

Významné postavenie gliflozínov v terapii diabetes mellitus 2. typu

Mária Kolesárová¹, Michaela Bučková¹, Dana Marcinčáková¹, Zuzana Mačeková², Peter Takáč¹

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach

²Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) predstavuje chronický progredujúci syndróm vedúci k poškodeniu väčšiny tkanív organizmu. Cieľom retrospektívnej štúdie bolo analyzovať výsledný efekt kombinovanej farmakoterapie DM2 po pridaní gliflozínov do farmakoterapie. Súbor tvorilo 30 pacientov s kombinovanou farmakoterapiou DM2 s priemerným vekom $65 \pm 8,71$ rokov. Sledovanými parametrami boli glykémia, glykovaný hemoglobín (HbA1c), index telesnej hmotnosti (BMI), krvný tlak (TK), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol a triacylglyceridy (TAG). Zaradení pacienti mali ako súčasť kombinovanej farmakoterapie indikované inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), empagliflozín, dapagliflozín, kanagliflozín, ktoré užívali minimálne 24 mesiacov. Efekt antidiabetickej terapie v kombinácii s SGLT2i bol posudzovaný prostredníctvom sledovaných parametrov, ktoré boli zaznamenávané u každého pacienta pred nasadením SGLT2i a po indikovaní SGLT2i v nasledujúcich dvoch rokoch v šesťmesačných intervaloch. Získané dáta boli štatisticky vyhodnotené jednocestným ANOVA testom, bol použitý Dunnettov porovnávaci test (GraphPad Prism 8.0.1). Hodnoty $p < 0,05$ boli považované za štatisticky významné. Naše výsledky preukázali signifikantné zníženie glykémie po 24 mesiacoch po pridaní gliflozínov k antidiabetickej terapii ($8,9 \pm 2,2$ mmol/l vs. $6,8 \pm 1,5$ mmol/l; $p < 0,001$). Signifikantný klesajúci trend priemerných hodnôt HbA1c bol zaznamenaný už po šiestich mesiacoch terapie SGLT2i, najvýraznejší pokles bol evidovaný po 24 mesiacoch ($68,3 \pm 18,1$ mmol/mol vs. $50,3 \pm 7,8$ mmol/mol; $p < 0,0001$). Naše výsledky preukázali významný aditívny benefit gliflozínov na hodnotu glykémie a HbA1c po ich pridaní k antidiabetickej terapii.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu, farmakoterapia, gliflozíny, glykémia, glykovaný hemoglobín.

The significant role of gliflozins in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a chronic progressive syndrome leading to damage to most tissues in the body. The aim of this retrospective study was to analyze the resulting effect of combined pharmacotherapy of DM2 after adding gliflozins to pharmacotherapy. The study included 30 patients with combined pharmacotherapy for DM2, with an average age of 65 ± 8.71 years. The parameters monitored were blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), body mass index (BMI), blood pressure (BP), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triacylglycerides (TAG). Patients enrolled in the study were indicated for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), empagliflozin, dapagliflozin, and canagliflozin, as part of combined pharmacotherapy, which they had been taking for at least 24 months. The effect of antidiabetic therapy in combination with SGLT2i was monitored using the monitored parameters, which were recorded for each patient before the initiation of SGLT2i and after the indication

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr.: Klin Farmakol Farm. 2026;40(1):5-12

<https://doi.org/10.36290/far.2025.072>

Článek přijat redakcí: 5. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 11. 12. 2025

PharmDr. Zuzana Mačeková, PhD.

zuzana.macekova@uvlf.sk

of SGLT2i in the following two years, at 6-month intervals. The data obtained were statistically evaluated using a one-way ANOVA test, and Dunnett's comparative test was used (GraphPad Prism 8.0.1). Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. Our results showed a significant reduction in blood glucose levels 24 months after adding gliflozins to antidiabetic therapy (8.9 ± 2.2 mmol/l vs. 6.8 ± 1.5 mmol/l; $p < 0.001$). A significant downward trend in mean HbA1c values was observed after only 6 months of SGLT2i therapy, with the most pronounced decrease recorded after 24 months (68.3 ± 18.1 mmol/mol vs. 50.3 ± 7.8 mmol/mol; $p < 0.0001$). Our results demonstrated a significant additive benefit of gliflozins on glycemic control and HbA1c levels after their addition to antidiabetic therapy.

Key words: type 2 diabetes mellitus, pharmacotherapy, gliflozins, glycemia, glycated hemoglobin.

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je syndróm narušenej látkovej premeny sacharidov, tukov a bielkovín, ktorý je spôsobovaný oktetom prelínajúcich sa patogenetických mechanizmov (1). Tento typ diabetu sa prejavuje približne v 90 % prípadov ochorenia diabetes mellitus (DM). Diabetes mellitus 2. typu je definovaný porušenou sekréciou inzulínu v kombinácii s jeho pôsobením na cieľové tkanivá, teda s inzulínovou rezistenciou (IR), pričom podiel týchto dvoch faktorov môže byť odlišný. K poruchám dochádza nielen na základe genetických, ale aj vonkajších faktorov (2). Incidencia a prevalencia tohto syndrómu celosvetovo neustále narastá. Podľa údajov Medzinárodnej federácie diabetu bolo v roku 2021 v Európe evidovaných 61 miliónov diabetikov a predpokladá sa, že do roku 2045 ich počet dosiahne 69 miliónov, preto sa DM2 právom označuje ako globálna epidémia tretieho tisícročia (3). Vychádzajúc z údajov zverejnených Národným centrom zdravotníckych informácií (NCZI) v Bratislave (2023 – Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2022), počet dispenzarizovaných diabetikov DM (spolu) vzrástol v rokoch 2009 – 2022 z počtu 337 187 na 349 595, z toho počet pacientov s DM2 predstavoval nárast z 303 365 na 319 049 osôb. Pri prepočte na 100 000 obyvateľov malo v roku 2009 diagnózu DM2 5 590,2 a v roku 2022 až 5 877 obyvateľov. Trend počtu chorých je dlhodobostúpajúci (4).

DM2 nebýva až u tretiny pacientov diagnostikovaný alebo je až u tretiny pacientov diagnostikovaný oneskorene. V čase, keď je syndróm už plne rozvinutý, sú prítomné komplikácie zhoršujúce celkovú prognózu diabetu, ktorým by sa dalo predísť včasnou liečbou (5). Častou komorbiditou DM2 je artériová hypertenzia, dyslipidémia, dysfunkcia endo-

telu, zmeny cievnej reaktivity, zvýšená proagregačná a prokoagulačná aktivita a hyperurikémia, ktoré prispievajú k procesu aterosklerozy a k vzniku aterosklerózu podmienených kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO). Okrem toho, DM2 zohráva úlohu v poškodení obličiek s rozvojom chronickej choroby obličiek (CKD) a prispieva aj k vzniku nealkoholovej tukovej choroby pečene (6). Mnohé štúdie poukazujú na skutočnosť, že DM2 je spojený so zvýšeným rizikom kognitívnej dysfunkcie, ktorá často postihuje viacero kognitívnych domén (7, 8, 9). Aj keď je potrebný ďalší výskum možných mechanizmov vplyvu DM2 v kognitívnej dysfunkcii diabetikov, dostupné údaje naznačujú, že príčina kognitívnej dysfunkcie u pacientov s diabetom by mohla spočívať v kombinácii vaskulárneho a neurodegeneratívneho poškodenia (10). Z toho vyplýva, že prísna kontrola hodnôt glykémie u pacientov s DM2 predstavuje dôležitý modifikovateľný rizikový faktor pre zníženie populačnej záťaže demenciou (11, 12).

Úspešná terapia DM2 vyžaduje individualizovaný prístup a zvyčajne kombinovanú a komplexnú terapiu s využitím nefarmakologickej liečby, ako aj farmák s účinkom na rôznych úrovniach (6). Medzi jednotlivými skupinami antidiabetík existujú rozdiely nielen v efektivite a bezpečnosti kontroly hodnôt glykémie, ale hlavne v priaznivom účinku vs. riziku kardiovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality (13).

Medzi základné aspekty starostlivosti o diabetes patrí podpora zdravého životného štýlu prostredníctvom zdravého stravovania, fyzickej aktivity a psychologickéj intervencie, ako aj poradenstvo v oblasti regulácie hmotnosti a zneužívania tabaku/návykových látok podľa potreby. Stúpajúci počet intervencií na zníženie koncentrácie glukózy od behaviorálnych až po farmakologické možnosti

a narastajúce množstvo informácií o ich výhodách a rizikách poskytuje viac možností pre pacientov s diabetom a poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ale komplikuje rozhodovanie. Preukázané prínosy pre vysokorizikových jedincov s ASKVO, srdcovým zlyhávaním (SZ) alebo CKD, ktoré poskytujú agonisty receptora glucacone-like peptide (GLP-1 RA) a inhibítory sodíkovno-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), predstavujú významný pokrok v liečbe zameranej na zníženie progresie a záťaže diabetu a jeho komplikácií. Prínosy sú do značnej miery nezávislé od ich účinkov na zníženie koncentrácie glukózy. Cieľom terapie gliflozínmi bola pôvodne optimalizácia glykémie, v súčasnosti sú však indikované aj na prevenciu poškodenia orgánov (14). Dosiahnutie odporúčaných cieľových hodnôt glykémie vedie k podstatnému a trvalému zníženiu nástupu a progresie mikrovaskulárnych komplikácií (15, 16). Z tohto dôvodu je včasná intervencia nevyhnutná (17). Najvýznamnejší pokles rizika spočíva v redukcii vysokých hodnôt glykémie (18, 19). Vplyv kontroly glukózy na makrovaskulárne komplikácie je menej istý, ale je podporený viacerými metaanalýzami a epidemiologickými štúdiami (7, 8, 14). Aj keď výhody intenzívnej kontroly glukózy sa prejavujú oneskorene, poškodenia môžu byť okamžité, preto pacienti s dlhšou očakávanou dĺžkou života majú z včasnej intenzívnej liečby glykémie väčší úžitok (14).

Podľa odporúčaní Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) a Americkej diabetologickej asociácie (ADA) z roku 2022 a ADA z roku 2026 sa za liek prvej voľby síce považuje metformín, ale jeho pozícia už nie je taká vyhranená a stále viac sa akceptujú aj iné postupy (14, 20). Metformín sa tradične odporúča ako liek prvej voľby u pacientov s DM2 pre svoju relatívnu vysokú účinnosť na úpravu glykovaného hemoglobínu (HbA1c), minimálne

riziko hypoglykémie, hmotnostnú neutralitu s potenciálom mierneho úbytku hmotnosti, dobrý bezpečnostný profil, dlhodobé klinické skúsenosti a nízku cenu vrátane potenciálu makrovaskulárneho prínosu (6).

Pri preskripcii antidiabetík u diabetikov 2. typu sa zdôrazňuje efektívnosť kontroly glykémie pri nízkom riziku hypoglykémie, s priaznivým účinkom na telesnú hmotnosť, ktorú najviac spĺňajú GLP1-RA, najmä semaglutid a dulaglutid, GIP/GLP1-RA (tirzepatid) a inhibítory SGLT2, tzv. gliflozíny. Výhodou týchto nových antidiabetík je, že znižujú krvný tlak a prejavujú priaznivý efekt na krvné lipidy a chronický subklinický zápal. GLP1-RA a SGLT2i predstavujú farmaká s plnohodnotne dokázaným individuálne špecifickým kardioprotektívnym a nefroprotektívnym efektom (6).

Inhibítory SGLT-2 boli prvýkrát uvedené na americký trh v roku 2013 ako nová trieda liekov na liečbu DM2 (21). V Európe sú dostupné štyri perorálne inhibítory SGLT2. Európska agentúra pre lieky (EMA) a Federálny úrad pre liečivá (FDA) schválili kanagliflozín, dapagliflozín, empagliflozín a ertugliflozín (22). Inhibítory SGLT2 inhibujú reabsorpciu glukózy v obličkách, čo vedie k výraznej glykozúrii. Väčšina gliflozínov je o mnoho selektívnejšia, a to o 200 – 2500-krát pre SGLT2, ktorý sa nachádza v proximálnych tubuloch obličiek, než pre SGLT1, ktorý sa vyskytuje v obličkách a črevách (23, 24, 25). Pri terapeutických dávkach sa močom vylúči približne 60 – 100 g glukózy, čím sa glukóza priamo odstraňuje zo systémového obehu a znižuje sa koncentrácia glukózy v krvi. Tento jednoduchý spôsob účinku zvyšuje vylučovanie glukózy močom a osmotická diuréza je spojená s viacerými a komplexnými sekundárnymi účinkami. V odporúčanej hierarchii zastávajú gliflozíny spolu s GLP1-RA prvú pozíciu výberu k metformínu a sú tiež alternatívou iniciálnej liečby pri intolerancii, resp. kontraindikácii metformínu. Inhibítory SGLT2 sú preferovanou a odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hodnoty HbA1c na akomkoľvek stupni liečby u pacientov so SZ, prítomným kardiovaskulárnym (KV) ochorením s dominanciou rozvoja SZ alebo s rizikom opakovanej aterosklerotickej KV príhody a CKD. Dôvodom ich preskripcie je redukcia kardiovaskulárnej aj celkovej mortality, zníženie počtu hospitalizácií pre SZ a opakovaných

KV príhod a redukcia novej alebo progresie existujúcej CKD (6). Cieľom našej štúdie bolo preukázať pozitívny vplyv gliflozínov v kombinovanej farmakoterapii DM2 v klinickej praxi.

Metodika práce

Údaje boli získané zo zdravotnej dokumentácie pacientov s DM2 dispenzarizovaných v diabetologickej ambulancii na Slovensku. Pri zbere dát boli dodržané pravidlá ochrany osobných údajov. Z celkového súboru dispenzarizovaných diabetikov 2. typu boli do štúdie zaradení 30 pacienti (počas rokov 2022 – 2024), ktorí v rámci komplexnej antidiabetickej terapie užívali aj gliflozíny počas najmenej 24 mesiacov. Zo získaných údajov sa vyhodnocovalo pohlavie, vek, typy diagnóz DM2, komorbidity. Zvlášť sa posudzovala farmakoterapia DM2, pri ktorej bola analyzovaná farmakoterapia DM2 pred použitím gliflozínov a po 24 mesiacoch od užívania gliflozínov. V súbore 30 pacientov boli indikované tri typy gliflozínov. Desať pacientov užívalo okrem inej antidiabetickej liečby počas 24 mesiacov 10 mg empagliflozínu, ďalších desať pacientov užívalo 10 mg dapagliflozínu a posledná skupina desiatich pacientov užívala 100 mg kanagliflozínu. Všetky typy gliflozínov sa užívali v dávke jedenkrát denne. Účinnosť antidiabetickej terapie, ku ktorej boli pridané gliflozíny, bola monitorovaná a následne vyhodnotená prostredníctvom sledovania dosahovaných hodnôt indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index – BMI), krvného tlaku (KT) a laboratórných markerov (glykémia, glykovaný hemoglobín – HbA1c, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol a triacylglyceridy – TAG) u pacientov s DM2 počas kontrolných návštev u diabetológa pred pridaním gliflozínov do

liečby a po ich pridaní do terapie DM2, a to každých 6 mesiacov (6, 12, 18, 24 mesiacov) v priebehu dvoch rokov. Hodnoty jednotlivých parametrov boli štatisticky vyhodnotené jednocestným ANOVA testom, bol použitý Dunnettov porovnávací test (GraphPad Prism 8.0.1). Hodnoty $p < 0,05$ boli považované za štatisticky významné ($n = 30$).

Výsledky práce

Charakteristika pacientov

Súbor pacientov tvorilo 60 % (18) mužov a 40 % (12) žien. Priemerný vek pacientov bol $65 \pm 8,71$ roka. Podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH-10) bol u pacientov najčastejšie diagnostikovaný E11.20 Diabetes mellitus 2. typu: s obličkovými komplikáciami, kompenzovaný (46 %). K najčastejším komorbidity u diabetikov 2. typu patrili: E78. – Porucha metabolizmu lipoproteínov (100 %), I10. – Primárna artériová hypertenzia (97 %) a E79. – Poruchy metabolizmu purínu a pyrimidínu (43 %), ku ktorým patrí aj diagnóza E79.0 – Hyperurikémia bez znakov zápalovej artritídy alebo tofovej dny, ktorá sa vyskytla u 27 % pacientov s DM2 (Tab. 1).

Analýza farmakoterapie diabetes mellitus 2. typu

V čase pred pridaním gliflozínu malo 93 % pacientov s DM2 predpísanú kombinovanú antidiabetickú terapiu najčastejšie v zložení metformín + deriváty sulfonylurey + inhibítory DPP-4 (27 %) alebo metformín a inhibítory DPP-4 (23 %). U pacientov s DM2 boli v priebehu 24 mesiacov v kombinovanej antidiabetickej terapii inhibítory DPP-4 nahradené gliflozínmi. Po 24 mesiacoch bola u diabetikov

Tab. 1. Charakteristika pacientov, $n = 30$

Vek pacientov	Typy diabetes mellitus 2. typu podľa MKCH-10	Komorbidity pacientov podľa MKCH-10
< 40 rokov (3 %)	E11.20 (46 %)	E78. – Porucha metabolizmu lipoproteínov (100 %)
41 – 50 rokov (3 %)	E11.21 (10 %)	I10. – Primárna artériová hypertenzia (97 %)
51 – 60 rokov (20 %)	E11.50 (25 %)	E79. – Poruchy metabolizmu purínu a pyrimidínu (43 %)
61 – 70 rokov (40 %)	E11.73 (7 %)	E00 – E07 Choroby štítnej žľazy (33 %)
71 – 80 rokov (34 %)	E11.75 (7 %)	I25. – Chronická ischemická choroba srdca (27 %)
	E11.90 (7 %)	I73. – Iné choroby periférnych ciev (23 %)
		N40. – Hyperplázia prostaty (23 %)

E11.20 – diabetes mellitus 2. typu: s obličkovými komplikáciami, kompenzovaný, E11.21 – diabetes mellitus 2. typu: s obličkovými komplikáciami, dekompenzovaný, E11.50 – diabetes mellitus 2. typu: s periférnymi cievnyimi komplikáciami, kompenzovaný, E11.73 – diabetes mellitus 2. typu: s inými mnohopočetnými komplikáciami, dekompenzovaný, E11.75 – diabetes mellitus 2. typu: s mnohopočetnými komplikáciami, so syndrómom diabetickej nohy, dekompenzovaný, E11.90 – diabetes mellitus 2. typu: bez komplikácií, kompenzovaný

2. typu najčastejšie predpisovaná dvojkom-
binácia metformínu s SGLT2i (27 %) alebo troj-
kombinácia metformínu s SGLT2i a GLP1-RA
(17 %) (Tab. 2).

Vplyv gliflozínov na glykémiu a HbA1c u pacientov s DM2

Po pridaní gliflozínov do kombinovanej
antidiabetickej farmakoterapie sa koncentrá-
cia glykémie signifikantne znížila po 24 mesiacoch
($8,9 \pm 2,2$ mmol/l vs. $6,8 \pm 1,5$ mmol/l;
 $p < 0,001$). Pozitívny efekt gliflozínov bol za-
znamenaný aj vo výraznom znížení HbA1c
počas 24 mesiacov terapie. V porovnaní s prie-
mernou hodnotou HbA1c pred terapiou gli-
flozínmi bolo zaznamenané signifikantné zní-
ženie priemernej hodnoty HbA1c po šiestich
mesiacoch ($68,3 \pm 18,1$ mmol/mol vs. $63,1 \pm$
 $16,3$ mmol/mol; $p < 0,01$), po 12 mesiacoch
($68,3 \pm 18,1$ mmol/mol vs. $59,9 \pm 13,6$ mmol/mol;
 $p < 0,01$), po 18 mesiacoch ($68,3 \pm 18,1$ mmol/mol
vs. $54,8 \pm 8,9$ mmol/mol; $p < 0,001$) a 24 mesiacoch
($68,3 \pm 18,1$ mmol/mol vs. $50,3 \pm 7,8$ mmol/
mol; $p < 0,0001$) (Obr. 1).

Vplyv gliflozínov na BMI a krvný tlak u pacientov s DM2

Po pridaní gliflozínov do farmakoterapie
DM2 došlo k nesignifikantnému zníženiu
BMI počas 24 mesiacov. Klesajúci trend bol
zaznamenaný aj v prípade krvného tlaku pa-
cientov. K signifikantnému zníženiu priemer-
ných hodnôt diastolického tlaku došlo už po
12 mesiacoch po pridaní gliflozínov k terapii
DM2 ($89,6 \pm 9,6$ mmHg vs. $83,1 \pm 7,5$ mmHg;
 $p < 0,05$) (Obr. 2).

Vplyv gliflozínov na lipidy u pacientov s DM2

V priebehu 24 mesiacov počas terapie
gliflozínmi bol zaznamenaný mierny nesig-
nifikantný klesajúci trend priemerých hodnôt
LDL-cholesterolu a TAG. Priemerné hodnoty
HDL-cholesterolu neboli výrazne zmenené
(Obr. 3).

Diskusia

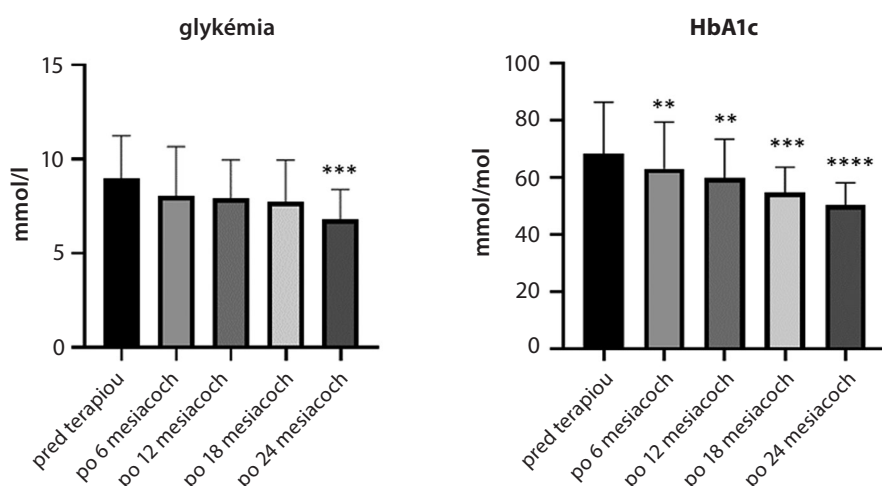
Cieľom našej štúdie bolo preukázať po-
zitívny efekt a prínos inhibítorov SGLT2 v terapii
DM2. Slovenská republika patrí medzi krajiny
s vysokou prevalenciou DM. Priemerný vek
v súbore 30 pacientov bol $65 \pm 8,71$ rokov

Tab. 2. Zastúpenie antidiabetickej farmakoterapie u pacientov s DM2 pred/po pridaní gliflozínov s od-
stupom 24 mesiacov, $n = 30$

Farmakoterapia			
pred pridaním gliflozínu		s gliflozínom	
metformín + deriváty SU + inhibítory DPP-4	27 %	metformín + SGLT2i	27 %
metformín + inhibítory DPP-4	23 %	metformín + SGLT2i + GLP1-RA	17 %
metformín + inhibítory DPP-4 + GLP1-RA + inzulín	10 %	metformín + deriváty SU + SGLT2i + GLP1-RA	13 %
metformín	7 %	metformín + SGLT2i + GLP1-RA + inzulín	13 %
metformín + deriváty SU	7 %	metformín + deriváty SU + SGLT2i	10 %
metformín + deriváty SU + inhibítory DPP-4 + GLP1-RA + inzulín	7 %	deriváty SU + SGLT2i	7 %
metformín + inzulín	3 %	metformín + SGLT2i + inzulín	3 %
metformín + GLP1-RA	3 %	metformín + deriváty SU + SGLT2i + inzulín	3 %
metformín + GLP1-RA + inzulín	3 %	SGLT2i + GLP1-RA	3 %
deriváty SU + inhibítory DPP-4	3 %	deriváty SU + SGLT2i + GLP1-RA	3 %

deriváty SU – deriváty sulfonylurey, SGLT2i – inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2, DPP-4 – dipepti-
dylpeptidáza -4, GLP1-RA – agonisty receptora pre glukacone-like peptide

Obr. 1. Vyhodnotenie glykémie a HbA1c pred terapiou gliflozínmi a počas 24 mesiacov terapie gliflo-
zínmi, $n = 30$

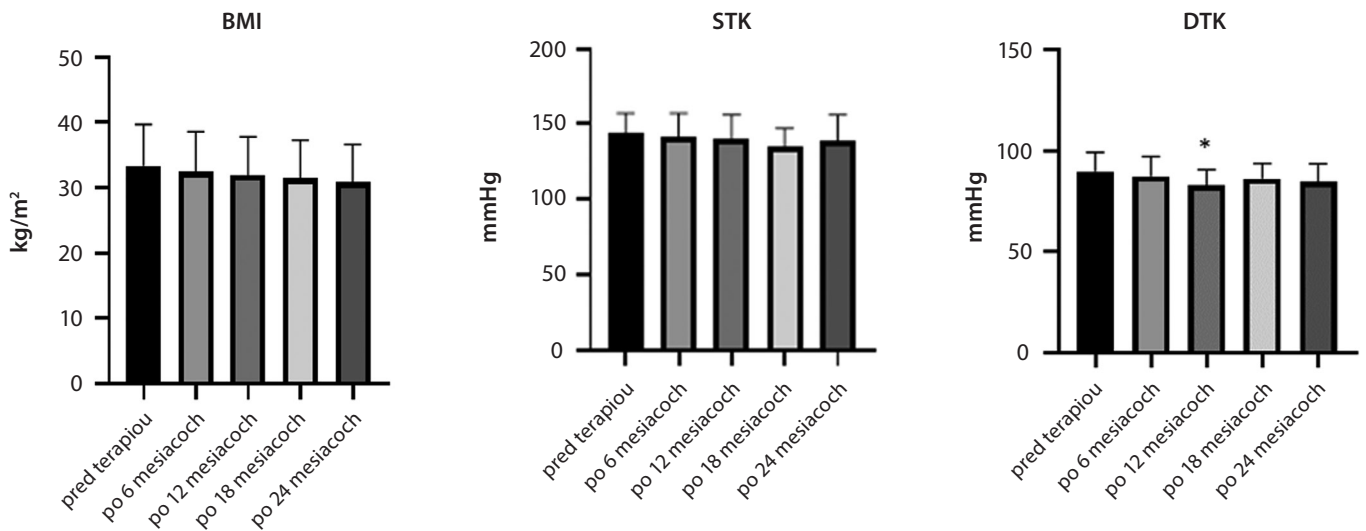


štatistická významnosť ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$, HbA1c – glykovaný hemoglobín

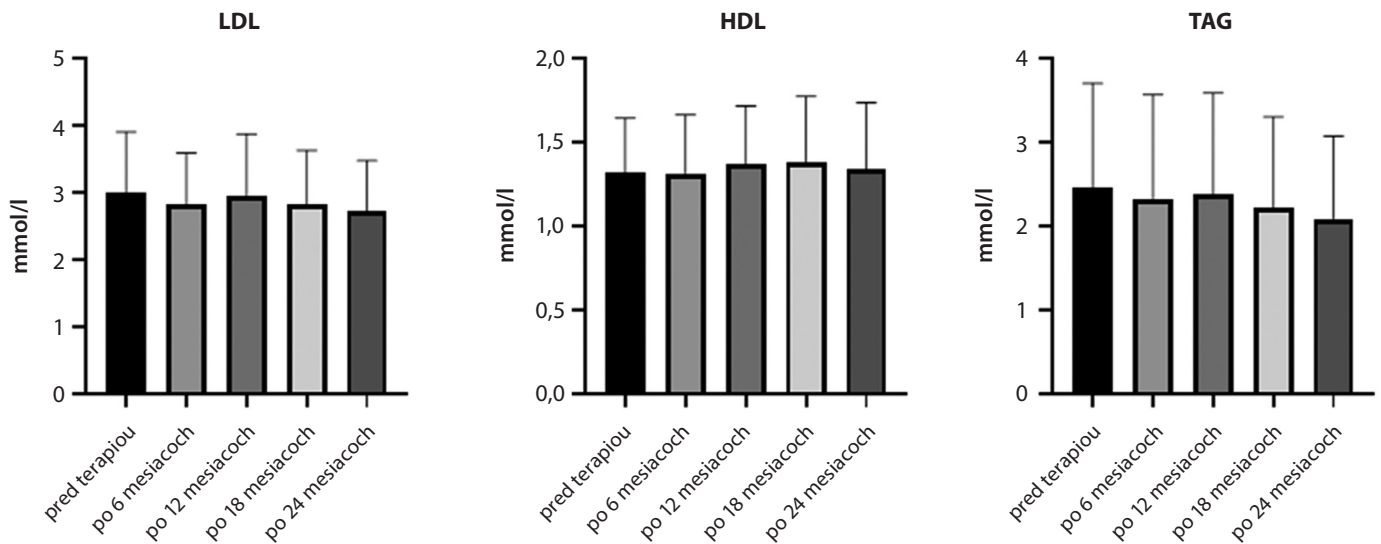
a najčastejšie sa u nich vyskytovala diagnóza
*E11.20 Diabetes mellitus 2. typu: s obličkovými
komplikáciami, kompenzovaný*. Zo štatistic-
kých výstupov pre diabetológiu NCZI 2023
na Slovensku vyplýva, že z celkového počtu
306 728 dispenzarizovaných pacientov s DM2
v roku 2023 bolo 84,1 % osôb vo veku 50 a viac
rokov, čo svedčí o výskyte tohto syndrómu
najmä u osôb vo vyššom veku (26). Z vyhod-
notených výsledkov zo súboru 30 pacientov
vyplýva, že pacienti mali popri DM2 najčastej-
šie diagnostikovanú aj artériovú hypertenziu
a dyslipidémiu. Tieto výsledky potvrdzujú aj
iné štúdie, ktoré uvádzajú, že DM2 má často
pridruženú hypertenziu, vysoké koncentrácie
LDL-cholesterolu v sére, nízke koncentrácie
HDL-cholesterolu v sére, ktoré podobne ako
samotný DM2 zvyšujú kardiovaskulárne rizi-
ko. Tento súbor klinických stavov sa označuje

ako metabolický syndróm. Hyperinzulinémia,
ktorá sa vyskytuje ako reakcia na inzulínovú
rezistenciu, môže zohrávať dôležitú úlohu pri
vzniku týchto abnormalít. Štúdie u dospelých
naznačujú, že DM2 je spôsobený komplexnou
interakciou environmentálnych a genetických
faktorov u vnímavých jedincov (4). Približne
tretina diabetikov v našom súbore mala dia-
gnostikovanú aj hyperurikémiu, ktorá mô-
že prispieť k procesu aterogenézy v cievach
a vzniku ASKVO (6).

V terapii DM2 je potrebná individualizácia
a zvyčajne kombinovaná a komplexná liečba
s využitím nefarmakologických intervencií,
ako aj farmák s účinkom na rôznych úrovniach
pôsobenia (4). O individualizovanom terapeu-
tickom prístupe svedčí zároveň rôznorodosť
kombinovanej antidiabetickej terapie u našich
30 pacientov. V čase pred pridaním gliflozí-

Obr. 2. Vyhodnotenie BMI a krvného tlaku pred terapiou gliflozínmi a počas 24 mesiacov terapie gliflozínmi, n = 30

štatistická významnosť * $p < 0,05$, BMI – body mass index, STK – systolický krvný tlak, DTK – diastolický krvný tlak

Obr. 3. Vyhodnotenie LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triacylglyceridov pred terapiou gliflozínmi a počas 24 mesiacov terapie gliflozínmi, n = 30

nov malo až 93 % pacientov kombinovanú antidiabetickú terapiu, kým 24 mesiacov po pridaní gliflozínov do terapie boli všetci pacienti nastavení na kombinovanú terapiu DM2. Vo všetkých kombináciách v období pred pridaním gliflozínov boli k metformínu pridané buď deriváty sulfonylurey, inhibítory DPP-4, GLP1-RA, alebo aj inzulín.

Podľa odporúčaní EASD/ADA 2022, SDS 2024 a najnovších odporúčaní ADA 2026 sú do kombinácie s metformínom na prvej preferenčnej pozícii hierarchie výberu GLP1-RA alebo inhibítory SGLT2 (4, 20). GLP1-RA a GIP/GLP1-RA sú spolu s SGLT2i ideálnou voľbou dočasnej kombinácie s metformínom u všetkých pacientov s DM2, ak nie sú kontraindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými

antidiabetikami lepšie kontrolujú glykémiu aj upravujú Hb1A1c pri nízkom riziku hypoglykémie. Poskytujú priaznivý efekt na kontrolu telesnej hmotnosti, krvného tlaku, lipidov, markerov chronického subklinického zápalu. GLP1-RA sú preferované u pacientov s už rozvinutým ASKVO alebo vysokým rizikom ochorenia, alebo CKD, pretože vedú k signifikantnej redukcii aterosklerotických príhod a redukcii novej alebo progresii existujúcej CKD. Na Slovensku od marca 2023 došlo k významnému rozšíreniu možnosti využívania GLP1-RA ako liečby hradenej zo zdravotného poistenia vrátane voľných a fixných kombinácií s inzulínom nezávisle od hodnoty BMI a pokračovania liečby nezávisle od poklesu HbA1c (6). Aj to mohol byť v našom súbore

dôvod zvýšenia počtu pacientov, ktorí užívajú v terapii DM2 aj GLP1-RA 24 mesiacov od pridaní gliflozínov v liečbe.

Deriváty sulfonylurey patria medzi najstaršie skupiny perorálnych antidiabetík. Spoločným účinkom je stimulácia sekrécie inzulínu, relatívne výrazný účinok na pokles glykémii a nízka cena. Ich miesto je predovšetkým v kombinácii s metformínom a inými antidiabetikami vrátane inzulínu. Preferenčné postavenie medzi derivátmi sulfonylurey majú gliklazid a glimepirid, ktoré sa považujú za KV bezpečné. KV bezpečnosť gliklazidu preukázala štúdia ADVANCE. Terapia s intenzívnou kontrolou glykémie, ktorej súčasťou bol aj gliklazid, dosiahla redukcii miery rizika makrovaskulárnych

a mikrovaskulárných príhod o 10 % (27). Aj v terapii sledovaných 30 pacientov boli zo skupiny derivátov sulfonylurey indikované hlavne gliklazid a glimepirid. Avšak problémom derivátov sulfonylurey je vyššie riziko hypoglykémie a prírastok na hmotnosti, preto v odporúčanej hierarchii zastávajú až tretiu pozíciu výberu (6). Z tohto dôvodu bola zrejme prehodnotená a znížená preskripcia derivátov sulfonylurey po 24 mesiacoch od pridania gliflozínov do terapie DM2.

Inhibítory DPP4 sú pomerne širokou skupinou farmák. Ich výhodou je v porovnaní s derivátmi sulfonylurey nižšie riziko hypoglykémie a nežiaducich účinkov, ako aj možnosť ich použitia v celom spektre renálnych funkcií vrátane koncových štádií zlyhania obličiek. Majú veľmi dobrý bezpečnostný profil s nízkym rizikom interakcií (28, 29, 30). Avšak niektoré klinické štúdie a metaanalýzy preukázali riziko akútnej pankreatitídy, na druhej strane riziko karcinómu pankreasu nebolo potvrdené (31). Podľa najnovších odporúčaní SDS 2024 zastávajú inhibítory DPP4 druhú líniu výberu k metformínu. Preferovaným výberom sú sitagliptín a linagliptín, ktoré majú kardiovaskulárny neutrálny efekt (6, 4). Ako ukazuje vyhodnotená preskripcia antidiabetík u našich pacientov, inhibítory DPP4 boli nahradené inhibítormi SGLT2, ktoré sú spolu s GLP1-RA podľa odporúčaní EASD/ADA 2022, SDS 2024 a ADA 2026 na prvej preferenčnej pozícii hierarchie výberu k metformínu (4, 20).

Terapia inzulínom patrí medzi najstaršiu a najdlhšie používanú liečbu DM. Jeho nevýhodou je vyššie riziko hypoglykémie, prírastku na hmotnosti a retencie sodíka a tekutín. V klinickej praxi sú preferované bazálne a prandiálne inzulínové analógy, ktoré majú nižšie riziko hypoglykémie a zvyšovania hmotnosti. Inzulín degludek a glargin majú potvrdenú kardiovaskulárnu a onkologickú neutralitu. V odporúčanej hierarchii zastávajú tretiu pozíciu výberu (6, 4).

Inhibítory SGLT2 predstavujú relatívne novú farmakoterapeutickú skupinu perorálnych antidiabetík s viacerými špecifickými účinkami a s významným prínosom pre medicínsku prax. Dôležitým aspektom je, že gliflozíny upravujú glykémiu nezávisle od sekrecie inzulínu aj od citlivosti tkanív na inzulín. Úprava glykémii sa dosahuje pri minimálnom

riziku hypoglykémie, tiež prispievajú k poklesu zvýšenej telesnej hmotnosti s redukciami najmä viscerálneho tuku s úpravou rovnováhy adipokínov (32, 33). Priaznivý efekt inhibítorov SGLT2 pri znižovaní hmotnosti je spôsobený energetickou depriváciou pri vylučovaní glukózy močom (34). Gliflozíny vedú k poklesu krvného tlaku s redukciami afterloadu bez vzostupu frekvencie srdca. Spôsobujú pokles TAG, vzostup HDL, pokles kyseliny močovej, tuhosti ciev, plazmatických koncentrácií PAI-1 (35, 36). Preukazujú diuretický účinok, ktorý vedie k redukcii extracelulárneho objemu a zníženiu preloadu a majú priaznivý účinok na remodeláciu srdca (6). Okrem toho znižujú ischemicko-reperúzne poškodenie myokardu a inhibujú Na⁺/H⁺ výmenník v srdci. Chránia srdce pred energetickým vyčerpaním prostredníctvom AMP-kinázy spolu so zníženou autofágiou a nižšími koncentraciami CD36 a kardiotoxických lipidov v srdci. Tiež vedú k redukcii prejavov chronického subklinického zápalu zvýšenou expresiou protizápalových markerových proteínov v makrofágoch s redukciami koncentrácií hsCRP (37). Zlepšujú energetický metabolizmus myokardu uprednostňovaním substrátov menej náročných na kyslík, ako sú ketolátky (38). Početné RCT-CVOT-štúdie ukázali, že terapia gliflozínmi prináša viaceré morbiditno-mortalitné benefity zásadného významu (6). Diabetici majú zvýšené riziko vaskulárnych ochorení. Metaanalýza Emerging Risk Factors Collaboration preukázala, že diabetici mali 2-násobne vyššie riziko ischemickej choroby srdca (IChS), 2,3-násobné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP), 1,6-násobné riziko hemoragickej CMP, 1,8-násobné riziko nezaradenej CMP a 1,7-násobné riziko pre ďalšie vaskulárne úmrtia (39). Mnohé štúdie s SGLT2i preukázali ich účinnosť pri znižovaní rizika závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod, kardiovaskulárnej smrti, infarktu myokardu, hospitalizácií pre SZ a úmrtnosti zo všetkých príčin a pri zlepšovaní renálnych výsledkov u pacientov s DM2 so stanoveným/vysokým rizikom kardiovaskulárnych ochorení (14).

Účinnosť gliflozínov v terapii DM2 dokazuje aj naša štúdia, kde pridanie inhibítorov SGLT2 k antidiabetickej kombinovanej terapii v súbore 30 pacientov spôsobila plynulú redukciiu glykémie a HbA1c počas 24 mesiacov.

Z fyziologického hľadiska glykémia nalačno odráža hepatálnu produkciu glukózy. Je menej ovplyvniteľná prívodom sacharidov a pohybovou aktivitou. Glykémia nalačno následne ovplyvňuje postprandiálne a preprandiálne glykémie v priebehu dňa. Na rozdiel od mikrovaskulárnych komplikácií, kde riziko stúpa pri vzostupe glykémie nad 7 mmol/l, kardiovaskulárne riziko stúpa kontinuálne so stúpajúcou glykémiou nad 4,2 mmol/l (4).

Účinnosť gliflozínov bola potvrdená aj signifikantne klesajúcim charakterom HbA1c v priebehu 24 mesiacov v porovnaní s priemernou hodnotou HbA1c pred pridaním inhibítorov SGLT2 v našom súbore pacientov. Hodnota HbA1c informuje o glykémii uplynulého obdobia. Koncentrácie HbA1c zodpovedajú priemernej hodnote glykémie v priebehu posledných 2 – 3 mesiacov. Hodnoty HbA1c sú indikátorom rozvoja mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Za optimálnu hodnotu HbA1c u dobre kompenzovaných pacientov sa považuje hodnota HbA1c pod 53 mmol/mol, ale iné hodnoty môžu byť vhodné pre individuálneho pacienta, pričom sa môžu meniť v priebehu času (4).

Okrem týchto účinkov prejavili gliflozíny priaznivý efekt aj na pokles BMI a krvného tlaku. BMI je jednoduchý nástroj na hodnotenie hmotnosti. V našej štúdii je preukázaný plynulý nesignifikantný pokles BMI v priebehu 24 mesiacov. Za obdobie 24 mesiacov bol zaznamenaný 7,5 % pokles BMI. Podľa niekoľkých štúdií sa redukcia hmotnosti vníma ako stratégia na zlepšenie HbA1c a zníženie rizika komplikácií súvisiacich s hmotnosťou. Odporúča sa, aby úbytok hmotnosti o 5 – 15 % bol primárnym cieľom liečby pacientov s DM2 (39). Vyššia redukcia hmotnosti prináša lepšie výsledky. Redukcia hmotnosti o 5 – 10 % pôsobí na zlepšenie metabolizmu; úbytok hmotnosti o 10 – 15 % alebo viac môže mať účinok modifikujúci priebeh diabetu a viesť k remisii (40), ktorá je definovaná ako normálna koncentrácia glukózy v krvi počas troch mesiacov alebo dlhšie bez farmakologickej liečby (41). Redukcia hmotnosti môže mať výhody, ktoré presahujú rámec liečby glykémie, a to na zlepšenie rizikových faktorov kardiometabolického ochorenia a kvality života (40).

Vyhodnotené hodnoty krvného tlaku preukázali nesignifikančný pokles systolického a diastolického krvného tlaku vplyvom pridania gliflozínov do terapie pacientov počas 24 mesiacov. Signifikančný pokles bol zaznamenaný iba po 12 mesiacoch terapie s gliflozínmi pri diastolickom krvnom tlaku. Priaznivý účinok gliflozínov na krvný tlak potvrdzujú mnohé štúdie, napr. terapia dapagliflozínom v dávke 10 mg denne viedla k poklesu systolického krvného tlaku o 4 mmHg a k poklesu diastolického krvného tlaku o 2,1 mmHg oproti počiatočným hodnotám (42). Pacientom doposiaľ liečených metformínom klesol po 76 týždňoch od pridania 10 mg empagliflozínu systolický krvný tlak oproti placebo o 4,4 mmHg a diastolický krvný tlak o 2,0 mmHg (43). Z výsledkov viacerých štúdií vyplýva, že kanagliflozín priemerne znižuje systolický krvný tlak o 3,5 mmHg a diastolický krvný tlak o 1,8 mmHg (44).

Gliflozíny pozitívne ovplyvňujú aj aterogénnu dyslipidémiu. Metaanalýza 48 klinických štúdií preukázala, že terapia s gliflozínmi sa spája s poklesom hodnôt TAG a vzostupom HDL-cholesterolu (45). Tieto zmeny súvisia so zlepšením inzulínovej rezistencie a sekrécie, čo má za následok zníženú tvorbu TAG v pečeni a zvýšený katabolizmus lipoproteínov bohatých na TAG. V cirkulácii sa vplyvom redukovanej aktivity proteínu transferujúceho cholesterolové estery zvyšuje koncentrácia veľkých HDL₂ častíc a znižuje

množstvo malých denzných sLDL častíc (46, 47). Výsledky našej retrospektívnej štúdie potvrdili túto skutočnosť nesignifikančným znížením TAG po 24 mesiacoch terapie gliflozínmi, avšak hodnoty HDL-cholesterolu boli bez výraznejších zmien v priebehu celého sledovaného obdobia terapie. Pri priemerných hodnotách LDL-cholesterolu bol zaznamenaný iba veľmi mierny pokles v priebehu 24 mesiacov. Metaanalýza klinických štúdií potvrdila, že terapia gliflozínmi sa spája s miernym vzostupom celkového cholesterolu spolu s nárastom LDL-cholesterolu, na ktorom sa môže podieľať aj znížená expresia LDL-receptorov v hepatocytoch. Avšak je dôležité poznamenať, že aj pri miernom náraste koncentrácie LDL-cholesterolu dochádza k zníženiu malých denzných sLDL-častíc, čo len potvrdzuje priaznivý KV benefit liečby inhibítormi SGLT2 (45, 48).

Výsledky našej retrospektívnej štúdie potvrdzujú prínos gliflozínov v terapii pacientov s DM2. Hlavnými preukázanými benefitmi použitia inhibítorov SGLT2 u nami sledovaných pacientov bolo zníženie glykémie, koncentrácií HbA_{1c}, BMI, krvného tlaku a mierne zníženie LDL-cholesterolu a TAG. V hodnotách HDL-cholesterolu nedošlo k výraznej zmene. Limitáciou tejto štúdie boli chýbajúce biochemické parametre, ktoré by mohli komplexne dotvoriť klinický stav pacientov (kyselina močová, C-peptid a. i.). Ďalšou limitáciou bol

relatívne malý súbor pacientov, nedostatočné informácie o dĺžke celkového trvania diabetu, ako aj o trvaní/zmene inzulínoterapie po nasadení gliflozínov. Celkové terapeutické výsledky pri DM2 sú podmienené mierou adherencie pacientov k farmakoterapii a k režimovým opatreniam.

Záver

Výsledky našej retrospektívnej štúdie potvrdili priaznivý vplyv terapie inhibítormi SGLT2 na viaceré kardiovaskulárne rizikové faktory a poukazujú aj na ich potenciálny dlhodobý preventívny účinok u pacientov s ASKVO. Tieto výsledky sú v súlade s odporúčaniami EASD/ADA 2022, SDS 2024 a ADA 2026, ktoré antidiabetiká ako GLP1-RA a inhibítory SGLT2 posúvajú do primárnej prevencie hlavne z dôvodu vysokého KV rizika u väčšiny pacientov s DM2. Terapia gliflozínmi sa odporúča aj u pacientov s DM2 so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním, resp. s chronickým ochorením obličiek v zmysle kardio- a nefroprotektívnej terapie. Gliflozíny predstavujú významný pokrok vo farmakoterapii DM2 zameranej na spomalenie progresie a prevencie ďalších komplikácií diabetu.

Podakovanie patrí MUDr. Márii Vaškovej za spoluprácu a poskytnutie potrebných údajov na uskutočnenie štúdie.

LITERATÚRA

- DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1. 2009;58(4):773-795.
- Olšovský J. *Diabetes mellitus 2 typu – Druhé aktualizované a doplnené vydání*. Praha: Maxdorf; 2018:118 s.
- IDF Atlas 10th Edition 2021. [Internet]. Available from: <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/>
- Lacka J, Martinka E, Uličiansky V, et al. Štandardný postup, č. 315R1 Komplexný manažment diabetikov 2. typu 1. revízia. 2024.
- Štandardný postup pre výkon skríningu porúch glukózového metabolizmu a diabetes mellitus 2. typu v podmienkach verejných lekární. ŠP 057. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR. Osobitné vydanie. 15. 1. 2024. Ročník 72.
- Martinka E, Tkáč I, Mokáň M, et al. Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu – 2023. *Forum Diabetologicum*. 2023;12(2):93-133.
- Umegaki H, Hayashi T, Nomura H, et al. Cognitive dysfunction: an emerging concept of a new diabetic complication in the elderly. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2013;13:28-34.
- Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:591-604.
- Casagrande SS, Lee C, Stoeckel LE, et al. Cognitive function among older adults with diabetes and prediabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021;178:108939.

- Cholerton B, Baker LD, Montine TJ, et al. Type 2 diabetes, cognition, and dementia in older adults: toward a precision health approach. *Diabetes Spectr.* 2016;29:210-219.
- Zheng B, Su B, Price G, et al. Glycemic Control, Diabetic Complications, and Risk of Dementia in Patients With Diabetes: Results From a Large U.K. Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1556-1563.
- Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, et al. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. *Diabetes Care*. 2015;38:588-595.
- Betônico CC, Titan SM, Correa-Giannella ML, et al. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(1):47-53.
- Davies M J, Aroda V R, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786.
- Sun S, Hisland L, Grenet G, et al. Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised control trials. *Therapie* 2021;77:413-423.
- Agrawal L, Azad N, Bahn GD, et al. VADT Study Group.

Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia*. 2018;61:295-299.

- Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA_{1c} values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care* 2021;44:2231-2237.
- Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S83-S96.
- Riddle MC, Gerstein HC, Holman RR, et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. *Diabetes Care*. 2018;41:1121-1124.
- Standards of Care in Diabetes – 2026. *Diabetes Care*. 2026;49(1):1-377.
- Pishdad R, Auwaerter PG, Kalyani RR. Diabetes, SGLT-2 Inhibitors, and Urinary Tract Infection: a Review. *Curr Diab Rep*. 2024;24(5):108-117.
- Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, et al. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet*. 2021;398(10296):262-276.
- Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, et al. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(suppl 2):9-18.

24. Wilding, JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014;63:1228-1237.
25. Yakovleva T, Sokolov V, Chu L, et al. Comparison of the urinary glucose excretion contributions of SGLT2 and SGLT1: a quantitative systems pharmacology analysis in healthy individuals and patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21:2684-2693.
26. NCZI, štatistické výstupy 2023. [Internet]. Available from: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx.
27. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
28. Galwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):475-483.
29. Matthews DR, DeJager S, Ahren B, et al. Vildagliptin addition to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):780-789.
30. Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):562-576.
31. Tkac I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(2):284-286.
32. Thomas MC, Cherney DZ. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098-2107.
33. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med*. 2015;66:255-270.
34. Galajda P, Samoš M, Bolek T, et al. Desať rokov liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu gliflozínmi. *Forum Diabetologicum*. 2023;12(2):76-83.
35. Bosch A, Ott C, Jung S, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):44.
36. Covie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-772.
37. Lopuschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-644.
38. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A „Thrifty Substrate“ Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-1114.
39. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Emerging Risk Factors Collaboration; Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222.
40. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022;399:394-405.
41. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44:2438-2444.
42. Uličianský V, Schroner Z. Inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) vs. Inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4). *Súčasná klinická prax*. 2016;13(2):16-25.
43. Prázný M, Slíva J. Empagliflozin – nový zástupca inhibítora transportéru SGLT2 pro léčbu pacientu s diabetem 2. typu. *Vnitř lék*. 2015;61(2):175-178.
44. Schroner Z. Inhibitor SGLT2 kanagliflozín: benefity v liečbe diabetes mellitus 2. typu. *Diabetes a obezita* 2023;23(45): 63-64.
45. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020;160:105068.
46. Kern M, Klötting N, Mark M, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin. *Metabolism*. 2016;65(2):114-123.
47. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, et al. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018;14(11):1113-1121.
48. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism. *Diabetes*. 2016;65(7):2032-2038.

INZERCE