

# Il ruolo Emergente dei Farmaci SGLT2-inibitori nella Terapia del diabete: Focus su Dapaglifozin

## Introduzione

Un rinnovato interesse per il ruolo svolto dai reni nella comparsa e nel mantenimento degli stati iperglicemici ha recentemente condotto allo sviluppo di una nuova classe di farmaci antidiabetici orali, gli inibitori dei co-transportatori sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Gli SGLT2 sono responsabili del riassorbimento di più del 90% del glucosio nel tubulo prossimale del rene. Nei pazienti diabetici l'espressione dei SGLT2 paradossalmente aumenta, la soglia renale per la glicosuria aumenta e quindi il glucosio in eccesso viene trattenuto. Tali alterazioni del riassorbimento renale del glucosio contribuiscono significativamente al mantenimento dell'iperglicemia e rappresentano la base razionale per l'uso clinico degli inibitori SGLT2. Queste molecole, la cui azione è totalmente indipendente dall'insulina, agiscono quindi direttamente sui reni: abbassando la soglia per l'escrezione renale del glucosio e aumentandone l'escrezione urinaria, sono in grado di determinare una significativa riduzione della glicemia (sia a digiuno che post-prandiale) e, conseguentemente, una minore glucotossicità (Fig. 1).

Il peculiare meccanismo d'azione, comporta quindi una notevole perdita di glucosio (e delle relative calorie) con le urine, con una conseguente significativa riduzione del peso corporeo e un miglioramento di altri parametri metabolici senza comportare alcun rischio di incremento di episodi ipoglicemici.

L'ipoglicemia, tra l'altro, ha da sempre rappresentato una delle maggiori complicanze del trattamento farmacologico del diabete e uno dei più importanti ostacoli al raggiungimento dei target glicemici ideali. Il rischio di tale complicanza è strettamente legato al tipo di terapia utilizzata e, fondamentalmente, all'impiego dell'insulina e delle sulfaniluree, queste ultime ancora largamente utilizzate<sup>1</sup>. La patologica riduzione della glicemia può avere gravi conseguenze sia nell'immediato che nel lungo termine, incidendo negativamente sulla qualità di vita e allontanando il paziente dagli obiettivi terapeutici ("paura dell'ipoglicemia"); tra l'altro, frequenti episodi di ipoglicemia sono stati inequivocabilmente associati a un rischio maggiore di mortalità cardiovascolare.

Nonostante la introduzione in commercio degli inibitori SGLT2 sia piuttosto recente, una mole ormai imponente di studi e una già consolidata pratica clinica, hanno permesso di confermare il loro notevole profilo di efficacia e di sicurezza; di conseguenza, tutte le società scientifiche non hanno potuto non rivedere, alla luce dei suddetti dati gli algoritmi di terapia del diabete tipo 2 (DMT2), concedendo a questo gruppo di farmaci uno spazio di particolare rilievo.

**Domenico Greco**

*Dirigente Medico UOC "Diabetologia e Malattie del Ricambio", PO "Paolo Borsellino", Marsala (TP)*

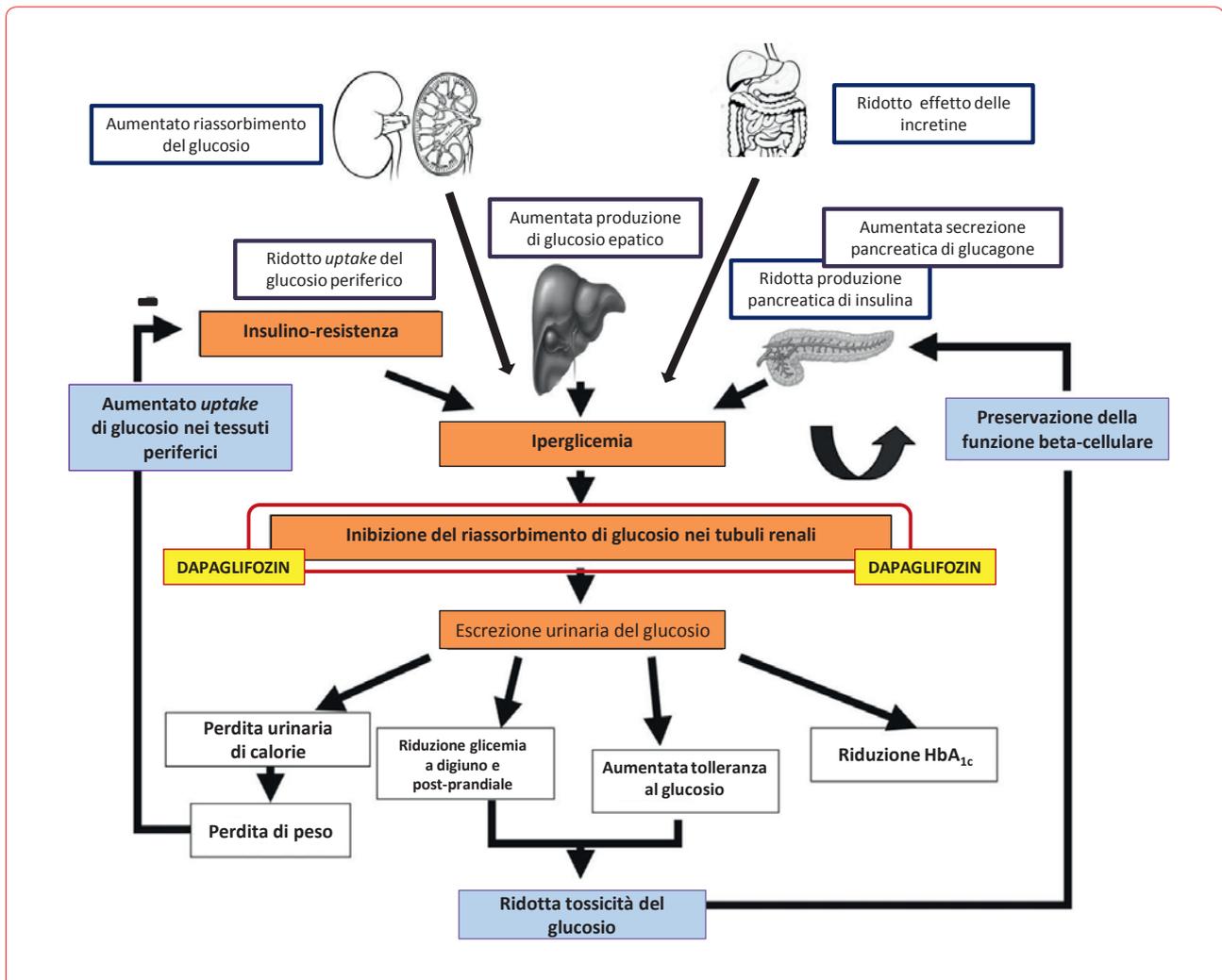
---

## Parole chiave

**Diabete Mellito Tipo 2  
Riassorbimento del Glucosio  
Dapaglifozin**

Indirizzo per la corrispondenza

DOMENICO GRECO  
drgreco@alice.it



**Figura 1.** Rappresentazione schematica degli effetti del dapaglifozin sul metabolismo del glucosio.

Il dapaglifozin, nell’ambito della classe degli inibitori SGLT2, rappresenta il primo farmaco immesso in commercio in Europa e in Italia e su di esso si focalizza il presente lavoro.

### Dapaglifozin: effetti sul controllo glicemico e razionale di associazione

Dapaglifozin, inibitore potente, selettivo e reversibile del SGLT2, è efficace sia negli stadi precoci sia in quelli più tardivi del DMT2; presenta inoltre una notevole rapidità d’azione, con riduzioni della glicemia a digiuno già nella prima settimana di trattamento, nonché miglioramenti nella funzione delle cellule β pancreatiche, presumibilmente riconducibili a una riduzione della glucotossicità<sup>2</sup>.

Gli effetti favorevoli di dapaglifozin sono stati ampiamente dimostrati oltre che in monoterapia vs placebo, anche in terapia *add-on* agli altri farmaci antidiabetici come la metformina, gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), gli agonisti del recettore del GLP-1, le sulfaniluree, ed infine l’insulina. Dapaglifozin in monoterapia ha dimostrato riduzioni dosi-correlate dell’HbA<sub>1c</sub> variabili da -0,55 a -1,45%, nonché riduzioni del peso corporeo che si sono poi mantenute nel lungo termine. Numerosi lavori hanno ormai documentato l’efficacia terapeutica dell’aggiunta di dapaglifozin alla metformina<sup>3</sup>. In uno studio vs glipizide, dapaglifozin in terapia *add-on* a metformina, ha dimostrato un’efficacia glicemica mantenuta nel tempo, maggiori e significative riduzioni del peso (a 52 settimane, -3,2 kg con dapaglifozin vs +1,2 kg con glipizide; p < 0,0001) e della pressione

arteriosa sistolica, e una minore frequenza di ipoglicemia. I risultati degli studi di estensione dimostrano inoltre che l'efficacia e i benefici di dapagliflozin vengono mantenuti fino a 4 anni<sup>4</sup>.

Il razionale fisiopatologico dell'associazione dapagliflozin/sulfanilurea è sostanzialmente legato al beneficio aggiuntivo sul controllo glicometabolico e all'effetto mitigante del glicosurico sull'incremento ponderale tipico della sulfanilurea. Ad esempio, in pazienti con inadeguato controllo glicemico con glimepiride, dapagliflozin ha determinato riduzioni significative dell'HbA<sub>1c</sub> e del peso corporeo, rispetto alla sola glimepiride. A 24 settimane, le variazioni medie dell'HbA<sub>1c</sub> basale sono state di -0,13% per placebo vs -0,82% per dapagliflozin 10 mg ( $p < 0,0001$ ); le variazioni medie del peso corporeo sono state di -0,72 e -2,26 kg, rispettivamente ( $p < 0,0001$ )<sup>5</sup>.

Forte è anche il razionale dell'associazione tra dapagliflozin e inibitori DPP-4, proprio per il complementare meccanismo d'azione. L'aumentata produzione epatica di glucosio dovuta a un incremento della glucagonemia, tipica dei glicosurici, può essere contrastata proprio dall'effetto delle gliptine sull'asse incretino. L'associazione del dapagliflozin al saxagliptin, (molecole addirittura già approvata in combinazione a dose fissa precostituita in Europa – Qter<sup>®</sup>) con o senza metformina, ha dimostrato un'efficacia significativamente maggiore rispetto alla monoterapia evidenziando ancora un effetto favorevole su peso corporeo e senza aumento di eventi ipoglicemici<sup>6</sup>.

Infine, l'aggiunta di dapagliflozin all'insulina ha comportato, in vari studi, un miglioramento del profilo glicemico e della glicata consentendo una riduzione significativa della posologia insulinica (mitigando quindi l'incremento di peso e il rischio ipoglicemico connesso all'insulina stessa)<sup>7</sup>.

Anche se attualmente l'utilizzo non è raccomandato, interessanti aspettative potrebbe offrire l'associazione dapagliflozin/pioglitazone: l'effetto glicosurico/diuretico del dapagliflozin, può controbilanciare l'incremento di peso e la ritenzione idrica (con rischio di scompenso cardiaco) notoriamente associati al pioglitazone. Infatti, in pazienti non adeguatamente controllati con pioglitazone, dapagliflozin è stato in grado di ridurre ulteriormente l'HbA<sub>1c</sub> e di ridurre l'incremento ponderale associato al pioglitazone<sup>8</sup>. A 48 settimane, i pazienti trattati con il solo pioglitazone hanno subito un incremento medio di 2,99 kg dal basale, rispetto a 0,69 kg per il gruppo in terapia con dapagliflozin. Alla stessa stregua e, forse ancora più affascinante, può essere considerata l'associazione del dapagliflozin con un agonista del recettore GLP-1. La loro combinazione, potendo sfruttare un effetto additivo sulla riduzione del peso corporeo, pone un forte razionale all'utilizzo clinico. Un ampio studio multicentrico di recente pubblicazione, il DURATION-8, ha descritto un impatto favorevole della associazione dapagliflozin + exenatide a lento rilascio in pazienti non controllati dalla metformina in monoterapia, sull'assetto glicemico e sul profilo di rischio cardiovascolare. Infatti, oltre a una significativa riduzione della glicata rispetto ai farmaci usati singolarmente (-2%), veniva registrato un signifi-

ficativo effetto favorevole su glicemia a digiuno e post-prandiale, su peso corporeo (-3,4 kg dopo 28 settimane di trattamento) e pressione arteriosa senza segnalazione di eventi ipoglicemici. Il suddetto studio ha dimostrato, per la prima volta, l'efficacia della co-somministrazione di un agonista del recettore GLP-1 e di un SGLT2 inibitore. Al momento, tuttavia, anche per questa associazione l'uso clinico non risulta ancora essere previsto.

## Effetti benefici aggiuntivi extraglicemici

Il maggiore beneficio extraglicemico del dapagliflozin, come già più volte enunciato, è legato alla significativa e duratura perdita di peso associata al suo utilizzo<sup>3</sup>. La perdita calorica legata alla glicosuria e la conseguente diuresi osmotica ne rappresentano i meccanismi di base. Risulta quindi evidente come l'associazione del dapagliflozin a farmaci a loro volta già in grado di determinare un decremento ponderale (es. agonisti del recettore GLP-1) possa avere un favorevole effetto additivo, mentre, l'associazione a trattamenti che inducono incremento ponderale (insulina, sulfaniluree) possa avere un favorevole effetto "tampone".

La riduzione della glicemia determinata da dapagliflozin, inoltre, favorisce un calo significativo dei livelli di insulinemia, e una riduzione dell'insulinoreistenza, contribuendo potenzialmente a un effetto benefico multiorgano.

La riduzione significativa dei valori di pressione arteriosa nei soggetti in trattamento con dapagliflozin è altrettanto ben documentata<sup>9</sup>; ancora, l'effetto sulla diuresi osmotica e il calo ponderale ne rappresentano alcuni tra i principali meccanismi causali.

Visto il meccanismo d'azione focalizzato sul rene, particolare attenzione è stata dedicata allo studio degli effetti del farmaco sulla funzione renale. In generale, all'inizio del trattamento, vi è un transitorio decremento del filtrato renale, con ritorno ai valori di base nell'arco di qualche settimana. Non vi è ad oggi evidenza di una nefrotossicità acuta o di un peggioramento della funzione renale e/o di una accelerazione della progressione di una nefropatia diabetica preesistente, legata ad un trattamento cronico con dapagliflozin. Al contrario, dati già consistenti, su pazienti trattati con bloccanti del sistema renina-angiotensina, mostrano che dapagliflozin riduce l'albuminuria senza alcun aumento di effetti avversi renali. Ancora, in modelli animali di diabete, si è dimostrata una azione diretta di dapagliflozin proprio sul sistema renina angiotensina, con effetti benefici sulla evoluzione clinica della nefropatia diabetica<sup>11</sup>. Altri possibili meccanismi di azione di protezione renale del dapagliflozin, sono elencati in Tabella I. In più, elevati livelli di acido urico, in molti pazienti diabetici, possono favorire la comparsa di lesioni microvascolari soprattutto a carico dei reni: l'inibizione SGLT2 ottenuta con dapagliflozin ha effetti significativi sull'eliminazione dello stesso, riducendone i livelli plasmatici e contribuendo in tal modo agli effetti renali del farmaco. Sebbene l'inibizione del SGLT2 induca un aumento dell'escrezione di acido urico, l'effetto osmotico del

**Tabella I.** Dapaglifozin: possibili meccanismi di azione di protezione renale nel diabete.

Effetti Indiretti	Effetti Diretti
Miglioramento del controllo glicemico	Riduzione della tubulo-tossicità del glucosio
Riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica	Riduzione dell'iperfiltrazione
Riduzione del peso corporeo	Riduzione della pressione intraglomerulare
Riduzione dell'uricemia	Prevenzione dell'ipertrofia tubulare
Riduzione dell'insulinemia	Azione sul sistema renina angiotensina
Aumento della sensibilità insulinica	Riduzione della calclosi renale

glucosio provoca un incremento del flusso dell'urina che rende meno probabile la comparsa di nuclei per la formazione di calcoli renali; gli studi clinici al momento disponibili non hanno infatti evidenziato alcun aumento della calclosi renale.

Sebbene i dati disponibili siano promettenti, l'efficacia nefroprotettiva del dapaglifozin, deve ancora essere in parte confermata da studi clinici mirati con focus renale, molti dei quali sono attualmente in corso.

Infine, l'impatto di dapaglifozin sul rischio cardiovascolare è attualmente oggetto di indagine nello studio in corso DECLARE-TIMI 58 (*The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*), che coinvolge oltre 17.000 partecipanti al di sopra dei 40 anni affetti da DMT2 e con un rischio accertato di malattie cardiovascolari o fattori di rischio multipli<sup>12</sup>; partecipano al trial anche pazienti senza eventi pregressi, cioè in prevenzione primaria (Fig. 2). Lo studio dovrebbe concludersi nel 2019 e fornirà dati aggiuntivi, in una popolazione per certi versi diversa, rispetto al già concluso EMPA-REG OUTCOME che ha per primo documentato non tanto la sicurezza ma, piuttosto, il favorevole profilo sul rischio cardiovascolare per un inibitore SGLT2. Un trial già disponibile, comprendente quasi 1.000 soggetti con preesistente patologia cardiovascolare ed ipertensione arteriosa, ha evidenziato un effetto favorevole rispetto al placebo di dapaglifozin su HbA<sub>1c</sub>, peso corporeo e pressione arteriosa, senza alcun impatto negativo sulla sicurezza cardiovascolare complessiva<sup>13</sup>. I potenziali meccanismi cardioprotettivi del dapaglifozin comprendono, ancora una volta, l'effetto sulla glicemia, sul peso corporeo e sulla pressione arteriosa, nonché l'effetto uricosurico, la diuresi osmotica e un possibile effetto antiaritmico legato all'aumento del glucagone circolante.

## Sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 1: razionale d'uso

I favorevoli effetti extraglicemici del dapaglifozin interessano sostanzialmente tutti i componenti della sindrome metabolica: diventa pertanto intuitiva la sua efficacia nei pazienti che ne sono affetti. Un recente studio, sia pure di piccole dimensioni, ha evidenziato nei pazienti trattati per 90 giorni vs placebo, oltre ad

una significativa riduzione di peso corporeo, BMI, circonferenza vita, colesterolo totale, trigliceridi e insulinemia, anche una remissione della sindrome nel 58% dei pazienti<sup>14</sup>.

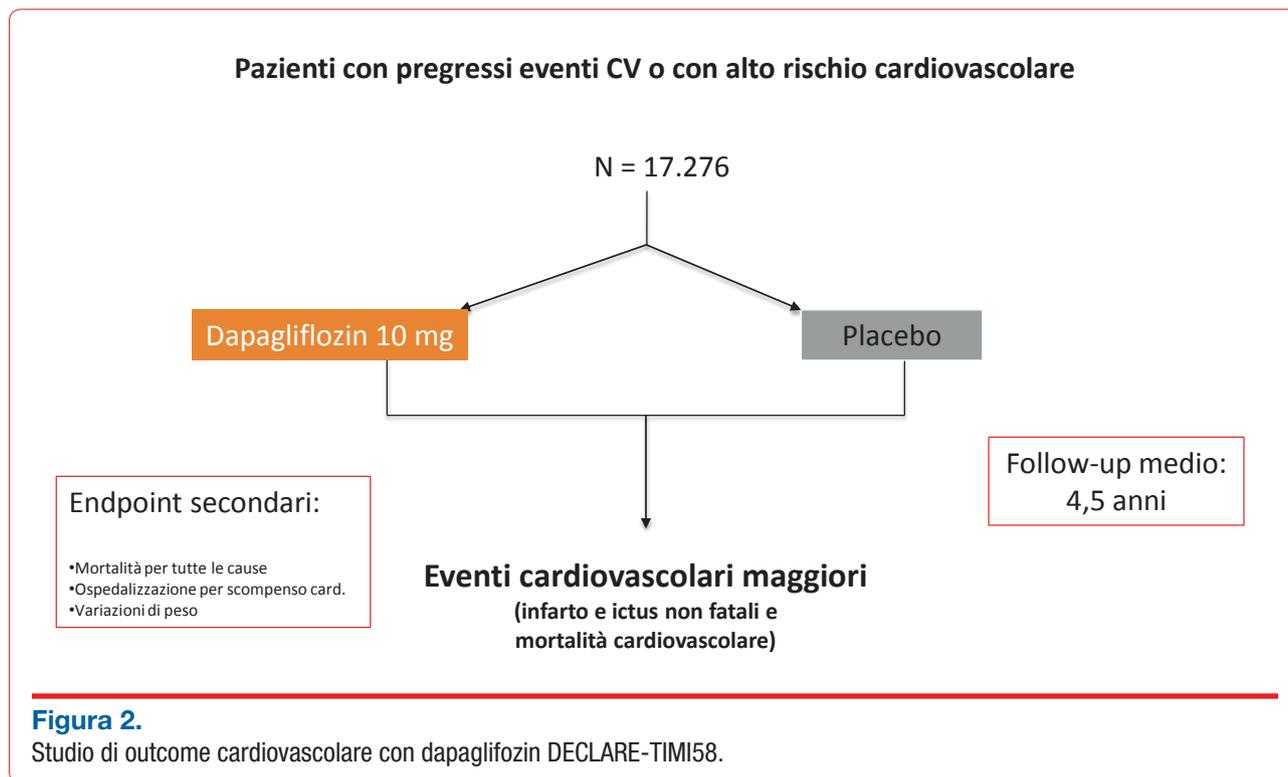
Sebbene l'utilizzo del dapaglifozin sia attualmente approvato solo per il DMT2, il meccanismo di azione indipendente dall'insulina è stato oggetto di attenzione anche per un possibile suo utilizzo nel paziente con diabete di tipo 1 (DMT1). I benefici teoricamente ipotizzabili sono legati alla somministrazione per via orale, alla possibilità di ridurre il fabbisogno insulinico, migliorando il compenso glicemico e il profilo di rischio cardiovascolare in particolare nei soggetti in eccedenza ponderale e/o con elevato fabbisogno insulinico. Le esperienze disponibili evidenziano risultati indubbiamente interessanti proprio in termini di riduzione del fabbisogno insulinico e della variabilità glicemica<sup>15,16</sup>. Al contrario, la limitazione più importante è legata all'incremento del rischio di chetoacidosi (in particolare della grave e subdola forma "euglicemica"). Sarà pertanto necessario acquisire dati di sicurezza su ampia scala in questa tipologia di pazienti prima di poterne considerare l'eventuale utilizzo, che in atto risulta non raccomandato.

## Effetti collaterali e limitazioni all'uso

Dapaglifozin è caratterizzato da un profilo di sicurezza e tollerabilità assolutamente favorevole e prevedibile. Il suo buon profilo di tollerabilità è confermato anche nel lungo termine. Nell'ambito delle esperienze cliniche sinora disponibili, gli effetti indesiderati più comuni sono stati infatti quelli attesi in relazione proprio al meccanismo d'azione e, in particolare, al pari degli altri componenti della classe, le infezioni del tratto genito-urinario legate alla glicosuria protratta nel tempo. Nella maggior parte dei casi si tratta di eventi lievi-moderati e sensibili ai trattamenti standard che solo raramente richiedono la sospensione del farmaco.

L'incidenza di eventi ipoglicemici è simile a quella presente con l'uso del placebo; chiaramente l'ipoglicemia viene riportata più frequentemente quando dapaglifozin viene aggiunto all'insulina o a una sulfanilurea.

Eventi legati alla deplezione di volume, quali ipotensione, di-



sidratazione e ipovolemia, risultano rari e di lieve entità. Il rischio di questi eventi aumenta in modo considerevole quando dapaglifozin viene assunto in associazione con diuretici dell'ansa (la loro somministrazione contemporanea diventa pertanto controindicata) o in caso di condizioni intercorrenti che possono portare a deplezione di volume (es. patologie acute gastrointestinali) ove dovrebbe essere suggerita la sospensione temporanea del farmaco.

Lievi e transitori incrementi della creatinina sono stati segnalati in un ridotto numero di casi, specie in soggetti con deficit di funzione renale; in ogni caso, dapaglifozin non è raccomandato in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (clearance della creatinina < 60 ml/min). Sono stati osservati leggeri aumenti dell'ormone paratiroideo, ma i dati più recenti non evidenziano modifiche negative indotte da dapaglifozin sulla densità minerale ossea<sup>17</sup>.

Rari casi di chetoacidosi diabetica "euglicemica" (cioè in assenza di significativa iperglicemia) sono stati segnalati in pazienti con DMT2 in terapia con inibitori SGLT2. Meccanismi predisponenti potrebbero comprendere la stimolazione della secrezione del glucagone che stimola la chetogenesi, la riduzione dell'insulinemia o del fabbisogno insulinico nei soggetti insulino-trattati e l'aumentato riassorbimento dei corpi chetonici a livello tubulare. Questo raro ma grave evento avverso, segnalato per tutti i componenti della classe, risulta tuttavia essere spesso legato

ad una prescrizione inappropriata in pazienti scarsamente insulinizzati o ad una prescrizione off-label in pazienti con DMT1. Le evidenze in atto disponibili indicano infatti che se il farmaco viene utilizzato secondo le sue corrette indicazioni, il rischio di chetoacidosi è trascurabile. In una nostra sia pur limitata esperienza, in un gruppo di soggetti in trattamento con inibitori SGLT2 (la maggior parte in terapia con dapaglifozin), il monitoraggio per 2 mesi della chetonemia capillare, non ha mostrato alcuna tendenza all'incremento rispetto ai valori pre-trattamento<sup>18</sup>.

### Posizionamento clinico: quale paziente e quando

Qualsiasi terapia farmacologica antidiabetica va intrapresa quando dieta, esercizio fisico e cambiamento dello stile di vita non abbiano consentito di raggiungere i target prefissati. Teoricamente, qualsiasi molecola attualmente in commercio può quindi essere utilizzata. Tuttavia, i molti farmaci che abbiamo a disposizione si differenziano per effetti "indesiderati" così come per effetti peculiari della loro azione che al contrario possiamo definire "desiderati" e che ci permettono di personalizzare al massimo la terapia.

Dapagliflozin, è indicato nel DMT2, a partire dai 18 anni di età, in monoterapia per migliorare il controllo glicemico nei pazienti con inadeguato controllo della glicemia, intolleranti alla metfor-

mina e, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti in pazienti non adeguatamente controllati con i farmaci antidiabetici disponibili, inclusa l'insulina. In atto, dapaglifozin risulta rimborsabile dal SSN solo quando utilizzato in associazione alla metformina e/o all'insulina o in monoterapia in caso di intolleranza alla metformina. La dose raccomandata è di 10 mg da assumersi una volta al giorno. In generale non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in base all'età; vista la limitata esperienza clinica tuttavia il farmaco non è raccomandato nei pazienti oltre i 75 anni di età, anche se una recente analisi evidenzia un profilo di sicurezza simile anche nei soggetti con età  $\geq 75$  anni rispetto ai gruppi di età inferiore<sup>19</sup>.

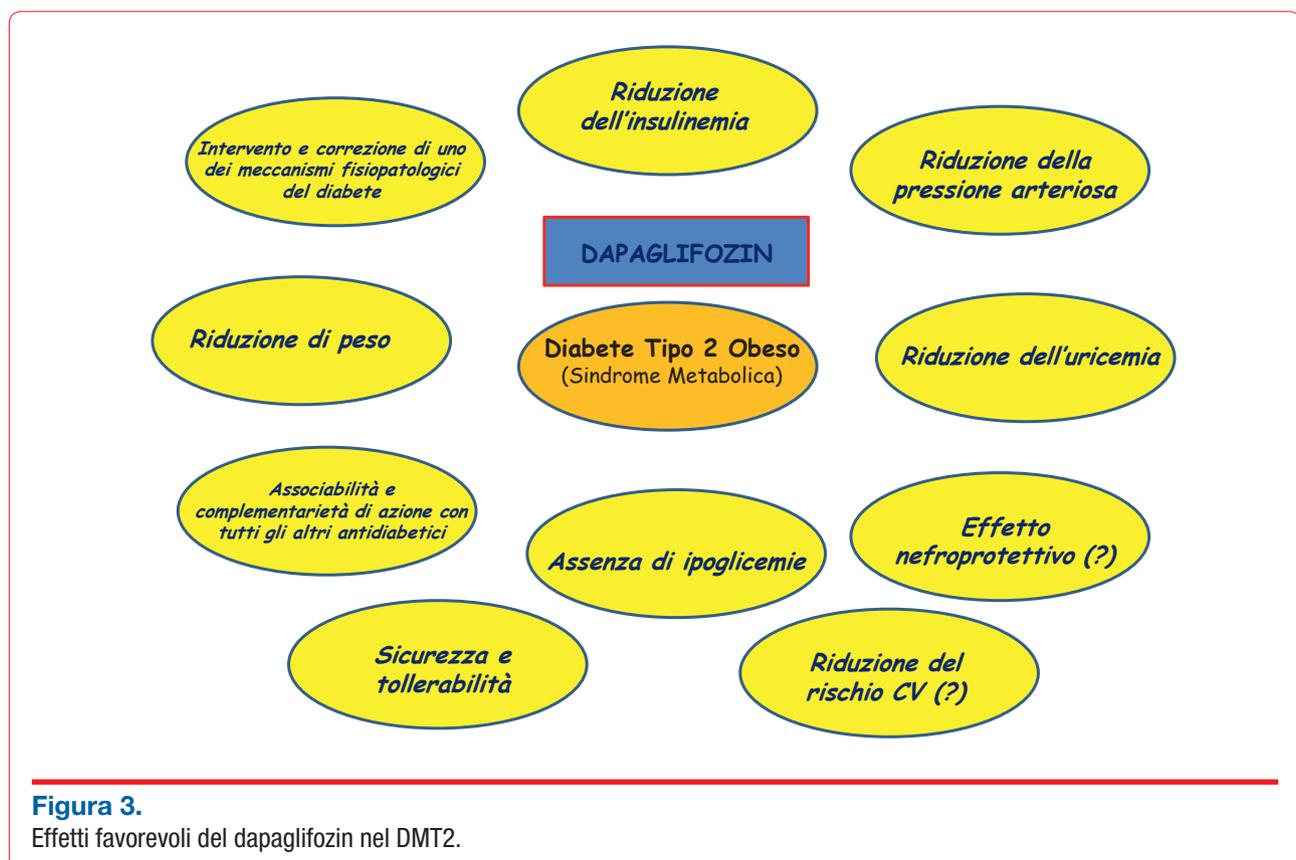
Gli "Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2016" ratificano in modo inequivocabile l'efficacia e la sicurezza degli inibitori SGLT2 e li posizionano, al pari delle altre categorie di farmaci antidiabetici, al II step della terapia dopo la metformina (o addirittura al primo, in caso di intolleranza alla stessa). Considerando gli effetti benefici extraglicemici delle glifozine è chiaro che particolare indicazione viene data per soggetti in cui la perdita di peso sia auspicabile. In più, alla luce dei più recenti trial, viene enunciato: "Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori, non sufficientemente controllati con la met-

formina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, gli inibitori SGLT2 dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta (livello della prova II, forza della raccomandazione B). Pertanto, indipendentemente dalla durata di malattia, il paziente con DMT2 non compensato con la sola metformina o intollerante alla stessa e/o già insulino-trattato, con età inferiore a 75 anni, con normale funzione renale, in eccedenza ponderale e/o con altri fattori di rischio cardiovascolare (si pensi alla sindrome metabolica) o ancora con pregresso evento cardiovascolare, rappresenta il candidato ideale all'uso del farmaco.

## Conclusioni e prospettive

In conclusione, dapaglifozin, capostipite della classe degli inibitori SGLT2 in Italia, ha dimostrato significativa efficacia negli stadi sia precoci sia tardivi del DMT2, è in grado di favorire un controllo glicemico duraturo, ha dimostrato un'azione molto rapida con riduzioni dei valori glicemici già visibili dopo pochi giorni di terapia, ha evidenziato un profilo ottimale di sicurezza, tollerabilità e degli effetti terapeutici extraglicemici particolarmente favorevoli che possono contribuire a ridurre il rischio di mortalità e di morbidità correlato al diabete (Fig. 3).

È possibile, inoltre, che il basso rischio di ipoglicemie correlato



all'uso del dapaglifozin, conduca, nella pratica clinica corrente, al perseguimento di obiettivi glicemici sempre più ambiziosi, producendo un controllo glico-metabolico migliore di quello che viene normalmente ottenuto con le sulfaniluree o con l'insulina (e quindi una prevenzione più efficace delle complicanze croniche). Infine, il profilo di azione più favorevole rispetto alle ipoglicemie associate al significativo decremento del peso corporeo, al di là dell'impatto strettamente clinico, può essere molto rilevante sotto l'aspetto psicologico, per la qualità della vita dei pazienti e per l'aderenza al trattamento.

Dapaglifozin, pertanto, può essere oggi considerato una valida opzione terapeutica disponibile nelle diverse fasi di progressione clinica della malattia diabetica e rappresenta addirittura un farmaco di prima linea, soprattutto in pazienti con controindicazioni/intolleranza alla metformina o di utilizzo immediatamente successivo se privi di controllo glicemico adeguato con la sola metformina. La grande mole di dati clinici che si stanno progressivamente aggiungendo dovrebbe portare al più presto a rivedere i limiti di rimborsabilità del farmaco da parte del SSN attualmente presenti, consentendone una più ampia estensione di utilizzo in associazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti.

## Bibliografia

- Greco D, Pisciotto M, Gambina F, et al. *Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:215-9.
- Merovci A, Mari A, Solis C, et al. *Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function*. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1927-32.
- Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. *Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-69.
- Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. *Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:581-90.
- Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, et al. *Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1075-84.
- Garnock-Jones KP. *Saxagliptin/Dapagliflozin: a review in type 2 diabetes*. *Drugs* 2017;77:319-30.
- Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years*. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124-36.
- Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA<sub>1c</sub>, body weight and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled in pioglitazone monotherapy*. *Diabetes Care* 2012;35:1473-8.
- Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. *Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomized controlled trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-16.
- Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, et al. *Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:211-20.
- Fioretto P, Zambon A, Rossato M, et al. *SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 2):S165-71.
- Shin SJ, Chung S, Kim SJ et al. *Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes*. *Plos One* 2016;11:e0165703.
- Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58)*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534>
- Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, et al. *Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension*. *Diabetes Care* 2015;38:1218-27.
- González-Ortiz M, Méndez-Del Villar M, Martínez-Abundis E, et al. *Effect of dapagliflozin administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion*. *Minerva Endocrinol* 2016 Dec 20. [Epub ahead of print].
- Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. *Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study*. *Diabetes Care* 2015;38:412-9.
- Henry RR, Dandona P, Pettus J, et al. *Dapagliflozin in patients with type 1 diabetes: a post-hoc analysis of the effect of insulin dose adjustments on 24-hour continuously monitored mean glucose and fasting beta-hydroxybutyrate levels from a phase IIa pilot study*. *Diabetes Obes Metab* 2017; doi: 10.1111/dom.12882.
- Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, et al. *Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:990-9.
- Garofalo A, Greco D, Mattina G, et al. *Valutazione della chetone-mia in pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con inibitore del SGLT2: esperienza siciliana*. *Progress in Diabetology & Endocrinology* 2016;2:2-8.
- Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. *Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of phase IIb/III studies*. *Drugs Aging* 2016;33:511-22.