

# Sitagliptín a jeho dnešné postavenie v manažmente pacientov s diabetes mellitus 2. typu

## Sitagliptin, and its current status in the management of patients with type 2 diabetes mellitus

Vladimír Uličiansky

### Súhrn

Inhibítory DPP4 zvyšujú sekréciu inzulínu a znižujú sekréciu glukagónu zvýšením koncentrácií endogénneho GLP1 glukózo-dependentným spôsobom. Prvým inhibítorom DPP4, ktorý bol uvedený na trh v Slovenskej republike, bol sitagliptín. Sitagliptín sa podáva perorálne, je dobre tolerovaný, má nízke riziko hypoglykémie a neutrálny účinok na telesnú hmotnosť. Môže byť použitý pri porušenej obličkovej funkcii, pričom odporúčanú dávku je nutné upraviť podľa stavu funkcie obličiek. V klinickej štúdii TECOS zameranej na pacientov s dobre kontrolovaným ochorením diabetes mellitus 2. typu a s prítomným kardiovaskulárnym ochorením, sitagliptín mal neutrálny vplyv na kardiovaskulárne riziko, nevedol k zvýšenému riziku veľkých kardiovaskulárných príhod, ku hospitalizácii pre srdcové zlyhávanie alebo iným nežiaducim účinkom. Sitagliptín je dobrou a bezpečnou terapeutickou voľbou u starších pacientov s diabetom 2. typu. Kľúčom k úspechu u starších fragilných pacientov je individualizácia liečby. Napriek obavám ohľadom možného zvýšeného rizika zriedkavých pankreatických príhod (t. j. pankreatitídy) pri liečbe založenej na glukagónu-podobnom peptide 1 (GLP1), ako sú agonisty GLP1-receptorov a inhibítory DPP4, nebola zistená kauzálna asociácia. Sitagliptín môže byť použitý samostatne, alebo v kombinácii s inými liekmi, ktoré znižujú glykémiu. Inhibítory DPP4 majú stabilné miesto v terapeutických algoritmoch medzinárodných a národných medicínskych asociácií. Diabetes je často sa vyskytujúce ochorenie s vysokým ekonomickým zaťažením. Preto je nutné diabetického pacienta liečiť racionálne. Teraz je sitagliptín dostupný aj v generickej forme s nižšou cenou.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – generiká – inhibítory DPP4 – sitagliptín

### Summary

DDP-4 inhibitors increase insulin secretion and reduce glucagon secretion by elevating endogenous GLP-1 concentrations in a glucose dependent manner. The first DPP-4 inhibitor that was introduced to the market in the Slovak Republic was sitagliptin. Sitagliptin is administered orally, is well tolerated, has a low risk of hypoglycemia and a neutral effect on body weight. Can be used in impaired renal function. The recommended dose needs to be adjusted based on renal function. In clinical study TECOS among patients with well-controlled type 2 diabetes and cardiovascular disease, sitagliptin had neutral effects on cardiovascular risk, no increase the risk of major adverse cardiovascular events, hospitalization for heart failure or other adverse events. Sitagliptin is good and safe option for the therapy of older patients with type 2 diabetes. Key for success in older, fragile patient is individualization of therapy. Despite concerns regarding a possible increased risk of rare pancreatic adverse events (e.g. pancreatitis) with glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-based therapies, such as GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors, no causal association has been found. Sitagliptin can be used alone or in combination with other glucose-lowering agents. DPP-4 inhibitors have a stabile place in therapeutic algorithms of international and national medical associations. Diabetes is a frequent disease with high economical burden. Therefore is necessary to manage diabetic patient rationally. Now sitagliptin is also available in generic form at lower cost.

**Key words:** DDP-4 inhibitors – generics – sitagliptin – type 2 diabetes

✉ MUDr. Vladimír Uličiansky | vladouli@centrum.sk

Doručené do redakcie | Received 19. 9. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 5. 10. 2022

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) predstavuje heterogénnu skupinu ochorení, do ktorej patria rôzne klinické stavy v rozsahu od prevažne inzulínovej rezistencie s relatívnym deficitom inzulínu až po defekt sekrécie inzulínu s inzulínovou rezistenciou. V priebehu času za prítomnosti inzulínovej rezistencie progresívne zlyhanie beta-buniek (B-buniek) postupne progreduje od normálnych hodnôt glukózovej tolerancie cez porušenie glukózovú toleranciu do manifestného diabetes mellitus 2. typu (DM2T), čo stojí v pozadí zhoršujúceho sa klinického obrazu tohto ochorenia. Každý z klinických znakov môže vzniknúť prostredníctvom genetických alebo environmentálnych vplyvov, čo sťažuje určenie presnej príčiny u jednotlivého pacienta. Samotná hyperglykémia môže zhoršiť funkciu pankreatických B-buniek a zhoršiť inzulínovú rezistenciu, čo vedie k začarovanému cyklu hyperglykémie, ktorý spôsobuje zhoršenie metabolického stavu. DM2T je často sprevádzaný hypertenziou, vysokou koncentráciou LDL-cholesterolu a nízkou koncentráciou HDL-cholesterolu v sére, ktoré podobne ako samotný DM2T zvyšujú kardiovaskulárne riziko [1,2].

## Epidemiológia

Na DM2T sa v roku 2020 liečilo v Slovenskej republike **320 688 osôb**, čo predstavovali 5 873,6 prípadov na 100 000 obyvateľov, pričom mierne prevažovali ženy (168 272 pacientok) nad mužmi (152 416 pacientov). V tomto roku bolo na DM2T prvýkrát diagnostikova-

ných **18 520 osôb** (339,2 prípadov na 100 000 obyvateľov), v tom bolo 9 565 mužov a 8 955 žien (graf 1). Na grafe 1 je znázornené, že miera incidencie DM2T, začala narastať u pacientov vo veku nad 45 rokov. Najvyšší výskyt prípadov na 100 000 obyvateľov bol vo skupine od 70 do 74 rokov [3].

Bližší pohľad na počet komplikácií ochorenia diabetes mellitus a sprievodných chorôb v roku 2020 je uvedený v tab. 1 [3].

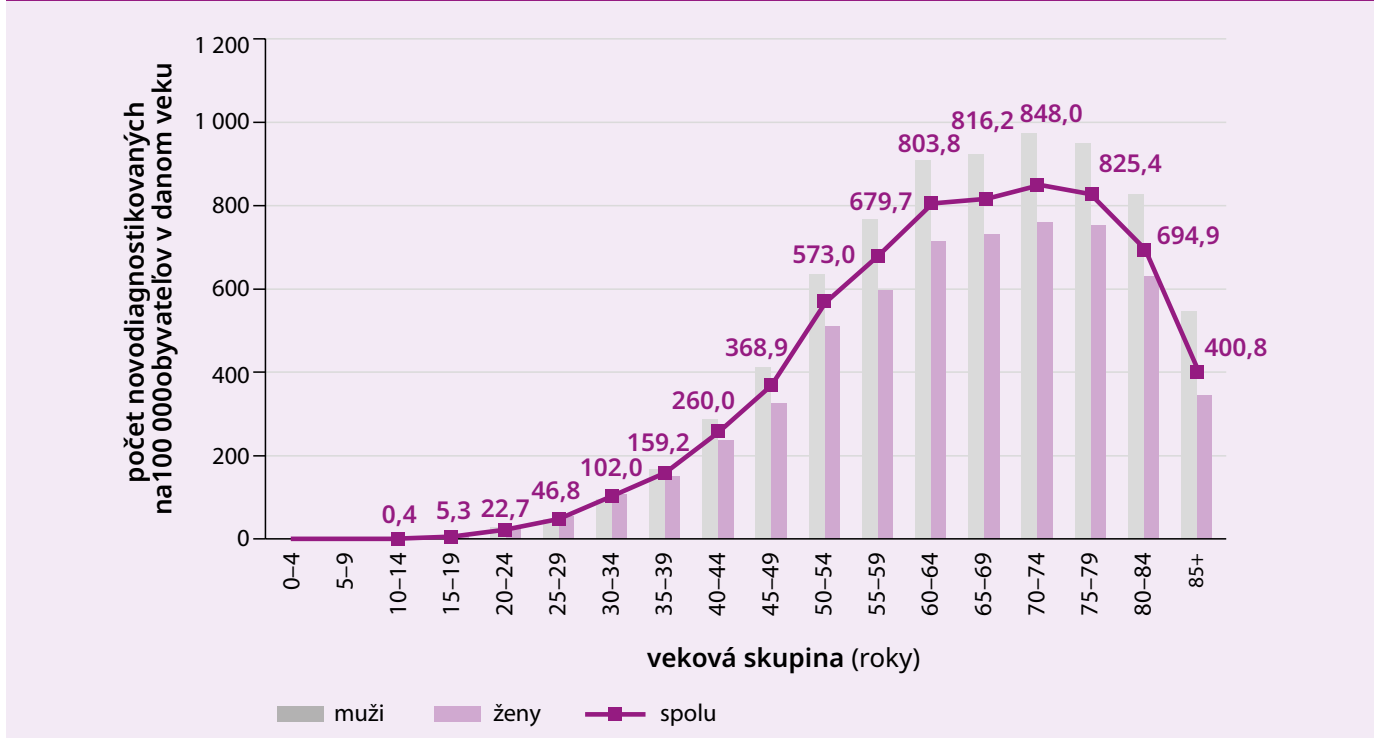
## Základné princípy liečby

Liečba DM2T pozostáva z nefarmakologických a farmakologických postupov. Medzi nefarmakologické liečebné opatrenia patria racionálna výživa, primeraná fyzická aktivita, redukcia nadhmotnosti/obezity, eliminácia stresu, zmena životného štýlu, adherencia a spolupráca pacienta, selfmonitoring glykémie, optimálne kontinuálne selfmonitoringu a edukácia.

Základnou snahou liečby DM2T je odstránenie subjektívnych príznakov hyperglykémie, predĺženie a skvalitnenie života, zníženie mortality a morbidoty, zvlášť v súvislosti s kardiovaskulárnym postihnutím, chronickým srdcovým zlyhávaním, chronickým ochorením obličiek a nádormi. Medzi ďalšie ciele patrí udržanie optimálnej metabolickej kompenzácie, minimalizácia rizika hypoglykémie/hyperglykémie a spomalenie vývoja mikrovaskulárnych komplikácií.

Klinické štúdie ukázali, že zníženie kardiovaskulárneho rizika (KV) z dlhodobého hľadiska je možné do-

**Graf 1 | DM2T – počet novodiagnostikovaných prípadov na 100 000 obyvateľov s diagnózou zistenou v roku 2020 podľa veku a pohlavia. Upravené podľa [3]**



siahnuť intenzívnou glykemickou kompenzáciou čo najskôr po stanovení diagnózy DM2T. Farmakologická liečba by sa mala začať v čase stanovenia diagnózy. Má byť od začiatku účinná, s cieľovou titráciou dávky a s postupným dosiahnutím individuálnych cieľových hladín glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ).

Odporúčania pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly sú uvedené v tab. 2.

Za optimálnu hodnotu sa považuje  $HbA_{1c} < 7,0$  % DCCT, ale iné hodnoty môžu byť vhodné pre individuálneho pacienta, pričom sa môžu meniť v priebehu

času. **Cieľové hodnoty** je nutné dosiahnuť tak skoro, ako je to možné.

Podľa výsledkov veľkých randomizovaných klinických štúdií intenzívna liečba hyperglykémie z dlhodobého hľadiska má najväčší prínos pri DM2T:

- v začiatocnom štádiu ochorenia
- s krátkou dĺžkou trvania DM2T
- s včasným začiatkom liečby
- efekt je najvýraznejší u pacientov bez kardiovaskulárneho rizika
- bez prítomnosti vaskulárnych komplikácií

**Tab. 1 | Počet komplikácií a sprievodných chorôb diabetes mellitus v roku 2020 v Slovenskej republike. Upravené podľa [3]**

komplikácia/sprievodná choroba	počet diabetikov s komplikáciou/sprievodnou chorobou
obličkové komplikácie	46 751
z toho dialyzovaní	1 470
transplantovaní	303
očné komplikácie	67 921
z toho slepí	828
infarkt myokardu	27 847
cievna mozgová príhoda	29 896
diabetická neuropatia	97 297
diabetická noha s léziou	8 848
z toho s amputáciou dolnej končatiny	4 064
artériová hypertenzia	209 059
porucha metabolizmu lipidov	190 878

Poznámka: Jedna osoba môže mať aj viac sprievodných chorôb

**Tab. 2 | Odporúčania pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly. Upravené podľa [7]**

parameter	hodnota	charakteristika
$HbA_{1c}$ (%)	< 6,5	novozistený resp. krátkotrvajúci (< 4–6 rokov) DM, mladší pacienti bez KVO, bez významnejších komorbidít, ak sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7	bez závažných komorbidít, bez významného rizika hypoglykémie, pri ktorom sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie
	< 7,5	stredne dlhé (8–12) rokov až dlhšie trvanie DM, starší pacient, prekonané KVO, komorbidity
	< 8,0	pacient vo vyššom veku, dlhotrvajúci DM (> 15 rokov), anamnéza ťažkých hypoglykémii, pokročilé mikro- a makrovaskulárne komplikácie, prekonané KVO s klinickými prejavmi, početné komorbidity, ak sa prísnejší cieľ dosahuje ťažko alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability
	< 8,5	pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo syndróm neuvedomovania si hypoglykémie, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8 % dosahuje ťažko, krátka očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby
FPG (mmol/l)	4–8	podľa kritéria $HbA_{1c}$
PPG (mmol/l)	4–10 (12)	podľa kritéria $HbA_{1c}$

FPG – Fasting Plasma Glucose/glykémia nalačno KVO – kardiovaskulárne ochorenie PPG – Postprandial Plasma Glucose/postprandiálna glykémia

- alebo v štádiu menej rozvinutých manifestácií aterosklerózy

Rozhodnutie o indikácii liekov z najnovších terapeutických skupín, ako sú agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA) a inhibítory sodíkovo glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) vzhľadom na ich kardiovaskulárne a renoprotektívne vlastnosti sa môže riadiť nezávisle od východiskovej alebo individualizovanej cieľovej hodnoty HbA<sub>1c</sub> [5–7].

### Výber farmakologickej liečby

Výber farmakologickej liečby musí byť individualizovaný na základe **atribútov špecifických pre pacientov aj liekov**. Patria sem hlavne vek, dĺžka trvania DM, bazálna hodnota HbA<sub>1c</sub> a glykémia, prítomné komorbidity a obezita. Ďalej antihyperglykemická aktivita lieku, jeho znášateľnosť, riziko hypoglykémie a nežiaduce účinky, prijateľnosť použitia, vplyv lieku na zníženie rizika kardiovaskulárnych, renálnych a hepatálnych ochorení. Je nutné zvážiť celkovú liečbu, ktorú pacient užíva od praktického lekára, ako aj iných špecialistov. Často je nutná kombinovaná liečba, ktorá má zahŕňať lieky s komplementárnymi mechanizmami účinku. Môže vzniknúť riziko polyfarmakoterapie až polypragmázie.

Veľký význam má motivácia pacienta a predpoklad adhérence. Do úvahy niekedy patrí aj očakávaná dĺžka života. Musia byť liečené komorbidity včítane porúch lipidového metabolizmu, obezity, hypertenzie a iných stavov. Výber liečby DM má byť založený na personalizovanom prístupe. Veľký význam má bezpečnosť liečby so zvažovaním medicínskeho hľadiska vo vzťahu ku pacientovi, ako najzraniteľnejšiemu článku zdravotnej starostlivosti. Dôležité je zvážiť stupeň edukácie pacienta, jeho životný štýl, sociálne zázemie, náklady, cenu liečby, farmakoekonomické hľadisko a systém zdravotnej starostlivosti [1,2,4–10].

V súčasnosti je v diabetológii dostupná široká paleta liekov: rôzne formulácie inzulínu a inzulínových analógov, metformín, deriváty sulfonylurey (SU), meglitinidy, tiazolidíndióny (TZD), agonisty GLP1-receptorov (GLP1-RA), inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i), inhibítory SGLT2-kotransportu (SGLT2i) a neustále pri-

chádzajú do praxe mnohé nové molekuly. Mení sa takтика a stratégia liečby DM. Okrem intenzifikácie liečby sa používajú aj spôsoby deintenzifikácie/deeskalácie liečby DM. Sme svedkami nástupu nových diagnostických a terapeutických technológií.

V ďalšom texte bude bližšie rozobraná problematika liečby DPP4i so zameraním sa na sitagliptín, ktorý predstavuje nosnú tému tohto článku.

### Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i, gliptíny)

**Dipeptidylpeptidáza 4 (DPP4)** je aminopeptidáza odštiepujúca dipeptidy z N-konca peptidov a proteínov. Tento enzým inaktivuje okrem inkretínových hormónov Glucagon-Like-Peptide 1 (GLP1) a Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP) aj viacero ďalších peptidov a proteínov (napr. hormón uvoľňujúci rastový hormón – GRH/Growth hormone-Releasing Hormone, neuropeptid Y, peptid YY, polypeptid aktívujúci pituitárnu adenylát cyklázu – PACAP/Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide, vazoaktívny intestinálny peptid).

**Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i)** spôsobujú inhibíciu DPP4, ktorá vedie **ku zvýšeniu hladín GLP1** vo fyziologickom rozmedzí. Následne dochádza k zvýšenej odpovedi sekrécie inzulínu na glukózový podnet a **k zníženiu hladín glukagónu**. K dosiahnutiu účinku je nutné, aby bola zachovaná sekrécia inzulínu [12,13].

V dôsledku týchto faktorov dochádza k zníženiu postprandiálnej glykémie, variability glykémie a k zníženiu glykémie nalačno. DPP4i nevyvolávajú hypoglykémii a sú hmotnostne neutrálne. Nie je dokázaný ich vplyv na hodnoty lipidov nalačno. Postprandiálna glykémia sa pri liečbe DPP4i zlepšuje.

DPP4i sa môžu od začiatku podávať v cieľovej dávke bez nutnosti postupnej titrácie vzhľadom na to, že majú nízky výskyt nežiaducich účinkov. Preto je odôvodnené ich podávanie vo včasnšom štádiu DM. DPP4i sa podávajú perorálne [12,13,15].

Aktuálne sú na Slovensku registrované sitagliptín, linagliptín, vildagliptín a alogliptín. Ako prvý DPP4i zaregistrovaný v Európskej únii (EÚ) bol sitagliptín v roku 2007.

**Tab. 3 | Dávkovanie sitagliptínu v rôznych štádiách poškodenia funkcie obličiek (CKD-KDIGO 2012). Upravené podľa [17]**

kategória GF	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
ml/s	≥ 1,5	1,0–1,49	0,75–0,99	0,50–0,74	0,25–0,49	< 0,25/dialýza
ml/min	≥ 90	60–89	45–59	30–44	15–29	< 15/dialýza
sitagliptín	áno	áno	áno	redukcia dávky na 50 mg/deň	redukcia dávky na 25 mg/deň vrátane pacientov na HD	

GF – glomerulárna filtrácia HD – hemodialýza

Na slovenský trh bol uvedený v októbri 2007. DPP4i sú kardiovaskulárne bezpečné a nezvyšujú hospitalizácie pre SZ (s výnimkou saxagliptínu) [14,20]. Sú vhodnou alternatívou liečby u starších pacientov s DM2T [21].

## Sitagliptín

Sitagliptín je selektívny pre DPP4, in vitro neinhibuje aktivitu DPP8 a ani DPP9. Efekt sitagliptínu je glukózo-dependenty, pri normálnych hladinách glykémie nezvyšuje sekréciu inzulínu. Po perorálnom podaní sa sitagliptín rýchlo vstrebáva. Biologický polčas je 12,4 hodín. Vylučuje sa v 87 % močom (aktívnou tubulárnou sekréciou prevažne v nezmenenej forme) a v 13 % stolicou. Môže sa používať pri rôznych štádiách chronickej obličkovej choroby (Chronic Kidney Disease – CKD) s úpravou dávky (tab. 3).

Riziko klinicky významných interakcií pri súčasnom podaní iných liekov je nízke.

Diskutuje sa otázka pankreatickej bezpečnosti inhibítorov DPP4. V niektorých štúdiách bol zistený zriedkavý, ale mierne zvýšený výskyt pankreatitídy a muskuloskeletárnych nežiaducich účinkov, hoci **nebol dokázaným kauzálnym vzťahom**. Zatiaľ je odporúčané sa vyhýbať podávaniu DPP4i pacientom s anamnézou alebo s rizikom vzniku pankreatitídy [19]. Riziko rakoviny pankreasu nebolo potvrdené.

Ďalšou diskutovanou otázkou je možné ovplyvnenie proliferatívnych a imunitných procesov [7,8,17].

Charakteristické vlastnosti sitagliptínu sú uvedené v tab. 4.

## Klinické štúdie so sitagliptínom zamerané na kardiovaskulárne ochorenie

V štúdiu **TECOS** (A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcome After Treatment With Sitagliptin, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control) bol sledovaný účinok pridania **sitagliptínu** v bežnej diabetologickej starostlivosti u 14 671 pacientov s DM2T a s kardiovaskulárnym ochorením (KVO) na výskyt KV-príhody a na klinickú bezpečnosť. Primárnym cieľom bol čas do výskytu nefatálneho infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris alebo úmrtia z KV-príčin. Bola jednoznačne preukázaná kardiovaskulárna neutralita sitagliptínu. Zo sekundárnych ukazovateľov nebol v štúdiu **TECOS** ani náznak zvýšenia počtu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie [20].

Sitagliptín vzhľadom na celkový profil účinku v klinickej praxi je preferovaným DPP4i.

Jeho hlavnou výhodou je nízky výskyt hypoglykémie, hmotnostná neutralita a kardiovaskulárna bezpečnosť. Zvyčajne sa používa v kombinovanej liečbe. Má spoľahlivý prídavný efekt na úpravu glykémii a HbA<sub>1c</sub> pri všetkých terapeutických kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom [7].

Pri kombinácii so sulfonylureou je vhodné znížiť dávku SU-derivátu. U pacientov s vysokou glykémiou nalačno je vhodná kombinácia s bazálnym analógom inzulínu [17, 36].

**Tab. 4 | Charakteristické vlastnosti sitagliptínu. Upravené podľa [7,8,17]**

liek	mechanizmus účinku	výhody	nevýhody	účinnosť	cena
sitagliptín	inhibícia aktivity DPP4 glukózo-dependenty mechanizmus účinku ↑sekrécia inzulínu ↓sekrécia glukagónu	<b>bez hypoglykémie</b> <b>hmotnostne neutrálny</b> dobře tolerovaný, nízky výskyt nežiaducich účinkov nízke riziko liekových interakcií <b>kardiovaskulárne neutrálny</b> nezvyšuje hospitalizáciu pre srdcové zlyhávanie vhodná alternatíva u starších pacientov	urtika (zriedkavo) / angioedém  bulózný pemfigoid  zriedkavá pankreatitída artralgia	intermediárna	cena originálneho preparátu – vysoká od <b>1. 10. 2022</b> príchodom generík výrazné zníženie ceny

**Tab. 5 | Kombinácie sitagliptínu schválené podľa indikačných obmedzení v Slovenskej republike. Upravené podľa [16]**

monoterapia	dvojkombinácia	trojkombinácia
sitagliptín 100 mg*	+ metformín + sulfonylurea + inzulín	+ sulfonylurea + metformín + inzulín + metformín

\*Ak liečba metformínom nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná



V tab. 5 sú uvedené kombinácie sitagliptínu, ktoré sú schválené podľa indikačného obmedzenia (IO) v SR [16].

**Sitagliptín je dostupný v SR aj vo fixnej kombinácii s metformínom.**

## Postavenie DPP4i a sitagliptínu v klinickej praxi

DPP4i patria medzi uznávanú perorálnu antidiabetickú liečbu pre liečbu DM2T.

Sú štandardnou súčasťou medzinárodných a národných odporúčaní (guidelines) a algoritmov odborných spoločností na liečbu DM2T, ako sú napr. Americká diabetologická asociácia (ADA), American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AAACE/ACE), britský National Institute for Health and Care Excellence (NICE), German Diabetes Association (GDA), International Diabetes Federation (IDF), Česká diabetologická spoločnosť (ČDS), Slovenská diabetologická spoločnosť/Slovenská diabetologická asociácia (SDS/SDiA) [7-10,23-25,33].

V posledných desaťročiach sa stretávame v odbornej medicínskej literatúre s rôznymi diagnostickými a terapeutickými algoritmi, ktoré sa snažia graficky znázorniť hlavné myšlienkové trendy, ktoré vychádzajú z výsledkov veľkých randomizovaných klinických štúdií. Algoritmy z pohľadu rozhodovacích procesov v medicíne predstavujú základné všeobecné usmernenia pri liečbe chorých. Žiaden jednotlivý algoritmus však nepokrýva všetky situácie alebo ciele, ktoré sa môžu vyskytovať v klinickej praxi. Rozhodnutie o liečbe konkrétneho pacienta predstavuje zložitý proces rozhodovania, ktorý berie do úvahy princípy personalizovanej medicíny, individuálne hľadisko pacienta, ale aj pohľad rôznych regulátorov zdravotnej starostlivosti z populačného hľadiska [11].

**Často môže dochádzať ku kompromisným riešeniam**, pričom hlavným cieľom by malo byť zameranie sa na pacienta, na jeho potreby a zdravotný stav.

Na schéme je upravený **algoritmus liečby DM2T**, ktorý vychádza z aktualizácie 2019 ku materiálu: Manažment hyperglykémie pri cukrovke 2. typu 2018: Konsenzuálna správa ADA a EASD (European Association for the Study of Diabetes) a jej modifikácií podľa ADA 2022, GDA a do určitej miery aj SDS/SDiA. Na tejto schéme je znázornené postavenie sitagliptínu v algoritme liečby DM2T. Niektoré pozície presahujú rámec štandardne publikovaných algoritmov, ale môžu vzniknúť v bežnej praxi na základe komplexného zhodnotenia klinickej situácie pacienta [8,10].

## Kombinovaná liečba

Pri nedostatočnom účinku metformínu v monoterapii je sitagliptín najčastejšie indikovaný v kombinovanej liečbe v rámci dvoj- až trojkombinácie ako prvá, druhá

ev. ďalšia línia výberu liečby k metformínu. Podľa SDS/SDiA inhibítory DPP4 v odporúčanej hierarchii zastávajú druhú líniu výberu k metformínu po SGLT2i a GLP1-RA [7].

## Monoterapia

DPP4i v monoterapii vo väčšine odporúčaní sú indikované pri kontraindikácii alebo nežiaducich účinkoch metformínu (napr. u pacientov s chronickým obličkovým ochorením a s vysokým rizikom hypoglykémie [7,8,10,23,24].

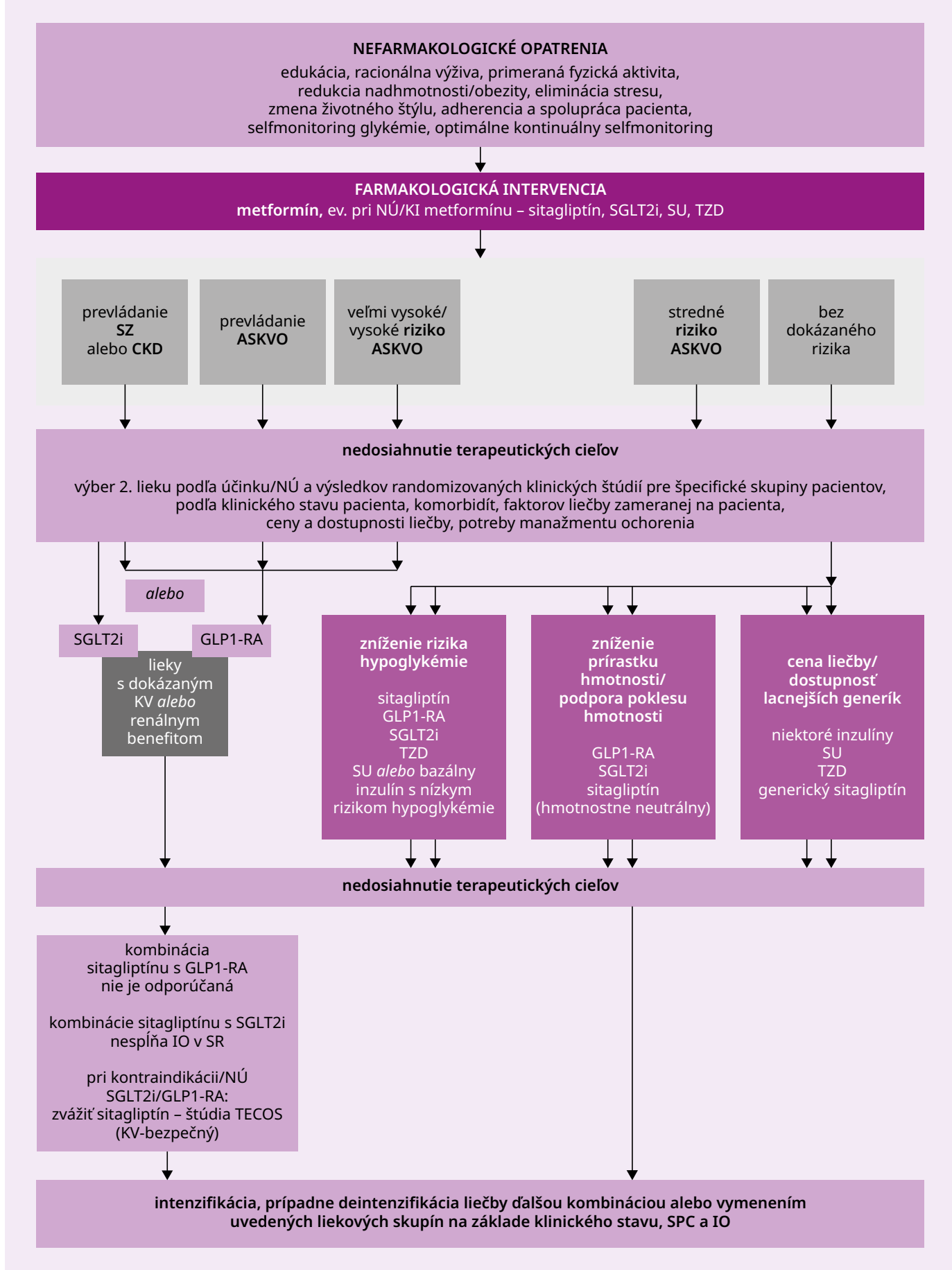
## Diskusia ohľadom pacientov vhodných na liečbu sitagliptínom

DPP4i sú účinné v priebehu celého spektra všetkých pacientov s DM2T. Podmienkou ich účinného pôsobenia je zachovalá sekrécia inzulínu, ktorú stimulujú v prítomnosti glukózy.

### Liečba sitagliptínom je vhodná

- u pacientov, ktorí majú hodnoty HbA<sub>1c</sub> vyššie ako ich personalizované ciele
- na začiatku ochorenia – sitagliptín je najúčinnnejší u osôb s kratším trvaním DM2T
- v neskorších štádiách DM2T je odporúčaný v kombinovanej liečbe (dvojkombinácia, trojkombinácia)
- ak bol sitagliptín dostatočne účinný v priebehu 5 až 10 rokov
- u pacientov bez prítomnosti KVO
- pre kardiovaskulárnu bezpečnosť
- pretože nezvyšuje riziko srdcového zlyhávania
- pre hmotnostnú neutrálnosť
- ak je dôležité minimalizovať prírastok na hmotnosti alebo je nutné zníženie hmotnosti pri intolerancii GLP1-RA, (prípadne SGLT2i)
- do úvahy prichádza sitagliptín ako liek ďalšej voľby, aj keď nie je možné predpokladať výraznú účinnosť na telesnú hmotnosť
- u osôb vyššieho veku vzhľadom na preukázanú účinnosť [1,26,27]
- v kombinácii s metformínom – takto je zaradený do terapeutického algoritmu u starších ľudí, ktorý vypracovala pracovná skupina The European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP)[26]
- a odporúčaná aj u tzv. krehkých geriatrických pacientov [27]
- a odporúčaná v odporúčaníach pre liečbu starších ľudí rôznych diabetologických, endokrinologických a geriatrických spoločností včítane najnovších odporúčaní ADA 2022 [26-29]
- pre dobrý bezpečnostný profil a nízky výskyt liekových interakcií
- pre absenciu nežiaducich účinkov, čo zvyšuje adhérenciu k liečbe

## Schéma | Postavenie sitagliptínu v algoritme liečby DM2T. Upravené podľa [8,10]



ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie CKD – Chronic Kidney Disease/chronické obličkové ochorenie SZ – srdcové zlyhávanie

- pretože nie je nutný intenzívny selfmonitoring glykémie, čo zvyšuje adhérenciu k liečbe
- ako alternatíva pri intolerancii, kontraindikácii, ev. NÚ iných antidiabetík – samozrejme je vopred nutné celkové zhodnotenie klinického stavu pacienta

### Modelové situácie, v ktorých je odôvodnené uvažovať o liečbe sitagliptínom

Podávané antidiabetiká sú u pacienta **kontraindikované alebo majú nežiaduce účinky:**

- **metformín** – zníženie obličkových funkcií, závažné gastrointestinálne NÚ (hnačky)
- **deriváty SU** – hypoglykémia
- **GLP1-RA** – gastrointestinálne NÚ (nauzea, zvracanie, hnačky, gastroezofageálny reflux, viac NÚ u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou), zhoršenie diabetickej retinopatie liečenej inzulínom a semaglutidom
- **SGLT2i** – u žien mykotická infekcia genitálu; komplikované infekcie močových ciest (pyelonefritída, urosepsa), riziko deplécie objemu, dehydratácie, ortostatická hypotenzia, diabetickej autonómnej neuropatie, zvýšené riziko diabetickej ketoacidózy (väčšinou pri nevhodnom znížení dávky inzulínu, LADA), ketogénna diéta
- **tiazolidíndióny** – retencia tekutín, zvýšený prírastok na hmotnosti, karcinóm močového mechúra, nevyjasnená makroskopická hematúria

### Nefarmakologické okolnosti

- injekčne podávané antidiabetiká – strach z injekčnej aplikácie (needle phobia)
- cena

### Ekonomické aspekty liečby ochorenia diabetes mellitus

Diabetes mellitus je časté a ekonomicky veľmi nákladné ochorenie. Je preto nutné zamyslieť sa nad možnosťami zníženia nákladov na liečbu diabetikov.

**Priame medicínske náklady** na ochorenie zahŕňajú definované náklady medicínskej intervencie, lieky a vy-

šetrenia súvisiace s ambulantnou, ústavnou a ošetrovateľskou zdravotnou starostlivosťou.

Nepriame náklady predstavujú náklady súvisiace so stratou alebo poklesom produktivity práce v dôsledku ochorenia pracovníka, ako sú napríklad absencia v práci (praceneschopnosť), zdravotné postihnutie alebo predčasná smrť, ale aj starostlivosť o chorého príbuzným.

Priame aj nepriame náklady predstavujú verejné financie, ktoré by štát mal zohľadňovať pri tvorbe zdravotnej alebo liekovej politiky a pri zavádzaní zdravotníckych technológií [34].

Na základe vyššie uvedených štatistických údajov z NCZI je evidentné, že v SR bol v roku 2020 vysoký výskyt DM, pričom najvyšší výskyt prípadov na 100 00 obyvateľov bol vo skupine od 70 do 74 rokov. Tieto počty majú vplyv aj na ekonomické ukazovatele.

### Cena liečby je zohľadňovaná v mnohých terapeutických algoritmoch:

- NICE guidelines (2015) udáva, že ak sú 2 lieky z rovnakej skupiny vhodné, vyberte možnosť z nižšou obstarávacou cenou [23]
- v najnovšom algoritme ADA 2022 medzi kritériá výberu liekov patrí aj cena liečby, pričom sa spomínajú lieky, ktoré sú v dostupné v generickej forme s nižšími nákladmi – niektoré inzulíny, SU, TZD [8]
- Od 1. 10. 2022 na Slovensku nastáva zmena úhrady zdravotnými poisťovňami u vybraných antidiabetík spôsobená vstupom generických sitagliptínov a vildagliptínov [35]

V tab. 6 je uvedená spotreba vybraných antidiabetík (DPP4i, SGLT2i a GLP1-RA) v počte balení v roku 2021 podľa údajov NCZI (2021).

Náklady zdravotných poisťovní na liečbu vybranými antidiabetikami po vstupe generík od 1. 10. 2022 sú uvedené v tab. 7.

Denné náklady na liečbu pacienta od 1. 10. 2022 sú uvedené na grafe 2 a mesačné náklady na liečbu pacienta sú na grafe 3. Z grafov sú zrejme výrazne nižšie náklady na dennú a mesačnú liečbu generickým sitagliptínom v porovnaní s linagliptínom, dapagliflozínom, empagliflozínom a semaglutidom.

Doterajšia vysoká cena originálneho sitagliptínu bola určitým limitujúcim faktorom jeho použitia v klinickej praxi. Je predpoklad, že zníženie ceny generického sitagliptínu zlepší dostupnosť tohto lieku pre pacientov pri znížení priamych nákladov na zdravotnú starostlivosť. Účinnosť a bezpečnosť liečby umožňuje kvalitnejšiu liečbu pacientov s DM2T a zlepšenie ich prognózy, čo sa môže prejaviť aj z celkového farmakoeconomického hľadiska.

**Tab. 6 | Spotreba vybraných antidiabetík v SR. Upravené podľa [35]**

skupina	liek	počet balení
DPP4i	sitagliptín	39 480
	linagliptín	45 218
	vildagliptín	25 864
SGLT2i	dapagliflozín	4 273
	empagliflozín	46 496
GLP1-RA	semaglutid	58 865
spolu		220 192



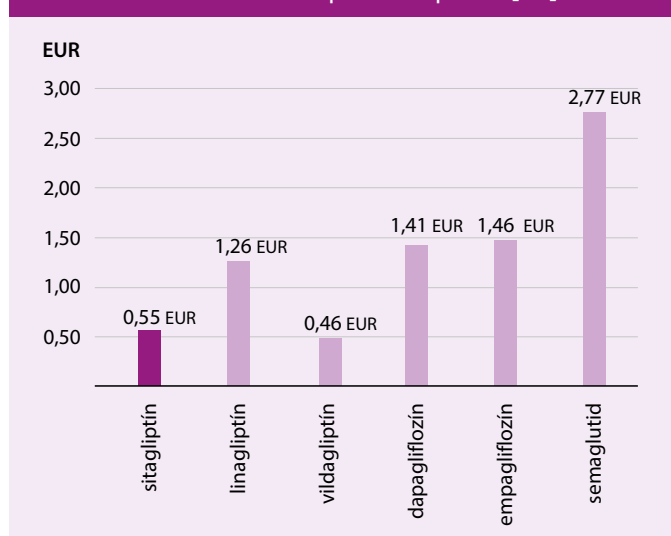
## Záver

DM2T predstavuje neinfekčnú epidémiu 3. tisícročia. Jeho prevencia a liečba si vyžaduje pozornosť z individuálneho aj celospoločenského hľadiska.

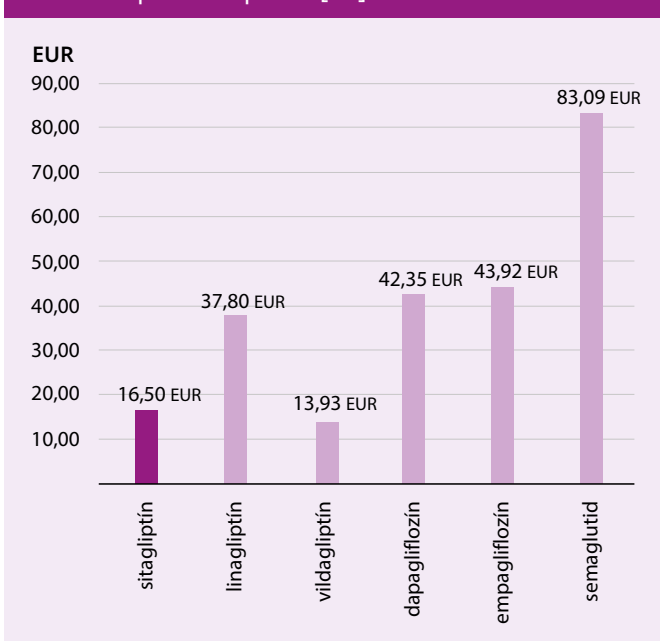
Z pohľadu farmakoterapie patrí sitagliptín do základnej palety liečby tak závažného ochorenia, ako je diabetes mellitus.

Publikovanie práce bolo podporené spoločnosťou EGIS SLOVAKIA spol. s.r.o.

**Graf 2 | Denné náklady (v EUR) na liečbu pacienta od 1. 10. 2022. Upravené podľa [34]**



**Graf 3 | Mesačné (30-dňové) náklady (v EUR) na liečbu pacienta (EUR) od 1. 10. 2022. Upravené podľa [34]**



**Tab. 7 | Prehľad nákladov na liečbu. Upravené podľa [35]**

antidiabetikum	dávkovanie	náklady na liečbu	
		EUR/deň	EUR/mesiac (30 dní)
sitagliptín	100 mg/1-krát denne	0,55	16,50
linagliptín	5 mg/1-krát denne	1,26	37,80
vildagliptín	50 mg/2-krát denne	0,46	13,93
dapagliflozín	10 mg/1-krát denne	1,41	42,35
empagliflozín	25 mg/1-krát denne (max. dávka)	1,46	43,92
semaglutid	1 dávka/týždenne (0,25 mg/0,5 mg/1 mg)	2,77	83,09
metformín 500 mg	1 000 mg/2-krát denne	0,12	3,58
metformín 850–1 000 mg	1 000 mg/2-krát denne	0,08	2,25
metformín SR 500 mg	500 mg/2-krát denne	0,17	5,13
metformín SR 750 mg	750 mg/2-krát denne	0,25	7,47
metformín SR 1 000 mg	1 000 mg/2-krát denne	0,26	7,68
gliklazid	60 mg/denne	0,12	3,64
glimepirid	2 mg/denne	0,06	1,83
gliquidón	60 mg/denne	0,19	5,64
glipizid	10 mg/denne	0,30	8,85

# Lonamo<sup>®</sup>

sitagliptín

## Veľmi dobre tolerované antidiabetikum – zvyšuje adherenciu k terapii.<sup>1</sup>



**Egis**  
diabetology



### Skrátená informácia o lieku Lonamo 100 mg filmom obalené tablety

**Liečivá:** Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-chloridu zodpovedajúci 100 mg sitagliptínu. **Terapeutické indikácie:** Dospelým pacientom s diabetes mellitus 2. typu na zlepšenie kontroly glykémie. Ako monoterapia: u pacientov nedostatočne kontrolovaných samotnou diétou a cvičením, pre ktorých nie je vhodný metformín z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie. Ako duálna perorálna liečba v kombinácii: s metformínom, ak diéta a cvičenie plus samotný metformín nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie; so sulfonfylmočovinou, ak diéta a cvičenie plus maximálna tolerovaná dávka samotnej sulfonfylmočoviny nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie a ak z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie nie je vhodný metformín; s agonistom gama receptora aktívovaného proliferátorom peroxizómu (PPAR $\gamma$ ) (t. j. tiazolidíniómom), ak je vhodné použiť PPAR $\gamma$  agonistu a ak diéta a cvičenie plus samotný PPAR $\gamma$  agonista nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie. Ako trojitá perorálna liečba v kombinácii: so sulfonfylmočovinou a metformínom, ak diéta a cvičenie plus duálna liečba týmito liekmi nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie; s PPAR $\gamma$  agonistom a metformínom, ak je použitie PPAR $\gamma$  agonistu vhodné a ak diéta a cvičenie plus duálna liečba týmito liekmi nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie. Lonamo je tiež indikované ako prídavná liečba k inzulínu (s metformínom alebo bez metformínu), ak diéta a cvičenie plus stabilná dávka inzulínu nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávka je 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne. Pri použití v kombinácii s metformínom a/alebo PPAR $\gamma$  agonistom, dávka metformínu a/alebo PPAR $\gamma$  agonistu sa má zachovať a Lonamo podávať súběžne. Keď sa podáva v kombinácii so sulfonfylmočovinou alebo s inzulínom, môže sa zväziť nižšia dávka sulfonfylmočoviny alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie. Porucha funkcie obličiek: U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek je dávka Lonama 50 mg raz denne. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcich hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu je dávka Lonama 25 mg raz denne. **Pediatrická populácia:** Sitagliptín sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku 10 až 17 rokov vzhľadom na nedostatočnú účinnosť. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia:** Nemá sa používať u pacientov s diabetom 1. typu alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy. Pacienti majú byť informovaní o typickom príznaku akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca silná bolesť brucha. Hypoglykémia bola pozorovaná, keď bol sitagliptín použitý v kombinácii s inzulínom alebo sulfonfylmočovinou. Vzhľadom na úpravu dávkovania na základe činnosti obličiek sa pred začiatkom podávania a pravidelne potom odporúča hodnotenie činnosti obličiek. Ak je podozrenie na reakciu z precitlivenosti, liečba Lonamom sa má prerušiť. **Liekové a iné interakcie:** Riziko klinicky významných interakcií pri súběžnom podaní iných liekov je nízke. Pacienti s rizikom digoxinovej toxicity majú byť na ňu sledovaní, ak sa sitagliptín a digoxin podávajú súběžne. **Nežiaduce účinky:** Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňajúce pankreatitídu a reakcie z precitlivenosti. Pri kombinácii so sulfonfylmočovinou a inzulínom sa hlásila hypoglykémia. **Balenie:** 60 tabliet. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Egis Pharmaceuticals PLC, Maďarsko. **Posledná revízia textu:** Apríl 2022.

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Úplná informácia o lieku na vyžiadanie.

Zdroj: 1. Kvapil M.: Diabetologie 2022, Triton, 62-64, 2022.

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Apollo BC II, blok E, Prievozská 4D, 821 09 Bratislava  
Tel.: 02/3240 9422, e-mail: sekretariat@egis.sk; www.egis.sk

- nczisk.sk/Statisticke\_vystupy/Tematicke\_statisticke\_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx>.
4. Uličiansky V, Schroner Z, Némethyová et al. Personalizovaná medicína v diabetológii v kontexte odporúčaní ADA/EASD 2015. *Forum Diab* 2015; 4(2): 102–118.
  5. Schroner Z, Uličiansky V. Cesta od EBM ku najnovšej konsenzuálnej správe ADA a EASD: manažment hyperglykémie u pacientov s DM2T, 2018. *Diab Obez* 2019; 19(37): 39–43.
  6. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Forum Diab* 2018; 7(1): 47–68.
  7. Martinka E, Mokáň M, Rašlová K et al. Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 2). Dostupné z WWW: <<https://www.prolekare.cz/casopisy/forum-diabetologicum/2021-supplementum-2-2/download?hl=cs>>.
  8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): S1–S264. Dostupné z WWW: <[https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1)>.
  9. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033>>.
  10. Buse JB, Wexler D, Tsapas A et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>>.
  11. Rawlins M. Therapeutics, Evidence and Decision-Making. CRC Press 2011. ISBN 9781444149944. Dostupné z WWW: <<https://www.perlego.com/book/1603324/therapeutics-evidence-and-decisionmaking-pdf>>.
  12. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12591>>.
  13. Schroner Z, Uličiansky V. Inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 základná charakteristika a mechanizmus účinku. In: Schroner Z, Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus 2. typu založená na účinku inkretínov (2. ed). Schroner MED: Košice 2011: 41–62. ISBN 978-80-970714-7-9.
  14. Schroner Z, Haluzík M, Mráz M et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. Schroner MED: Košice 2017. ISBN: 978-80-8129-073-2.
  15. Kvapil M. Farmakologická terapie diabetu 2. typu v novém tisíciletí. In: Kvapil M (ed). *Diabetologie 2022 Speciál*. Triton: Praha 2022: 41–83. ISBN 978-80-7684-072-0.
  16. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 3. 2022 – 31. 3. 2022. Časť B: Indikačné obmedzenia. MZ SR 2022. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202203>>.
  17. Lonamo 100 mg. SPC. ŠÚKL 2022. Dostupné z WWW: <[https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=9597D](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=9597D)>.
  18. Lonamo Duo 50 mg/1 000 mg. SPC. ŠÚKL 2022. Dostupné z WWW: <[https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=1403E](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1403E)>.
  19. Buse JB, Bethel MA, Green JB et al. Pancreatic Safety of Sitagliptin in the TECOS Study *Diabetes Care* 2017; 40: 164–170. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-2780>>.
  20. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
  21. Bethel MA, Engel SS, Green JB et al. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) *Diabetes Care* 2017; 40(4): 494–501. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/dc16-1135>>.
  22. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 inhibitors. *Front Endocrinol* 2019; 10: 389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00389>>.
  23. [NICE]. Type 2 diabetes in adults: management. Last updated 29 June 2022. Dostupné z WWW: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>>.
  24. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2019. Executive Summary. *Endocr Pract* 2019; 25(1): 69–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/CS-2018-0535>>.
  25. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. German Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127(Suppl 1): S73–S92. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1055/a-1018-9106>>.
  26. Aschner P. [IDF]. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 132: 169–170. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.09.002>>.
  27. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus. Executive Summary. *Diabetes Metab* 2011; 37(Suppl 3): S27–S38. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(11\)70962-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70962-4)>.
  28. Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T et al. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. *J Frailty Aging* 2018; 7(1): 10–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14283/jfa.2017.39>>.
  29. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society. Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(5): 1520–1574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/je.2019-00198>>.
  30. American Diabetes Association. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1): S195–S207. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc22-S013>>.
  31. Schroner Z, Uličiansky V. Manažment antidiabetickej liečby u staršieho fragilného pacienta s diabetes mellitus. *Diab Obez* 2020; 20(39): 7–11.
  32. Karen I, Svačina Š et al. Diabetes mellitus. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2020. Dostupné z WWW: <<https://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy/2020/DIABETES-MELLITUS-2020.pdf>>.
  33. Škrha J, Pelikánová T, Prázný M et al. [Česká diabetologická společnost ČLS JEP]. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Revize ze dne: 31. 5. 2020. Dostupné z WWW: <[http://www.diab.cz/dokumenty/standard\\_lecba\\_dm\\_typ\\_II.pdf](http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf)>.
  34. Ondrušová M, Suchanský M, Pálešová I. Priame a nepriame náklady na manažment diabetes mellitus na Slovensku. Dostupné z WWW: <<https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/manažment-a-nakladovost-ochoreni/>>.
  35. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 10. 2022–31. 10. 2022. MZ SR 2022. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202210>>.
  36. Garg SK. The role of basal insulin and glucagon-like peptide-1 agonists in the therapeutic management of type 2 diabetes – a comprehensive review. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12:11–24. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1089/dia.2009.0127>>.