

Fixná kombinácia dapagliflozínu a metformínu v liečbe diabetes mellitus 2. typu

V. Uličiansky, Z. Schroner

Súhrn

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra-2 (SGLT-2) majú glukosurický účinok, ktorý vedie k zníženiu HbA_{1c}, hmotnosti a systolického krvného tlaku. Dapagliflozín je vysokoselektívny inhibítor SGLT-2. Účinná inhibícia SGLT-2 vyžaduje primeranú glomerulárnu filtráciu a môže zvyšovať riziko močových a genitálnych infekcií. Riziko hypoglykémie je nízke. Dapagliflozín je dobre tolerovaný. Mechanizmus účinku dapagliflozínu je komplementárny s účinkom metformínu. Metformín je optimálnym liekom v prvej línii terapie. Metformín má dobrú antihyperglykemickú účinnosť, nízke riziko hypoglykémie, je hmotnostne neutrálny alebo môže podporovať mierny úbytok hmotnosti. Liečba fixnou kombináciou dapagliflozínu a metformínu môže byť vhodnou terapeutickou alternatívou vzhľadom na to, že pacient môže získať priaznivý účinok dvoch liekov bez rizika zníženej adherencie.

Kľúčové slová

diabetes mellitus 2. typu – inhibítory SGLT-2 – dapagliflozín – metformín – fixná kombinovaná liečba

Summary

Fixed-dose combination of dapagliflozin and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors have a glycosuric effect that results in decreased HbA_{1c}, weight, and systolic BP. Dapagliflozin is a highly selective SGLT2 inhibitor. Effective SGLT2 inhibition requires adequate glomerular filtration and may increase the risk of urinary tract and genital infections. The risk of hypoglycaemia is low. Dapagliflozin is well tolerated. The mechanism of action of dapagliflozin is complementary to the effects of metformin. Metformin is the optimal drug in first line therapy. Metformin has a good anti-hyperglycaemic efficacy, a low risk of hypoglycaemia, weight neutrality, and it can promote mild weight loss. Fixed-dose combination therapy with dapagliflozin and metformin may be an appropriate treatment alternative as the patient would receive the benefit of two medications without the risk of poorer adherence.

Keywords

type 2 diabetes mellitus – SGLT-2 inhibitors – dapagliflozin – metformin – fixed-dose combination therapy

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) predstavuje neinfekčnú epidémiu 3. tisícročia. Základom rastúcej prevalencie obezity a DM2 je interakcia génov a vonkajšieho prostredia. Pre zvýšenie glykémie pri poruche glukózovej tolerancie a vývoj hyperglykémie pri DM2 je kritická dysfunkcia B buniek, typicky na pozadí inzulinovej rezistencie [1]. Na zložitosť vzťahov v patogenéze DM2 opakovane poukázal DeFronzo. Na vznik hyperglykémie sa podieľa minimálne osem metabolických a hormonálnych faktorov („oktet“) [2].

Hlavným cieľom liečby DM2 zostáva glykemická kompenzácia v kontexte zníženia kardiovaskulárnych (KV) rizikových faktorov. Všeobecné cieľové hod-

noty glykemickej kompenzácie podľa ADA/EASD 2015 sú kapilárna glykémia nalačno 4,4 – 7,2 mmol/l, kapilárna glykémia 1–2 hodiny po jedle > 10 mmol/l a HbA_{1c} > 7,0 % DCCT (> 53 mmol/mol IFCC) [3]. Individuálne hodnoty glykemickej kompenzácie je dôležité stanovovať na základe komplexného pohľadu na pacienta [4,5].

Medzi najnovšie terapeutické prístupy patrí ovplyvnenie zvýšenej reabsorpcie glukózy v obličkách liečbou inhibítormi sodíkovo-glukózového kotransportéra-2 (SGLT-2). Sodíkovo-glukózový kotransportér-2 je zodpovedný za renálnu reabsorpciu glukózy [6].

Tradične sa považuje za liek prvej voľby metformín za predpokladu, že

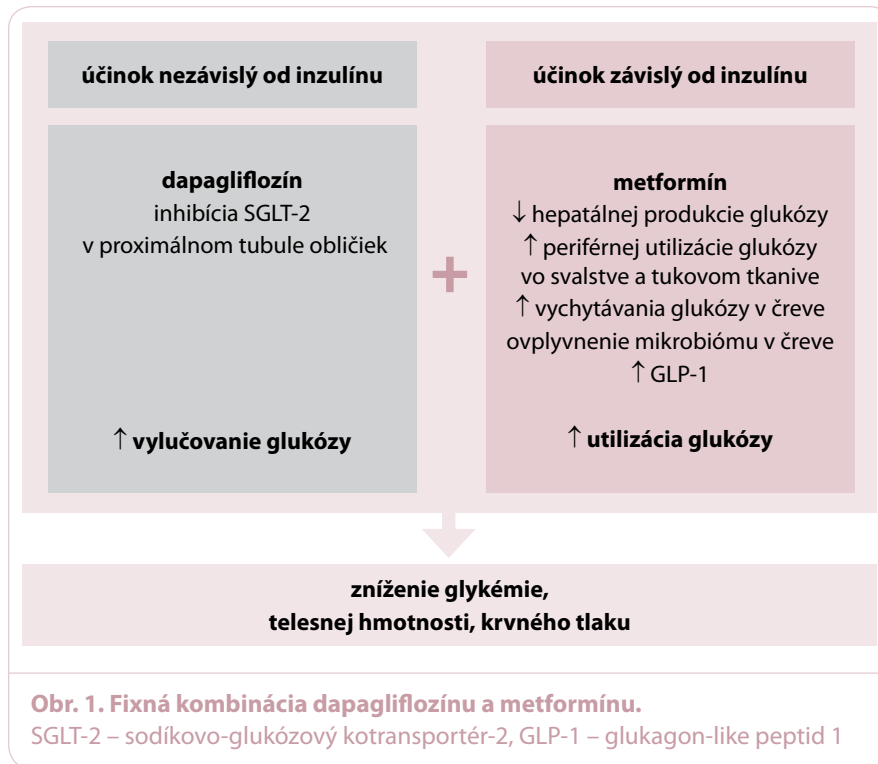
nie sú prítomné jeho kontraindikácie. Podľa klinického stavu je niekedy nutné pristúpiť k dvojkombinačnej alebo trojkombinačnej liečbe. Aj keď sú inhibítory SGLT-2 schválené ako monoterapia, používajú sa hlavne v kombinácii s metformínom a/alebo s inými liečivami [3,4]. Vzhľadom na ich preukázanú účinnosť a doterajšie klinické skúsenosti predstavujú vhodnú voľbu ako lieku druhej a tretej línie [3–5,7,8]. Na Slovensku je dostupný dapagliflozín, canagliflozín a empagliflozín.

VÝZNAM KOMBINOVANEJ LIEČBY

Antidiabetiká s rôznym mechanizmom účinku majú synergický alebo komple-

Tab. 1. Fixná kombinácia liekov.

- synergický alebo komplementárny účinok jednotlivých zložiek
- nutnosť rešpektovania indikácií a kontraindikácií jednotlivých zložiek
- výskyt nežiaducich účinkov zodpovedá jednotlivým zložkám
- rôzny pomer jednotlivých zložiek umožňuje presnejšiu titráciu dávky
- zjednodušenie podávania/zníženie počtu tabliet
- zlepšenie kompliance/adherencie pacientov



Obr. 1. Fixná kombinácia dapagliflozínu a metformínu.

SGLT-2 – sodíkovno-glukózový kotransportér-2, GLP-1 – glukagon-like peptid 1

Tab. 2. Vplyv dapagliflozínu v monoterapii a v kombinácii s metformínom na HbA_{1c} a telesnú hmotnosť (podľa SPC).

Parameter	Dapagliflozín 10 mg monoterapia	Dapagliflozín 10 mg + metformín
HbA_{1c} (% DCCT)		
východisková hodnota (priemer)	8,01	7,92
zmena od východiskovej hodnoty	-0,89	-0,84
rozdiel oproti placebo	-0,66	-0,54
(95% CIS)	(-0,96; -0,36)	(-0,74; -0,34)
Telesná hmotnosť (kg)		
východisková hodnota (priemer)	94,13	86,28
zmena od východiskovej hodnoty	-3,16	-2,86
rozdiel oproti placebo	-0,97	-1,97
(95% CI)	(-2,20; -0,25)	(-2,63; -1,31)

DCCT – súčasná dočasná referenčná metóda (Diabetes Control and Complications Trial)

mentárny účinok. To sa využíva v kombinovanej liečbe. Môže ísť o kombináciu jednotlivých liekov, ktoré sa podávajú v samostatných tabletkách základných liekov, alebo o fixnú kombináciu liekov. Význam fixnej kombinácie liekov je v tab. 1 [9].

Adherencia opisuje úroveň, na akej pacient správne postupuje podľa rady lekára. Pacienti liečení monoterapiou majú pomerne vysokú adherenciu k liečbe. Po pridaní ďalšieho lieku k pôvodnému liečebnému režimu adherencia výrazne klesá. Liečba fixnou kombináciou môže byť vhodnou terapeutickou alternatívou vzhľadom na to, že pacient môže získať priaznivý účinok dvoch liekov bez rizika zníženej adherencie [10].

V klinickej praxi sú dostupné viaceré preparáty s fixnou kombináciou antidiabetík. Fixná kombinácia dapagliflozínu a metformínu spája výhody dvoch perorálnych antidiabetík s rôznym mechanizmom účinku (obr. 1).

DAPAGLIFLOZÍN

Dapagliflozín je vysokoselektívny inhibítor SGLT-2, znižuje reabsorpciu glukózy v obličkách, zvyšuje vylučovanie glukózy močom a znižuje hyperglykémiiu u pacientov s DM2 [11]. Pri dávke dapagliflozínu 10 mg denne sa vylúči približne 70 g glukózy (čo zodpovedá 280 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, k miernej hemokoncentracii. Inhibícia glukózy a kontrastu sodíka je spojená s miernym zvýšením diurézy a prechodnou natriúrezou.

Dapagliflozín viedol k štatisticky významnému zlepšeniu glykemickej kompenzácie v porovnaní s placebom v rozmedzí od -0,5 do -0,7 % HbA_{1c} v 24. týždni v rôznych klinických štúdiách. Ako prídavná liečba k metformínu dapagliflozín bol noninferiórny voči glipizidu v 52. týždni liečby a následne po dvoch rokoch liečby. Hypoglykemický účinok dapagliflozínu pretrvával aj štvrtý rok liečby [11–16]. Vplyv dapagliflozínu na HbA_{1c} a telesnú hmotnosť v monoterapii a kombinácii s metformínom je v tab. 2.

V 24-týždňovej randomizovanej klinickej štúdií, do ktorej bolo zaradených 182 pacientov, pokles hmotnosti o –2,08 kg pri kombinácii dapagliflozínu s metformínom súvisel so stratou glukózy močom. Pri dlhodobom nedopĺňaní tejto energetickej straty dochádzalo k zníženiu tukového tkaniva (podľa magnetickej rezonancie a duálnej RTG absorpciometrie DXA). Dapagliflozín znižoval obvod pásu, objem viscerálneho i subkutánneho tuku. Znižovanie hmotnosti bolo progresívneho charakteru, po stabilizácii pretrvávalo až štyri roky [17]. V klinickej štúdií, ktorá porovnávala dapagliflozín s glipizidom ako prídavnej liečby k metformínu po štyroch rokoch liečby, bol pokles telesnej hmotnosti o 4,38 kg a pokles krvného tlaku o 3,67 mm Hg [15].

Podávanie dapagliflozínu vedie k poklesu krvného tlaku (v 12 placebom kontrolovaných štúdiách liečba dapagliflozínom 10 mg viedla k poklesu systolického tlaku priemerne o 4,4 mm Hg a diastolického tlaku o 2,1 mm Hg oproti východiskovej hodnote).

Výskyt hypoglykémie v klinických štúdiách závisel od základnej liečby. Pri liečbe dapagliflozínom v monoterapii alebo po pridaní k metformínu alebo ku sitagliptínu frekvencia výskytu menej závažnej hypoglykémie bola porovnateľná.

Pri liečbe dapagliflozínom došlo v niektorých štúdiách k nevýrazným zmenám lipidov: zníženie triacylglycerolov a zvýšenie HDL cholesterolu. Účinnosť dapagliflozínu sa môže pridať k diuretickému účinku tiazidu a slučkových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie.

Účinnosť dapagliflozínu je závislý od renálnych funkcií. Dapagliflozín sa neodporúča podávať pacientom s eGFR < 60 ml/min/1,73 m². V priebehu liečby je vhodné pravidelné monitorovanie renálnych funkcií. Liečba dapagliflozínom nie je asociovaná so zvýšeným rizikom akútnej toxicity a so zhoršením renálnych funkcií. Väčšina infekcií urogenitálneho traktu v klinických štúdiách bola mierneho až stredne závažného stupňa a dobre reagovala na štandardnú

Tab. 3. Inhibítory SGLT-2.

- **znižujú reabsorpciu glukózy v obličkách, zvyšujú vylučovanie glukózy močom, znižujú hyperglykémiu u pacientov s DM2**
- **účinnosť inhibítorov SGLT-2 je nezávislý na sekrécii alebo účinku inzulínu, môžu byť použité vo včasnej i neskoršej fáze DM2**
- **zlepšujú glykemickú kompenzáciu bez zvýšeného rizika hypoglykémie**
- **asociácia:**
 - s poklesom telesnej hmotnosti
 - so znížením krvného tlaku
- **vhodné do kombinovanej liečby s inými OAD a s inzulínom**
- **sledovanie v klinických štúdiách zameraných na kardiovaskulárne príhody**
 - dapagliflozín je sledovaný v štúdií DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – očakávaný výsledok v roku 2019)
 - metaanalýza kontrolovaných klinických štúdií fázy IIb/III s dapagliflozínom – bez asociácie so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom
 - *primárny kompozitný ukazovateľom: čas do výskytu týchto príhod – kardiovaskulárne úmrtie, infarkt myokardu,*
 - *cievna mozgová príhoda a hospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris.*
- **dapagliflozín – stabilné obličkové funkcie (eGFR) počas 2 rokov**

DM2 – diabetes mellitus 2. typu, SGLT-2 – sodíkovo-glukózový kotransportér-2, OAD – oral antidiabetic DRCC (ústny antidiabetická liečba)

Tab. 4. Nežiaduce účinky inhibítorov SGLT2.

- **asociácia so zvýšeným rizikom infekcií urogenitálneho traktu**
 - výskyt infekcií močových ciest (dapagliflozín 4,3 % vs. placebo 3,7 %; pyelonefritída bola menej častá, v rovnakej frekvencii ako placebo)
 - riziko mykotických infekcií genitálu (dapagliflozín 4,8 % vs. placebo 0,9 %)
- **riziko volumovej deplécie (vrátane dehydratácie, hypovolémie alebo hypotenzie)** (dapagliflozín 10 mg u 1 % vs. placebo u 0,7 % pacientov)
- **riziko euglykemickkej diabetickej ketoacidózy** (randomizované klinické štúdie s dapagliflozínom, včítane štúdie DECLARE: frekvencia < 0,1 %)
- **sledovanie efektu na kostný metabolizmus** (dapagliflozín – nie sú dôkazy, že by dapagliflozín indukoval demineralizáciu kostí alebo zvyšoval frekvenciu zlomení u pacientov s DM2 s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²)
- **onkologická bezpečnosť** (dapagliflozín – pri podrobnom rozbere v rámci registračného konania nebol dokázaný vzťah onkologických ochorení k tejto liečbe; vzhľadom na numerickú nerovnováhu počtu nádorov prsníka, močového mechúra a prostaty je táto problematika sledovaná v postmarketingových štúdiách)

liečbu. Infekcie boli častejšie u žien s anamnézou opakovaných urogenitálnych problémov.

K menej častým nežiaducim účinkom liečby dapagliflozínom patrila deplécia objemu, zvýšenie hematokritu, pocit smädu, nyktúria, zápcha, hyperhidróza a zvýšenie kreatinínu v krvi.

Spoločná charakteristika inhibítorov SGLT-2 s uvedením konkrétnych údajov ohľadom dapagliflozínu je v tab. 3 [15–20]. Nežiaduce účinky inhi-

bítorov SGLT-2 so špecifikáciou ohľadom dapagliflozínu sú v tab 4. [15–20].

METFORMÍN

Metformín je účinnou látkou s dobrým bezpečnostným profilom. Je široko používaný ako liek prvej voľby. Zaraduje sa medzi inzulínové senzitivizéry. Jeho hlavným účinkom je zníženie hepatálnej produkcie glukózy, menej výrazné je zvýšenie periférnej využitia glukózy v kostrovom svalstve a v tukovom tka-

vhodný pacient

fixná kombinácia dapagliflozín + metformín

- hodnoty HbA_{1c} vyššie ako personalizované ciele pre daného pacienta
- krátko, ale aj dlhodobo trvajúci diabetes mellitus
 - súčasne prítomná nadhmotnosť alebo obezita
- súčasne prítomná arteriálna hypertenzia
- glomerulová filtrácia eGF ≥ 60 ml/min/1,73 m²
 ≥ 1 ml/s/1,73 m²

Obr. 2. Profil vhodného pacienta indikovaného na liečbu fixnou kombináciou dapagliflozínu a metformínu.

nehodný pacient

fixná kombinácia dapagliflozín + metformín

- výrazná dekompenzácia DM
- zvýšené riziko urogenitálnych infekcií
- liečba sľučkovými diuretikami (pre riziko dehydratácie a hypotenzie)
 - volumová deplécia
- diabetická kardiovaskulárna autonómna neuropatia so sklonom k ortostickej hypotenzii
 - riziko laktátovej acidózy (kvôli metformínu)
- glomerulová filtrácia eGF < 60 ml/min/1,73 m²

Obr. 3. Profil nevhodného pacienta indikovaného na liečbu fixnou kombináciou dapagliflozínu a metformínu.

nive. Metformín pôsobí ako aktivátor AMP-aktivovanej proteinkinázy, enzýmu s pozitívnymi účinkami na metabolizmus lipidov a sacharidov [9,22].

Vychytávanie metformínu je saturovateľné a v závislosti od dávky. Zodpovedá to mechanizmu predominantne závislom na transportéroch. Vychytávanie a tolerancia môže byť ovplyvnená genetickou variabilitou transportérov alebo liekmi, ktoré inhibujú transportéry.

Podľa najnovších poznatkov dôležitým miestom jeho pôsobenia je aj gastrointestinálny trakt. Metformín zvyšuje vychytávanie glukózy v čreve a následne zvyšuje koncentráciu laktátu v enterocyte. To môže viesť k intolerancii metformínu. Metformín zvyšuje plazmatické koncentrácie GLP-1. Metformín mení mikrobióm (zvýšenie počtu baktérií *Akkermansia muciniphila*), čo môže zlepšovať glukózovú toleranciu [23].

V monoterapii má nízke riziko hypoglykémie a je hmotnostne neutrálny, prípadne pri jeho užívaní dochádza k poklesu hmotnosti. Podľa výsledkov

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a ďalších klinických štúdií metformín vedie k zníženiu výskytu KV komplikácií [3,4,22].

Metformín má anorektický účinok; môže viesť k deficitu vitamínu B₁₂. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky metformínu patria gastrointestinálne ťažkosti. Pri jeho indikácii je potrebné zvážiť kontraindikácie, hlavne z pohľadu rizika vzniku laktátovej acidózy (porucha funkcie obličiek, pečene, hypoxia, acidóza, kardiorespiračná nedostatočnosť, ťažké akútne ochorenia, pneumónia, dehydratácia, šok). Intravaskulárne podávanie jódovaných kontrastných látok v rádiologických skúšaniach môže viesť k renálnemu zlyhaniu, ktorého výsledkom je kumulácia metformínu a riziko laktátovej acidózy. Užívanie metformínu sa má preto prerušiť pred takýmto testom alebo v čase takéhoto testu a v užívaní sa nemá pokračovať skôr ako 48 hodín po teste [16].

Metformín je vhodný do kombinovanej liečby prakticky so všetkými antidiabetikami, včítane inzulínu [3–5,22].

INDIKÁCIE FIXNEJ KOMBINÁCIE DAPAGLIFLOZÍNU A METFORMÍNU

Metformín aj inhibítory SGLT-2 majú v algoritmoch medzinárodných a národných spoločností stabilné miesto [3,4].

Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) [16], ktorý schvaľuje Európska lieková agentúra (EMA), fixná kombinácia dapagliflozínu a metformínu je indikovaná:

- u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu,
- v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu, u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a týmito liekmi,
- u pacientov, ktorí už sú liečení kombináciou jednotlivých tabliet dapagliflozínu a metformínu.

Indikačné obmedzenie v Slovenskej republike platné od 1. 2. 2016 [24] je nasledovné:

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov s DM2 s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ($HbA_{1c} \geq 7\%$ podľa štandardu DCCT):

- v kombinácii so sulfonylureou (t. j. trojkombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylmočoviny, s BMI > 28 kg/m²;
- v kombinácii s inzulínom (t. j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie.

V súčasnosti je výrazná tendencia ku harmonizácii európskych a slovenských indikácií. Profil vhodného a nevhodného pacienta indikovaného na liečbu fixnou kombináciou dapagliflozínu a metformínu je na obr. 2 a 3.

ZÁVER

Fixná kombinácia dapagliflozínu a metformínu predstavuje novú účinnú formu liečby DM2.

Medzi očakávané pozitívne vlastnosti fixnej kombinácie patrí aj vplyv na adhérenciu pacienta k liečbe, čo sa môže následne prejavíť v lepšej metabolickej kompenzácií a znížení výskytu chronických komplikácií DM.

Literatúra

1. Kahn SE, Buse JB. Medications for type 2 diabetes: how will we be treating patients in 50 years? *Diabetologia* 2015; 58(8): 1735–1739. doi: 10.1007/s00125-015-3541-8.
2. DeFronzo RA. From the triumvirate to ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
3. 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 Dia-

betes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149. doi: 10.2337/dc14-2441.

4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay J 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. doi: 10.4158/EP151126.CS.

5. 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.

6. 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. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01511.x.

7. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 457–466. doi: 10.1111/dom.12244.

8. Goring S, Hawkins N, Wygant G et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 433–442. doi: 10.1111/dom.12239.

9. Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus v zrelom veku. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. *Diabetes mellitus v zrelom veku*. Martin: Quick Print 2013: 16–92.

10. Melikian C, White J, Vanderplus A et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24(3): 460–467.

11. 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. doi: 10.2337/dc10-0612.

12. Bailey C, Gross JJ, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2.

13. Nauck MA, Del Prato S, Meir JJ et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate control with metformin. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015–2022. doi: 10.2337/dc11-0606.

14. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately

controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(11): 1111–1120. doi: 10.1111/dom.12327.

15. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(6): 581–590. doi: 10.1111/dom.12459.

16. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) Xigduo. [online] Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/sk_SK/document_library/EPAR_Product_Information/human/002672/WC500161033.pdf.

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. doi: 10.1210/jc.2011-260.

18. Uličiansky V. Nová stratégia v liečbe diabetu mellitus 2. typu – inhibícia renálnej reabsorpcie glukózy. *Interná Med* 2014; 14(4): 179–185.

19. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 142. doi: 10.1186/s12933-015-0297-x.

20. Schroner Z, Uličiansky V. Inhibítory SGLT2 – nová cesta v liečbe diabetes mellitus 2. typu. Košice: SchronerMED 2015: 9–56.

21. Schroner Z, Uličiansky V. SGLT-2 inhibítory ako druhá voľba po zlyhaní metformínu. *Súč Klin Pr* 2015; 1: 24–27.

22. Bailey C. Metformin. In: Umpierrez GE (Ed). *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 6th ed. American Diabetes Association 2014: 341–358. doi: 10.2337/9781580405096.

23. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016; 59(3): 426–435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.

24. Ministerstvo zdravotníctva SR. Zoznam kategorizovaných liekov. [online] Dostupné z: <http://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>.

MUDr. Vladimír Uličiansky¹
doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.²

¹ Via medica, s.r.o., Košice

² SchronerMED s.r.o., interná a diabetologická ambulancia, Moldava n. Bodvou
vladouli@centrum.sk