

# Ruolo di Dapagliflozin nella gestione del paziente con diabete mellito tipo 2

## Introduzione

Nel corso degli ultimi anni sono stati inseriti nell'armamentario farmacologico per il paziente con diabete mellito tipo 2 (DMT2) nuove classi di farmaci e, tra queste, quelle che agiscono sul riassorbimento tubulare del glucosio (SGLT2-inibitori) risultano essere di particolare interesse non solo per la loro efficacia clinica espressa dalla riduzione dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), del peso corporeo, della pressione arteriosa, dell'uricemia e della trigliceridemia, ma anche per il loro meccanismo d'azione innovativo e completamente svincolato dalla funzione beta-cellulare residua<sup>1,2</sup>. Gli SGLT2-inibitori sono farmaci che agiscono inibendo il cotrasportatore sodio-glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, che è responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. L'inibizione del cotrasportatore sodio-glucosio determina pertanto una riduzione del riassorbimento e un' aumentata escrezione del glucosio a livello urinario, con il risultato finale di una riduzione dei livelli glicemici circolanti<sup>1</sup>. In aggiunta, la normalizzazione della glicemia contribuisce alla riduzione della glucotossicità e dell'insulino-resistenza, con decremento della produzione epatica di glucosio e miglioramento della funzione beta-cellulare.

Attualmente sono stati approvati in Italia per la commercializzazione tre differenti SGLT2-inibitori: il dapagliflozin, l'empagliflozin e il canagliflozin. Assunto oralmente, dapagliflozin ha una biodisponibilità del 75% ed è rapidamente assorbito nel circolo sistemico<sup>3</sup>. Gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica hanno dimostrato una relazione dose-risposta: la glicosuria è indotta dopo la dose iniziale, la massima concentrazione plasmatica è stata dimostrata entro 2 ore, l'emivita di eliminazione è di 12,9 ore e dapagliflozin è legato per il 91% alle proteine plasmatiche<sup>4</sup>. Il metabolismo a composti inattivi del farmaco avviene principalmente via glucuronidazione e la via del citocromo P450 è una via minore di clearance<sup>3</sup>. Il dapagliflozin non induce o inibisce gli isoenzimi CYP<sup>4</sup>, viene eliminato soprattutto attraverso l'escrezione renale dei metaboliti inattivi e il suo profilo farmacocinetico non è significativamente influenzato da età, genere, gruppo etnico e momento di somministrazione<sup>4</sup>.

Numerosi studi di fase III hanno valutato sia l'efficacia sia la sicurezza del farmaco, in una vasta gamma di soggetti con DMT2, in monoterapia o come terapia aggiuntiva a metformina, sulfaniluree, pioglitazone, metformina e sulfaniluree, metformina e sitagliptin e insulina (con e senza ipoglicemizzanti orali)<sup>5-12</sup>.

La riduzione media della HbA<sub>1c</sub> in questi studi è risultata compresa tra 0,6-1,2% e l'efficacia sul compenso glicemico si è mantenuta anche negli studi protratti alla 208<sup>a</sup> settimana (4 anni)<sup>13</sup>. Un importante vantaggio del trattamento con dapagliflozin nei pazienti con diabete è il calo pondera-

Riccardo Candido<sup>1</sup>  
 Maria Antonietta Pellegrini<sup>2</sup>  
 Giuseppe Felace<sup>3</sup>  
 Patrizia Li Volsi<sup>4</sup>  
 Roberta Assaloni<sup>5</sup>  
 Carmela Vinci<sup>6</sup>

<sup>1</sup> S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste;

<sup>2</sup> S.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine;

<sup>3</sup> Diabetologia e Malattie Metaboliche, Presidio Ospedaliero di Spilimbergo, A.A.S. 5 Friuli Occidentale, Pordenone;

<sup>4</sup> S.S.D. Diabetologia, A.A.S. 5 Friuli Occidentale, Pordenone; <sup>5</sup> S.O.S. di Diabetologia, A.A.S. 2 Bassa Friuliana-Isontina, Monfalcone, Gorizia;

<sup>6</sup> UOSD Diabetologia, ULSS 10, S. Donà di Piave, Venezia

## Parole chiave

Diabete mellito tipo 2  
 SGLT2-inibitori  
 Real-life

## Indirizzo per la corrispondenza

RICCARDO CANDIDO  
 iccardocandido@yahoo.it

le. Nei trial clinici la riduzione del peso è risultata compresa tra 1,6 e 3,7 kg e si è mantenuta anche nel lungo termine (fino a 208 settimane)<sup>5-13</sup>. È molto importante osservare che in associazione con sulfoniluree, tiazolidinedioni o insulina, gli SGLT2-inibitori possono attenuare il noto effetto collaterale di aumento ponderale da parte di questi farmaci<sup>8,9,11-13</sup>. In aggiunta alla riduzione del peso corporeo il dapagliflozin ha dimostrato anche di essere in grado di ridurre la pressione arteriosa, l'uricemia, la trigliceridemia e aumentare il colesterolo HDL<sup>5-13</sup>. Questi effetti rendono gli SGLT2-inibitori potenzialmente utili per ottenere un beneficio sul rischio cardiovascolare (CV) globale associato al DMT2. A conferma di ciò, un recente studio clinico di outcome CV, lo studio EMPA-REG OUTCOME, condotto con empagliflozin, in pazienti con pregressi eventi CV, ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione del 14% degli eventi CV maggiori, una riduzione del 38% della mortalità CV e del 32% della mortalità totale<sup>14</sup>. Se questi effetti CV positivi si confermeranno anche per il dapagliflozin e in soggetti con DMT2 anche in prevenzione primaria sarà dimostrato dallo studio DECLARE-TIMI58 attualmente in corso<sup>15</sup>.

Dal punto di vista della tollerabilità, il trattamento con dapagliflozin si associa a un rischio aumentato di infezioni genitali non sessualmente trasmesse. Queste infezioni, che erano più frequenti nelle donne, generalmente si osservavano presto nei trial e rispondevano molto bene ai trattamenti standard non conducendo alla sospensione del farmaco<sup>4-12</sup>.

Per la natura stessa degli studi di registrazione, gli accurati criteri di selezione, le caratteristiche dei pazienti arruolati e la modalità di conduzione degli studi stessi, si possono determinare delle differenze rispetto a quanto poi osservato nella pratica clinica. Questo è uno degli aspetti che, a volte, potrebbe determinare la mancata risposta clinica di alcuni pazienti quando vengono posti in trattamento con questa classe di farmaci. Ancora pochi sono gli studi che abbiano valutato l'efficacia e la tollerabilità di dapagliflozin nella pratica clinica e le caratteristiche cliniche che possono predire la risposta al farmaco sulla base di dati della real-life.

Sulla base di queste premesse, scopo di questo studio è stato, pertanto, quello di:

- analizzare gli effetti del trattamento, a breve termine (3-6 mesi), con dapagliflozin, sui parametri glicemici, sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa, sull'uricemia, sull'assetto lipidico e sulla funzionalità renale;
- valutare la tolleranza al farmaco e il rischio ipoglicemico;
- valutare retrospettivamente le caratteristiche cliniche dei pazienti posti in terapia con tale farmaco e le terapie ipoglicemicizzanti di associazione al fine di identificare eventuali parametri predittori di fallimento al trattamento.

L'analisi è stata effettuata partendo da una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da DMT2 afferenti ad alcune Strutture di Diabetologia del Friuli Venezia Giulia e del Veneto.

## Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, della durata massima di 6 mesi, effettuato su tutti i soggetti adulti affetti da DMT2, afferenti ad alcune Strutture di Diabetologia del Friuli Venezia Giulia e del Veneto, che soddisfacevano i criteri di utilizzo del trattamento con l'SGLT2-inibitore, dapagliflozin, secondo le indicazioni della letteratura e i criteri di rimborsabilità dettati dall'AIFA (cioè in monoterapia, in associazione con metformina associata o meno all'insulina o in combinazione con sola insulina).

I soggetti arruolati sono stati tutti quelli posti in terapia con dapagliflozin, in associazione alla persistente terapia con ipoglicemicizzanti orali, nel periodo compreso tra maggio 2015 (periodo in cui si è reso disponibile il farmaco in Italia) e dicembre 2015. Sono stati esclusi dall'analisi i soggetti con diabete mellito tipo 1.

I parametri analizzati sono stati: età, sesso, anni di malattia, peso, indice di massa corporea (BMI), HbA<sub>1c</sub>, glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale, pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, acido urico, velocità di filtrazione glomerulare (VFG) calcolato secondo la formula MDRD e chetonuria.

Le visite di follow-up sono state eseguite a 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento con dapagliflozin.

La terapia con dapagliflozin è stata impostata, seguendo le indicazioni AIFA sull'uso del farmaco, alla dose di 10 mg/die per os, in monoterapia o in combinazione con la precedente terapia ipoglicemicizzante (metformina e/o insulina), considerando la possibilità di ridurre la posologia in caso di aumentato rischio di ipoglicemia.

Considerato che l'osservazione era in itinere, non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno completato l'osservazione finale a 6 mesi a causa del diverso tempo di inizio di assunzione della terapia. Dei 158 pazienti, 15 sono arrivati al controllo di 6 mesi. I dati raccolti sono stati registrati sul foglio di calcolo Excel di Windows 7. Per ogni variabile continua esaminata si sono calcolati gli indici riassuntivi: media  $\pm$  deviazione standard per le variabili con distribuzione normale, mediana e range interquartile per le variabili con distribuzione non gaussiana. La normalità delle distribuzioni delle variabili è stata verificata con il test di Shapiro-Wilk. Le differenze al basale per ogni variabile continua sono state valutate con il test di Mann-Whitney nel caso di variabili non parametriche o con il test t-Student nel caso di variabili gaussiane. Il livello di significatività è stato fissato per un valore del p-value < 0,05.

## Risultati

La popolazione individuata era costituita da 158 soggetti, 56 femmine (35%) e 102 maschi (65%), con età anagrafica media di 61,8  $\pm$  10,5 anni (range 23-80 anni) e una durata media di

malattia di  $11,9 \pm 8,4$  anni. Le caratteristiche generali della popolazione al basale sono indicate in Tabella I.

Per tali caratteristiche generali si sono osservate differenze significative per quanto riguarda il peso corporeo e la trigliceridemia che erano più elevati nei maschi rispetto alle femmine e per quanto riguarda il BMI, la glicemia post-prandiale, la durata di malattia, il colesterolo totale e il colesterolo LDL, che erano superiori nelle femmine. Viceversa i valori di colesterolo HDL erano significativamente più bassi nei maschi, mentre quelli di creatinemia e VFG erano più bassi nel sesso femminile.

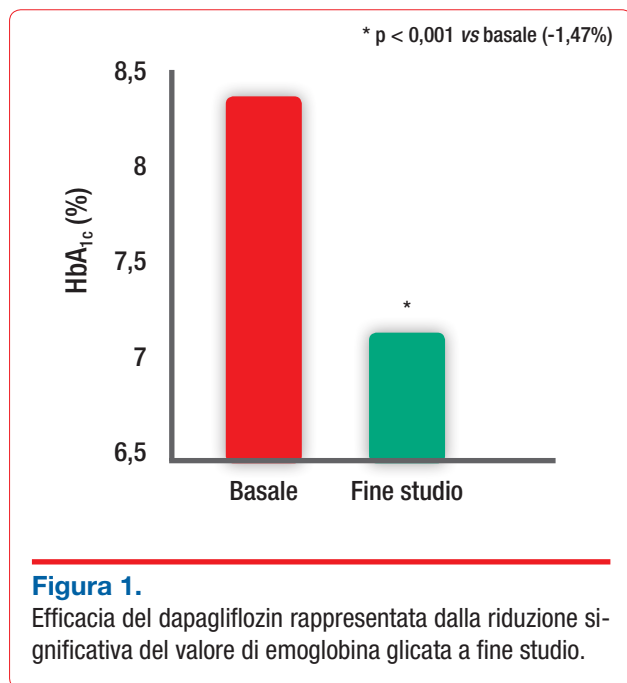
Il trattamento con dapagliflozin ha comportato, rispetto al valore basale, una riduzione significativa ( $p < 0,001$ ) del valore medio dell'emoglobina glicata (-1,47%), della glicemia a digiuno (-28

mg/dl) e di quella post-prandiale (-30 mg/dl) (Fig. 1, Tab. II). A fine osservazione il 36% dei pazienti raggiungeva un valore di  $HbA_{1c} < 7\%$ . Parallelamente al miglioramento del controllo glicemico si è osservata anche una riduzione significativa ( $p < 0,01$  per tutti i parametri) del peso corporeo (-3,46 kg vs valore al basale), della pressione arteriosa sistolica (-4 mmHg vs valore al basale) e dell'uricemia (-0,76 mg/dl vs valore al basale) (Tab. II). Per quanto riguarda l'assetto lipidico, il dapagliflozin ha determinato una riduzione significativa della trigliceridemia (-72 mg/dl vs valore al basale;  $p < 0,01$ ) e un aumento significativo del colesterolo HDL (+5 mg/dl vs valore al basale;  $p < 0,05$ ) e del colesterolo LDL (+29 mg/dl vs valore al basale;  $p < 0,05$ ) (Tab. II). Non si sono, invece, osservate diffe-

**Tabella I.** Principali caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio della popolazione studiata al basale.

Parametri	Totale 158 paz.	Maschi 102 paz. (65%)	Femmine 56 paz. (35%)
Età (anni)	$62 \pm 10$	$61 \pm 10$	$63 \pm 11$
Peso (kg)	$98,9 \pm 20,6$	$101,2 \pm 21,4^*$	$94,6 \pm 18,5$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$34,4 \pm 5,8$	$33,3 \pm 4,9$	$36,3 \pm 6,6^\dagger$
Glicemia a digiuno (mg/dl)	$178 \pm 50$	$178 \pm 51$	$178 \pm 48$
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	$197 \pm 54$	$195 \pm 50$	$203 \pm 64^\dagger$
HbA <sub>1c</sub> (%)	$8,7 \pm 1,6$	$8,7 \pm 1,6$	$8,7 \pm 1,6$
Durata del diabete (anni)	$11,9 \pm 8,4$	$11,2 \pm 8,3$	$13,2 \pm 8,4^\dagger$
Durata del follow-up (mesi)	$3,6 \pm 1,8$	$3,5 \pm 1,8$	$3,8 \pm 2,1$
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	$137 \pm 16$	$136 \pm 16$	$137 \pm 15$
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	$79 \pm 9$	$79 \pm 8$	$78 \pm 10$
Colesterolo totale (mg/dl)	$172 \pm 39$	$166 \pm 37$	$182 \pm 41^\dagger$
Colesterolo HDL (mg/dl)	$46 \pm 11$	$44 \pm 11^*$	$49 \pm 11$
Colesterolo LDL (mg/dl)	$94 \pm 36$	$89 \pm 34$	$102 \pm 38^\dagger$
Trigliceridi (mg/dl)	$170 \pm 90$	$180 \pm 98^*$	$154 \pm 70$
Acido urico (mg/dl)	$5,97 \pm 1,46$	$5,87 \pm 1,51$	$5,77 \pm 1,41$
Creatinina (mg/dl)	$0,87 \pm 0,21$	$0,93 \pm 0,20$	$0,75 \pm 0,22^\dagger$
VFG sec. MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	$101 \pm 35$	$102 \pm 32$	$99 \pm 40^\dagger$

I dati sono espressi come media  $\pm$  DS. PA: pressione arteriosa; VFG: velocità di filtrazione glomerulare. \*  $p < 0,01$  vs femmine. †  $p < 0,01$  vs maschi.



renze significative per quanto riguarda la pressione arteriosa diastolica (Tab. II). In linea con quanto osservato nei trial clinici, il trattamento con dapagliflozin nella nostra popolazione deter-

minava una transitoria, ma non significativa, riduzione del VFG a 3 mesi, che ritornava ai livelli di partenza dopo 6 mesi (Fig. 2). L'analisi dei diversi trattamenti associati al dapagliflozin ha dimostrato che il farmaco era utilizzato più frequentemente, nel 37% dei casi, in triplice associazione con metformina e insulina, le successive tipologie di schemi terapeutici osservati erano nel 34% in combinazione con la sola metformina, nel 15% con sola insulina e nel 14% in monoterapia.

Andando a valutare i diversi schemi insulinici nei pazienti trattati con l'SGLT2-inibitore, nella maggior parte dei casi (59%), il dapagliflozin era associato a una terapia insulinica basal-bolus, nel 35% con sola basale, nel 2% con solo analogo rapido o con insuline premiscelate e nell'1% dei casi con uno schema basal plus. I soggetti in trattamento insulinico dopo inizio della terapia con dapagliflozin evidenziavano una riduzione delle unità di insulina, che era pari a -13 U/die a fine osservazione rispetto al basale.

Durante l'osservazione solo 10 dei 158 soggetti hanno interrotto il trattamento: 3 (1,9%) per fallimento farmacologico del dapagliflozin (mancata riduzione dell'emoglobina glicata) e 7 (4,4%) per intolleranza (poliuria e infezioni genitali).

Il trattamento con dapagliflozin era associato globalmente a un basso rischio di ipoglicemie (2,5% dei pazienti), che erano tutte minori e a carico esclusivamente dei pazienti che associavano, all'SGLT2-inibitore, l'insulina.

Per quanto riguarda la tollerabilità, l'effetto collaterale più fre-

**Tabella II.** Andamento dei principali parametri in studio al basale ed a fine studio.

Parametri	Basale	Fine studio	Differenza
Glicemia a digiuno (mg/dl)	178 ± 50	150 ± 26*	-28
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	197 ± 54	167 ± 44*	-30
Peso (kg)	98,9 ± 20,6	95,5 ± 14,8*	-3,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	36,0 ± 5,9	34,9 ± 5,8*	-1,1
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	137 ± 16	133 ± 13*	-4
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79 ± 9	78 ± 9†	-1
Colesterolo totale (mg/dl)	172 ± 39	189 ± 26†	+17
Colesterolo HDL (mg/dl)	46 ± 11	51 ± 9†	+5
Colesterolo LDL (mg/dl)	94 ± 36	123 ± 22†	+29
Trigliceridi (mg/dl)	170 ± 90	98 ± 36*	-72

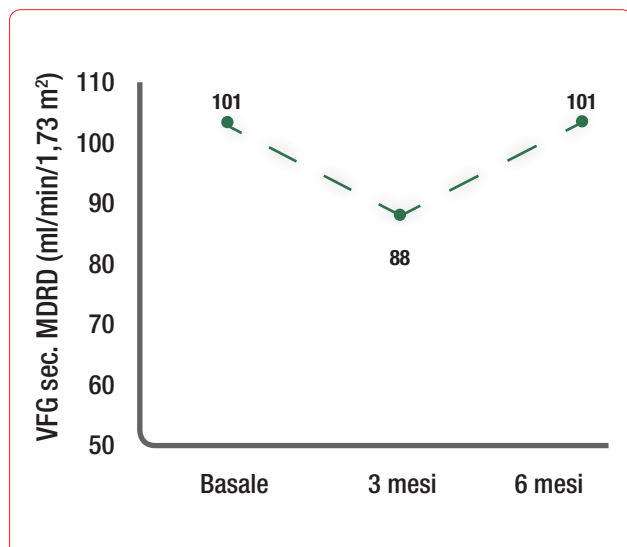
I dati sono espressi come media ± DS. PA: pressione arteriosa. \* p < 0,01 vs basale. † p = n.s. ‡ p < 0,05 vs basale.

quentemente osservato, come atteso, era rappresentato dalle infezioni genitali che erano a carico prevalentemente del sesso femminile (5,36% vs 1,96% nei maschi).

La presenza di chetoni urinari è stata osservata nell'1,8% dei casi, mentre non è stato descritto nessun caso di chetoacidosi. Infine, la valutazione per sottogruppi dell'efficacia del trattamento, espressa in termini di riduzione di HbA<sub>1c</sub>, evidenziava come il farmaco fosse efficace indipendentemente dalla durata di malattia (Tab. III). In aggiunta, l'effetto ipoglicemizzante del dapagliflozin era dipendente dalla funzione renale, avendo osservato una riduzione maggiore della HbA<sub>1c</sub> nei pazienti con filtrato > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (-1,68% vs basale), rispetto a quanto osservato nei soggetti con filtrato compreso tra 60 e 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (-1,31% vs basale) e in quelli con filtrato < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (-0,66% vs basale).

## Discussione

La terapia con dapagliflozin conferma, nella real-life, i dati di efficacia sia in termini di controllo glicemico che di effetti sul peso corporeo, sul BMI, sulla pressione arteriosa sistolica e sull'assetto lipidico riportati in letteratura<sup>5-13</sup>. La nostra osservazione evidenzia come tale effetto si verifica già nel breve termine (entro 3 mesi dall'inizio del trattamento) e che il trattamento è in grado di ridurre in maniera significativa sia la glicemia a digiuno che quella post-prandiale. Nella pratica clinica dei nostri Centri la tendenza è quella di iniziare il trattamento con questo farmaco nei pazienti francamente obesi (BMI > 34), con durata di ma-



**Figura 2.**

Funzione renale al basale e dopo 3 e 6 mesi di trattamento con dapagliflozin. VFG: velocità di filtrazione glomerulare.

**Tabella III.** Variazioni di emoglobina glicata in relazione alla durata di malattia.

Durata di malattia	HbA <sub>1c</sub> media al basale (%)	HbA <sub>1c</sub> media ultimo follow-up (%)	HbA <sub>1c</sub> delta (%)
< 5 anni	8,89	6,97	-1,92
5-10 anni	8,69	7,47	-1,22
> 10 anni	8,72	7,28	-1,44

lattia mediamente elevata (11,9 anni) e controllo glicemico non adeguato, con iperglicemia sia a digiuno che post-prandiale. Tale atteggiamento prescrittivo è analogo a quello già rilevato con altri farmaci innovativi, i GLP-1 agonisti, liraglutide ed exenatide-lar, in due precedenti studi effettuati sempre presso i Centri Diabetologici del Friuli Venezia Giulia e del Veneto<sup>16 17</sup>.

In aggiunta, il comportamento osservato è quello di associare, prevalentemente, in duplice combinazione, il dapagliflozin, alla terapia con metformina e in triplice associazione con metformina e insulina.

L'effetto ipoglicemizzante del farmaco era, come atteso, considerato il meccanismo d'azione di questa classe di farmaci svincolato dalla funzione beta-cellulare, indipendente dalla durata di malattia. In linea con quanto già riportato in letteratura<sup>18</sup>, anche nella nostra popolazione l'efficacia del farmaco era dipendente dalla funzione renale, avendo osservato nella nostra popolazione una maggior riduzione della HbA<sub>1c</sub> nei pazienti che ad inizio del trattamento presentavano un filtrato > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La riduzione del peso corporeo, della pressione arteriosa sistolica, della trigliceridemia e dell'uricemia e l'aumento del colesterolo HDL, da noi rilevati, confermano ulteriormente l'efficacia di questa molecola nel migliorare il rischio CV nei pazienti con DMT2. Quando associato alla terapia insulinica, il dapagliflozin, determinava, nel nostro studio, una significativa riduzione delle unità giornaliere di insulina, senza che si siano osservati episodi di chetoacidosi.

Confrontando i dati di tollerabilità che emergono dalla letteratura, con quelli osservati nella pratica clinica, emerge come per questo farmaco gli effetti collaterali si verificano in una percentuale molto più bassa nella real-life sia per quanto riguarda le infezioni genitali che le ipoglicemie<sup>4-12</sup>.

Infine, una bassa percentuale di pazienti è andato incontro alla sospensione del farmaco per fallimento terapeutico, quantomeno nel breve termine.

In conclusione, nella nostra esperienza clinica, i dati raccolti confermano i potenziali effetti benefici del dapagliflozin sia sul controllo glicemico, che su gli altri fattori di rischio CV (peso, BMI, pressione arteriosa, trigliceridi, acido urico e colesterolo HDL). A questo si aggiunge la buona tollerabilità e sicurezza del farmaco (solo 7 pazienti su 158 hanno sospeso il trattamento per intolleranza). La tendenza a utilizzare il farmaco prevalentemente in pazienti con lunga durata di malattia e associato alla terapia insulinica, inducono a rivedere alcuni comportamenti della nostra pratica clinica al fine di sfruttare al meglio le caratteristiche e l'efficacia di tale classe di farmaci. Il proseguimento del monitoraggio, nel tempo, di questi pazienti ci permetterà di definire ancora meglio nel lungo termine l'efficacia e la tollerabilità del farmaco.

## Bibliografia

- 1 Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. *A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials.* Ann Med 2012;44:375-93.
- 2 Bays H. *Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the kidney to improve glycemic control in diabetes mellitus.* Diabetes Ther 2013;4:195-220.
- 3 Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, et al. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2.* Clin Pharmacokinet 2014;53:17-27.
- 4 Plosker GL. *Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus.* Drugs 2012;72:2289-312.
- 5 List JF, Woo V, Morales E, et al. *Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2009;32:650-7.
- 6 Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. *Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Diabetes Care. 2010;33:2217-24.
- 7 Bailey C, Gross J, Hennicken D, et al. *Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102 weeks trial.* BMC Med 2013;20:43-53.
- 8 Nauck M, Del Prato S, Meier JJ, et al. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52 week, double-blind, active-controlled, non inferiority trial.* Diabetes Care 2001;34:2015-22.
- 9 Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy.* Diabetes Care 2012;35:1473-8.
- 10 Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al.; Study 10 Group. *Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Diabetes Care 2014;37:740-50.
- 11 Wilding J, Woo V, Soler N, et al. *Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial.* Ann Intern Med 2012;156:405-15.
- 12 Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. *A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment.* Diabetes Care 2009;32:1656-62.
- 13 Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-years data.* Diabetes Obes Metab 2015;17:581-90.
- 14 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2015;373:2117-28.
- 15 DECLARE-TIMI58 study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.
- 16 Candido R, Pellegrini MA, Felace G, et al. *Ruolo di liraglutide nella gestione dei pazienti con diabete tipo 2: l'esperienza della Regione Friuli Venezia Giulia.* In: Atti del Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia, Torino, 23-26 maggio 2012. Il Diabete 2012;(Suppl 1):97 (abs. P296).
- 17 Candido R, Pellegrini MA, Felace G, et al. *Ruolo di exenatide lar nella gestione del paziente con diabete mellito tipo 2.* Media 2015;15:181-4.
- 18 EMDAC background document. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>.