

# Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) vs. inhibítory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4)

V. Uličiansky, Z. Schroner

## Súhrn

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) a inhibítory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4) patria medzi novú liečbu diabetes mellitus 2. typu s nízkym rizikom hypoglykémie. Rôzne mechanizmy účinku týchto liekov poskytujú rôzne profily účinnosti a bezpečnosti a prídavné pozitívne účinky za hranicou glykemickej kompenzácie, ale sú tu tiež určité problémy a kontroverzie. Kde sa v súčasnosti nachádzame?

## Kľúčové slová

diabetes mellitus 2. typu – farmakoterapia – inhibítory SGLT2 – inhibítory DPP4

## Summary

**SGLT2 inhibitors vs. DPP4 inhibitors.** Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are new therapies for type 2 diabetes mellitus with low risk of hypoglycaemia. The different modes of action of these medicines produce varied efficacy and tolerability profiles and additional treatment benefits beyond glycaemic control, but there are also several problems and controversies. Where are we now?

## Keywords

type 2 diabetes mellitus – pharmacotherapy – SGLT2 inhibitors – DPP4 inhibitors

Hlavným cieľom liečby cukrovky 2. typu zostáva glykemická kompenzácia v kontexte zníženia srdcovocievnych rizikových faktorov (prestať fajčiť, zdravý životný štýl, kontrola krvného tlaku, manažment lipidov s prioritou statínovej liečby a v niektorých prípadoch antiagregačná liečba) [1]. Dôležitá je aj úprava telesnej hmotnosti. V klinickej praxi sa stretávame s individualizovaným prístupom zameraným na pacienta a s algoritmickým prístupom [1–4]. Cahn et al v snahe o posúdenie individualizovaných cieľových hodnôt glykémie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2) vypracovali algoritmus na základe prieskumu medzi poprednými svetovými diabetológmi. Pri hodnotení dotazníka stanovili relatívnu dôležitosť ôsmich parametrov v tomto poradí: riziko hypoglykémie vyplývajúce z liečby (22,5 %), očakávaná dĺžka života (20,5 %), dôležité komorbidity (13,3 %),

makroaskulárne a pokročilé mikrovaskulárne komplikácie (11,9 %), kognitívne funkcie (10,3 %), dodržiavanie liečby a motivácia (7,9 %), dĺžka trvania diabetu (7,6 %), finančné zdroje a podporné štruktúry a inštitúcie (5,9 %) [5]. Z uvedeného vyplýva nutnosť komplexného pohľadu na pacienta a na individualizovaný výber terapie v kontexte výsledkov medicíny dôkazov (EBM), odporúčaní medzinárodných a národných odborných diabetologických spoločností.

Snaha o zlepšenie liečby a prognózy chorých s cukrovkou vedie k neustálemu vývoju nových liečiv. V základom i aplikovanom výskume je veľké množstvo liečiv, ktoré pôsobia na rôznych úrovniach patogenézy cukrovky.

K najnovším liečebným trendom patria **inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2)** a **inhibítory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4)**. Porovnanie inhibitorov SGLT2 a inhibitorov

DPP4 z pohľadu mechanizmu účinku, vplyvu na vybrané klinické ukazovatele a ich možné výhody či nevýhody je uvedené v tab.1 [1–3,6–8].

**Inhibítory SGLT2 (gliflozíny – dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín)** pôsobia v obličkách – inhibujú SGLT2, ktorý sa nachádza v proximálnom tubule obličiek. Jeho hlavnou funkciou je aktívny kotransport sodíka a glukózy. SGLT2 blokujú zvýšenú reabsorpciu glukózy, zvyšujú glykosúriu s následným znížením glykémie.

V závislosti od liečiva a jeho dávky sa pri liečbe inhibítormi SGLT2 denne vylúči približne 70 – 80g glukózy (čo zodpovedá 280 – 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 kontrastu sodíka je spojená s mier-  
nym zvýšením diurézy a prechodnou  
natriurézou. Účinok inhibítorov SGLT2 je  
nezávislý na sekrécii alebo účinku inzu-  
línu. Sú účinné bez ohľadu na funkciu  
B-bunky. Môžu byť použité vo včasnej  
i neskoršej fáze DM2. Dlhodobu zlepšujú  
glykemickú kompenzáciu (priemerný  
pokles HbA<sub>1c</sub> 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 anti-  
diabetík mali rovnaký alebo lepší úči-  
nok vo vzťahu k vstupným hodnotám  
HbA<sub>1c</sub>. Efekt SGLT2 je bez zvýšeného ri-  
zika hypoglykémie, sú asociované so  
znížením krvného tlaku (pokles systolic-  
kého TK o 2 – 4 mm Hg, diastolického  
TK o 1 – 2 mm Hg). Otvorená je otázka  
vplyvu niektorých inhibítorov SGLT2 na  
kostný metabolizmus. Z nežiaducich

účinkov je potrebné sledovať asociáciu  
so zvýšeným rizikom infekcií urogenitál-  
neho traktu (zvýšený výskyt infekcií mo-  
čových ciest a zvýšené riziko mykotick-  
ých infekcií genitálu). Väčšina infekcií  
v klinických štúdiách bola mierneho až  
stredne závažného stupňa a dobre rea-  
govala na štandardnú liečbu. Riziko vo-  
lumovej deplécie je nízke za predpo-  
kladu, že pacient má primeraný príjem  
tekutín. U starších pacientov, ktorí uží-  
vajú diuretiká, je nutné monitorovanie  
ohľadom posturálnej hypotenzie [8–15].

**Inhibítory DPP4 (gliptíny – sita-  
gliptín, vildagliptín, saxagliptín, li-  
nagliptín, alogliptín)** spôsobujú inhibí-  
ciu enzýmu DPP, ktorá vedie ku zvýšeniu  
hladín GLP1 a iných inkretínových hor-  
mónov vo fyziologickom rozmedzí.  
Tento účinok stimuluje glukózo-depen-  
dentnú syntézu a sekréciiu inzulínu a po-

tláča sekréciiu glukagónu. V dôsledku  
týchto faktorov dochádza k zníženiu vý-  
kyvov glykémie po perorálnom príjme  
glukózy alebo jedla a k zníženiu gly-  
kémie nalačno. Inhibítory DPP4 sa líšia  
v chemickej štruktúre, selektivitve *in vitro*,  
v spôsobe metabolizmu, v spôsobe eli-  
minácie (renálna a hepatálna), v prekli-  
nickej toxicite, v terapeutickvej dávke, vo  
frekvencii podávania a v použití u sub-  
populácií pacientov (pacienti s poru-  
šenou renálnou či hepatálnou funk-  
ciou). Podobnosti inhibítorov DPP4 sú  
v účinnosti na zníženie HbA<sub>1c</sub> (prie-  
merný pokles HbA<sub>1c</sub> o 0,5 – 1,0 % DCCT,  
5,5 – 10,9 mmol/mol IFCC), v znáša-  
livosti a bezpečnosti. Inhibítory DPP4  
majú nízke riziko hypoglykémie. Môžu  
sa od začiatku podávať v cieľovej dávke,  
bez postupnosti titrácie. Sú dobre tole-  
rované a majú nízky výskyt nežiaducich

**Tab. 1. Porovnanie inhibítorov sodíkovu-glukózuvého kotransportéra 2 (SGLT2) a inhibítorov dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4).**

	<b>Inhibítory SGLT2 (gliflozíny)</b> dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín	<b>Inhibítory DPP4 (gliptíny)</b> sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, linagliptín, alogliptín
<b>Mechanizmus účinku</b>	inhibícia SGLT2 v proximálnom nefróne	inhibícia DPP4
	inhibícia reabsorpcie glukózy v obličkách	zvýšenie postprandiálnej hladiny aktívnych inkretínov (GLP1, GIP)
	zvýšenie glukosúrie	↑ sekrécia inzulínu (glukózodependentná)
	účinok je nezávislý na sekrécii alebo účinku inzulínu	
	↑ hladín glukagónu	↓ sekrécia glukagónu (glukózodependentná)
<b>Vplyv na klinické ukazovatele</b>		
HbA <sub>1c</sub>	↓ o 0,7 % DCCT pri vstupnom HbA <sub>1c</sub> 8 %	↓ o 0,7 % DCCT pri vstupnom HbA <sub>1c</sub> 8%
riziko hypoglykémie	nízke riziko	nízke riziko
telesná hmotnosť	↓ o 2 kg	neutrálny vplyv
krvný tlak	↓ systolického tlaku o 4 mm Hg	neutrálny vplyv alebo minimálny pokles
lipidy	triacylglyceroly ↓ 0,1 mmol/l, LDL cholesterol ↑ 0,1 mmol/l	neutrálny vplyv alebo minimálny pokles
kyselina močová	↓ 30 mmol/l	
<b>Nevýhody</b>		
	urogenitálne infekcie	angioedém/urtikária a ďalšie imunologicky sprostredkované kožné účinky
	polyúria	? akútna pankreatitída
	objemová deplécia (hypotenzia)	?↑ hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie

Tab. 2. Dávkovanie inhibítorov DPP4 a inhibítorov SGLT2 (mg/die) v rôznych štádiách chronickej choroby obličiek (CKD) klasifikovanej podľa KDIGO 2012.

	renálne vylučovanie	G1 normálna alebo zvýšená GF ≥ 1,5 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	G2 mierne znížená GF 1,0 – 1,49 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> 60 – 89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	G3a mierne až stredne znížená GF 0,75 – 0,99 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> 45 – 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	G3b stredne až výrazne znížená GF 0,50 – 0,74 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> 30 – 44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	G4 výrazne znížená GF 0,25 – 0,49 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> 15 – 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	G5 zlyhanie obličiek < 0,25 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> alebo dialýza
<b>Inhibítory DPP4</b>							
sitagliptín	predominantne	100 mg	100 mg	50 mg	50 mg	25 mg	25 mg
vildagliptín	intermediárne	100 mg	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg s opatrnosťou
saxagliptín	predominantne	5 mg	5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg s opatrnosťou	2,5 mg s opatrnosťou
linagliptín	nízke	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
alogliptín	predominantne	25,0 mg	25,0 mg	12,5 mg	12,5 mg	6,25 mg	6,25 mg
<b>Inhibítory SGLT2</b>							
dapagliflozín	predominantne	10 mg	10 mg	nie	nie	nie – neúčinný	nie – neúčinný
kanagliflozín	intermediárne	100 – 300 mg	100 – 300 mg	nemá sa začať podávať pri eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , ak pacient toleruje kanagliflozín, upraviť alebo udržať dávku na 100 mg 1× denne;	nie	nie – neúčinný	nie – neúčinný
empagliflozín	intermediárne	10 – 25 mg	10 – 25 mg	nemá sa začať podávať pri eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , ak pacient toleruje empagliflozín, upraviť alebo udržať dávku na 10 mg 1× denne;	nie	nie – neúčinný	nie – neúčinný

účinkov (zriedkavo angioedém, urtikária a ďalšie imunologicky sprostredkované kožné prejavy). Diskutuje sa o ich pankreatickej bezpečnosti. Inhibítory DPP4 sú hmotnostne neutrálne (alebo dochádza pri nich k miernemu zníženiu hmotnosti) [1–3,16,17].

### RIZIKO HYPOGLYKÉMIÍ

**Inhibítory SGLT2** majú nízke riziko hypoglykémii a vedú k zníženiu telesnej hmotnosti. Nauck et al porovnávali účinnosť dapagliflozínu s glipizidom u pacientov, ktorí boli nedostatočne kompenzovaní monoterapiou metformínom. Táto štúdia potvrdila

dobrú účinnosť dapagliflozínu porovnateľnú s glipizidom s výhodou minimálneho rizika hypoglykémii (3,5 vs. 40,8 %) a s pozitívnym vplyvom na zníženie telesnej hmotnosti (–3,2 vs. +1,2 kg) [15,18].

V štúdiu CANTATA D2 boli pacienti randomizovaní na liečbu kanagliflozínom

**Tab. 3. Použitie inhibítorov DPP4 a inhibítorov SGLT2 pri poškodenej funkcii pečene.**

	Mierna/stredne ťažká porucha	Ťažká porucha
<b>Inhibítory DPP4</b>		
sitagliptín	nie je potrebná úprava dávky	liek nebol skúmaný
vildagliptín	nemá sa používať	nemá sa používať
saxagliptín	nie je potrebná úprava dávky	podávanie sa neodporúča
linagliptín	nie je potrebná úprava dávky	nie je potrebná úprava dávky
alogliptín	nie je potrebná úprava dávky	nebolo klinicky overené
<b>Inhibítory SGLT2</b>		
dapagliflozín	nie je potrebná úprava dávky	začiatková dávka 5 mg, ak sa dobre znáša 10 mg
kanagliflozín	nie je potrebná úprava dávky	liek nebol skúmaný
empagliflozín	nie je potrebná úprava dávky	podávanie sa neodporúča

300 mg alebo sitagliptínom 100 mg. Výskyt hypoglykémii bol porovnateľný medzi obidvoma skupinami [19].

**Inhibítory DPP4** majú nižší výskyt hypoglykémii a vedú k zníženiu telesnej hmotnosti v porovnaní s derivátmi sulfonylurey. Arechavaleta et al zistili noninferioritu sitagliptínu oproti pridaniu glimepiridu u pacientov nedostatočne kompenzovaných monoterapiou metformínom. V porovnaní s glimepiridom liečba sitagliptínom bola asociovaná s nižším rizikom hypoglykémie a minimálnym hmotnostným úbytkom -0,8 kg (pri liečbe glimepiridom došlo k miernemu hmotnostnému prírastku +1,2 kg [20].

## OBLIČKOVÉ FUNKCIE A RENÁLNA BEZPEČNOSŤ

V závislosti od veku, dĺžky trvania diabetu a glykemickej kompenzácie u veľkého počtu pacientov s DM sa môže vyskytovať mierne až závažné zhoršenie funkcie obličiek. Stredne závažné obličkové poškodenie vyžaduje zváženie zníženia dávky alebo vynechanie niektorých antidiabetických liekov.

Inhibítory SGLT2 boli vyvinuté na zníženie glykémie v plazme navodením glukosúrie. Účinnosť inhibítorov SGLT2 závisí od funkcie obličiek. Ich účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou

a ťažkou poruchou funkcie obličiek. Pri začiatku a v priebehu liečby inhibítormi SGLT2 je vhodné pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Dapagliflozín, kanagliflozín a empagliflozín môžu byť bezpečne použité pri  $eGF \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . U pacientov s  $eGF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  je zvýšená incidencia objemovo-osmotických vedľajších účinkov. Dapagliflozín nie je odporúčaný u pacientov s  $eGF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Pre kanagliflozín a empagliflozín je znížená dávka u pacientov s  $eGF 45 - 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Pri poklese  $eGF$  na  $< 45 \text{ ml/min}$  sú tieto lieky kontraindikované [21].

Del Prato et al sledovali dlhodobú účinnosť a bezpečnosť dapagliflozínu v porovnaní so sulfonylureou. Po štyroch rokoch liečba dapagliflozínom nebola asociovaná so zhoršením glomerulárnych funkcií (hodnotené na základe pomerov albumín/kreatinín, glukóza/kreatinín, na základe vypočítaného klírensu kreatinínu a  $eGF$ ). Toto zhoršenie bolo častejšie pri liečbe glipizidom [22].

Wanner et al v predšpecifikovanej analýze výsledkov EMPA-REG OUTCOME zistili, že u pacientov s DM2 s vysokým kardiovaskulárnym (KV) rizikom liečba empagliflozínom bola asociovaná s pomalšou progresiou obličkového ochorenia

a s nižším výskytom relevantných obličkových príhod v porovnaní s placebom po pridaní k štandardnej liečbe [23].

Všetky **inhibítory DPP4** môžu byť použité pri miernych stupňoch obličkového ochorenia bez úpravy dávky. Pre odhadovanú glomerulovú filtráciu ( $eGF$ )  $< 50 - 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  je potrebné zníženie dávky všetkých inhibítorov DPP4, s výnimkou linagliptínu [21,24]. Dávkovanie inhibítorov DPP4 a inhibítorov SGLT2 v rôznych štádiách chronickej choroby obličiek je uvedené v tab. 2 [24,25].

## FUNKCIA PEČENE

K najčastejším ochoreniam pečene u diabetikov patrí steatóza pečene a nealkoholová steatohepatitída. Prítomnosť pečenej choroby vedie k prehĺbeniu inzulinovej rezistencie, čo sťažuje dosiahnutie metabolickej kompenzácie diabetu. V pokročilých štádiách cirhózy pečene a karcinómu pečene úbytkom funkčného pečenej parenchýmu klesá glukoneogenetická schopnosť pečene a u týchto chorých môže klesať potreba antidiabetickej liečby a zvyšuje sa riziko hypoglykémie. Mierne zvýšenie pečenej funkcie (menej ako 2,5 – 3násobok normy) pri inak normálnej funkcii pečene obvykle nepredstavuje významnejšie obmedzenie z hľadiska antidiabetickej liečby a nezodpovedá termínu pečenej insuficiencie [26].

Podávanie inhibítorov DPP4 a inhibítorov SGLT2 pri poškodenej funkcii pečene je uvedené v tab. 3 [21,25,26].

## Bližší komentár ku vildagliptínu a dapagliflozínu.

Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) vildagliptín sa nemá používať u pacientov s poškodením funkcie pečene vrátane pacientov, ktorých hodnoty alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) pred liečbou sú  $> 3$ násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (ULN) [21].

Dapagliflozín – u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nevyžaduje úpravu dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie

pečene sa odporúča začiatková dávka 5 mg. Pokiaľ sa dobre znáša, môže byť dávka zvýšená na 10 mg. K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti u pacientov s poruchou funkcie pečene z klinických skúšaní. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je zvýšená expozícia dapagliflozínu, podobne ako aj u ďalších inhibítorov SGLT2 [21].

## KARDIOVASKULÁRNA BEZPEČNOSŤ

Pri uvádzaní nových liekov do klinickej praxe medzi kľúčové požiadavky regulačných úradov Európska lieková agentúra (European Medicines Agency – EMA) a Americká agentúra na kontrolu potravín a liečiv (Food and Drug Administration – FDA) patrí KV bezpečnosť.

V prešpecifikovanej metaanalýze 14 štúdií fázy 2/3 v klinickom programe s dapagliflozínom, do ktorej bolo zahrnutých 6 228 účastníkov, bola hodnotená bezpečnosť dapagliflozínu v dávkach 2,5 – 10 mg denne (n = 4 287) v porovnaní s aktívnym komparátorom alebo placebo (n = 1 941). Medzi sledované parametre patrili: veľké nežiaduce KV príhody (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE) + neplánovaná koronárna revaskularizácia, hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie. Počet príhod bol 78, hazard ratio (HR) bol 0,674 (95% CI 0,421 – 1,078), čo poukazuje na to, že dapagliflozín nezvyšuje KV riziko, ale toto riziko skôr znižuje [21,27].

V metaanalýze pre FDA bolo 21 štúdií s dapagliflozínom fázy 2b/3 (v dvoch štúdiách boli pacienti s vysokým rizikom), počet pacientov bol 9 339. V rámci MACE bolo hodnotené KV úmrtie, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, hospitalizácia pre angínu pectoris. Počet prípadov bol 178, HR 0,81 (95% CI 0,59 – 1,09) v prospech dapagliflozínu [28]. V roku 2016 bola publikovaná metaanalýza týchto pacientov podľa KV profilu a KV rizika, včítane hypoglykemických príhod. V celom klinickom programe s dapagliflozínom nebolo zistené zvýšené KV riziko. Dapagliflozín mal priaznivý účinok pre MACE v celom súbore

pacientov HR 0,77 (95% CI 0,54 – 1,1) a aj u pacientov s KV ochorením HR 0,80 (0,53 – 1,22) [29].

Vasilakou et al vykonali metaanalýzu KV príhod pri liečbe SGLT2 v 14 štúdiách s dapagliflozínom a v 10 štúdiách s kanagliflozínom. U 17 180 pacientov bolo 283 prípadov MACE, HR bol 0,89 (95% CI 0,70 – 1,14) v prospech SGLT2 [30].

V správe pre FDA ohľadom kanagliflozínu, v ktorej bolo hodnotených osem štúdií s kanagliflozínom a interim analýza štúdie CANVAS u 9 632 pacientov bolo 201 prípadov. HR bol 0,91 (95% CI 0,68 – 1,22) v prospech kanagliflozínu. HR interim analýzy bol 1,0 (95% CI 0,72 – 1,39) [31].

Prehľad veľkých klinických štúdií hodnotiacich KV bezpečnosť DPP4 a SGLT2 je v tab. 4 [32–40].

## Kardiovaskulárne štúdie s inhibítormi DPP4

Súhrn KV výsledkov štúdií SAVOR TIMI, EXAMINE a TECOS [32–35]:

- **KV bezpečnosť saxagliptínu, alogliptínu a sitagliptínu bola dokázaná,**
- na dokázanie ev. KV protektivity by bolo nutné dlhšie trvanie štúdií,
- saxagliptín: zvýšené riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie,
- alogliptín – trend smerom k zvýšenému riziku hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhávania (úpravy SPC saxagliptínu, alogliptínu),
- sitagliptín – nezvyšoval hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie.

Na kongrese EASD v Mníchove Holman prezentoval nové poznatky ohľadom závažnej hypoglykémie a KV príhod. V štúdií TECOS bola pozorovaná bidirekčná asociácia medzi závažnou hypoglykémiou a KV ukazovateľmi (MACE/srdcové zlyhávanie) s evidentným zvýšeným rizikom závažných hypoglykémii po infarkte myokardu alebo po hospitalizácii pre srdcové zlyhávanie. Tieto nové poznatky môžu poukazovať ani nie tak na príčinu MACE alebo srdcového zlyhávania, ale skôr na pacientov, ktorí sú rizikovní na vznik týchto kompli-

kácií v dôsledku mnohých koexistujúcich rizikových faktorov [37].

## Kardiovaskulárne štúdie s inhibítormi SGLT2

S inhibítormi SGLT2 prebiehajú veľké dlhodobé randomizované kontrolované klinické štúdie zamerané na KV bezpečnosť. V štúdií DECLARETIMI 58 je hodnotená KV bezpečnosť dapagliflozínu (výsledky sa očakávajú v roku 2019), v štúdií CANVAS je sledovaný kanagliflozín a v štúdií EMPAREG OUTCOME empagliflozín (tab. 4).

Cieľom ukončenej štúdie EMPAREG OUTCOME bolo zhodnotenie efektu dlhodobého podávania empagliflozínu na kardiovaskulárnu 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, hypolipidemickej a antiagregačnej liečbe. Primárnym kompozitným ukazovateľom (3P-MACE) bolo úmrtie z KV príčin, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda. Pri porovnaní s placebo liečba empagliflozínom viedla k signifikantnému zníženiu 3P-MACE o 14 %, KV mortality o 38 %, hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 35 % a 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 signifikantný rozdiel vo výskyte infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody. Empagliflozín znižoval hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie a KV úmrtie, s konzistentným priaznivým účinkom u pacientov so srdcovým zlyhávaním a bez srdcového zlyhávania pri vstupe do štúdie [38–40].

## ONKOLOGICKÁ BEZPEČNOSŤ

DM 2. typu sa spája so zvýšeným rizikom výskytu zhubných nádorov. Otázka pôsobenia vplyvu antidiabetickej liečby je ovplyvnená okrem iného aj charakterom základného ochorenia [41].

Tab. 4. Veľké klinické štúdie hodnotiace kardiovaskulárnu bezpečnosť DPP4 a SGLT2. Upravené podľa [57].

Štúdia	Intervencia	Inklúzne kritériá	Počet pacientov	Rok ukončenia	Primárny koncový výsledok	Srdcové zlyhávanie
<b>Inhibítory DPP4</b>						
SAVOR TIMI	saxagliptín/ placebo	prítomné viaceré KV rizikové faktory alebo ich anamnéza	16 492	ukončené	<b>3P-MACE HR 1,00</b> (95% CI 0,89 – 1,12)	↑ riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie
EXAMINE	alogliptín/ placebo	akútny koronárny sy v priebehu 15 – 90 dní pred randomizáciou	5 380	ukončené	<b>3P-MACE HR 0,96</b> (horný CI 1,16)	trend k ↑ riziku hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie
TECOS	sitagliptín/ placebo	kardiovaskulárne ochorenie	14 671	ukončené	<b>4P-MACE HR 0,96</b> (95% CI 0,89 – 1,08)	bez zvýšenia rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie
CAROLINA	linagliptín/ glimepirid	≥ 2 špecifikované rizikové faktory KV alebo preukázané KV ochorenie	6 041	2018		
CARMELINA	linagliptín/ placebo	kardiovaskulárne stavy (albuminúria, KV ochorenie v anamnéze)	8 300	2018		
<b>Inhibítory SGLT2</b>						
EMPA-REG OUTCOME	empagliflozín/ placebo	dokázané KV komplikácie	7 034	ukončené	<b>3P-MACE HR 0,86</b> (95% CI 0,74 – 0,99) ↓ o 14 %  <b>kardiovaskulárna mortalita ↓ o 38 %</b>  <b>celková mortalita ↓ o 32 %</b>	<b>hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania ↓ o 35 %</b>
CANVAS	kanagliflozín/ placebo	dokázané KV komplikácie alebo ≥ 2 KV rizikové faktory	4 339	2017		
CANVAS-R	kanagliflozín/ placebo	dokázané KV komplikácie alebo ≥ 2 KV rizikové faktory	5 700	2017		
CREDESCENCE	kanagliflozín/ placebo	štádium 2 alebo 3 KV ochorenia + makroalbuminúria	3 627	2019		
DECLARE-TIMI 58	dapagliflozín/ placebo	vysoké KV riziko	17 150	2019		
ERTUGLIFLOZÍN CVOT	ertugliflozín/ placebo	dokázané KV komplikácie	3 900	2021		

KV – kardiovaskulárny, 3P – MACE – 3 Points Major Adverse Cardiovascular Events (3 bodové veľké nežiaduce kardiovaskulárne príhody)

### Inhibítory DPP4

Pri liečbe inhibítormi DPP4 existuje teoretické riziko zvýšeného výskytu nádorov, pretože membránová DPP4 má nádorovo supresorický účinok a jej inhibícia by mohla podporovať rast a invazivitu nádorov. Experimentálne štúdie na bunkových

kultúrach sú kontroverzné so závislosťou účinku od typu nádorov. V krátkodobých klinických štúdiách nebol v súvislosti s liečbou sitagliptínom a vildagliptínom zaznamenaný vplyv na incidenciu nádorov [41].

Abbas et al v metaanalýze randomizovaných klinických KV štúdií s inhibí-

tormi DPP4 pozorovali signál protekcie rakoviny pankreasu (RR 0,55; 95% CI 0,29 – 1,03) [35].

Gokhale et al v kohortovej štúdii zistili, že riziko karcinomu pankreasu pri liečbe inhibítormi DPP4 je porovnateľné s tia-zolidindiónmi (HR = 1,0; 95% CI 0,7 – 1,4)

Tab. 5. Liečba inhibítormi SGLT2.

Vhodný pacient	Nevhodný pacient
hodnoty HbA <sub>1c</sub> vyššie ako personalizované ciele pre daného pacienta	pacient so zvýšeným rizikom urogenitálnych infekcií
dominancia hyperglykémii nalačno	pacient so zníženou glomerulovou filtráciou (eGF)
krátko, ale aj dlhodobo trvajúci DM 2. typu	dapagliflozín < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; < 1 ml/s/1,73 m <sup>2</sup>
<b>prítomná nadhmotnosť alebo obezita</b>	kanagliflozín a empagliflozín < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; < 0,75 ml/s/1,73 m <sup>2</sup>
<b>prítomná hypertenzia</b>	<b>pacient s prekonanou diabetickou ketoacidózou alebo s prítomnými rizikovými faktormi pre jej vznik</b>
<b>pacient s kardiovaskulárnym ochorením</b>	<b>pacient s DM 1. typu, s latentným autoimunitným diabetom (LADA) (riziko euglykemickej diabetickej ketoacidózy)</b>
<b>pacient s rizikom alebo s prejavmi srdcového zlyhávania</b> (zatiaľ najmä empagliflozín)	<b>pacient s výrazne dekompenzovaným diabetom</b>
glomerulová filtrácia (eGF)	pacient s volumovou depléciou
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	pacient so sklonom k dehydratácii a jej následkov
≥ 1,0 ml/s/1,73 m <sup>2</sup>	pacient s prítomnou kardiovaskulárnou autonómnou neuropatiou
vysoká dávka inzulínu (ak ho pridávame k inzulínu)	so sklonom k ortostatickej hypotenzii
pacient s rizikom pankreatitídy	pacient po prekonaní cievnej mozgovej príhody
pacient so spomaleným vyprázdňovaním žalúdka	

a nižšie ako pri liečbe sulfonylureou (HR = 0,6; 95% CI 0,4 – 0,9) [42].

Pri analýze databázy FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) bola zistená štatistická asociácia DPP4 inhibítorov s karcinómom pankreasu. Z daných dát nebolo možné vyvodzovať kauzálny vzťah. Na objasnenie tejto štatistickej asociácie sú potrebné ďalšie klinické štúdie [43].

### Inhibítory SGLT2

Liečba inhibítormi SGLT2 je podľa súčasných znalostí z onkologického hľadiska bezpečná. Epidemiologický signál o možnom riziku karcinómu močového mechúra a prsníka pri liečbe dapagliflozínom klinické štúdie nepotvrdili [44], definitívny záver prinesie štúdia DECLARE-TIMI. Počas klinických skúšaní celkový podiel jedincov s malígnymi alebo nešpecifikovanými nádormi bol podobný u liečených dapagliflozínom (1,5 %) ako u liečených placebom/komparátorom (1,5 %). Údaje u zvierat ne naznačujú karcinogenitu alebo mutagenitu dapagliflozínu [21].

### MOŽNÉ ŠPECIFICKÉ NEŽIADUCE ÚČINKY (NÚ) PRI LIEČBE INHIBÍTORE DPP4

Základné údaje sú v tab. 1. V centre záujmu je riziko akútnej pankreatitídy.

#### Akútna pankreatitída

Abbas et al vo vyššie uvedenej metaanalýze zistili zvýšené riziko akútnej pankreatitídy pri liečbe inhibítormi DPP4 (saxagliptín, alogliptín, sitagliptín) (RR 1,79; 95% CI 1,13 – 2,81), čo zodpovedá 5,5 extra prípadov na 10 000 pacientorokov [35].

Medzi ďalšie špecifické NÚ patria angioedém, urtikária a iné imunologicky sprostredkované kožné prejavy.

### MOŽNÉ ŠPECIFICKÉ NÚ PRI LIEČBE INHIBÍTORE SGLT2

Základné údaje sú uvedené v tab.1. V posledných rokoch sa venuje zvýšená pozornosť euglykemickej diabetickej ketoacidóze.

#### Euglykemická diabetická ketoacidóza

Inhibítory 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 DM 1. typu/LADA. Pri DM2 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 [45–49].

### EFEKT NA KOSTNÝ METABOLIZMUS

Pacienti s DM2 majú zvýšené riziko fraktúr v porovnaní s nediabetikmi. Zmeny pri reabsorpcii sodíka a glukózy pri liečbe inhibítormi SGLT2 môžu ovplyvniť kostný metabolizmus moduláciou renálnej reabsorpcie vápnika a fosfátu.

V združenej analýze viac ako 12 000 pacientov liečených empagliflozínom podiel pacientov s fraktúrami bol porovnateľný s placebom pri podskupinách podľa veku, pohlavia a funkcie obličiek [50].

**Tab. 6. Liečba inhibítormi DPP4.**
**Vhodný pacient**

pacient v úvodných štádiách DM 2. typu (alternatíva pri intolerancii alebo kontraindikácii metformínu)

pacient na monoterapii metformínom, obzvlášť u pacientov len mierne presahujúcim HbA<sub>1c</sub> 7% DCCT

pacient na kombinácii metformín + sulfonylurea (resp. inzulín) s miernym presahom HbA<sub>1c</sub>

pacient, u ktorého hypoglykémia predstavuje vysoké morbiditno-mortalitné riziko

- pacient s kardiovaskulárnym ochorením
- starší pacient, "krehký pacient"

**pacient v každom štádiu chronickej choroby obličiek**

- nutnosť zníženia dávky od stredne zníženej eGF po zlyhanie obličiek, s výnimkou linagliptínu

pacient so sklonom k dehydratácii

pacient po cievnej mozgovej príhode

pacient so sklonom k infekciám urogenitálneho traktu

**Nevhodný pacient**

**pacient s prekonanou pankreatitídou alebo s prítomnými rizikovými faktormi pre jej vznik**

**pacient s rizikom alebo s prejavmi srdcového zlyhávania**  
saxagliptín  
alogliptín?

pacient s prekonanými angioedémom, urtikou, event. inými imunologicky sprostredkovanými kožnými prejavmi

**Tab. 7. Miesto SGLT2 a DPP4 podľa indikačného obmedzenia v SR k 1. 9. 2016.**

HbA<sub>1c</sub> > 7,0 % DCCT, BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>

**Inhibítory SGLT2**
**Monoterapia**

uvedené v SPC\* (Európska medicínska agentúra), v algoritme ADA/EASD 2015 a AACE 2016  
(nie je uvedené s indikačným obmedzením v SR)

**Dvojkombinácia**

SGLT2 + metformín  
(nie je uvedené s indikačným obmedzením v SR)  
(v SR len ako nehradená liečba)

**Trojkombinácia**

SGLT2 + metformín + sulfonylurea  
(uvedené v indikačnom obmedzení v SR)

**Kombinácia s inzulínom a metformínom**

SGLT2 + inzulín + metformín  
(trojkombinačná liečba)  
(uvedené v indikačnom obmedzení v SR)

**Inhibítory DPP4**
**Monoterapia**

DPP4 – sitagliptín, vildagliptín,  
linagliptín  
(nie saxagliptín, alogliptín)

**Dvojkombinácia**

DPP4 + metformín  
DPP4 + sulfonylurea  
(všetky dostupné inhibítory DPP4)

**Trojkombinácia**

DPP4 + metformín + sulfonylurea  
(nie saxagliptín, alogliptín)

**Kombinácia s inzulínom**

DPP4 + inzulín ± metformín  
(s metformínom alebo bez neho)

**Iné kombinácie**

alogliptín + pioglitazón ± metformín

\*SPC – Súhrn charakteristických vlastností lieku

Čo sa týka dapagliflozínu, nie sú dôkazy, že by dapagliflozín indukoval demineralizáciu kostí alebo zvyšoval frekvenciu zlomenín u pacientov s DM2 s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [21].

Naproti tomu bolo pozorované zvýšené riziko kostných zlomenín, ktoré sa objavili včasne v priebehu 12 týždňov po začatí liečby kanagliflozínom. Liečba kanagliflozínom bola tiež asociovaná s poklesom kostnej denzity v bedrovom kĺbe a lumbálnej chrbtici [51].

## ODPORÚČANIA PRE KLINICKÚ PRAX

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 DM2 Slovenskej diabetologickej spoločnosti) a princípy personalizovanej medicíny [1–4].

Kritériá na vhodného a nevhodného pacienta na liečbu inhibítormi SGLT2 sú uvedené v tab. 5, kritériá na liečbu inhibítormi DPP4 sú zhrnuté v tab. 6 [1–4, 52–55].

Pri indikácii liečby inhibítormi DPP4 a inhibítormi SGLT2 je dôležité dodržiavať informácie v SPC a indikačné obmedzenia v Slovenskej republike [21,56].

Podľa Európskej liekovej agentúry [21] inhibítory DPP4 a inhibítory SGLT2 majú široké klinické použitie. Sú indikované u dospelých pacientov s DM2 na zlepšenie glykemickej kompenzácie v monoterapii (vo väčšine prípadov) a v kombinácii s inými antidiabetickými preparátmi, vrátane inzulínu. Diabetes mellitus 1. typu nie je schválenou indikáciou pre inhibítory SGLT2.

Prehľad indikácií a možných kombinácií inhibítorov DPP4 a inhibítorov SGLT2 s inými antidiabetikami v SR je v tab. 7.

## ZÁVER

Základom úspechu je individualizácia liečby. Dôležité je zvažovanie potrieb, preferencií a tolerancií každého pacienta. Nutný je správny výber pacienta na akúkoľvek antidiabetickú liečbu.

## Literatúra

- 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. doi: 10.2337/dc14-2441.
- 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.
- Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu (v súlade s SPC, aktuálnym znením indikačných obmedzení a odporúčaní ADA/EASD. *Forum Diab* 2016; 5(2): 99–108.
- 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.
- Cahn, A, Raz I, Kleinman Y et al. Clinical assessment of individualized glycemic goals in patients with type 2 diabetes: formulation of an algorithm based on a survey among leading worldwide diabetologists. *Diabetes Care* 2015; 38(12): 2293–2300. doi: 10.2337/dc15-0187.
- Min SH, Yoon JH, Hahn S et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic

review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2016. Epub ahead of print. doi: 10.1002/dmrr.2818.

7. Thayer S, Chow W, Korner S et al. Real-world evaluation of glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(6): 1087–1096. doi: 10.1185/03007995.2016.1159954.

8. 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.

9. DeFronzo RA. From the triumvirate to ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795. doi: 10.2337/db09-9028.

10. 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.

11. Bailey C, Gross JL, 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.

12. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of dosium 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.

13. 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.

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. Inhibítory SGLT2 – nová cesta v liečbe diabetes mellitus 2. typu. *SchronerMED: Košice* 2015: 9–56.

16. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(3): 203–216. doi: 10.1111/dom.12591.

17. Schroner Z, Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus 2. typu založená na účinku inkretínov. 2. rozšírené vyd. *SchronerMed: Košice* 2011: 111.

18. 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: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015–2022. doi: 10.2337/dc11-0606.

19. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J et al. Canagliflozin compared with sitagliptin in patients

with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2508–2515.

20. Arechavala R, Seck T, Chen Y et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(2): 160–168. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01334.x.

21. Súhrny charakteristických vlastností inhibítorov SGLT2 a DPP4. Dostupné z: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/human/medicines>.

22. 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.

23. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.

24. Uličiansky V, Schroner Z. Možnosti použitia inhibítorov dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4) a inhibítorov sodíkovu-glukózu kotransportéru 2 (SGLT2) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu so zníženou funkciou obličiek. *Forum Diab* 2015; 4(3): 171–176.

25. Haluzík M. Liečba pacientů s onemocněním jater a ledvin. *Vnitřní Léč* 2015; 61(4): 304–311.

26. Haluzík M. Liečba diabetiků s chronickým onemocněním jater. In: Haluzík M, Rychlík I (eds). *Liečba pacientů s onemocněním ledvin a jater*. Praha: Mladá fronta 2012: 115–125.

27. Langkilde AM, Sugg J, Johansson P et al. A meta-analysis of cardiovascular outcomes in clinical trials of dapagliflozin Abstract A8947. *Circulation* 2011; 124 (Suppl 21). Available from: [http://circ.ahajournals.org/content/124/Suppl\\_21/A8947](http://circ.ahajournals.org/content/124/Suppl_21/A8947).

28. FDA Briefing Document NDA 202293 dapagliflozin. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittee/UCM262994.pdf>.

29. Sonesson C, Johansson PA, Johansson E et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 37. doi: 10.1186/s12933-016-0356-y.

30. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159(4): 262–274. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.

31. FDA Briefing Document NDA 204042 canagliflozin. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Committees Meeting-Materials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugs/AdvisoryCommittee/UCM334550.pdf>.

32. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.

33. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
34. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. The TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
35. 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. doi: 10.1111/dom.12595.
36. Uličiansky V. Kardiovaskulárna bezpečnosť a potenciálna protektivita nových antidiabetík. *Interná med* 2016; 16(3): 13–16.
37. Holman RR. Cardiovascular outcome trials. Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/users/1449>.
38. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. The EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(28): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
39. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. The EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19): 1526–1534. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
40. 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.
41. Galajda P, Mokán M. Diabetes mellitus a nádory. *Diabetes a obezita* 2010; 10(20): 33–43.
42. Gokhale M, Buse JB, Christine L et al. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(12): 1247–1256. doi: 10.1111/dom.12379.
43. Nagel AK, Ahmed-Sawar N, Werner PM et al. dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated pancreatic carcinoma: a review of the FAERS database. *Ann Pharmacother* 2016; 50(1): 27–31. doi: 10.1177/1060028015610123.
44. Lin HW, Tseng CH. A review of the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 4719578. doi: 10.1155/2014/719578.
45. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 1638–1642. doi: 10.2337/dc15-1380.
46. Erondu N, Desai M, Ways K et al. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 1680–1686. doi: 10.2337/dc15-1251.
47. Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 1687–1693. doi: 10.2337/dc15-0843.
48. Uličiansky V, Schroner Z, Némethyová Z et al. Euglykemická diabetická ketoacidóza: od patofyziológie ku diagnostike a prevencii v kontexte liečby inhibítormi sodíkovo-glukózového kotransportéra 2. *Diabetes a obezita* 2015; 15(30): 19–27.
49. Uličiansky V. Nové skupiny antidiabetík: inhibítory DPP4 a inhibítory SGLT2 pri liečbe obézneho diabetika 2. typu. *Forum Diab* 2016; 5(1): 17–22.
50. Kaspers S, Kohler S, Salsali A et al. Effect of empagliflozin (EMPA) on bone fractures in patients with type 2 diabetes (T2DM). Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/effect-of-empagliflozin-empa-on-bone-fractures-in-patients-with-type-2-diabetes-t2dm-6f2ea775-521b-49e6-97fa-de8994dd0199>.
51. FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>.
52. 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/s12933-015-0297-5.
53. Uličiansky V, Schroner Z. Fixná kombinácia dapagliflozínu a metformínu v liečbe diabetes mellitus 2. typu. *Súč Klin Pr* 2016; 1: 19–23.
54. Schroner Z, Uličiansky V. SGLT-2 inhibítory ako druhá voľba po zlyhaní metformínu. *Súč Klin Pr* 2015; 1: 24–27.
55. Šoupal J, Prázný M. Postavení nových antidiabetik v klinickej praxi. SGLT2 vs DDP4a inhibítory. *Vnitř Lék* 2015; 61(4): 291–294.
56. Zoznam kategorizovaných liekov. Indikačné obmedzenia k 01.09.2016. Dostupné zo: <http://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>.
57. Inzucchi S, Zinman B, Wanner C et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015; 12(2): 90–100. doi: 10.1177/1479164114559852.

**MUDr. Vladimír Uličiansky<sup>1</sup>**  
**doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Via medica, s.r.o., Košice

<sup>2</sup> SchronerMED s.r.o., Interná a diabetologická ambulancia, Moldava nad Bodvou  
 vladouli@centrum.sk