

Nové skupiny antidiabetík: inhibitory DPP4 a inhibitory SGLT2 pri liečbe obézneho diabetika 2. typu

Vladimír Uličiansky

Via medica, s.r.o.

Abstrakt

Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4) (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, linagliptín, alogliptín) a inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) (dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín) patria medzi nové možnosti pre liečbu diabetes mellitus 2. typu. Antihyperglykemický účinok inhibitorov DPP4 sa uplatňuje inhibíciou DPP4 a zvýšením hladín GLP1. Inhibitory DPP4 sú hmotnostne neutrálne. Inhibitory SGLT2 majú glykozurický efekt, ktorý vedie k poklesu HbA_{1c}, telesnej hmotnosti a systolického krvného tlaku. Rôzne mechanizmy účinku týchto liekov poskytujú rôzne profily účinnosti a bezpečnosti a prídavné pozitívne účinky za hranicou glykemickej kompenzácie.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – inhibitory DPP4 – inhibitory SGLT2– telesná hmotnosť

New classes of antidiabetic drugs: DPP4 inhibitors and SGLT2 inhibitors in the treatment of a patient with type 2 diabetes and obesity

Abstract

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) and sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) are new therapies for type 2 diabetes mellitus. They can be used alone or in combination with other glucose-lowering agents. DPP4 inhibitors exert antihyperglycemic effects by inhibiting DPP4 and thereby enhancing levels of GLP-1. DPP-4 inhibitors are weight neutral. SGLT2 inhibitors have a glucosuric effect that results in decreased HbA_{1c}, weight and systolic BP. The differing modes of actions of these therapies produce varied efficacy and tolerability profiles and additional treatment benefits beyond glyceemic control.

Key words: type 2 diabetes – DPP4 inhibitors – SGLT2 inhibitors – body weight

Úvod

Individualizovaný (personalizovaný) prístup zameraný na pacienta zahŕňa zhodnotenie celkového klinického stavu chorého, určenie stupňa rozvoja ochorenia, stanovenie individualizovaných terapeutických cieľov a adekvátny výber terapie so znalosťou vlastností lieku pri rešpektovaní osobnosti pacienta [1].

Hlavným cieľom liečby diabetes mellitus 2. typu (DM2T) zostáva glykemická kompenzácia v kontexte zníženia kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Telesná hmotnosť (TH) a jej dynamika patria medzi významné faktory liečby diabetes mellitus. Pokles hmotnosti je vhodný u pacientov s nadhmotnosťou a u obéznych pacientov s prediabetom alebo s DM2T vzhľadom na známy efekt poklesu telesnej hmotnosti na zníženie glykémie, zlepšenie lipidového profilu, zníženie krvného tlaku a zníženie mechanického zaťaženia dolných končatín [2,3].

Antidiabetická liečba má rôzny vplyv na TH. K poklesu hmotnosti vedie podávanie agonistov GLP1-receptorov, inhibitorov sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) a do určitej miery aj liečba metformínom a inzulínom detemir. Hmotnostne neutrálne sú inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4), inhibitory alfa-glukozidázy a gliklazid MR. Nízky nárast hmotnosti majú dlhodobo pôsobiace inzulínové analógy. K nárastu hmotnosti vedú tiazolidindióny, glinidy, niektoré preparáty sulfonylurey a prandiálne humánne inzulíny a inzulínové analógy [1–3]. V ďalšom texte bude bližšie rozobraná problematika inhibitorov DPP4 a inhibitorov SGLT2 zo všeobecného pohľadu, ale aj z pohľadu ich vplyvu na TH.

Inhibitory DPP4 (gliptíny)

Inhibitory DPP4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, linagliptín, alogliptín) spôsobujú inhibíciu enzýmu di-

peptidyl-peptidáza 4, ktorá vedie ku zvýšeniu hladín GLP1 a iných inkretinových hormónov vo fyziologickom rozmedzí. Tento účinok stimuluje glukózo-dependnú syntézu a sekréciu inzulínu a potláča sekréciu glukagónu. V dôsledku týchto faktorov dochádza k zníženiu výkyvov glykémie po perorálnom príjme glukózy alebo jedla a k zníženiu glykémie nalačno.

Inhibitory DPP4 môžu mierne znižovať krvný tlak, znižujú postprandiálnu lipémiu, mierne znižujú hladiny cholesterolu, znižujú markery subklinického zápalu (CRP, IL6, IL18), znižujú oxidatívny stres (zníženie hladiny nitrotyrozínu), ovplyvňujú endoteliálnu dysfunkciu (zlepšenie vazodilatácie) a znižujú agregáciu trombocytov.

Inhibitory DPP4 sa líšia v chemickej štruktúre, selektivitve in vitro, v spôsobe metabolizmu, v spôsobe eliminácie (renálna a hepatálna), v preklinickej toxicite, v terapeutickej dávke, vo frekvencii podávania a v použití u subpopulácií pacientov (pacienti s porušenou renálnou, či hepatálnou funkciou). Podobnosti inhibitorov DPP4 sú v účinnosti na zníženie HbA_{1c} (priemerný pokles HbA_{1c} o 0,5–1,0 % DCCT, 5,5–10,9 mmol/mol IFCC), v znášateľnosti a bezpečnosti. Inhibitory DPP4 majú nízke riziko hypoglykémie. Môžu sa od začiatku podávať v cieľovej dávke, bez postupnosti titrácie. Sú dobre tolerované a majú nízky výskyt nežiaducich účinkov (zriedkavo angioedém, urtikária a ďalšie imunologicky sprostredkované kožné prejavy). Diskutuje sa o ich pankreatickej bezpečnosti. Inhibitory DPP-4 sú hmotnostne neutrálne (alebo dochádza pri nich k miernemu zníženiu hmotnosti) [4–6].

Obličkové funkcie

Všetky inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4) môžu byť použité pri miernych stupňoch obličkového ochorenia bez úpravy dávky. Pre odhadovanú glomerulovú filtráciu (eGF) < 50–60 ml/min/1,73 m², je potrebné zníženie dávky všetkých inhibitorov DPP4, s výnimkou linagliptínu [7].

Kardiovaskulárne štúdie

Podľa usmernenia poradného výboru FDA (The US Food and Drug Administration – Agentúra pre kontrolu potravín a liečiv Spojených štátov) pre endokrinologické a metabolické lieky počas vývoja antidiabetík je nutné venovať zvýšenú pozornosť vplyvu týchto liekov na kardiovaskulárne riziko (KV). Odporúča sa preukázať, že liečba nebude mať za následok neprijateľné zvýšenie KV-rizika.

Na základe metaanalýzy údajov o liečbe vildagliptínom v porovnaní so všetkými komparátormi metódou podľa FDA je možné konštatovať, že liečba vildagliptínom nie je asociovaná so zvýšením rizika KV-príhod.

V štúdií EXAMINE s alogliptínom autori sledovali výskyt KV-príhod a účinnosť alogliptínu v porovnaní so štandardnou liečbou u pacientov s DM2T po akútnej koronárnej príhode. V skupine pacientov liečených

alogliptínom nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných nežiaducich KV-príhod v porovnaní s placebom (RR 0,96 CI: horná hranica 1,16; p < 0,001 pre noninferioritu). V posthoc analýze vykazoval alogliptín štatisticky nevýznamný trend smerom k zvýšenému počtu hospitalizácií kvôli zlyhávaniu srdca [8].

Cieľom štúdie SAVOR TIMI-3 so saxagliptínom bolo hodnotenie vplyvu saxagliptínu na KV-príhody u diabetikov 2. typu. Liečba saxagliptínom v porovnaní s placebom nezvyšovala, a ani neznižovala výskyt ischemických príhod. V štúdií bol pozorovaný zvýšený výskyt hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie pri liečbe saxagliptínom v porovnaní s placebom [9].

V štúdií TECOS bol, v bežnej diabetologickej starostlivosti, sledovaný účinok pridania sitagliptínu na KV-príhody a na klinickú bezpečnosť. V štúdií bola dosiahnutá non-inferiorita sitagliptínu pre primárny kardiovaskulárny ukazovateľ (združený ukazovateľ pre úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu, nefatálnu cievnu mozgovú príhodu alebo nestabilnú angínu pectoris vyžadujúcu hospitalizáciu). Na rozdiel od predchádzajúcich dvoch štúdií s inhibítormi DPP4 (SAVOR TIMI-3 so saxagliptínom a EXAMINE s alogliptínom), sitagliptín v štúdií TECOS nezvyšoval hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie [10].

Na XXIII. svetovom kongrese IDF (International Diabetes Federation) vo Vancouveri v decembri 2015 a následne v odbornej tlači začiatkom roka 2016 boli zverejnené výsledky finálnej metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií EXAMINE, SAVOR TIMI-3 a TECOS [11]. Do hodnotenia bolo zahrnutých 3 334 kardiovaskulárnych príhod v priebehu 86 716 paciento-rokov u 36 543 pacientov s DM2T.

Výsledky:

- v porovnaní s placebom liečba inhibítormi DPP4 nezvyšuje hornú hranicu združeného koncového ukazovateľa a ani individuálnych zložiek > 30 % v súlade s usmerneniami FDA
- relatívne riziká (RR) boli: 0,99 (CI 0,93–1,06) pre združený ukazovateľ – úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda
 - 1,01 pre úmrtie z kardiovaskulárnych príčin
 - 0,98 pre nefatálny infarkt myokardu
 - 1,00 pre nefatálnu cievnu mozgovú príhodu
- riziko akútnej pankreatitídy bolo zvýšené (RR 1,79; CI 1,13–2,81), čo zodpovedá 5,5 extra prípadov na 10 000 paciento-rokov
- bol pozorovaný signál protekcie rakoviny pankreasu (RR 0,55; CI 0,29–1,03)
- medzi súbormi nebola štatisticky významná heterogenita, jedná sa pravdepodobne o „class effect“

Autori metaanalýzy konštatujú, že tieto výsledky potvrdzujú kardiovaskulárnu bezpečnosť inhibitorov DPP4 z pohľadu jednotlivých aterotrombotických príhod a naznačujú bezpečnostný signál ohľadom pankreatitídy.

Inhibitory SGLT2 (gliflozíny)

K najnovším terapeutickým trendom patria inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2). Na Slovensku je dostupný dapagliflozín, kanagliflozín a empagliflozín.

Sodíkovo-glukózový kotransportér 2 sa nachádza v proximálnom tubule obličiek. Jeho hlavnou funkciou je aktívny kotransport sodíka a glukózy. Inhibitory SGLT2 pôsobia v obličkách – blokujú zvýšenú reabsorpciu glukózy, zvyšujú glykozúriu s následným znížením glykémie.

V závislosti od liečiva a jeho dávky sa pri liečbe inhibítormi SGLT2 denne vylúči približne 70 až 80 g glukózy (čo zodpovedá 280 až 320 kcal/deň). Vylučovanie glukózy močom vedie k strate energie a k zníženiu hmotnosti, k osmotickej diuréze a k zvýšeniu objemu moču približne o 375 ml/deň a k miernej hemokoncentracii. Inhibícia glukózy a kotransportu sodíka je spojená s miernym zvýšením diurézy a prechodnou natriúriou. Účinok inhibítorov SGLT2 je nezávislý na sekrécii alebo účinku inzulínu. Sú účinné bez ohľadu na funkciu B-bunky. Môžu byť použité vo včasnej i neskoršej fáze DM2T. Dlhodobu zlepšujú glykemickú kompenzáciu (priemerný pokles HbA_{1c} od 0,5 do 1,0 % DCCT; 5,5–10,9 mmol/mol IFCC v porovnaní s placebo; v priamych porovnávacích štúdiách s väčšinou perorálnych antidiabetík mali rovnaký alebo lepší účinok vo vzťahu k vstupným hodnotám HbA_{1c}), bez zvýšeného rizika hypoglykémie a sú asociované so znížením krvného tlaku (pokles systolického TK o 2–4 mm Hg, diastolického TK o 1–2 mm Hg). Dehydratácia spojená s glukozúriou môže viesť k hypotenzii. Najčastejším nežiaducim účinkom v klinických štúdiách boli infekcie urogenitálneho traktu. Väčšina týchto infekcií bola mierneho až stredne závažného stupňa a dobre reagovala na štandardnú liečbu. U starších pacientov, ktorí užívajú diuretiká, je nutné monitorovanie ohľadom posturálnej hypotenzie. Otvorená je otázka vplyvu niektorých inhibítorov SGLT2 na kostný metabolizmus [12–15].

Telesná hmotnosť

Pri liečbe inhibítormi SGLT2 dochádza k poklesu telesnej hmotnosti (okolo 2 kg). Pôvodne sa uvažovalo o tom, že inhibitory SGLT2 vplývajú na zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu priamo – navodením glykozúrie. Na základe súčasných poznatkov inhibitory SGLT2 sú efektívne aj v redukcii viscerálneho tukového tkaniva. Tým sa mení pohľad na ich účinok z glukocentrického na účinok modifikujúci priebeh diabetu. Inhibitory SGLT2 znižujú tukovú hmotu (fat mass), a pozorovaný hmotnostný úbytok je teda dominantný na úkor straty tukového tkaniva (t. j. oxidácie tukov) [16].

V randomizovanej klinickej štúdií pokles hmotnosti pri kombinácii dapagliflozínu s metformínom súvisel so stratou glukózy močom. Pri dlhodobom nedoplnení tejto energetickej straty dochádzalo k zníženiu tukového tkaniva – podľa zobrazení magnetickou rezonanciou (MRI) a duálnej RTG absorpciometrie (DXA). Dapagliflozín znižoval obvod pásu, objem viscerálneho i subkutánneho

tuku. Znižovanie hmotnosti bolo progresívneho charakteru, po stabilizácii pretrvávalo až 4 roky [17].

Obličkové funkcie

Dapagliflozín, kanagliflozín a empagliflozín môžu byť bezpečne použité pri $eGF \geq 60$ ml/min/1,73 m². U pacientov s $eGF < 60$ ml/min/1,73 m² ich účinnosť klesá a je zvýšená incidencia objemovo-osmotických vedľajších účinkov. Dapagliflozín nie je odporúčaný u pacientov s $eGF < 60$ ml/min/1,73 m². Pre kanagliflozín a empagliflozín je znížená dávka u pacientov s eGF 45–60 ml/min/1,73 m². Pri poklese eGF na < 45 /min sú tieto lieky kontraindikované [18,19].

Euglykemická diabetická ketoacidóza

Inhibitory SGLT2 sú asociované s euglykemickou diabetickou ketoacidózou (euDKA). V publikovaných prípadoch išlo o atypický prejav tohto stavu s iba mierne zvýšenou glykémiou. Väčšina pacientov bola liečená inzulínom, včítane niektorých chorých s diabetes mellitus 1. typu LADA. Pri diabetes mellitus 2. typu bol nízky výskyt euDKA ($< 0,1$ %). Potenciálnymi spúšťacími faktormi boli interkurentné ochorenia, znížený príjem jedla a tekutín, zníženie dávok inzulínu a požitie alkoholu. Ak sa u pacientov liečených inhibítormi SGLT2 vyskytnú prejavy acidózy, mali by sa vyšetriť ketolátky kvôli prevencii oneskorenej diagnózy a liečby pacienta [20,21].

Kardiovaskulárne štúdie

S inhibítormi SGLT2 prebiehajú veľké dlhodobé randomizované kontrolované klinické štúdie zamerané na KV-bezpečnosť. V štúdií DECLARE TIMI-58 je hodnotená KV-bezpečnosť dapagliflozínu (výsledky sa očakávajú v roku 2019), v štúdií CANVAS je sledovaný kanagliflozín a v štúdií EMPA-REG OUTCOME empagliflozín.

Výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME boli prvýkrát prezentované na 51. kongrese EASD v Štokholme v septembri 2015. Cieľom štúdie bolo zhodnotenie efektu dlhodobého podávania empagliflozínu na KV-bezpečnosť u diabetikov 2. typu. Do štúdie bolo zaradených 7 020 pacientov s koexistujúcim KV-ochorením. Priemerná dĺžka sledovania bola 3,1 roka. Empagliflozín bol pridaný k predchádzajúcej štandardnej antidiabetickej, antihypertenzívnej, hypolipemickej a antiagregačnej liečbe. Primárnym kompozitným ukazovateľom bolo úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievná mozgová príhoda.

Pri porovnaní s placeboom viedla liečba empagliflozínom k signifikantnému zníženiu

- ↓ mortality z KV-príčin o 38 %
- ↓ hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 35 %
- ↓ celkovej mortality o 32 %

Tento efekt nesúvisel so znížením glykémie, telesnej hmotnosti ani krvného tlaku. Väčšina pozorovaných priaznivých účinkov v tejto štúdií bola vo vzťahu ku srdcovému zlyhávaniu. Medzi skupinami nebol signifi-

Tab. | Indikácie a kombinácie inhibítorov DPP4 a inhibítorov SGLT2 s inými antidiabetikami pre pacientov s $HbA_{1c} \geq 7\%$ DCCT a BMI > 28 kg/m² podľa indikačného obmedzenia v SR od 1. 2. 2016

	monoterapia		kombinácia s liekmi			
		MF	SU	MF + SU	INZ ± MF	pioglitazón + MF
inhibítory DPP4						
sitagliptín	×	×	×	×	×	
vildagliptín	×	×	×	×	×	
linagliptín	×	×		×	×	
saxagliptín		×	×	×	×	
alogliptín		×	×		×	×
inhibítory SGLT2				MF + SU	INZ ± MF	
dapagliflozín				×	×	
kanagliflozín				×	×	
empagliflozín				×	×	

INZ – inzulín MF – metformín SU – sulfonylurea

kantný rozdiel vo výskyte infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody [22,23].

Indikácie inhibítorov DPP4 a inhibítorov SGLT2

Medzi kritériá výberu lieku pri DM2T patrí vplyv na zníženie glykémie, mechanizmus účinku, riziko hypoglykémie, riziko prírastku na hmotnosti, ďalšie nežiaduce účinky, znášanosť, jednoduchosť použitia, pravdepodobnosť adherencie, ekonomické náklady a bezpečnosť z pohľadu srdca, obličiek, pečene a pankreasu. U niektorých liekov sa diskutuje aj o onkologickej bezpečnosti. [1–3].

Orientáciu pri výbere antidiabetickej liečby poskytujú odporúčania medzinárodných a národných odborných spoločností (aktualizované stanovisko ADA/EASD 2015, stanovisko AACE/ACE 2016, Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetus mellitus 2. typu Slovenskej diabetologickej spoločnosti) a princípy personalizovanej medicíny [1–3].

Pri indikácii liečby inhibítormi DPP4 a inhibítormi SGLT2 je dôležité dodržiavať informácie v Súhrne charakteristických vlastností daných liekov (SPC) a indikačné obmedzenie (IO).

Podľa Európskej liekovej agentúry (EMA) [24] inhibítory DPP4 a inhibítory SGLT2 majú široké klinické použitie. Sú indikované u dospelých pacientov s DM2T na zlepšenie glykemickej kompenzácie v monoterapii (vo väčšine prípadov) a v kombinácii s inými antidiabetickými preparátmi, vrátane inzulínu. Diabetus mellitus 1. typu nie je schválenou indikáciou pre inhibítory SGLT2.

Podľa indikačného obmedzenia v Slovenskej republike platného od 1. 2. 2016 [25] sú tieto skupiny liečiv určené pre pacientov s nadhmotnosťou a obezitou (BMI > 28 kg/m²).

Prehľad indikácií a možných kombinácií inhibítorov DPP4 a inhibítorov SGLT2 s inými antidiabetikami je v tab.

V súčasnosti je výrazná tendencia ku harmonizácii európskych a slovenských indikácií.

Obe skupiny liekov sa podávajú perorálne, sú dostupné ako jednotlivé liečivá, ale aj vo fixných kombináciách, typicky s metformínom.

Literatúra

- Uličiansky V, Schroner Z, Némethyová Z et al. Personalizovaná medicína v diabetológii v kontexte odporúčaní ADA/EASD 2015. Forum Diab 2015; 4(2): 102–118.
- Inzuchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38(1): 140–149.
- Garber AJ, Barzilay J, Bloomgarden ZT et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. Endocr Pract 2016; 22(1): 84–113.
- Schroner Z, Uličiansky V. Inhibítory dipeptidyl-peptidázy-4 – základná charakteristika a mechanizmus účinku. In: Schroner Z, Uličiansky V. Liečba diabetus mellitus 2. typu založená na účinku inkretínov. 2. ed. SchronerMed: Košice 2011: 41–62. ISBN 9788097071479.
- Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like-peptid-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Diabetes Obes Metab 2016; 18(3): 203–216.
- Egan AG, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs. FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014; 370(9): 794–797.
- Okša A, Pontúch P, Spustová V et al. Diabetická nefropatia: Diagnostika, prevencia a liečba. Odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti. Forum Diab 2013; 2(2 Suppl 1):1–6.
- White WB, Cannon CHP, Heller SR et al (EXAMINE Investigators). Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2013; 369(14): 1327–1335.
- 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(14): 1317–1326.
- Gree 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(3): 232–242.

11. Abbas AS, Dehbi HM, Ray KK. Cardiovascular and non-cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibition: a metaanalysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(3): 295–299.
12. Bays H. Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLP2) Inhibitors: Targeting the Kidney to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2013; 4(2): 195–220.
13. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(1): 5–14.
14. Uličiansky V. Nová stratégia v liečbe diabetu mellitus 2. typu – inhibícia renálnej reabsorpcie glukózy. *Interná Med* 2014; 14(4): 179–185.
15. Schroner Z, Uličiansky V. Inhibitory SGLT2 – nová cesta v liečbe diabetu mellitus 2. typu. *SchronerMED: Košice* 2015: 9–56. ISBN: 978–80–8129–040–4.
16. Rajeew SP, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(2): 125–134.
17. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 1020–1031.
18. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 1–150. Dostupné z WWW: <http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf>.
19. Uličiansky V, Schroner Z. Možnosti použitia inhibítorov DPP4 a SGLT2 u pacientov s diabetes mellitus 2. typu so zníženou funkciou obličiek. *Forum Diab* 2015; 4(3): 171–176.
20. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38: 1638–1642.
21. Uličiansky V, Schroner Z, Némethyová Z et al. Eglykemická diabetická ketoacidóza: od patofyziológie ku diagnostike a prevencii v kontexte liečby inhibítorami sodíkovo-glukózového kotransportéra 2. *Diabetes a obezita* 2015; 30: 19–27.
22. Zinman B, Wanner Ch, 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.
23. Tkáč I. Výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME v kontexte predchádzajúcich štúdií liečby diabetu 2. typu vo vzťahu k rozvoju kardiovaskulárnych ochorení. *Interná Med* 2015; 15(10): 433–437.
24. Európska lieková agentúra (European Medicines Agency – EMA). Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.js>.
25. Ministerstvo zdravotníctva SR. Zoznam kategorizovaných liekov. Dostupné z WWW: <<http://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>>.

MUDr. Vladimír Uličiansky

✉ vladouli@centrum.sk

Via medica, s.r.o., Košice

Doručené do redakcie 15. 2. 2016

Prijaté po recenzii 29. 2. 2016