



# Hypertension and Diabetes Series: The New Outlooks



## The Review of Fixed Dose Combination (FDC) Oral Anti-diabetic Drugs: Episode II

### บทนำ

ฉบับที่แล้วได้บรรยายถึงสาเหตุ ความจำเป็น และประโยชน์ในการใช้ยารักษาโรคเบาหวานชนิด combination ฉบับนี้จะขอบรรยายเกี่ยวกับข้อดีและข้อจำกัดของการใช้ fixed dose combination (FDC) รวมถึงชนิดของยาและกลไกการออกฤทธิ์

### นิยามของยา fixed dose combination (FDC)

FDC คือ ยาตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปผสมรวมกันในเม็ดยาหรือแคปซูลเดียว วัตถุประสงค์เพื่อลดจำนวนเม็ดยาที่ผู้ป่วยจะต้องรับประทานต่อวัน เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย ได้มีการนำ FDC มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยหลายโรค ไม่ว่าจะเป็นโรคติดเชื้อ วัณโรค โรคเอดส์ โรคพาร์กินสัน โรคความดันโลหิตสูง รวมถึงโรคเบาหวานชนิดที่สอง

### ข้อดีของการใช้ FDC ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่สอง

#### 1. เพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วยในการรับประทานยา

Adherence หมายถึง ความสม่ำเสมอในการที่ผู้ป่วยจะปฏิบัติตามแผนการรักษา เช่น ความสม่ำเสมอในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย และการหยุดสูบบุหรี่ รวมถึงความสม่ำเสมอในการรับประทานยา

Mohamed M<sup>1</sup> พบว่ามีปัจจัยสำคัญสองอย่างที่ทำให้ผู้ป่วยไม่มีความสม่ำเสมอในการรับประทานยา ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และจำนวนเม็ดยาที่จะต้องรับประทานมีจำนวนมาก การที่ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอส่งผลให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและเสียชีวิตเพิ่มขึ้น<sup>2</sup>

แพทย์อาจจะเข้าใจผิดว่า adherence เป็นความรับผิดชอบของผู้ป่วยฝ่ายเดียว ทั้งที่ความจริงแพทย์ก็มีส่วนสำคัญที่จะช่วยให้ adherence ของผู้ป่วยดีขึ้น มีการศึกษาผู้ป่วยสองกลุ่ม กลุ่มแรกรักษาตามปกติ แต่กลุ่มที่สองแพทย์จะมีการคอยระมัดระวังและช่วยผู้ป่วยแก้ไขปัญหา พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่สองสามารถที่จะเพิ่ม adherence เพิ่มขึ้น ดังนั้น การที่ผู้ป่วยไม่รับประทานยาอาจเป็นเพราะไม่แน่ใจว่ายาดีหรือไม่, อาจกังวลว่าจะเกิดผลข้างเคียงจากยา หรืออาจจะเกิดจากแพทย์จ่ายยาไม่พอ ผู้ป่วยทำยาหาย, ไม่มีค่าเดินทางมาพบแพทย์ นอกจากนี้จำนวนเม็ดยาที่มีมากชนิดก็อาจจะเป็นอีกปัญหาหนึ่งซึ่งก่อให้เกิดความสับสนในการรับประทานยา การให้ยา fixed dose combination จะช่วยลดจำนวนครั้งของการรับประทานยา ช่วยให้ adherence ของผู้ป่วยดีขึ้น<sup>3-6</sup>



บทความโดย:

ศ.คลินิก นว.วีระศักดิ์ ศรีสุนทร

งานต่อปรี紹 กลุ่มงานอายุรศาสตร์

โรงพยาบาลราชวิถี

2. เพิ่มประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด<sup>7</sup>

แม้จะมีบางการศึกษาที่พบว่า การเปลี่ยนจากยาหลายชนิดเป็น FDC นั้นไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ HbA1c ก็ตาม แต่ก็มีการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยรู้สึกดีขึ้นจากจำนวนเม็ดยาที่ลดลง<sup>9</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า FDC ช่วยลดระดับ HbA1c ได้มากกว่ายาเดี่ยว<sup>9</sup> มีการศึกษาถึงผลของการเปลี่ยน alogliptin หรือ pioglitazone เป็น FDC พบว่า FDC สามารถลดระดับ HbA1c, alanine aminotransferase (ALT) และ gamma-glutamyl transferase (GGT) ได้<sup>10</sup>

3. ราคาขายลดลงในบางกรณี ช่วยลดค่าใช้จ่ายเนื่องจากการรับไว้ในโรงพยาบาล<sup>11</sup>

4. ลดผลข้างเคียงของยาในกรณีที่ใช้ยาในขนาดต่ำสองชนิดรวมกัน แทนที่จะใช้ยาชนิดเดียวในขนาดสูง

### ข้อจำกัดของการใช้ยา FDC ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่สอง

1. อาจจะปรับขนาดยากกว่าในบางกรณี ทั้งนี้ขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย (Individualized care need)
2. หากผู้ป่วยมีความพอใจในการรับประทานยาเดิมอาจจะไม่อยากจะเปลี่ยนเป็น FDC
3. อาจจะมีผลข้างเคียงได้ในบางราย
4. อาจจะมีผลต่อ bioavailability ของยา<sup>12</sup>
5. ส่วนใหญ่ไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ส่งผลต่อการเข้าถึงยาของผู้ป่วย

### ชนิดของยา FDC ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่สอง

ชนิดและกลไกการออกฤทธิ์ของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานที่เป็น FDC ได้แสดงตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานที่เป็น fixed dose combination\*<sup>13-17</sup>

ยา	Decrease insulin resistance			Incretin effects			CNS action	SGLT2 inhibitor
	Liver	Muscle	Fat	Increase GLP-1	Increase Insulin	Suppress Glucagon		
DPP-4 inhibitor + Pioglitazone								
DPP-4 inhibitor + Metformin								
DPP-4 inhibitor + SGLT2 inhibitor								
Metformin + Pioglitazone								
Metformin + SU								
Metformin + SGLT2 inhibitor								

\*ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13-17

ตารางที่ 2 ข้อดีและข้อจำกัดของยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานที่เป็น fixed dose combination

ยา	ข้อดี	ข้อจำกัด
DPP-4 inhibitor + Pioglitazone	ชะลอการเสื่อมของเซลล์ตับอ่อน <sup>18-22</sup> ไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ใช้ได้กับผู้ป่วยโรคไต <sup>23-24</sup> อาจจะลดการเกิดโรคหลอดเลือดโดยเฉพาะโรคหลอดเลือดสมอง <sup>25-27</sup> ลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่ายาเดี่ยว <sup>28</sup>	ภาวะหัวใจวาย <sup>41</sup> ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ <sup>41-44</sup> ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบ <sup>45</sup>
DPP-4 inhibitor + Metformin	ไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ <sup>29</sup> ลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่ายาเดี่ยว <sup>29-30</sup>	ไม่สามารถใช้ได้โรไตรุนแรง <sup>46</sup> ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบ <sup>45</sup>
DPP-4 inhibitor + SGLT2 inhibitor	ไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ลดภาวะหัวใจวาย <sup>31-33</sup> อาจจะชะลอการเสื่อมของไต <sup>34</sup> ลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่ายาเดี่ยว <sup>35-36</sup>	ไม่สามารถใช้ได้โรไตรุนแรง <sup>47</sup> อาจเพิ่มภาวะ diabetic ketoacidosis (DKA) <sup>48-49</sup> เพิ่มการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ <sup>50</sup> ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบ <sup>45</sup>
Metformin + Pioglitazone	ชะลอการเสื่อมของเซลล์ตับอ่อน <sup>18-22</sup> ไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อาจจะลดการเกิดโรคหลอดเลือดโดยเฉพาะโรคหลอดเลือดสมอง <sup>25-27</sup> ลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่าการเริ่มยาชนิดเดียว <sup>37</sup>	ภาวะหัวใจวาย <sup>41</sup> ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ <sup>41-44</sup> ไม่สามารถใช้ได้โรไตรุนแรง <sup>45</sup>
Metformin + SU	ลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่าการเริ่มยาชนิดเดียว <sup>38-39</sup>	เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ไม่สามารถใช้ได้โรไตรุนแรง <sup>45</sup>
Metformin + SGLT2 inhibitor	ไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ลดภาวะหัวใจวาย <sup>31-33</sup> อาจจะชะลอการเสื่อมของไต <sup>34</sup> ลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่ายาเดี่ยว <sup>40</sup>	ไม่สามารถใช้ได้โรไตรุนแรง <sup>46,51</sup> อาจเพิ่มภาวะ DKA <sup>48-49</sup> เพิ่มการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ <sup>50</sup>

**ปัจจัยที่มีผลในการพิจารณาเลือก FDC เพื่อรักษาโรคเบาหวานชนิดที่สอง**

1. ระดับน้ำตาลในเลือดและระดับ HbA1c โดยแนะนำให้พิจารณาใช้ยา FDC ในกรณีที่มีระดับ fasting plasma glucose (FPG) และ HbA1c เริ่มต้นค่อนข้างสูง
2. ต้องการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้โดยเร็ว<sup>51</sup> โดยไม่ฉีดยาอินซูลิน ผู้ป่วยที่ต้องการจะควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ในระยะเวลายันสั้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการ ผู้ป่วยที่ต้องทำ elective surgery แต่ไม่ยอมฉีดยาอินซูลิน
3. ผู้ป่วยที่มีปัญหาในการรับประทานยา เช่น ลืม และจะต้องรับประทานยาจำนวนมาก ๆ<sup>52</sup>
4. ผู้ป่วยที่สามารถเข้าถึงยา FDC ได้ เนื่องจากยา FDC ส่วนใหญ่ไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

สุดท้ายการที่จะพิจารณาใช้ยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่สองด้วยยา FDC ชนิดใดขึ้นอยู่กับยาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับ ข้อดีและข้อจำกัดของการใช้ยา (ตารางที่ 2) รวมถึงโรคร่วมที่ผู้ป่วยมี อาทิเช่น โรคหัวใจ โรคไต และโรคหลอดเลือดสมอง เป็นต้น ซึ่งยา alogliptin + pioglitazone FDC มีข้อดีที่ช่วยชะลอการเสื่อมของเซลล์ตับอ่อน ไม่ค่อยทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และอาจจะช่วยลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ แต่มีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย โรคมะเร็งในกระเพาะปัสสาวะ และโรคตับอ่อนอักเสบ

เอกสารอ้างอิง

- Mohamed M. Diabcare-Asia Study Group. An audit on diabetes management in Asian patients treated by specialists: The Diabcare-Asia 1998 and 2003 studies. *Curr Med Res Opin* 2008;24:507-14.
- Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1836-41.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.
- Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2011;27(6):1157-68.
- Kaku K. First novel once-weekly DPP-4 inhibitor, trelagliptin, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(16):2539-47.
- Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezi CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: A comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002;24:460-7.
- Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes, McMorn SO, Donaldson J, Biswas N, J et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2005;27:1548-61.
- Aoki K, Nagakura M, Taguri M, Kamiyama H, Masumura M, Furuie T, et al. Effect of switching from an anti-diabetic loose dose combination to a fixed dose combination regimen at equivalent dosage for 6 months on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: A pilot study. *J Clin Med Res* 2017;9(8):719-24.
- Benford M, Milligan G, Pike J, Anderson P, Piercy J, Fermer S. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Adv Ther* 2012;29(1):26-40.
- Aoki C, Suzuki K, Kuroda H, Sagara M, Shimizu M, Kasai K, et al. Fixed-dose combination of alogliptin/pioglitazone improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus independent of body mass index. *Nagoya J Med Sci* 2017;79(1):9-16
- Balu S, Simko RJ, Quimbo RM, Cziraky MJ. Impact of fixed-dose and multi-pill combination dyslipidemia therapies on medication adherence and the economic burden of sub-optimal adherence. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2765-75.
- JA, Kim JR, Kim SR, Kim TE, Lee SY, Ko JW, Huh W. Pharmacokinetics of a fixed-dose combination of mitiglinide and metformin versus concurrent administration of individual formulations in healthy subjects. *Clin Drug Investig*. 2012;32:799-804.
- Rena G, Hardie G, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60(9):1577-85.
- Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(4):479-86.
- Smith U. Pioglitazone: mechanism of action. *Int J Clin Pract Suppl*. 2001 Sep;(121):13-8.
- Levine R, Sobel GW. The Mechanism of action of the sulfonylureas in diabetes mellitus. *Diabetes* 1957;6(3):263-9.
- Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) inhibitors: A review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther* 2014;5(2):355-66.
- Yin H, Park SY, Wang XJ, Misawa R, Grossman EJ, Tao J, et al. Enhancing pancreatic beta-cell regeneration in vivo with pioglitazone and alogliptin. *PLoS One* 2013;8:e65777.
- Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, Möller-Goede DL, Mari A, Tura A, et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of beta-cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2014;170:565-74.
- Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, Birkeland K, Schmitz O, Charbonnel B; PROactive investigators. Long-term glycaemic effects of pioglitazone compared with placebo as add-on treatment to metformin or sulphonylurea monotherapy in PROactive (PROactive 18). *Diabet Med* 2009;26:1242-9.
- Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, Birkeland K, Schmitz O, Charbonnel B. PROactive investigators. Long-term glycaemic control with metformin-sulphonylurea-pioglitazone triple therapy in PROactive (PROactive 17). *Diabet Med* 2009;26:1033-9.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- Fritsche L, Budde K, Glander P, Einecke G, Diekmann F, Schötschel R, et al. Treating type 2 diabetes in renal insufficiency: the role of pioglitazone. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41:488-91.
- Budde K, Neumayer HH, Fritsche L, Sulowicz W, Stompór T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:368-74.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-73.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- Henry RR, Staels B, Fonseca VA, Chou MZ, Teng R, Golm GT, et al. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone—a factorial study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:223-30.
- Ahren B. Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition + metformin. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):383-94.
- Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(1):30-7.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-65.
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney D.Z.I. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017;136:1643-58.
- Seidu S, Kunutsor SK, Cos X, Gillani S, Khunti K. For and on behalf of primary care diabetes Europe. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018;12(3):265-83.
- Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee J, Park JY, Lee WJ. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018;S1262-3636(18)30033-8.
- Dey J. SGLT2 inhibitor/DPP-4 inhibitor combination therapy-complementary mechanisms of action for management of type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2017;129(4):409-20.
- Derosa G, Salvadeo SA. Pioglitazone and metformin fixed-dose combination in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 2008;29(3):189-98.
- Bokhari SU, Gopal UM, Duckworth WC. Beneficial effects of a glyburide/metformin combination preparation in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2003;325:66-9.
- Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ. Multicenter, randomised, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. *Clin Ther* 2003;25(3):890-903.
- Goldman JF. Combination of empagliflozin and metformin therapy: A consideration of its place in type 2 diabetes therapy. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2018;11:1179551418786258. Published online 2018 Jul 10;doi:10.1177/1179551418786258.
- Shah P, Mudaliar S. Pioglitazone: side effect and safety profile. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:347-54.
- Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK, et al. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:258-73.
- Kostapanos MS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Pioglitazone and cancer: angel or demon? *Curr Pharm Des* 2013;19:4913-29.
- Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-22.
- Scheen A. Gliptins (dipeptidyl peptidase4 inhibitors) and risk of acute pancreatitis. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:545-57.
- Chowdhury TA. Using metformin in the presence of renal disease. *BMJ* 2015;350 doi:https://doi.org/10.1136/bmj.h1758 (Published 14 April 2015)Cite this as: *BMJ* 2015;350:h1758.
- Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther* 2014;5(2):355-66.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38(9):1687-93.
- Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A Predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38(9):1638-42.
- Jiali Liu, Ling Li, Sheyu Li, Pengli Jia, Ke Deng, Wenwen Chen, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:2824.
- Campbell IW. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Br J Cardiol* 2000;7:625-31.
- Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD for the DARTS/MEMO collaboration. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetic Med* 2002;19:279-84.