

Велметия, фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, – эффективный контроль гликемии и факторов риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

И.В. Мисникова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

Для цитирования: Мисникова И.В. Велметия, фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, – эффективный контроль гликемии и факторов риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 31. С. 38–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-31-38-42

Одной из наиболее часто используемых двойных комбинаций сахароснижающих препаратов является комбинация ингибитора дипептидилпептидазы 4 и метформина. Данная комбинация обеспечивает комплементарное действие, что позволяет сразу влиять на несколько звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа. Ситаглиптин в сочетании с метформинном оказывает протективный эффект на β -клетки, что может способствовать снижению скорости прогрессирования заболевания. В настоящее время доказаны преимущества использования комбинации ситаглиптина и метформина в долгосрочном контроле гликемии. Кроме того, получены убедительные данные о возможном протективном влиянии ингибиторов дипептидилпептидазы 4, в частности ситаглиптина, и метформина на сердечно-сосудистую систему. Велметия, фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, позволяет повысить эффективность терапии, при этом сохраняется удобный для пациента режим дозирования, что повышает приверженность проводимому лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, контроль гликемии, сердечно-сосудистые риски, Велметия

Сахарный диабет (СД) 2 типа является серьезным социально значимым заболеванием, сопряженным с риском развития тяжелой сердечно-сосудистой и почечной патологии. Выбор сахароснижающего препарата для лечения пациентов с СД 2 типа может оказать существенное влияние на прогноз заболевания и развитие его поздних осложнений. Учитывая прогрессирующий характер течения СД 2 типа, большое значение отводится своевременному назначению комбинированной сахароснижающей терапии с использованием двух или трех препаратов с комплементарным механизмом действия. В настоящее время доступен большой спектр сахароснижающих препаратов, и перед эндокринологом встает вопрос выбора наилучшей комбинации для конкретного пациента.

Согласно современным рекомендациям по лечению СД 2 типа, базовым препаратом остается метформин. В то же время второй и третий компоненты комбинирован-

ной сахароснижающей терапии должны быть выбраны с учетом наличия коморбидных состояний, осложнений диабета, риска гипогликемий и возраста пациента.

Одной из наиболее часто используемых двойных комбинаций сахароснижающих препаратов является комбинация ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и метформина. Согласно консенсусу экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, назначение ингибиторов ДПП-4 приоритетно у пациентов, которым важно избежать гипогликемических реакций [1].

Ситаглиптин – первый зарегистрированный препарат из группы ингибиторов ДПП-4, эффекты которого хорошо изучены в большом числе экспериментальных и клинических исследований. В данной статье описываются преимущества использования комбинации ситаглиптина и метформина в долгосрочном контроле гликемии, а также изложены данные последних исследований о воз-



можном протективном влиянии ингибиторов ДПП-4, в частности ситаглиптина, и метформина на сердечно-сосудистую систему.

Назначение фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина позволяет улучшить эффективность терапии и сохранить удобный для пациента режим дозирования, что повышает приверженность лечению.

Препарат Велметия представляет собой фиксированную комбинацию ситаглиптина и метформина, которая доступна в двух вариантах дозировок: ситаглиптин 50 мг и метформин 850 мг и ситаглиптин 50 мг и метформин 1000 мг.

Характеристика компонентов препарата Велметия

Ситаглиптин относится к ингибиторам ДПП-4, которые замедляют эндогенную деградацию инкретинов, что приводит как минимум к двукратному увеличению уровня глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида в крови. Это стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Применение ситаглиптина разрешено как в виде монотерапии в сочетании с диетой и физическими упражнениями у пациентов с СД 2 типа с противополоказаниями или непереносимостью метформина, так и в виде двойной или тройной комбинированной терапии в сочетании с производными сульфонилмочевины, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 и инсулином. Терапия ситаглиптином ассоциирована с низким риском развития гипогликемий из-за его глюкозозависимого механизма действия, имеет нейтральное влияние на вес и благоприятный профиль побочных эффектов.

Метформин занимает прочное место в различных схемах терапии СД 2 типа. Он относится к наиболее часто назначаемой сахароснижающей терапии первой линии.

Основное действие метформина связано со снижением выработки глюкозы в печени, что является основным патогенетическим звеном СД 2 типа. У большинства пациентов с СД 2 типа в постпрандиальном состоянии отмечается парадоксальное повышение уровня глюкагона и продукции глюкозы печенью, а не снижение, наблюдаемое у лиц с нормогликемией.

Метформин также увеличивает утилизацию периферической глюкозы, чувствительность периферических тканей к инсулину, снижает оксигенацию жирных кислот и всасывание углеводов в кишечнике.

Действие метформина на клеточном уровне в печени и мышцах связано с активацией аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), сенсора энергетического гомеостаза.

Метформин ассоциирован с минимальным риском развития гипогликемий и увеличения массы тела.

Монотерапия метформином также может применяться на стадии предиабета для замедления прогрессирования нарушений углеводного обмена.

При развитии СД 2 типа использования одного метформина часто бывает недостаточно для поддержания длительного гликемического контроля, а также профилактики развития поздних осложнений, поэтому требуется добавление других сахароснижающих препаратов. Мет-

формин может использоваться в сочетании с сахароснижающими препаратами как неинсулинового, так и инсулинового ряда.

Ситаглиптин в комбинации с метформином считается эффективной и безопасной опцией как для двойной, так и для тройной схемы сахароснижающей терапии. Оба препарата имеют комплементарный механизм действия, направленный на несколько патофизиологических дефектов при СД 2 типа. Ситаглиптин глюкозозависимо увеличивает секрецию инсулина, а метформин снижает глюконеогенез в печени и сенситилизует периферические ткани к действию инсулина [2].

Эффективность комбинации ситаглиптина и метформина

В настоящее время активно обсуждается раннее назначение комбинации сахароснижающих препаратов пациентам с СД 2 типа, не получавшим лечения. Согласно алгоритмам помощи пациентам с впервые выявленным СД, у которых целевое значение гликированного гемоглобина (HbA1c) превышено более чем на 1,5%, сразу показаны два сахароснижающих препарата [3].

Эффективность стартовой терапии комбинацией ситаглиптина и метформина в плане длительного (54 недели) поддержания гликемического контроля была доказана у 885 пациентов с СД 2 типа, у которых на фоне соблюдения диеты уровень HbA1c составлял от 7,5 до 11% [4].

Использование фиксированных комбинаций у таких больных позволяет добиваться выраженного сахароснижающего действия без усложнения схемы лечения.

В исследовании с участием 1250 пациентов с СД 2 типа, не получавших ранее сахароснижающей терапии и исходно имевших средний уровень HbA1c 9,9%, старт с фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина по сравнению со стартом с монотерапии метформином привел к улучшению гликемического контроля и более низкой частоте побочных эффектов (боль в животе и диарея) [5].

Именно поэтому препарат Велметия может активно назначаться не только пациентам, у которых монотерапия метформином оказалась неэффективной, но и пациентам с впервые установленным диагнозом СД 2 типа и высокими нецелевыми цифрами HbA1c.

Комбинация ситаглиптина и метформина может способствовать дополнительному снижению уровня HbA1c у пациентов с СД 2 типа, получающих базальный инсулин. Не секрет, что достаточно часто терапии базальным инсулином в комбинации с метформином оказывается недостаточно для достижения стойкого гликемического контроля и возникает потребность в добавлении третьего сахароснижающего препарата с минимальным риском развития гипогликемических реакций. J. Vilsboll и соавт. изучали эффективность и безопасность ситаглиптина в дозе 100 мг/сут при добавлении к инсулинотерапии (≥ 15 ЕД/сут) в комбинации с метформином (≥ 1500 мг/сут) или без него. Средний исходный уровень HbA1c составлял 8,7%. В группе ситаглиптина удалось добиться дополнительного снижения HbA1c на 0,6%, в то же время группе плацебо изменения значений HbA1c не произошло [6].

Сочетанное влияние на β -клетки

Сахарный диабет 2 типа является неуклонно прогрессирующим заболеванием, что связано с постепенным снижением пула функционирующих β -клеток. Ингибиторы ДПП-4 в качестве монотерапии улучшают функцию β -клеток, что выражается в повышении значений индекса НОМА-В. В частности, это было доказано результатами метаанализа, недавно проведенного Х. Луи и соавт. [7]. Поэтому на фоне применения ингибиторов ДПП-4 можно ожидать замедления прогрессирования диабета.

Установлено также, что ситаглиптин в комбинации с метформином оказывает более выраженное положительное влияние на β -клетки по сравнению с его применением в виде монотерапии [8].

Замедление прогрессирования атеросклероза

Макрососудистые осложнения, такие как сердечно-сосудистые заболевания, являются основной причиной смерти пациентов с СД 2 типа. Среди них атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания составляют до 75%.

Атеросклероз – основная причина развития ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и болезни периферических артерий. Формирование атеросклеротической бляшки связано с хроническим прогрессирующим воспалением артериальной стенки, дисфункцией эндотелиальных клеток и накоплением субэндотелиальных липопротеинов.

Недавний метаанализ D.K. Zeng и соавт., включавший 32 исследования по кардиобезопасности, показал, что ситаглиптин не увеличивал риск развития сердечно-сосудистых осложнений [9].

Согласно данным большого числа исследований, ингибиторы ДПП-4 обладают антиатерогенным действием с возможностью стабилизации атеросклеротических бляшек и снижения сосудистого воспаления [10]. Эффекты ингибиторов ДПП-4 опосредованы через модуляцию воспалительного ответа, уменьшение толщины комплекса «интима – медиа», улучшение липидного профиля, модуляцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток (рис. 1) [11]. В частности, на моделях атеросклероза у мышей с дефицитом аполипопротеина Е (ApoE - / -) лечение ситаглиптином ассоциировалось с меньшим числом атеросклеротических бляшек по сравнению с контролем, особенно в дуге аорты и брюшной аорте [12]. Ситаглиптин *in vitro* предотвращал образование пенистых клеток – ключевого компонента атеросклеротических бляшек [13].

У пациентов с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца применение ситаглиптина по сравнению с традиционным лечением значительно снижало скорость прогрессирования коронарного атеросклероза [14]. В исследовании были включены 149 пациентов с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца, у которых была по крайней мере одна атеросклеротическая бляшка с сужением просвета в коронарной артерии от 20 до 80%. С помощью трехмерной количественной коронарной ангиографии исходно и через 18 месяцев оценивался процентный объем атеромы. Было установлено, что в группе ситаглиптина увеличение объема атеромы значительно замедлилось по сравнению с группой контроля – 1,69 и 5,13% соответственно ($p = 0,023$).

Большое число исследований продемонстрировало, что ингибиторы ДПП-4 независимо от их гипогликемических эффектов играют защитную роль при атеросклерозе [15]. Доказано, что метформин также обладает кардиопротективным эффектом у пациентов с СД 2 типа и может снижать частоту сердечно-сосудистых событий при длительном использовании [16]. Все больше данных свидетельствует о том, что метформин независимо от своего гипогликемического эффекта оказывает антисклеротическое воздействие. Исследования на животных моделях показали, что метформин может тормозить формирование атеросклеротической бляшки, снижать ее кальцификацию и таким образом повышать стабильность, уменьшая риск тромбообразования [17, 18].

Влияние на макрофаги и факторы воспаления

В ряде исследований подтверждено влияние ингибиторов ДПП-4 на макрофаги, которые играют активную роль в патогенезе атеросклероза. Экспрессия ДПП-4 отмечена в моноцитах, макрофагах и дендритных клетках [19]. Ингибиторы ДПП-4 через регуляцию АМРК могут вызывать изменение циркулирующих и локально экспрессируемых медиаторов воспаления, которые способствуют инфильтрации моноцитов и макрофагов. Эти эффекты ингибиторов ДПП-4 не зависят от снижения массы тела и уменьшения глюкозы в крови.

Предполагается, что у метформина также могут быть некоторые противовоспалительные свойства [20, 21]. Боль-



Примечание. ET-1 – эндотелин 1, ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) – молекула клеточной адгезии, VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1) – ингибитор активатора плазминогена 1, SDF-1 α (Stromal Cell-Derived Factor 1 α) – фактор стромальных клеток 1 α , MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) – цитокин, относящийся к группе СС-хемокинов (β -хемокинов), CCL-12 (Chemokine (C-C motif) Ligand 12) – хемокиновый лиганд 12, цитокин, принадлежащий к семейству СС-хемокинов.

Рис. 1. Влияние ингибиторов ДПП-4 на атеросклеротический процесс



шой интерес вызывают данные о том, что метформин может снижать уровень С-пептида, независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, и выраженность воспаления. Механизм такого действия может быть связан с активацией АМРК, что приводит к ингибированию транскрипционного ядерного фактора кВ, под контролем которого находится процесс системного воспаления [22].

Воздействие на эндотелиальную дисфункцию

Терапия ингибиторами ДПП-4 связана со значительным улучшением функции эндотелия сосудов при СД 2 типа, причем это действие проявляется независимо от степени снижения гликемии.

В исследовании J. Matsubara и соавт. у пациентов с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца было отмечено значительное улучшение эндотелиальной функции после шести месяцев терапии ситаглиптином в дозе 50 мг/сут по сравнению с традиционным лечением [23]. Эндотелиальную функцию оценивали по индексу реактивной гиперемии с помощью периферической артериальной тонометрии. При сравнимых уровнях глюкозы, липидов, инсулина натощак как исходно, так и в динамике показатель эндотелиальной функции значительно улучшился в группе ситаглиптина. Кроме того, лечение ситаглиптином привело к значительному снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка.

Влияние на липидный обмен и артериальное давление

В дополнение к гипогликемическим эффектам ингибиторы ДПП-4 участвуют в контроле факторов риска развития атеросклероза, таких как липиды крови и артериальное давление (рис. 2).

Дислипидемия вносит существенный вклад в развитие атеросклероза. Ряд исследователей доказали, что ингибиторы ДПП-4 снижают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и свободных жирных кислот и повышают уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов с СД 2 типа [24]. Предполагают, что ингибиторы ДПП-4 могут изменять экспрессию ферментов печени, ответственных за окисление и биосинтез липидов, а также снижать секрецию кишечных липопротеинов, богатых триглицеридами, вследствие чего улучшается липидный профиль.

Литература

1. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetologia. 2020. Vol. 63. № 2. P. 221–228.
2. Hayes J., Anderson R., Stephens J.W. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review of its place in therapy // Drug Des. Devel. Ther. 2016. Vol. 10. P. 2263–2270.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Ю.А. Майорова. 9-й выпуск, 2019.
4. Williams-Herman D., Johnson J., Teng R. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. № 3. P. 569–583.
5. Reasner C., Olansky L., Seck T.L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 7. P. 644–652.

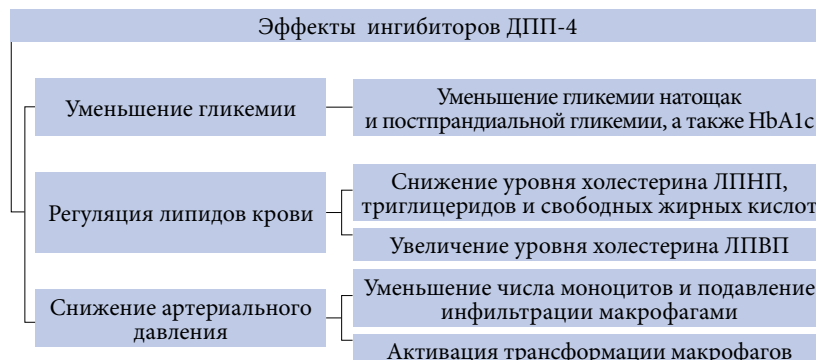


Рис. 2. Влияние ингибиторов ДПП-4 на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Артериальная гипертензия также является значимым фактором риска развития атеросклероза. Во многих исследованиях подтверждено, что ингибиторы ДПП-4 могут снижать систолическое и диастолическое артериальное давление. В одном из исследований с участием 18 пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией, не страдавших диабетом, ситаглиптин значительно уменьшал систолическое артериальное давление [25].

Заключение

Велметия, фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, обеспечивает комплементарное действие на несколько звеньев патогенеза СД 2 типа.

Препарат Велметия может назначаться пациентам с впервые выявленным СД 2 типа, у которых значимо превышен целевой уровень HbA1c, пациентам, не достигающим контроля гликемии на фоне применения метформина, производных сульфонилмочевины, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, а также пациентам, находящимся на терапии базальным инсулином.

Ситаглиптин в сочетании с метформином оказывает протективный эффект в отношении β -клеток, что может способствовать снижению скорости прогрессирования заболевания.

Кроме того, согласно данным многочисленных исследований, ситаглиптин и метформин способны затормозить развитие атеросклероза – основной причины сердечно-сосудистой смерти пациентов с СД 2 типа. 🌐

6. Vilsboll J., Rosenstock H., Jarvinen Y. *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. № 2. P. 167–177.
7. Lyu X., Zhu X., Zhao B. *et al.* Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. ID 44865.
8. Williams-Herman D., Xu L., Teng R. *et al.* Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on β -cell function in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 67–76.
9. Zeng D.K., Xiao Q., Li F.Q. *et al.* Cardiovascular risk of sitagliptin in treating patients with type 2 diabetes mellitus // *Biosci. Rep.* 2019. Vol. 39. № 7. ID BSR20190980.
10. Liu H., Guo L., Xing J. *et al.* The protective role of DPP4 inhibitors in atherosclerosis // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 875. ID 173037.
11. Gallego-Colon E., Wojakowski W., Francuz T. Incretin drugs as modulators of atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2018. Vol. 278. P. 29–38.
12. Zeng Y., Li C., Guan M. *et al.* The DPP-4 inhibitor sitagliptin attenuates the progress of atherosclerosis in apolipoprotein-E-knockout mice via AMPK- and MAPK-dependent mechanisms // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. ID 32.
13. Dai Y., Wang X., Ding Z. *et al.* DPP-4 inhibitors repress foam cell formation by inhibiting scavenger receptors through protein kinase C pathway // *Acta Diabetol.* 2014. Vol. 51. № 3. P. 471–478.
14. Li B., Luo Y.R., Tian F. *et al.* Sitagliptin attenuates the progression of coronary atherosclerosis in patients with coronary disease and type 2 diabetes // *Atherosclerosis.* 2020. Vol. 300. P. 10–18.
15. Gong Q., Rajagopalan S., Zhong J. Dpp4 inhibition as a therapeutic strategy in cardiometabolic disease: incretin-dependent and -independent function // *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 197. P. 170–179.
16. Kooy A., de Jager J., Lehert P. *et al.* Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 6. P. 616–625.
17. Forouzandeh F., Salazar G., Patrushev N. *et al.* Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis // *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3. № 6. P. e001202.
18. Cai Z., Ding Y., Zhang M. *et al.* Ablation of adenosine monophosphate-activated protein kinase α 1 in vascular smooth muscle cells promotes diet-induced atherosclerotic calcification in vivo // *Circ. Res.* 2016. Vol. 119. № 3. P. 422–433.
19. Zhong J., Rao X., Deilulis J. *et al.* A potential role for dendritic cell/macrophage-expressing DPP4 in obesity-induced visceral inflammation // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. № 1. P. 149–157.
20. Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D. *et al.* Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status // *Circ. Res.* 2016. Vol. 119. № 5. P. 652–665.
21. Xin G., Wei Z., Ji C. *et al.* Metformin uniquely prevents thrombosis by inhibiting platelet activation and mtDNA release // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 36222.
22. Kim J., Kwak H.J., Cha J.Y. *et al.* Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289. № 33. P. 23246–23255.
23. Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes // *Circ. J.* 2013. Vol. 77. № 5. P. 1337–1344.
24. Cha S.A., Park Y.M., Yun J.S. *et al.* A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes // *Lipids Health Dis.* 2017. Vol. 16. № 1. P. 58.
25. Mistry G.C., Maes A.L., Lasseter K.C. *et al.* Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension // *J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. № 5. P. 592–598.

Velmetia, the Fixed Combination of Sitagliptin and Metformin – is the Effective Control of Glycaemia and Risk Factors for Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

I.V. Misnikova, MD, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Inna V. Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

One of the most often used double combinations of hypoglycemic drugs is the combination of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor and metformin. This combination provides the complementary effect, which allows you to influence several links in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus immediately. Sitagliptin in the combination with metformin has the protective effect on β -cells, which may contribute to the decrease in the rate of the disease progression. Currently, the advantages of using the combination of sitagliptin and metformin in the long-term control of glycaemia have been proven. In addition, convincing data have been obtained on the possible protective effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, in particular sitagliptin and metformin on the cardiovascular system. Velmetiya, the fixed combination of sitagliptin and metformin, allows enhancing the effectiveness of therapy, while maintaining a patient-friendly dosage regimen, which increases adherence to the treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glycemic control, cardiovascular risks, Velmetiya