy, hogy a hypoglykaemia-események száma érdemben nem nő, de a ketoacidózis-esetek gyakoribbá válnak.

A DEPICT vizsgálatok újabb ismeretekkel gyarapították a dapagliflozinnal kapcsolatos eddigi adatokat. Mindazonáltal a napi gyakorlatban 2018 végén csak 2-es típusú diabetes kezelésére használhatjuk a forgalmazott készítményt.

Canagliflozin

A canagliflozin szerepét 1-es típusú diabetesben II-es fázisú vizsgálatban tesztelték.²⁴ Az eredmények ismeretében a fejlesztésnek ezzel az irányával leálltak, a készítmény 2-es típusú diabetes kezelésére került forgalomba.

Empagliflozin

Az empagliflozin szerepét 1-es típusú diabetesben az EASE (Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy) program keretén belül vizsgálták. Az EASE-1 rövid (4 hétig tartó), kevés beteggel (n=75) zajló vizsgálat volt.^{25,26} Az EASE-2 és EASE-3 vizsgálatot nagyobb betegszámmal, 26, illetve 52 hétig folytatták, utóbbiak eredményét a 2018. évi ADA-kongresszuson ismertették, az adatokat szimultán publikálták a Diabetes Care hasábjain.²⁷

Az EASE program (n=1707) két kettős vak, placebo-kontrollált, III-as fázisú vizsgálatot ölelt fel.²⁷ Az EASE-2 vizsgálatban empagliflozin 10 mg (n=243), empagliflozin 25 mg (n=244) és placebo (n=243) szerepelt, a követés tartama 52 hét volt, az elsődleges végpont alakulását a 26. hétnél értékelték. Az EASE-3 vizsgálatban empagliflozin 2,5 mg (n=241), 10 mg (n=248), 25 mg (n=245) és placebo (n=241) szerepelt, a követés tartama 26 hét volt.

A közlemény egymás mellé illesztve taglalja az EASE-2 és EASE-3 eredményeit.²⁷ Fontos körülmény, hogy az EASE-3 vizsgálatban szereplő 2,5 mg-os empagliflozin dózis jelentősen alacsonyabb a 2-es típusú diabetesben használatos dózisoknál (10 mg és 25 mg). Mindhárom empagliflozin-dózis (2,5

mg; 10 mg; 25 mg) statisztikailag értékelhetően csökkentette a HbA_{1c}-értéket a 26. hétnél. A csökkenés dózisdependens volt, a maximális csökkenés 0,54% volt, de még 2,5 mg mellett is megfigyeltek 0,28%-os csökkenést. Előnyösen változott a testsúly, az inzulin dózis, a systolés vérnyomás. Az EASE-3-vizsgálatban a testsúly alakulása -1,8 kg, -3,0 kg, -3,4 kg (p<0,0001); az inzulin dózis változása -6,4%, -9,5%, -12,6% (p<0,0001); a systolés vérnyomás változása: -2,1 Hgmm (p<0,05), -3,9 Hgmm, -3,7 Hgmm (p<0,0001) volt. Empagliflozin mellett a genitális mikotikus infekciók gyakrabban fordultak elő. Ketoacidózis-esetek gyakrabban fordultak elő empagliflozin 10 mg (4,3%) és empagliflozin 25 mg (3,3%) mellett, de a napi 2,5 mg mellett észlelt gyakoriság (0,8%) összehasonlítható volt a placebo mellett megfigyelt gyakorisággal (1,2%). Súlyos hypoglykaemia ritkán fordult elő, a gyakoriságot tekintve a csoportok között értékelhető különbség nem mutatkozott (1. és 2. táblázat).

A szerzők következtetése szerint az empagliflozin 1-es típusú diabetesben az inzulinterápiához hozzáadva javította a glykaemiás kontrollt, csökkentette a testsúlyt, de a hypoglykaemia-gyakoriságot nem növelte. A ketoacidózis-esetek gyakorisága csak 10 mg és 25 mg empagliflozin mellett nőtt, napi 2,5 mg mellett nem (placebóhoz viszonyítva). Nem vitás, hogy a ketoacidózis fokozott kockázata komoly mellékhatásként értékelendő ebben a diabetes típusban. A vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a gyakoriság növekedése dózisdependens jellegű. Mindenesetre ebben a betegcsoportban fokozott figyelmet kell fordítani a ketoacidózis időben történő detektálására (társuló heveny betegségek, pumpa-elakadás felismerése, inzulin dózis nagyobb csökkentésének elkerülése), hogy adott esetben a megfelelő terápiát késlekedés nélkül meg lehessen kezdeni. Az adatok értékesen bővítették ismereteinket az empagliflozinról, de nem szabad szem elől téveszteni, hogy mai tudásunk szerint a forgalomba került készítményeket csak 2-es típusú diabetesben alkalmazhatjuk.

SGLT-2/SGLT-1 duális gátlása 1-es típusú diabetesben

Az SGLT-2-gátlás a renális tubuláris glukózeabszorpció gátlása nyomán létrejövő fokozott

glukózuria révén vezet el végül a vércukor csökkenéséhez, további más előnyös változások (testsúlyvesztés, vérnyomáscsökkenés, kardiovaszkuláris és renális kockázat csökkenése) mellett. A gyógyszerfejlesztés egyik iránya azt a célt követte, hogy minél szelektívebb SGLT-2-gátlót állítsanak elő, ezzel optimalizálva a megfelelő renális hatást. Kiderült azonban, hogy az SGLT-2-gátlás mellett jelen lévő és detektálható SGLT-1-gátlás (kevésbé szelektív SGLT-2-gátlók előállításával) további előnyöket rejtett magában. Az SGLT-1-gátlás ugyanis a proximális bélrendszerben csökkenti a glukózfelszívódást, minek következtében csökken és időben elhúzódik a postprandialis vércukoremelkedés. Nyilvánvaló, hogy ez a hatás diabetesben további előnyt jelenthet a glykaemiás kontroll elérése terén.

A duális SGLT-2/SGLT-1 gátlást biztosító készítmények között a klinikai bevezetéshez legközelebb a sotagliflozin áll. A sotagliflozin 2018 végén még nem regisztrált készítmény, de mind az Egyesült Államokban, mind Európában benyújtották a kérelmet a regisztrációra, 1-es típusú diabetesben történő alkalmazhatóság elnyerése céljából. Zajlanak azonban vizsgálatok 2-es típusú diabetesben is, ezek eredményei a közeljövőben várhatók.

A sotagliflozinnal folytatott III-as fázisú klinikai tanulmányok a hatásosság mellett a biztonságosságot is vizsgálták, ami során a potenciális mellékhatásokat tárták fel. Jellegetes mellékhatásként a genitális mikotikus infekciók megszorodására (az SGLT-2-gátlás következtében) és a hasmenés gyakoribbá válására (az SGLT-1-gátlással összefüggésben) számíthatunk. Cukorbeteg körében igen fontos bármely új készítmény esetében az, hogy alkalmazása során hogyan alakulnak a hypoglykaemia-események, illetve a ketoacidózis-esetek. Érthető tehát, hogy ezeket a potenciális mellékhatásokat is fokozott figyelemmel követték.

Sotagliflozin

A sotagliflozin (a fejlesztés során LX4211) 2018 végén még nem regisztrált orális antidiabetikum, adásakor SGLT-2- és SGLT-1-gátlás is megvalósul. A sotagliflozin fejlesztése során kezdetben történtek rövid tartamú klinikai vizsgálatok 2-es típusú diabetesben, de később a klinikai kutatás új irányt vett és alkalmazhatóságát 1-es típusú diabetesben kezdték vizsgálni, napjainkban a

figyelem elsősorban az utóbbi körülményre fókuszál. A kezdeti biztató eredmények után három nagy randomizált, kontrollált tanulmányban (inTandem vizsgálatok) értékelték a sotagliflozin hatékonyságát és biztonságosságát 1-es típusú diabetesben. Először az inTandem3 vizsgálat eredményeit ismerhettük meg 2017-ben, majd az inTandem1 és inTandem2 vizsgálat eredményeit egyidejűleg publikálták 2018-ban a Diabetes Care hasábjain. Valamennyi vizsgálat randomizált, placebo-kontrollos, kettős vak, III-as fázisú tanulmány volt.^{28,29,30}

Az inTandem3 tanulmányba 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeket (n=1402) vontak be 19 ország 133 vizsgáló helyén, az aktív ágon napi 400 mg sotagliflozin, a kontroll ágon placebo szerepelt.²⁸ A betegek kellő információt kaptak a ketoacidózis lehetőségéről és számukra nemcsak a vércukor-önellenőrzés, hanem vérmintából a ketonmérés lehetőségét is biztosították. A vizsgálati szer adásának megkezdésekor az étkezési inzulin 30%-os csökkentését javasolták, majd az inzulindózszt az önellenőrzési értékek alapján változtatni lehetett a későbbiekben az adott helyzetnek megfelelően. A betegek életkora (átlagértékek) 42 év, a diabetestartam 20 év, a kiindulási HbA_{1c}-érték 8,2% volt, 40%-uk pumpakezelésben részesült, a 60%-ukat napi többszöri inzulinadással kezelték. A követési idő 24 hét volt. Az elsődleges összetett végpont (HbA_{1c} <7,0%, súlyos hypoglykaemia vagy ketoacidózis előfordulása nélkül) a sotagliflozint kapók között nagyobb arányban volt észlelhető, mint a placebót kapók körében (28,6% vs. 15,2%, p<0,001). Sotagliflozin (vs. placebo) mellett értékelhetően csökkentek az alábbi értékek a kiindulási helyzethez viszonyítva: HbA_{1c} (különbség vs. placebo -0,46%; p<0,001), testsúly (különbség vs. placebo -2,98 kg; p<0,001), systolés vérnyomás (különbség vs. placebo -3,5 Hgmm; p<0,002), inzulindózis (különbség vs. placebo: összdózis -5,3 E/nap, bolus dózisa -2,8 E/nap, bázis dózisa: -2,6 E/nap; p<0,001). A hypoglykaemia-események terén összességében véve a két csoport nem különbözött egymástól, de dokumentált hypoglykaemia (vércukor <3,1 mmol/l) ritkábban fordult elő sotagliflozin (vs. placebo) mellett. Genitális mikotikus infekció és hasmenés gyakrabban fordult elő sotagliflozin (vs. placebo) mellett. Ketoacidózis-eset (egy vagy több ízben) gyakoribb

volt sotagliflozin (vs. placebo) mellett (3,0% vs. 0,6%) (3. és 4. táblázat).

Az inTandem1 vizsgálatot az Egyesült Államok és Kanada 75 centrumában folytatták, 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek körében.²⁹ Nyolc hétre terjedő előperiódus után, optimalizált

inzulinterápiát követően indították a kezelést a vizsgálati készítménnyel. A betegek életkora (átlagértékek) 46 év, a diabetesstartam 24 év, a BMI 30 kg/m², a kiindulási HbA_{1c}-érték 7,6% volt, 60%-uk pumpakezelésben részesült, a 40%-ukat napi többszöri inzulinadással kezelték. Három ágra

3. táblázat. Az inTandem (sotagliflozin vs. placebo) vizsgálatok fontosabb klinikai adatai

	inTandem1	inTandem2	inTandem3
Alapterápia	optimalizált inzulin	optimalizált inzulin	szokásos inzulin
Vizsgálati készítmény	placebo, sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg	placebo, sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg	placebo, sotagliflozin 400 mg
Betegszám (n)	793	782	1402
Vizsgálat tartama	52 hét*	52 hét*	24 hét
Elsődleges végpont	HbA _{1c} -változás (vs. placebo) a 24. héten	HbA _{1c} -változás (vs. placebo) a 24. héten	HbA _{1c} <7,0%, súlyos hypoglykaemia, és ketoacidózis nélkül
Életkor átlaga (év)	46	41	42
Diabetesstartam átlag (év)	24	18	20
Inzulinterápia	60% pumpa, 40% MDI	26% pumpa, 74% MDI	40% pumpa, 60% MDI
HbA _{1c} kiinduláskor	7,6%	7,7%	8,2%
Beválasztási eGFR-kritérium	≥45 ml/min/1,73 m ²	≥45 ml/min/1,73 m ²	≥45 ml/min/1,73 m ²

*az elsődleges végpontot a 24. hétnél értékelték

4. táblázat. Az inTandem (sotagliflozin vs. placebo) vizsgálatok fontosabb eredményei (hatás, mellékhatás – a 24. hétnél megfigyelt adatok)

A hatást feltüntető számszerű adatok átlagértékek, az aktív ágon és placebo ágon megfigyelt, a kiindulási helyzethez viszonyított változás különbsége.

	inTandem1	inTandem2	inTandem3
HbA _{1c} változása	SOTA 200 mg: -0,36%* SOTA 400 mg: -0,41%*	SOTA 200 mg: -0,37%* SOTA 400 mg: -0,35%*	SOTA 400 mg: -0,46%*
Testsúly változása	SOTA 200 mg: -2,4 kg* SOTA 400 mg: -3,5 kg*	SOTA 200 mg: -1,98 kg* SOTA 400 mg: -2,58 kg*	SOTA 400 mg: -2,98 kg*
Inzulin-összdózis változása	SOTA 200 mg: -6,16%* SOTA 400 mg: -9,70%*	SOTA 200 mg: -8,23%* SOTA 400 mg: -9,47%*	SOTA 400 mg: -9,71%*
Genitális infekció (≥1)	PBO: 9 (3,4%) SOTA 200 mg: 24 (9,1%) SOTA 400 mg: 34 (13,0%)	PBO: 6 (2,3%) SOTA 200 mg: 24 (9,2%) SOTA 400 mg: 29 (11,0%)	PBO: 15 (2,1%) SOTA 400 mg: 45 (6,4%)
Hasmenés	PBO: 18 (6,7%) SOTA 200 mg: 22 (8,4%) SOTA 400 mg: 27 (10,3%)	PBO: 9 (3,5%) SOTA 200 mg: 12 (4,6%) SOTA 400 mg: 19 (7,2%)	PBO: 16 (2,3%) SOTA 400 mg: 29 (4,1%)
Súlyos hypoglykaemia (≥1)	PBO: 26 (9,7%) SOTA 200 mg: 17 (6,5%) SOTA 400 mg: 17 (6,5%)	PBO: 13 (5,0%) SOTA 200 mg: 13 (5,0%) SOTA 400 mg: 6 (2,3%)	PBO: 17 (2,4%) SOTA 400 mg: 21 (3,0%)
Ketoacidózis (≥1)	PBO: 1 (0,4%) SOTA 200 mg: 9 (3,4%) SOTA 400 mg: 11 (4,2%)	PBO: 0 (0%) SOTA 200 mg: 6 (2,3%) SOTA 400 mg: 9 (3,4%)	PBO: 4 (0,6%) SOTA 400 mg: 21 (3,0%)

PBO: placebo, SOTA: sotagliflozin

* p<0,001 vs. placebo mellett észlelt változás

randomizálták a betegeket: 1) sotagliflozin napi 200 mg (n=263), 2) sotagliflozin napi 400 mg (n=262), 3) placebo (n=268).

Az elsődleges végpontot (HbA_{1c} -csökkenés mérteke a kiindulási helyzethez viszonyítva, a placeboval szembeni különbség értékében megadva) a 24. hétnél értékelték, de a vizsgálatot kiterjesztették további 28 hétre, azaz a követés teljes tartama 52 hét volt. Sotagliflozin 200 mg és sotagliflozin 400 mg (vs. placebo) mellett értékelhetően jobban csökkent a HbA_{1c} értéke a 24. héten, a kiindulási helyzethez viszonyítva (különbség vs. placebo $-0,36\%$ és $-0,41\%$; $p<0,001$), a különbség az 52. hétre valamelyest mérséklődött, de továbbra is szignifikáns maradt ($-0,25\%$ és $-0,31\%$; $p<0,001$). Az 52. héten 400 mg sotagliflozin (vs. placebo) mellett a testsúlycsökkenés $-4,32$ kg volt, a bolus-inzulin dózisa $-15,63\%$ -kal, a bázisinzulin dózisa $-11,87\%$ -kal csökkent ($p<0,001$). A betegek egy csoportjában szöveti glukózmonitorozást is végeztek, ami a glukózvariabilitás csökkenését igazolta sotagliflozin mellett. Külön értékelték azokat a betegeket, akiknél a 24. hétre a HbA_{1c} értéke 7% alá csökkent úgy, hogy nem fordult elő súlyos hypoglykaemia vagy ketoacidózis, a gyakoriság az alábbi volt: 200 mg sotagliflozin $33,4\%$, 400 mg sotagliflozin $43,5\%$, placebo $21,6\%$ ($p<0,001$). Sotagliflozin mellett gyakoribb volt a ketoacidózis és a hasmenés. Szakértők által megerősített ketoacidózis-eset sotagliflozin 200 mg mellett $3,4\%$ -ban, 400 mg mellett $4,2\%$ -ban fordult elő, szemben a placebo ágon megfigyelt $0,4\%$ -os előfordulási gyakorisággal. Súlyos hypoglykaemiát $6,5\%$ -ban regisztráltak mindkét sotagliflozin ágon, a placebo karon ez $9,7\%$ gyakorisággal volt megfigyelhető. Összességében véve a vizsgálat során sotagliflozin (vs. placebo) mellett csökkent a HbA_{1c} -érték, a testsúly, az inzulin dózis és a súlyos hypoglykaemia-események aránya, a ketoacidózis-eseteké viszont növekedett (3. és 4. táblázat). A szerzők következtetése szerint a sotagliflozin-terápia számos kedvező tulajdonsággal rendelkezik 1-es típusú diabetesben, a kockázat/előny arány elfogadható.

Az inTandem2 vizsgálat protokollja azonos volt az inTandem1 vizsgálatával, a tanulmányt Európa országaiban és Izraelben folytatták.³⁰ A fontosabb alapadatokat, az eredményeket (hatás/mellékhatás) a 3. és 4. táblázat részletezi, azok egybecsengtek az inTandem1 vizsgálatban megfigyeltekkel, a

szerzők következtetései is lényegében véve azonosak a korábbiakkal.

Összefoglalás

Láthatóan és érthetően nagy az érdeklődés, hogy az SGLT-2-gátló készítmények (dapagliflozin, empagliflozin), illetve a duális SGLT-2/SGLT-1-gátlást egyaránt megvalósító sotagliflozin alkalmazhatók-e 1-es típusú diabetesben a jelenleg szokásos inzulininterápia mellett. Az alapvető kérdés az, hogy az adott készítménynek igazolható-e kedvező hatása és az előny felülmúlja-e a kockázatot ebben a diabetes-típusban.

A részletezett vizsgálatok és a közlemények szerzőinek véleménye szerint az előnyös hatás nem kétséges 1-es típusú diabetesben sem, hiszen – placebohoz viszonyítva – az SGLT-gátlók szignifikánsan csökkentik a HbA_{1c} -értéket, javítják a glykaemiás kontroll egyéb paramétereit, csökkentik a testsúlyt, a vérnyomást és az inzulin dózis is csökkenthetőnek bizonyult. Ezeket a megfigyeléseket metaanalízis is megerősítette.³¹ A hypoglykaemia-kockázat több vizsgálatban nem nőtt. Mindezek olyan kedvező tulajdonságok, amelyeket érdemes lenne kiaknázni az 1-es típusú diabetesben szenvedők kezelése során. A kérdés az, hogy mi a kezelés kockázata és az hogyan viszonyul a várható előnyhöz. Kockázatként az SGLT-2-gátlók jól ismert mellékhatását, a genitális mikotikus infekciók gyakoriságának növekedését kell elsősorban számba venni. Ez a potenciális mellékhatás kellemetlen, de tulajdonképpen nem veszélyes, adott esetben kezelhető, s emiatt ritkán kényszerülünk az adott készítmény adásának felfüggesztésére. Sotagliflozin adásakor a hasmenés jelentkezése (amely a leírás szerint enyhe és átmeneti) szintén a kellemetlen, de nem veszélyes mellékhatások közé tartozik. Komoly kockázati tényezőként a ketoacidózis-esetek növekedése tartható számon, miután ezek a nemkívánatos események olykor súlyos klinikai formában is jelentkezhetnek. Nem véletlen, hogy az ismertetett tanulmányokban ebben a vonatkozásban a vizsgáló centrumokat és a bevont betegeket előre felvilágosították, és nemcsak vércukormérővel, hanem ketontest-meghatározásra alkalmas készülékkel is ellátták őket. Az áttekintett vizsgálatokban minden esetben nőtt

a ketoacidózis-esetek aránya a placebóval kezelt csoportjához viszonyítva.

Jelenleg (2019 elején) nem lehet megítélni, hogy ezen a téren mit hoz a közeljövő. Úgy látszik, hogy 1-es típusú diabetesben a dapagliflozin és a sotagliflozin (gyári neve: Zynquista®) áll közel a regisztrációhoz (a szükséges dokumentumokat 2018-ban benyújtották az FDA-nak és az Európai Gyógyszerügynökségnek). A szakmai közvélemény érdeklődéssel várja az illetékes hatóságok döntését.

A napi gyakorlatot tekintve semmiképpen nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy a hazánkban forgalmazott összes SGLT-2-gátló készítmény csak 2-es típusú diabetesben szenvedők kezelésére fogadták be a hatóságok, ezen a téren az érvényes alkalmazási előírások egyértelműen fogalmaznak, s azoktól a gyakorló orvosoknak nem szabad eltérni.

Irodalom

1. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, Hovind P, Jacobsen PK, Alibegovic AC, et al.: Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *PLoS One* 2008; 3(10): e3363. doi:10.1371/journal.pone.0003363
2. Nádas J, Putz Z, Fövényi J, Gaál Z, Gyimesi A, Hídvégi T, et al.: Cardiovascular risk factors characteristic for the metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 107-112. doi:10.1055/s-0028-1082068
3. Priya G, Kalra S: A review of insulin resistance in type 1 diabetes: is there a place for adjunctive metformin? *Diabetes Ther* 2018; 9: 349-361. doi:10.1007/s13300-017-0333-9
4. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, et al.; REMOVAL Study Group: Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 597-609. doi:10.1016/S2213-8587(17)30194-8
5. Sels JP, Verdonk HE, Wolffenbuttel BH: Effects of acarbose (Glucobay) in persons with type 1 diabetes: a multicentre study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 41: 139-145.
6. Rabasa-Lhoret R, Burelle Y, Ducros F, Bourque J, Lavoie C, Massicotte D, et al.: Use of an alpha-glucosidase inhibitor to maintain glucose homeostasis during postprandial exercise in intensively treated Type 1 diabetic subjects. *Diabet Med* 2001; 18: 739-744.
7. Strowig SM, Raskin P: The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1562-1567. doi:10.2337/diacare.28.7.1562
8. Stone ML, Walker JL, Chisholm D, Craig ME, Donaghue KC, Crock P, et al.: The addition of rosiglitazone to insulin in adolescents with type 1 diabetes and poor glycaemic control: a randomized-controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(4 Pt 1): 326-334. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00383.x
9. Bhat R, Bhansali A, Bhadada S, Sialy R: Effect of pioglitazone therapy in lean type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 349-354. doi:10.1016/j.diabres.2007.04.012
10. Hari Kumar KV, Shaikh A, Prusty P: Addition of exenatide or sitagliptin to insulin in new onset type 1 diabetes: a randomized, open label study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: e55-58. doi:10.1016/j.diabres.2013.01.020
11. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al.: Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E876-880. doi:10.1210/jc.2013-3633
12. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al.; ADJUNCT ONE Investigators: Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: The ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 1702-1710. doi:10.2337/dc16-0691
13. Munir KM, Davis SN: The treatment of type 1 diabetes mellitus with agents approved for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2331-2341. doi:10.1517/14656566.2015.1084502
14. DeGeeter M, Williamson B: Alternative agents in type 1 diabetes in addition to insulin therapy: metformin, alpha-glucosidase inhibitors, pioglitazone, GLP-1 agonists, DPP-IV inhibitors, and SGLT-2 inhibitors. *J Pharm Pract* 2016; 29: 144-159. doi:10.1177/0897190014549837
15. Warnes H, Helliwell R, Pearson SM, Ajjan RA: Metabolic control in type 1 diabetes: is adjunctive therapy the way forward? *Diabetes Ther* 2018; 9: 1831-1851. doi:10.1007/s13300-018-0496-z
16. Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S, Holst JJ: Non-insulin pharmacological therapies for treating type 1 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 947-960. doi:10.1080/14656566.2018.1483339

17. Dellepiane S, Ben Nasr M, Assi E, Uselli V, Letizia T, D'Addio F, et al.: Sodium glucose cotransporters inhibitors in type 1 diabetes. *Pharmacol Res* 2018; 133: 1-8. doi:10.1016/j.phrs.2018.04.018
18. Fattah H, Vallon V: The potential role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Drugs* 2018; 78: 717-726. doi:10.1007/s40265-018-0901-y
19. Tosur M, Redondo MJ, Lyons SK: Adjuvant pharmacotherapies to insulin for the treatment of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2018; 18(10): 79. doi:10.1007/s11892-018-1041-1
20. McCrimmon RJ, Henry RR: SGLT inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61: 2126-2133. doi:10.1007/s00125-018-4671-6
21. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, et al.; DEPICT-1 Investigators: Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 864-876. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12): e8. doi:10.1016/S2213-8587(17)30308-X
22. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, et al.; DEPICT-1 Investigators: Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: The DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care* 2018; 41: 2552-2559. doi:10.2337/dc18-1087
23. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, et al.; DEPICT-2 Investigators: Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 1938-1946. doi:10.2337/dc18-0623
24. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M: Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 2258-2265. doi:10.2337/dc15-1730
25. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, Cescutti J, Soleymanlou N, Johansen OE, et al.: Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 928-935. doi:10.1111/dom.12494
26. Famulla S, Pieber TR, Eilbracht J, Neubacher D, Soleymanlou N, Woerle HJ, et al.: Glucose exposure and variability with empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring data from a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 49-60. doi:10.1089/dia.2016.0261
27. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al.: Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE trials. *Diabetes Care* 2018; 41: 2560-2569. doi:10.2337/dc18-1749
28. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al.: Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2337-2348. doi:10.1056/NEJMoa1708337
29. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW, et al.: Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: The North American inTandem1 Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 1970-1980. doi:10.2337/dc18-0343
30. Danne T, Cariou B, Banks P, Brandle M, Brath H, Franek E, et al.: HbA_{1c} and hypoglycemia reductions at 24 and 52 weeks with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: The European inTandem2 Study. *Diabetes Care* 2018; 41: 1981-1990. doi:10.2337/dc18-0342
31. El Masri D, Ghosh S, Jaber LA: Safety and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 137: 83-92. doi:10.1016/j.diabres.2018.01.004

Közlésre érkezett: 2019. február 9.

Közlésre elfogadva: 2019. május 16.

A szerző levelezési címe:

Prof. Dr. Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet

1106 Budapest, Maglódi út 89-91.

E-mail: gyjermendy@gmail.com