

Súlyos euglikémiás ketoacidózis SGLT-2-gátló-kezelés mellett – esetismertetés

Sütő Zsófia,¹ Böröcz Attila,¹ Merész Márton,² Rodek Gyula,² Cséke Balázs,²
Budai Biana,² Deli Gabriella,³ Mühl Diana,⁴ Horváth Márk László,⁴ Kanizsai Péter László,²
Janszky József,³ Csontos Csaba,⁴ Wittmann István,¹ Kun Szilárd¹

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum

² Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Sürgősségi Orvostani Tanszék

³ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika

⁴ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Kulcsszavak

- euglikémiás diabéteszes ketoacidózis
- hibrid cukorbetegség
- LADA
- SGLT-2-gátló

Összefoglalás

52 éves nőbetegünk anamnézisében a diagnóziskor 2-es típusúként klasszifikált diabetes mellitus szerepel, melyet a korszerű hatóanyag-kombinációk között számontartott metformin- és empagliflozin-tartalmú, kombinációs készítménnyel kezeltek. Ezt követően a beteg évekre kimaradt a gondozásból. Súlyos légúti infekció kapcsán bekövetkezett anyagcsere-kisiklás következtében életveszélyes, intenzív osztályos kezelést is igénylő ketoacidózis alakult ki, mely a klasszikus diabéteszes ketoacidózissal szemben moderált hiperglikémiával járt. A szokatlan klinikum számos differenciáldiagnosztikai problémát vetett fel mind az anyagcsere-kisiklás okát, mind az infekció forrását illetően. Igen alacsony C-peptid-szint és GADA-pozitivitás igazolódott, ezzel fény derült arra, hogy a beteg diabéteszt helytelenül klasszifikálták, és a beteg valójában lassan progrediáló autoimmun mechanizmusú diabéteszben szenved, melyben az SGLT-2-gátló-szerek kont-raindikáltak az ún. euglikémiás ketoacidózis veszélye miatt. Átmeneti, intenzív osztályos állapotstabilizálást követően a helyes diagnózis ismeretében humán ICT-kezelést folytattunk.

Key words

- euglykaemic diabetic ketoacidosis
- hybrid diabetes mellitus
- LADA
- SGLT-2-inhibitor

SGLT-2-inhibitor associated severe, euglykaemic ketoacidosis – a case report

We present the case of a 52-year-old female patient diagnosed with type 2 diabetes mellitus in the past medical history. The patient was treated with a combination of metformin and dapagliflozin, considered to be one of the most up-to-date therapies of type 2 diabetes mellitus. As she omitted regular check-ups for years, the drug was prescribed without proper medical supervision. She presented with respiratory infection and severe, life-threatening ketoacidosis characterised by moderately elevated serum glucose level, contrary to typical diabetic ketoacidosis. Several differential diagnostic challenges evolved due to the unusual characteristics of the course of the disease. Laboratory tests revealed low C-peptide level and GADA-antibody positivity, leading to the conclusion, that the patient's diabetes was misclassified at the time of the first diagnosis. The patient was actually suffering from slowly evolving immune-mediated diabetes which contraindicates the usage of SGLT-2-inhibitors due to the high risk of euglykaemic ketoacidosis. Following a temporary intensive care treatment, we introduced ICT with human insulin in view of the correct diagnosis.

Az SGLT-2-gátlók csoportját a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésének egyik legkorszerűbb választási lehetőségeként tartjuk számon. Az első három szer alkalmazását 2012-ben hagyta jóvá az FDA, így jelenleg körülbelül egy évtizedes tapasztalattal rendelkezünk e gyógyszercsoport hatékonyságáról, biztonságosságáról és egyes kockázatairól. Hangsúlyozandó, hogy jelenlegi tudásunk szerint alapvetően a gyógyszercsoport biztonságos, azonban az indikációjukat képző helyes diagnózis kulcsfontosságú, amire egyre gyakoribb alkalmazásával, indikációs körének bővülésével nemcsak a diabetológia, hanem valamennyi diszciplína számára is fontos felhívni a figyelmet. A jelen munkánk során egy helytelen alkalmazásból eredő, súlyos következményekkel járó eseményt mutatunk be.

ESETBEMUTATÁS

Ötvenkét éves nőbetegünk anamnézisében 2019-ben, akkor még 2-es típusúként klasszifikált, orális antidiabetikummal kezelt diabetes mellitus szerepel. Diabétesének kezelése metformin és empagliflozin kombinációjával történt. A cukorbeteg-gondozásból évekre kimaradt.

A jelen panaszai enyhe felső légúti tünetekkel kezdődtek, majd sürgősségi betegellátó osztályunkon jelentkezett súlyos, diffúz hasi fájdalommal, ahol röviddel felvételét követően kontaktusképtelen állapotba került.

Laboratóriumi vizsgálataiban súlyos infekció jelei mutatkoztak (FVS: 30 G/l – normál tartomány: 4,0–10,0 G/l; CRP: 189 mg/l – normál tartomány: <5 mg/l; PCT: 1,32 ng/ml – normál tartomány: <0,5 ng/ml) moderált hiper-glikémiával (17 mmol/l) és exszikkózissra utaló szérumszintekkel (100 µmol/l – normál tartomány: 44–80 µmol/l). Vizeletében szemikvantitatív módszerrel glükózuria és jelentős ketonuria látszott.

Artériás vérgázvizsgálata súlyos metabolikus acidózist igazolt (pH: 6,8, HCO₃⁻ és BE: mérhetetlenül alacsony), normál laktátszint mellett, így a laktatacidózis – mely metformin szedése mellett valós lehetőség – elvethető volt.

Ezek a vizsgálatok három differenciáldiagnosztikai problémát vetettek fel:

- Hol az infekcióforrás?
- Mi a metabolikus acidózis oka?
- A tudatzavar háttérében a zajló infekción és a metabolikus acidózison kívül állhat-e egyéb ok?

A beteg részletes infekcióforrás-kutatása még az SBO-n megtörtént: mellkasröntgen, vizeletvizsgálat,

COVID-antigén gyorseszteszt és hasi ultrahangvizsgálat sem talált súlyos infekció forrásának megfeleltethető eltérést.

Figyelembe véve tudatzavarát, központi idegrendszeri fertőzés sem volt elvethető, azonban liquor-analízis alapján bakteriális infekció kizárható volt, ahogy HSV-encefalitisz is – így a vizsgálat elkészültét követően az ex juvantibus aciklovir-kezelést leállították, a továbbiakban bakteriális fertőzőforrást feltételezve, szintén empirikusan, ceftriaxont indítottak.

A metabolikus acidózis és az ezzel együtt fennálló tudatzavart toxikus etiológia is magyarázhatta volna, azonban a részletes toxikológiai vizsgálata is negatív lett.

A tudatzavart okozó egyéb metabolikus okként felmerülő hiperkalcémia, hiperammonémia kizárásra került.

Összességében véve a látott kép diabéteszes ketoacidózisnak megfeleltethető volt, eltekintve a beteg moderált hiperglikémiájától – klasszikus 2-es típusú cukorbetegség esetében ezt jelentősen magasabb szérumglükózszint mellett várnánk. Ennek megfelelően a klinikai képből hiányzott a DKA típusos eseteire jellemző, ozmotikus diuréziséből következő poliuria is.

Osztályunkra hemodinamikailag stabil állapotban vettük fel az SBO-ról, továbbra is fennálló integratív tudatzavarral. Differenciáldiagnosztikai szempontból kulcsfontosságú volt, hogy a betegnek a ketonuriája alapján feltételezett ketoacidózisa valóban ketoacidózis-e: bedside ketométer alkalmazásával ujjbegyvérből a normál tartományt több mint tízszeresen meghaladó ketonszintet találtunk (6,6 mmol/l, normál tartomány: <0,6 mmol/l) – igazolva korábbi feltételezésünket. Infundálását a diabéteszes ketoacidózis kezelési elveinek megfelelően folytattuk, krisztalloid, bikarbonát, iv. inzulin és glükóz pótlásával, azzal a különbséggel, hogy az eleve moderált hiperglikémia miatt korán megkezdtuk a glükóz vénás pótlását, ugyanis a ketontestek képződése csak megfelelő glükóz- és inzulinszint mellett szűnik meg. Kezelése során az ionszinteket mindvégig szorosan kontrolláltuk. Agitációja miatt szedációjára kényszerültünk klonazepammal, illetve haloperidollal. Az igen masszív (az osztályunkon eltöltött körülbelül 8 óra alatti 6000 ml-es) volumenpótlás ellenére a beteg acidózisa mélyült, tudata nem javult, így intenzív osztályos áthelyezése vált indokolttá.

Intenzív osztályos ellátása során, szedációját és intubációját követően, konzervatív terápia mellett nem javuló metabolikus acidózis miatt egy alkalommal hemodialízis-kezelésre szorult. Önmagában a beteg vesefunkciója a dialízist nem indokolta, a kezdetben minimálisan emelkedett szérumkreatinin infundálás mellett teljesen normalizálódott, diurézise mindvégig megtartott volt.

Romló gyulladásos paraméterei hátterében kétoldali pneumoniára derült fény – a kezdeti negatív röntgen valószínűleg még a látható infiltrátum kialakulása előtt készült. Bronchoszkópia során nyert mikrobiológiai mintavétel influenza A fertőzést igazolt, így antibiotikum-kezelését influenzaellenes antivirális szerrel (oszeltamivir) egészítették ki. A felvételekor észlelt, bakteriális fertőzésre utaló emelkedett prokalcitonin-szint a víruspneumónia bakteriális felülfertőződéséből adódhatott. Infundálását tovább folytatták. Az alkalmazott terápia mellett gyulladásos paraméterei csökkenésnek indultak, dialíziskezelés és a szedáció leállíthatóvá vált, extubálták. Vitálisan stabil állapotban vettük vissza az intenzív osztályról.

Az időközben megérkezett laboratóriumi vizsgálat adott teljes magyarázatot a látott klinikai képre. C-peptid-szintje közel nulla volt (0,2 ng/ml, normál tartomány: 1,1–4,4 ng/ml), az immunológiai panelben a glutamát-dekarboxiláz elleni antitestje (GADA) pozitívnak bizonyult (714,9 IU/ml, normál tartomány: <10 IU/ml). Ez felülírta a beteg 2019-ben született 2-es típusú diabétesz diagnózisát.

Az akkor 47 éves, még 25 kg/m²-es BMI-vel rendelkező beteg 2-es típusú diabéteszes benyomását keltette. Egy évvel később romló szénhidrátanyagcsere-paraméterekkel látták kontrollvizsgálaton (HbA_{1c} 7,1%-ról 10,1%-ra nőtt, C-peptid-mérés ekkor nem történt), így terápiáját SGLT-2-gátlóval egészítették ki.

A beteg 2020-tól a gondozásból kimaradt, a szakorvosi javaslatához kötött SGLT-2-gátló szerét teljes áron kapta évekig. A helyes diagnózis ezek ismeretében a WHO 2019-es klasszifikációja szerint a kevert csoportba tartozó, lassan progrediáló autoimmun mechanizmusú diabétesz, korábbi nevezéktan szerint LADA (latent autoimmune diabetes in adults). A C-peptid-szint ismeretében az is világos volt, hogy a beteg endogén inzulintermelése csökkent annyira, hogy már biztosan intenzív konzervatív terápiát igényelt volna.¹

PATOFIZIOLÓGIA

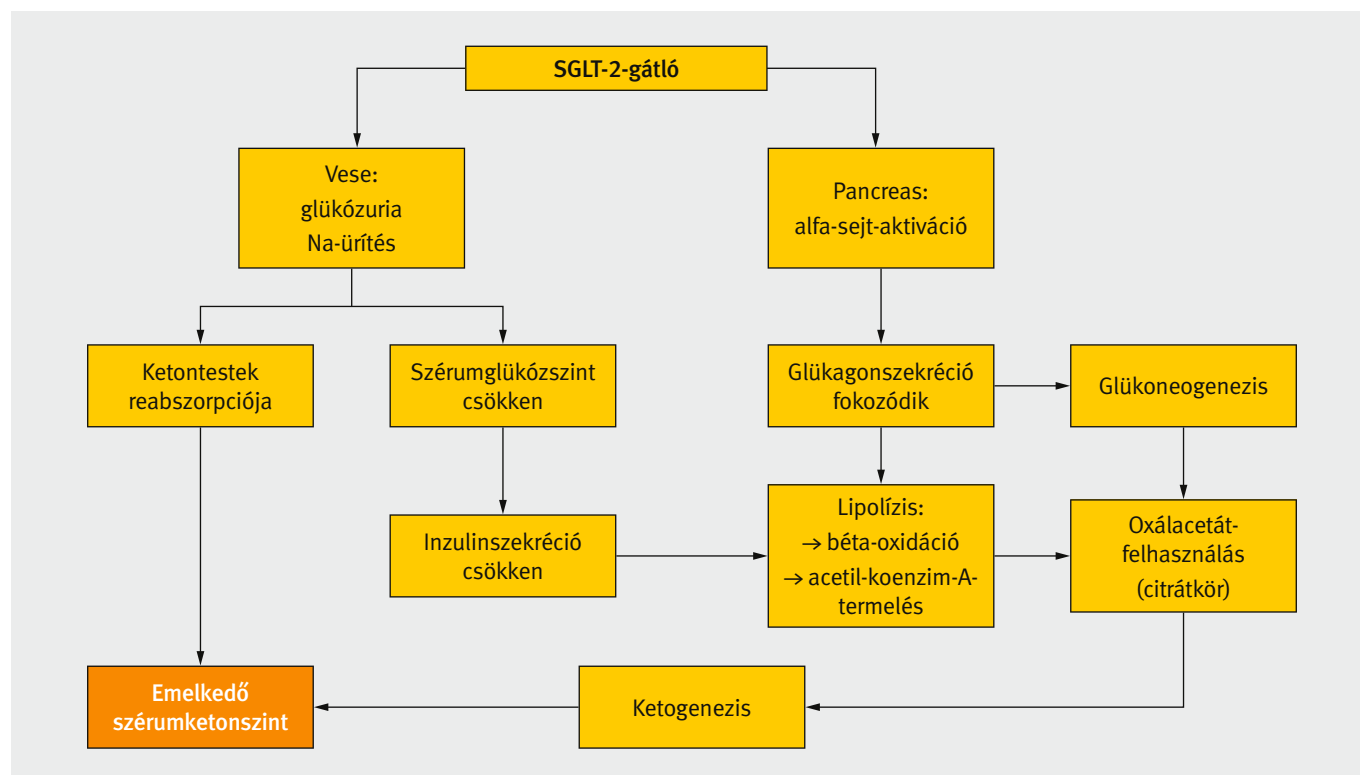
Diabéteszes ketoacidózisról az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) definíciója szerint akkor beszélhetünk, ha az artériás vérgázvizsgálat során emelkedett glükózszint ($>13,9$ mmol/l), 7,3 alatti pH, emelkedett anion gap (>12 mEq/l), jelentősen csökkent standard bikarbonát-szint (<15 mEq/l) igazolódik, melyet akár vérből, akár vizeletből igazolt ketózis kísér.²

A ketontestek vérből történő mérésére, központi laboratóriumi módszerekkel, rutinszerűen nincs lehetőségünk, azonban – mint ahogy klinikánkon is él a gyakorlat – ágy melletti készülékkel, ujjbegyből vett vérből az emelkedett ketonszint igazolható.

Az euglikémiás ketoacidózis kritériumai annyiban módosulnak – elnevezésének megfelelően –, hogy a fent részletezett paraméterek euglikémiás vagy közel-euglikémiás állapot mellett alakulnak ki, ez számszerűen 13,9 mmol/l érték alatti tartományt jelent. A jelenség első leírása

1973-ban született Munro és munkatársai által,³ a vizsgált 211 beteg közül valamennyi 1-es típusú diabéteszben szenvedett, jelentős részükben a kiváltó tényező hányás volt és a következményes elégtelen szénhidrátbevitel – bár a pontos patomechanizmust azonosítani nem tudták.

Az SGLT-2-gátlók okozta euglikémiás ketoacidózis patomechanizmusa összetett, több ponton érvényesülő farmakodinámiás hatás eredménye. Az ebbe a csoportba tartozó szerek a vese proximális kanyarulat csatornáiban fejtik ki főhatásukat, a 2-es típusú nátrium-glükózkotranszporter gátlásával. A glükózuriás hatásuk mellett a lumen nátriumkoncentrációját is emelik, így a 2-es típusú nátrium-keton szimporter (SMCT-2) csatorna működését facilitálják,⁴ aminek következtében nő a ketontestek reabszorpciója. Felmerült, hogy az SGLT-2-gátlók közvetlen hatással bírnak a hasnyálmirigy alfa-sejtjeire és direkt glükagon-szekrécit váltanak ki,⁵ azonban ezt megcáfoló tanulmányok is születtek, melyek szerint a glükagon-szint emelkedése indirekt hatás eredménye.⁶



1. ábra. Az SGLT-2-gátlók okozta euglikémiás ketoacidózis komplex patomechanizmusa

Összességében véve az SGLT-2-gátlók okozta glükózia felel a közel-normoglikémiáért, a hiányzó inzulinhatás és fokozódó glükagonhatás a ketoacidózisért, utóbbihoz az SGLT-2-gátlók járulékos ketontest-reabszorpciót fokozó hatása hozzáadódik.

Inzulin hiányában, emelkedett glükagon-szint mellett a fokozódó lipolízis során felszabaduló szabad zsírsavak béta-oxidációja által keletkező acetyl-coenzym-A az inzulinhatás által promotált citrátkörbe nem tud belépni, melynek a szubsztációjait a glükagon által stimulált glükoneogenezis is fogyasztja. Ezt a folyamatot az 1. ábrán foglaltuk össze.

Betegünk esetében az inzulin teljes hiánya, az akut fázis reakció következtében fennálló csökkent táplálékbevitel és a hibás indikációval kapott SGLT-2-gátló-hatás együttes eredményét látjuk. Utolsó diabetológiai megjelenésénél romló szénhidrátanyagcsere-paraméterek ellenére újraklasszifikálás nem történt, a rendszeres gondozás elmaradása miatt ezt a későbbiekben sem pótolták.

AZ SGLT-2-GÁTLÓK TÖRTÉNETE ÉS KETOACIDÓZIST OKOZÓ HATÁSA

Az SGLT-2-gátló-szerek története 1835-ig nyúlik vissza: Petersen ekkor izolálta a florizint almafa kéregéből, amit ekkor malária kezelésére használtak. 1886-ban Mering fedezte fel a szer glükózuriás hatását,⁷ azonban gyenge biohasznosulása miatt széles körben alkalmazni nem tudták.⁸

A 90-es években, Japánban gyártották az első szintetikus florizin-derivátumot, a T-1095 névre keresztelt szert, azonban ez még nem volt szelektív az SGLT-2-csatornára, a nátrium-glükóz szimporterek egyéb, extrarenálisan is expresszáldó izoformáit is gátolta.⁹

Az FDA 2012-ben engedélyezte az első, 2-es típusú diabétesz kezelésére alkalmazható szelektív SGLT-2-gátló-szert a kanagliflozint, ezt követően még ugyanebben az évben a dapagliflozint, majd 2014-ben az empagliflozint is engedélyt kapott.

Bevezetésüket követően derült fény pleiotróp hatásukra: szérumglükóz- és HbA_{1c}-csökkentő hatásukon kívül vérnyomás- és testsúlycsökkentő effektusuk is van.

Alig egy évvel később, 2015-ben az első empagliflozinnal történt randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat igazolta a szer mortalitásra és kardiovaszkuláris

kimenetelre gyakorolt kedvező hatását 2-es típusú diabéteszes betegekben (EMPA-REG OUTCOME).¹⁰ Ezt követően további két vizsgálat született empagliflozinnal, melyek a nem diabéteszes, szívelégtelen betegekben is igazolták ezeket a kedvező hatásokat.^{11,12}

Az SGLT-2-gátló-szerek indikációs köre tovább bővült azáltal, hogy diabéteszes és nem diabéteszes betegek populációjában is igazolták a krónikus vesebetegség progresszióját csökkentő hatásukat.^{13,14}

Mindamellett, hogy a gyógyszercsoporthoz számos előny köthető, alkalmazásukkal járó kockázatok is felmerültek, ezek közül nem mindegyiket sikerült bizonyítani klinikai vizsgálatokkal.

A kezdetben felmerülő gyakoribb húgyúti fertőzéseket egy metaanalízis megcáfolta,¹⁴ azonban a gyakrabban előforduló genitális infekciókat az EMPA-REG OUTCOME és más vizsgálatok is leírták.¹⁵ Ezek közül a legsúlyosabb, a perineális lágyszöveteket is érintő Fournier-gangréna gyakorisága is nőtt SGLT-2-gátló-kezelés mellett.¹⁶

Az alsó végtagi amputáció kockázatával kapcsolatban egyértelmű állásfoglalást tenni az eddigi tanulmányok alapján nem lehet,¹⁵ azonban az Amerikai Diabétesz Társaság (ADA) ajánlása szerint SGLT-2-gátlót szedők körében évente értékelendő az alsó végtagi fekély, illetve az amputáció kockázata.¹⁷

Az SGLT-2-gátlók mellett jelentkező ketoacidózist több tanulmány is közölte,^{18,19,20,21} ezáltal az EMA Farmakovigilancia Bizottsága 2016-ban ennek csökkentésére vonatkozó ajánlást tett közzé:²²

1. Az SGLT-2-gátlóval kezelt betegeket a diabéteszes ketoacidózis tüneteiről tájékoztatni kell (hirtelen súlycsökkenés, hányás, acetonos lehelet, fémes szájíz, szapora és mély légzés, zavartság, szokatlan álmoság).
2. A diabéteszes ketoacidózis atípusos formában is jelentkezhet normális vagy csak mérsékelten emelkedett glükózszint mellett, az SGLT-2-gátlót szedők körében, így ennek fokozott kockázatával számolni kell az egészségügyi személyzetnek.
3. Ha a DKA-nak csak a gyanúja áll fenn, a szer haladéktalanul leállítandó.
4. A ketoacidózis fokozott kockázata miatt különös figyelmet igényel: csökkent inzulintermelés, fokozott inzulinigény, csökkent táplálékbevitel, kiszáradás, műtét és alkoholfüggőség.

KÖVETKEZTETÉSEK

Esettanulmányunkkal az SGLT-2-gátlók hatásmechanizmusára, előnyös és kedvezőtlen hatásainak részletezésével az indikáció pontos felállításának, illetve a fokozott kockázatú betegek kiszűrésének jelentőségére világítottunk rá. A bemutatott komplex farmakodinámiás és

patofiziológiai mechanizmus nem az SGLT-2-gátlók biztonságossága ellen szól, azonban példaként szolgál arra, hogy a gyógyszer helyes indikációval történő használata, illetve bizonyos kórállapotokban történő átmeneti leállítás kulcsfontosságú. Indikációs körének bővülése miatt ezek nemcsak a diabetológus, hanem valamennyi diszciplína számára szem előtt tartandók.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

DKA: diabéteszes ketoacidózis; **FDA:** Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság [Egyesült Államok] (Food and Drug Administration); **GADA:** glutamát-dekarboxiláz elleni antitest (glutamic acid decarboxylase antibodies); **ICT:** intenzív konzervatív inzulinterápia (intensive conventional [insulin] treatment); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kontranszporter-2 (sodium/glucose cotransporter 2); **WHO:** Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

IRODALOMJEGYZÉK

- Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al.: Management of latent autoimmune diabetes in adults: A consensus statement from an international expert panel. *Diabetes* 2020; 69: 2037-2047. doi:10.2337/dbi20-0017
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al.: Hyperglycemic crises in adult patients. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1335-1343. doi:10.2337/dc09-9032
- Munro JF, Campbell IW, Mccuish AC, et al.: Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *BMJ* 1973; 2(5866): 578-580. doi:10.1136/bmj.2.5866.578
- Cohen JJ, Berglund F, Lotspeich WD: Renal tubular reabsorption of acetoacetate, inorganic sulfate and inorganic phosphate in the dog as affected by glucose and phlorizin. *Am J Physiol* 1956; 184(1): 91-96. doi:10.1152/ajplegacy.1955.184.1.91
- Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al.: Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015; 21(5): 512-517. doi:10.1038/nm.3828
- Kuhre RE, Ghiassi SM, Adriaenssens AE, et al.: No direct effect of SGLT2 activity on glucagon secretion. *Diabetologia* 2019; 62: 1011-1023. doi:10.1007/s00125-019-4849-6
- Von Mering J: Über künstlichen Diabetes. *Cent für die Med Wissenschaften* 1886; (22): 31-35.
- White JR: Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors. *Clin Diabetes* 2010; 28(1): 5-10. doi:10.2337/diaclin.28.1.5
- Oku A, Ueta K, Arakawa K, et al.: T-1095, an inhibitor of renal Na-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1795-800. doi:10.2337/diabetes.48.9.1794
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
- McMurray JV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al.: Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease. *Circulation* 2021; 143: 438-448. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675
- Toyama T, Neuen BL, Hons M, et al.: Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1237-1250. doi:10.1111/dom.13648
- Mascolo A, Napoli D, Balzano N, et al.: Safety profile of sodium glucose inhibitors: A brief summary. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1010693. doi:10.3389/fcvm.2022.1010693
- Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, et al.: Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med* 2019; 170(11): 764-769. doi:10.7326/M19-0085
- Nelson DS, Sosa JM, Chilton RJ. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. *J Osteopath Med* 2021; 121(2): 229-239. doi:10.1515/jom-2020-0153
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al.: 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. doi:10.1016/s2213-8587(17)30308-x
- Phillip M, Heller S, Lind M, et al.: Long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: pooled 52-week outcomes from the DEPICT-1 and -2 studies. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 549-560. doi:10.1111/dom.14248
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al.: 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
- Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al.: 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
- Az EMA farmakovigilanciái bizottságának ajánlása az SGLT2-inhibitorokkal kapcsolatban. PHARMINDEX Online [Internet]. 2016. 02. 16. (megtekintve: 2025. 01. 28.) <https://www.pharmindex-online.hu/az-ema-farmakovigilanciái-bizottságának-ajánlása-az-sgl2-inhibitorokkal-kapcsolatban>