

Nové trendy v liečbe diabetes mellitus 2. typu – SGLT2 inhibícia

Z. Schroner

Súhrn

Nový terapeutický prístup v liečbe diabetes mellitus (DM) 2. typu predstavuje zosilnenie inkretínového účinku (analógy glukagónu podobného peptidu-1 a inhibítory dipeptidyl peptidázy-4). Liečba založená na účinku inkretínov má pozitívny vplyv aj na etiopatogenetické činitele vzniku a rozvoja DM 2. typu (redukovaný inkretínový efekt, zvýšená sekrécia glukagónu), ktoré sa nám doterajšími liečebnými možnosťami nepodarilo ovplyvniť. Ďalšiu možnú novú cestu v liečbe DM 2. typu predstavujú inhibítory sodík-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2). Táto skupina farmák ovplyvňuje jeden z etiopatogenetických mechanizmov vzniku a rozvoja DM 2. typu, a to zvýšenú reabsorbciu glukózy v proximálnom tubule obličky. Prvý preparát z tejto skupiny (dapagliflozín) už bol uvedený na trh v niektorých európskych krajinách. Jeho príchod na Slovensko sa očakáva v blízkej budúcnosti.

Kľúčové slová

diabetes mellitus 2. typu – inhibítory sodík-glukózového kotransportéra-2 – dapagliflozín

Summary

New options in the treatment of type 2 diabetes mellitus – SGLT2 inhibition. Enhancement of the incretin effect (glucagon-like peptide-1 analogues and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) is a new therapeutic approach in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Incretin-based therapy has a positive impact even on such etiopathogenetic factors for development of type 2 diabetes mellitus (reduced incretin effect, increased glucagon secretion), that we were not able to influence with previous therapeutic options. Another new possibility in the treatment of type 2 diabetes mellitus is sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors. This class of medicines affects one of the etiopathogenetic mechanisms of type 2 diabetes mellitus development: increased glucose reabsorption in the proximal renal tubule. The first preparation of this class (dapagliflozin) has already been placed on the market in some European countries. Its introduction to Slovakia is expected in the near future.

Keywords

type 2 diabetes mellitus – sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors – dapagliflozin

ÚVOD

Nový terapeutický prístup v liečbe diabetes mellitus 2. typu predstavuje zosilnenie inkretínového účinku (analógy glukagónu podobného peptidu-1/GLP-1/ a inhibítory dipeptidyl peptidázy-4/DPP-4). Liečba založená na účinku inkretínov má pozitívny vplyv aj na také etiopatogenetické činitele vzniku a rozvoja DM 2. typu (redukovaný inkretínový efekt, zvýšená sekrécia glukagónu), ktoré sa nám doterajšími liečebnými možnosťami nepodarilo ovplyvniť. Za posledné roky sa do bežnej klinickej praxe dostali viaceré nové preparáty založené na inkretínovom účinku, či už zo skupiny agonistov GLP-1 receptorov (GLP-1 analógov) alebo inhibítorov DPP-4 a celkovo inkretínová liečba aj

na Slovensku našla svoje významné klinické miesto. Výskum v tejto oblasti však neustále pokračuje a vo vývoji je viacero liekov z tejto skupiny. Predstaviteľ agnostov GLP-1 receptorov – lixisenatid nedávno Európska lieková agentúra (EMA) zaregistrovala na klinické použitie [1].

Ďalšiu možnú novú cestu v liečbe DM 2. typu predstavujú inhibítory sodík-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2). Táto skupina farmák ovplyvňuje jeden z etiopatogenetických mechanizmov vzniku a rozvoja DM 2. typu, a to zvýšenú reabsorbciu glukózy v proximálnom tubule obličky. Prvý preparát z tejto skupiny (dapagliflozín) už bol uvedený na trh v niektorých európskych krajinách. Jeho príchod na Slovensko sa očakáva v blízkej budúcnosti [2].

V rôznych štádiách klinického výskumu sú aj iné hypoglykemizujúce látky (napr. aktivátory glukokinázy, inhibítory 11 β -hydroxysteroidnej dehydrogenázy typu 1, duální agonisti receptorov PPAR a iné). Ich možné uvedenie na trh sa však v najbližších rokoch neočakáva.

Avšak napriek príchodu do praxe viacerých nových antidiabetických preparátov (hlavne liekov založených na účinku inkretínov) stále platí, že približne v období 8–10 rokov od stanovenia diagnózy DM 2. typu väčšina pacientov na dosiahnutie primeraných hladín glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) a iných parametrov glykemickej kompenzácie vyžaduje substituálnu liečbu exogénnym inzulínom ako náhradu deficitnej sekrécie endogénneho

inzulínu. Výskum v oblasti predovšetkým nových inzulínových analógov, ktoré lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu, stále pokračuje. Nedávno EMA schválila použitie nového ultradlho účinkujúceho bazálneho inzulínového analógu-degludecu v klinickej praxi [3]. Keďže v súčasnosti len jedine možná injekčná aplikácia inzulínu je často pacientmi vnímaná ako zaťažujúca, vedci neustále hľadajú alternatívne (neinjekčné) spôsoby jeho aplikácie.

SGLT-2 INHIBÍTORY Základné princípy liečby SGLT-2 inhibítormi

Obličky hrajú významnú úlohu v metabolizme glukózy. Zaisťujú asi 20 % glukoneogenézy a za deň prefiltrujú a reabsorbujú asi 180 gr glukózy. Približne 90 % reabsorpcie prebieha v proximálnom tubule obličky, a to v segmentoch 1 a 2. Uskutočňuje sa to pomocou sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2). Ostatných 10 % glukózy sa reabsorbuje v segmente 3 proximálneho tubulu pomocou sodík-glukózového kotransportéra 1 (SGLT1).

SGLT2 sa nachádza iba v proximálnom obličkovom tubule. Ako klinicky bezpečná je len inhibícia tohto transportéra, pretože SGLT1 sa nachádza vo viacerých tkanivách, napr. v myokarde, mozgu, v tenkom čreve, kde vykonáva viaceré funkcie (v tenkom čreve má význam pri vstrebávaní glukózy a galaktózy). Blokáda SGLT1 nie je preto žiaduca. U pacientov s DM 2. typu je zvýšená reabsorpcia glukózy v proximálnom tubule obličky v dôsledku toho, že dochádza k zmnoženiu počtu SGLT2 v epiteli tubulov. Je to adaptácia na zvýšenú ponuku glukózy v primárnom ultrafiltráte.

Vo vývoji je viacero SGLT2 inhibítorov, ktorým hovoríme aj gliflozíny (prvou látkou, u ktorej bola preukázaná inhibícia SGLT, ktorá však nebola selektívna, bol florizín, odtiaľ je aj názov gliflozíny). Dapagliflozín bol EMA nedávno registrovaný ako prvý predstaviteľ tejto skupiny farmák [4].

Dapagliflozín

Dapagliflozín je vysoko selektívny inhibítor SGLT2. Jeho podanie vedie k zníženej reabsorpcii glukózy v proximálnom tubule obličky, denné straty glukózy sú priamo úmerné dávke dapagliflozínu. Pri dávke 10 mg/24 hod sú denné straty glukózy močom približne 70 gr. V dôsledku zvýšenia osmotickej diurézy dochádza k zvýšeniu objemu moču (do 400 ml/24 hod) a miernym známkam hemokoncentrácie. Dapagliflozín ovplyvňuje tiež energetickú bilanciu, tým že sa zvýšené množstvo glukózy (a tým aj energie) dostáva do moču. Mierne tiež znižuje systolický krvný tlak, urikémiu, triglyceridy, zvyšuje HDL cholesterol [5].

V registračných štúdiách III. fázy bol dapagliflozín použitý jednak ako monoterapia a jednak ako prídavná liečba k metformínu, pioglitazónu, SU derivátu ale aj k inzulínu.

Ferrannini et al v 24 týždňov trvajúcej štúdií s 485 diabetikmi 2. typu, ktorí boli dovtedy nedostatočne kompenzovaní diétnymi a režimovými opatreniami zisťovali účinok a bezpečnosť rôznych dávok monoterapie dapagliflozínom. V porovnaní s placebom dávky 2,5 mg, 5 mg, 10 mg viedli k štatisticky významnému poklesu HbA_{1c} po 24 týždňoch liečby týmto preparátom (-0,58; -0,77; -0,89 % vs placebo). Urogenitálne infekcie sa častejšie vyskytovali pri liečbe dapagliflozínom v porovnaní s placebom. Výskyt hypoglykémii bol veľmi nízky v oboch ramenách [6].

Cieľom dvoch veľmi podobne dizajnovaných 24 týždňov trvajúcej štúdií Henryho et al bolo porovnať účinnosť a bezpečnosť iniciálnej kombinácie dapagliflozínu s metformínom XR s monoterapiou dapagliflozínom, monoterapiou metformínom XR u diabetikov 2. typu dovtedy nedostatočne kompenzovaných diétnymi a režimovými opatreniami. Prvá štúdia hodnotila dapagliflozín v dávke 5 mg a druhá štúdia v dávke 10 mg. Iniciálna kombinácia dapagliflozínu v dávke 5 mg a metformínu XR titrovaného do dávky 2 000 mg viedla k štatisticky významnému poklesu HbA_{1c} v porovnaní s monoterapiou

dapagliflozínom, resp. metformínom XR (-2,05; -1,19; resp. -1,35 % vs východisková hodnota). V druhej štúdií s použitou dávkou dapagliflozínu 10 mg to bolo -1,98 % pri iniciálnej dvojkombinácii dapagliflozín a metformín XR, -1,45 % pri monoterapii dapagliflozínom a -1,44 % pri monoterapii metformínom XR. Kombinácia liečba bola superiorná monoterapii v redukcii glykémie nalačno pri oboch štúdiách a tiež bola efektívnejšia v redukcii telesnej hmotnosti v porovnaní s monoterapiou metformínom XR. Dapagliflozín v dávke 10 mg preukázal noninferioritu v porovnaní s metformínom XR z hľadiska zníženia HbA_{1c}. Urogenitálne infekcie sa častejšie vyskytovali pri liečbe dapagliflozínom v porovnaní s monoterapiou metformínom XR [7].

Cieľom štúdie Baileyho et al bolo zistiť účinnosť a bezpečnosť troch dávok dapagliflozínu (2,5; 5 a 10 mg) pridaných k liečbe metformínom, užívaného v dávke \geq 1 500 mg denne v skupine 546 pacientov s DM 2. typu nedostatočne kompenzovaných monoterapiou metformínom. Po 24 týždňoch liečby troch dávok dapagliflozínu pridaných k metformínu došlo k štatisticky významnému zníženiu HbA_{1c} v porovnaní s bazálnou hodnotou (-0,67 % pri dávke dapagliflozínu 2,5 mg, -0,7 % pri dávke 5 mg a -0,84 % pri dávke 10 mg). Výskyt hypoglykémii bol porovnateľný medzi pacientmi, ktorí dostávali dapagliflozín v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo. Pacienti, ktorí dostávali všetky tri sledované dávky dapagliflozínu mali častejšiu výskyt urogenitálnych infekcií v porovnaní s placebovým ramenom (8 %, 13 %, 9 % vs 5 %) [8].

Bolinder et al v 24-týždňovej štúdií s 182 diabetikmi 2. typu, zistili, že dapagliflozín v dávke 10 mg pridaný k liečbe metformínom viedol k redukcii telesnej hmotnosti, obvodu pásu, objemu viscerálneho aj podkožného tuku [9].

Rosenstock et al v 48-týždňovej štúdií s 420 diabetikmi 2. typu sledovali efekt pridaní dapagliflozínu v dávke 5 mg resp. 10 mg denne k pioglitazónu podávaného v dávke \geq 30 mg denne.

Po 24 týždňoch liečby pridania dapagliflozínu k pioglitazónu došlo k poklesu HbA_{1c} o 0,4 % pri dávke 5 mg dapagliflozínu a o 0,55 % pri dávke 10 mg v porovnaní s placebom. Vzostup telesnej hmotnosti bol pri liečbe dapagliflozínom s pioglitazónom polovičný v porovnaní s monoterapiou pioglitazónom (0,7–1,4 kg vs 3 kg). Výskyt hypoglykémii bol v oboch ramenách zriedkavý, pri liečbe monoterapiou pioglitazónom bol častejší výskyt edémov a menej frekvenčný výskyt močových infekcií v porovnaní s kombináciou dapagliflozín s pioglitazónom [10].

V 24 týždňov trvajúcej štúdií Strojeka et al sa zisťoval účinok pridania dapagliflozínu v troch dávkach 2,5; 5 a 10 mg denne k SU derivátu – glimepiridu v dávke 4 mg denne u 597 pacientov s DM 2. typu nedostatočne kompenzovaných monoterapiou glimepiridom. Po 24 týždňoch liečby došlo k významnému poklesu HbA_{1c} v porovnaní s placebom pri všetkých troch dávkach dapagliflozínu (–0,58 %; –0,63 %; –0,82 % vs placebo). Liečba dapagliflozínom bola asociovaná s poklesom telesnej hmotnosti a vyšším výskytom genitálnych infekcií [11].

Wilding et al v 48-týždňovej štúdií hodnotili účinnosť a znášanlivosť pridania dapagliflozínu v dávkach 2,5; 5 mg resp. 10 mg k inzulínu v dávke aspoň 30 U ± 2 OAD u 800 nedostatočne kompenzovaných diabetikov 2. typu. Po 48 týždňoch liečby došlo k štatisticky významnému poklesu HbA_{1c} v porovnaní s placebom pri všetkých dávkach dapagliflozínu (–0,40 %; –0,49 %; –0,57 % vs placebo). Denná dávka inzulínu pri liečbe dapagliflozínom poklesla o 0,63 až 1,95 U, v placebovom ramene stúpala o 5,65 U. Dapagliflozín viedol v tejto štúdií k poklesu telesnej hmotnosti o 0,92 až 1,91 kg. V porovnaní s placebom mali pacienti pri liečbe dapagliflozínom vyšší výskyt hypoglykémii (56,6 % vs 51,8 %), vyšší výskyt genitálnych aj močových infekcií (9,0 % vs 2,5 % resp. 9,7 % vs 5,1 %) [12].

Predĺženie tejto štúdie zistilo, že v ramene pacientov užívajúcich dva roky dapagliflozín (n = 513) pretrvával štatisti-

cky významný pokles HbA_{1c} v porovnaní s placebom pri všetkých dávkach dapagliflozínu (od –0,60 do –0,8 % vs –0,4 % placebo). V 104. týždni zostal tiež pozitívny vplyv dapagliflozínu na pokles telesnej hmotnosti bez zvýšeného rizika veľkých hypoglykemických príhod [13].

Klinicky zaujímavé sú aj štúdie, kde ako komparátor k dapagliflozínu nebolo použité placebo, ale nejaké iné OAD.

V 52-týždňovej štúdií Naucka et al sa porovnávala účinnosť dapagliflozínu v dávke 10 mg denne s SU derivátom – glipizidom titrovaným do dávky 20 mg denne u 814 pacientov s DM 2. typu, ktorí boli nedostatočne kompenzovaní monoterapiou metformínom. V oboch skupinách pacientov došlo k poklesu HbA_{1c} o 0,52 % po 52 týždňoch liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou. Táto non-inferiorna štúdia potvrdila klinicky dobrú účinnosť dapagliflozínu porovnateľnú s účinkom glipizidu s výhodou minimálneho rizika hypoglykémii (3,5 % vs 40,8 %) a pozitívneho vplyvu na zníženie telesnej hmotnosti. (–3,2 kg vs +1,2 kg). Urogenitálne infekcie sa častejšie vyskytovali v dapagliflozínovom ramene [14].

Iné SGLT2 inhibitory

Vo vývoji je viacero ďalších SGLT2 inhibítorov. Jedná sa všetko o tzv. „C-glycoside linkage“ gliflozíny, keďže C-väzba neštiepi enzým β-glucosidáza, čo vedie k metabolickej stabilite molekuly. Výskum tzv. „O-glycoside linkage“ SGLT2 inhibítorov bol zastavený, pretože O-väzba je štiepená vyššie spomenutým enzýmom, čím sa zvyšuje náchylnosť k hydrolýze, a tým sa obmedzuje aktivita týchto molekúl. V konečných fázach klinického testovania s očakávaním blízkej registrácie EMA sú empagliflozín a canagliflozín. V III. fáze klinického testovania sú topogliflozín, luseogliflozín, v II. fáze ipragliflozín a remogliflozín [15–17].

Ferrannini et al v 12-týždňovej štúdií hodnotili u 408 diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných diétnymi a režimovými opatreniami účinnosť,

bezpečnosť, tolerabilitu a farmakokinetiku empagliflozínu v dávkach 5, 10, resp. 25 mg. Všetky tri dávky empagliflozínu viedli k štatisticky významnému poklesu HbA_{1c} v porovnaní s placebom (–0,4 %; 0,5 % resp. –0,6 % vs placebo). Všetky tri dávky empagliflozínu viedli k významnému poklesu telesnej hmotnosti v porovnaní s placebom. Výskyt nežiaducich účinkov bol porovnateľný medzi pacientmi užívajúcimi empagliflozín a tými, čo brali placebo. K najčastejším nežiaducim účinkom pri liečbe empagliflozínom patrili: polakizúria, smäd a nazofaryngitída [18].

S kanagliflozínom sa uskutočnil a ešte stále uskutočňuje celý rad klinických štúdií. Klinický program štúdií III. fázy zahŕňa šesť kľúčových štúdií (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis – CANTATA), ktoré hodnotili účinnosť a bezpečnosť kanagliflozínu.

V týchto štúdiách bol kanagliflozín použitý jednak ako monoterapia u diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných diéťou (CANTATA-M) a tiež ako prídavná liečba u diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných inými antihyperglykemickými preparátmi.

Do štúdie CANTATA-MSU boli zaradení pacienti nedostatočne kompenzovaní dvojkombináciou metformín a SU derivát. Štúdia CANTATA-MP zisťovala účinnosť a bezpečnosť kanagliflozínu u pacientov nedostatočne kompenzovaných metformínom a pioglitazónom. Vykonané boli aj štúdie noninferiority, ktoré porovnávali účinnosť a bezpečnosť kanagliflozínu s DPP4 inhibítorom – sitagliptínom u pacientov nedostatočne kompenzovaných monoterapiou metformínom – štúdia CANTATA-D a tých, ktorí mali nedostatočnú glykemickú kompenzáciu na dvojkombinácii metformín a SU derivát – štúdia CANTATA-D2. Štúdia CANTATA-SU porovnávala účinnosť a bezpečnosť kanagliflozínu s SU derivátom – glimepiridom.

V súčasnosti prebieha tiež štúdia CANVAS (CANagliflozin CardioVascular Assessment Study), ktorej cieľom je vyhodnotiť kardiovaskulárnu bezpečnosť kanagliflozínu u približne 4 500 pacien-

tov s DM 2. typu, ktorí buď už majú alebo sú vo vysokom riziku nejakého kardiovaskulárneho ochorenia.

Výsledky štúdií III. fázy ukázali, že liečba kanagliflozínom viedla k štatisticky významnému poklesu HbA_{1c}, telesnej hmotnosti, či už bol použitý ako monoterapia u pacientov nedostatočne kompenzovaných diétnymi a režimovými opatreniami, alebo ako prídavná liečba k iným antidiabetickým preparátom, či už v rámci dvoj alebo trojkombinácie. Potvrdená bola jeho noninferiorita oproti glimepiridu a sitagliptínu. Liečba kanagliflozínom bola všeobecne dobre tolerovaná.

Najčastejším nežiaducim účinkom v klinických štúdiách boli infekcie urogenitálneho traktu [19].

Potencionálne miesto SGLT2 inhibítorov v liečbe diabetes mellitus 2. typu

Vzhľadom na to, že SGLT2 inhibítory účinkujú inou cestou ako doposiaľ používané antidiabetické preparáty určite sa budú hľadať ich najvhodnejšie indikácie. V súčasnosti máme k dispozícii výsledky viacerých klinických štúdií. Budúcnosť tejto skupiny liekov a ich miesto v liečbe DM 2. typu sa však ukáže až od ich reálneho efektu v bežnej klinickej praxi. Dedičné ochorenie – familiárna renálna glykosúria predstavuje prirodzene sa vyskytujúci model inhibície reabsorpcie glukózy. Príčinou je mutácia génu pre SGLT2 (SLC5A2). Poznáme tri podtypy (A, B, O) tohto ochorenia. Pacienti sú štíhli, histologický nález a funkčné renálne parametre v norme, bez zvýšenej incidencie uroinfekcie, chronickej renálnej insuficiencie a DM.

Zdá sa, že budú dobre účinkovať u všetkých pacientov s DM 2. typu v monoterapii aj v kombinácii s inými OAD vrátane inzulínu. Ich význam by mohol byť hlavne u obéznych diabetikov 2. typu (čo je viac ako 80 %), keďže vo všetkých štúdiách bola zaznamenaná redukcia telesnej hmotnosti po liečbe týmito preparátmi. Ich pozitívny vplyv na telesnú hmotnosť sa vysvetľuje vplyvom na energetickú bilanciu, tým že sa zvý-

šené množstvo glukózy (a tým aj energie) dostáva do moču.

Ich efekt na zníženie rizika postprandiálnych glykemických exkurzií by mohol viesť k zníženiu rizika hlavne makrovaskulárnych komplikácií vo väčšej miere ako je vyjadrený ich účinok na zníženie HbA_{1c}.

Zdá sa, že ich diuretický účinok by mohol mať význam u pacientov so systolickou ale aj diastolickou dysfunkciou myokardu. Tento ich efekt by mohol prispieť k zníženiu myokardiálneho zaťaženia a potenciovať tiež efekt diuretík.

Pacienti s výrazne dekompenzovaným DM majú už významnú glykosúriu a tiež adaptačne zvýšenú expresiu SGLT2 v obličkovom tubule, efekt SGLT2 inhibítorov je síce veľmi dobrý aj u takýchto pacientov, avšak môže dôjsť u nich k prehĺbeniu symptómov dekompenzovaného DM.

U pacientov s DM 2. typu s prítomnou autonómnou KV neuropatiou so sklonom k ortostatickej hypotenzii je používanie SGLT2 inhibítorov rizikové.

U pacientov s renálnou insuficienciou (GF < 60 ml/min) je podávanie tejto skupiny farmák kontraindikované, pretože pri redukcii GF nemôžu spôsobiť dostatočnú glykosúriu.

Ich účinok na zníženie postprandiálnych glykémii by mohol mať význam aj u diabetikov 1. typu, avšak zatiaľ pre liečbu DM 1. typu dapagliflozín nie je EMA registrovaný [2,5].

ZÁVER

Dôvodov, prečo je v súčasnosti diabetológia jedným z najfascinujúcejších odborov vnútorného lekárstva je mnoho. Jedným z nich je aj fakt, že v máloktoch odboroch bolo za posledné desaťročie vyvinutých toľko liekov, ktoré boli registrované na klinické použitie alebo sú v záverečných fázach klinického testovania s reálnou perspektívou, že budú v dohľadnom čase dostupné v klinickej praxi práve ako je to v diabetológii.

Literatúra

1. Schroner Z, Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus 2. typu založená na účinku inkretínov. 2nd ed. 2011: 111.

2. Schroner Z. SGLT-2 inhibítory a iné nové trendy liečby diabetes mellitus 2. typu. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P, Mokáň M. Diabetes mellitus v zrelom veku, Martin 2013: 171.

3. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29(8): 2104–2114.

4. Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP et al. Targeting kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. Targets and therapy*. 2012; 5: 135–148.

5. Súhrn charakteristických vlastností lieku dapagliflozín (forxiga[®]), 2012.

6. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2217–2224.

7. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012; 66(5): 446–456.

8. Bailey C, Gross JI, Pieters A et al. Effect of dapagliflozin with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9733): 2223–2233.

9. Bolinder L, Ljunggren Ö, 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 glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 1020–1031.

10. Rosenstock J, Vico M, Wei L et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA_{1c}, body weight and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1473–1478.

11. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomised, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(10): 928–938.

12. Wilding JP, Woo V, Soler NG et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high dose of insulin: a randomised trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(6): 405–415.

13. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high dose of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2013; doi: 10.1111/dom.12187.

14. Nauck MA, Del Prato S, Meir JJ et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in pa-

tients with type 2 diabetes who have inadequate control with metformin. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015–2022.

15. Grempler R, Thomas L, Eckardt M et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose transporter 2 inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(1): 83–90.

16. Harrington WW, Miliken N, Binz JG et al. Remogliflozin etabonate, a potent and selective sodium-glucose transporter 2 antagonist, produced

sustained metabolic effect in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes* 2008; 57 (Suppl):A157.

17. Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(7): 613–621.

18. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E et al. A phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(8): 721–728.

19. Canagliflozin clinical development program. *ClinicalTrials.gov*. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.

PBYD0039SK012014

MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

SchronerMED, s.r.o., interná
a diabetologická ambulancia Košice
zbynek.schroner@gmail.com