



## SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER TİP 2 İNHİBİTÖRLERİ: DİYABET TEDAVİSİNDE YENİ SEÇENEK

Sodium Glucose Co-Transporter Type 2 Inhibitors: New Option in The Treatment of Diabetes

Uğur Alp GÖKSU

Özel Medstar Antalya Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Antalya, Türkiye.

### Öz

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) önemli oranda mortalite ve morbiditeye neden olan kronik ilerleyici bir hastalıktır. Diyabet tedavisinde çok sayıda tedavi seçeneği olmasına rağmen, bireylerin ancak yarısında hedef glukoz değerlerine ulaşabilmektedir. Antidiyabetik ilaçların bir kısmında yan etki olarak hipoglisemi ve kilo alımı görülmektedir. Bu gibi istenmeyen yan etkilerden dolayı insülinin bağımsız etki edebilecek ve aynı zamanda klasik tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında tolere edilebilecek yeni ilaçlara ilgi artmaktadır. Sodyum glukoz ko-transporter tip 2 (SGLT2) böbreklerde filtre edilen glukozun çoğunun reabsorbe edilmesinden sorumludur. Başlıcaları dapagliflozin, canagliflozin ve empagliflozin olan SGLT2 inhibitörleri, böbrekte glukoz reabsorpsiyonu azaltarak, idrarla glukoz atılımını artırır. Sonuçta, plazma glukoz ve glikolize hemoglobin değerlerinde azalmaya neden olurlar. Ayrıca kilo kaybı ve kan basıncında azalma görülür. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklarda faydalı etkileri gösterilmiştir. SGLT2 inhibitörleri genelde iyi tolere edilen ve güvenli ilaçlardır. Monoterapi veya diğer oral antidiyabetik ilaçlar ve insülinle kombine kullanılabilirler. SGLT2 inhibitörlerin kullanımı sırasında hipoglisemi gelişme riski düşüktür. İdrarda glukoz atılımının artmasına bağlı olarak, kadınlarda daha fazla olmak üzere, genital mantar enfeksiyonu ile üriner sistem enfeksiyonu görülebilir. Klinik çalışmalarda elde edilen kanıtlar; SGLT2 inhibitörlerinin T2DM için yeni bir seçenek olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tip 2 diabetes mellitus, sodyum glukoz ko-transporter tip 2 inhibitörleri, böbrek, etkinlik.

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic progressive disease that causes considerable morbidity and mortality. Although there are many treatment options for diabetes treatment, but only about half of the individuals can reach the target glucose values. Some of the antidiabetic drugs have side effects like hypoglycemia and weight gain. In some of the antidiabetic drug side effect of hypoglycemia and weight gain is observed. Due to such unwanted side effects; there is a increasing interest in new drugs that act independently of insulin, and also tolerated compared to conventional treatment modalities. The renal sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) is responsible for reabsorption of most of the glucose filtered by the kidney. SGLT2 inhibitors such as dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin, decrease renal glucose reabsorption, enhanced urinary glucose excretion. As a result of these, plasma glucose and glycosylated hemoglobin values are decrease. Also reductions in weight and blood pressure have been observed. Recent studies have shown beneficial effects in cardiovascular diseases. SGLT2 inhibitors are generally well tolerated and safety drugs. Used as monotherapy or in combination with other antidiabetic and insulin. The risk of developing hypoglycemia is low during use of the SGLT2 inhibitors. Due to increased glucose excretion in the urine, genital fungal infections and urinary tract infections can occur, especially in women. The evidence obtained in clinical trials; showed that the SGLT2 inhibitors is a new option for the treatment of T2DM.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors, renal, efficacy.

### GİRİŞ

T2DM önemli oranda mortalite ve morbiditeye neden olan kronik ilerleyici bir hastalıktır. Prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. 2013 yılında 382 milyon diyabetli varken 2035 yılında bu sayının 592 milyon olacağı tahmin edilmektedir<sup>1</sup>.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların zamanla etki güçlerinde azalma olmaktadır. Bu ilaçlar çoğunlukla insülin bağımlı etki gösterdiklerinden, endojen insülin seviyesinin azalması ile insülin sensitivitesinin azalmasına bağlı olarak etkinlikleri azalmaktadır<sup>2</sup>. Bununla birlikte antidiyabetik ilaçların bir kısmında da hipoglisemi ve kilo alımı gibi yan etkiler

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Uğur Alp GÖKSU  
Özel Medstar Antalya Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Antalya, Türkiye  
Adres: Molla Yusuf Mah. 1447. Sk. Zümrütevleri Sitesi E Blok  
K:2 D:7 Konyaaltı/ Antalya  
E-posta: alpgoksu@yahoo.com.tr

### Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 11.10.2017  
Date Accepted / Kabul Tarihi: 09.02.2018

görülmektedir<sup>3</sup>. Bu gibi istenmeyen yan etkilerden dolayı; insülininden bağımsız etki edebilecek ve aynı zamanda klasik tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında daha iyi tolere edilebilecek yeni ilaçlara ilgi artmaktadır.

T2DM'de hipergliseminin ilerlemesinde çok sayıda organ ve dokudaki metabolik bozukluk rol almaktadır. Yağ dokusu (lipolizin artması), gastrointestinal sistem (inkretin yetersizliği/direnci), pankreatik alfa hücresi (hiperglukagonemi), beyin (insülin direnci) ve böbrekler (glukoz reabsorbsiyonunun artması) rol almaktadır<sup>4</sup>. Glukoz metabolizmasında böbreklerin rolünün araştırılmasıyla, T2DM patolojisinde rol alan mekanizmalar daha iyi anlaşılmalı başlanmıştır<sup>5</sup>. Böbreklerde; glukoz reabsorbsiyonunun inhibe edilerek plazma glukoz düzeyinin azaltılması T2DM'li hastalarda yeni tedavi seçeneği olmuştur<sup>6</sup>. Son zamanlarda; özellikle sodyum glukoz ko-transporter tip 2 (SGLT2) inhibisyonunu hedef alan ilaçlar geliştirilmiştir. Bu derlemede, böbreklerin T2DM patolojisindeki rolü ve tedavisinde kullanılan ilaçlar incelenmiştir.

### **Böbrekte glukoz metabolizması**

Glukoneogenezis, dolaşımdan glukoz alımı ve glomerülden süzülen glukozun reabsorbsiyonunun etkisiyle plazma glukoz düzeyi belirli bir aralıkta tutulmaya çalışılır<sup>7</sup>.

Sağlıklı bireylerde böbrekler, glukoneogenezis aracılığıyla 15-55 gr/gün glukozu dolaşıma verirler<sup>5,8,9</sup>. Glukoneogenezis büyük oranda böbrek korteksinde insülin ve katekolaminlerin etkisinde proksimal tubüllerde gerçekleşir. İnsülin, böbreklerde glukoneogenezisi direkt olarak inhibe eder. Aynı zamanda glukoneogenik substratların (laktat, glutamin ve gliserol) kullanımını azaltarak<sup>10</sup>, dolaşıma

verilen glukozu azaltırlar<sup>9,11,12</sup>. Adrenalin böbrekte glukoneogenezisi uyarır<sup>8,13</sup>.

T2DM'li hastalarda böbrek ve karaciğerde glukoneogenezisin artışına bağlı olarak glukoz artar. Sağlıklı durumda böbrekte glikoliz çok azdır. Ancak diyabetik böbreklerde glikojen depolanmasının artmasına bağlı olarak böbrek glukoz salınımı artmıştır<sup>10</sup>. Böbrek glukoneogenezisi özellikle postprandial dönemde artar. Bu durum izotoplu yöntemler kullanarak hesaplandığında, postprandial dönemde (4,5 saatlik periyot) glukoz salınımının iki kat arttığı gösterilmiştir<sup>10,14</sup>.

Günde yaklaşık 160-180 g/gün glukoz böbreklerden filtre edilir<sup>7</sup>. Sağlıklı bireylerde, glomerüllerden filtre edilen glukozun neredeyse tamamı proksimal böbrek tübüllerinden reabsorbe edilerek tekrar dolaşıma katılır. Sonuçta idrarda neredeyse hiç glukoz bulunmaz. Plazma glukoz konsantrasyonu veya glomerül filtrasyon hızı (GFR) arttığında filtre edilen glukoz yükü de artar<sup>15</sup>. Bu artışa bağlı olarak proksimal böbrek tübüllerinden glukoz reabsorbsiyon kapasitesi artırılır. Bu kapasite artırımının en üst noktası, maksimal tübüler glukoz reabsorbsiyon kapasitesi (TmG) olarak adlandırılır. Bu maksimal kapasite aşıldığında, fazla glukoz reabsorbe edilemeyeceğinden, idrarda glukoz saptanmaya başlar<sup>5,16-18</sup>. Sağlıklı bireylerde plazma glukoz konsantrasyonu yaklaşık 200 mg /dl iken maksimal glukoz transport kapasitesi 260-350 mg/dk/1.73 m<sup>2</sup> 19 dir. Maksimal tübüler glukoz reabsorbsiyon kapasitesine ulaşıldığındaki plazma glukoz konsantrasyonu böbrek glukoz atılım eşik düzeyi olarak da bilinir.

Glukoz reabsorbsiyonu, SGLT ve glukoz transporter (GLUT) gibi taşıyıcılar aracılığıyla olmaktadır. Glomerül filtrattan glukoz

reabsorbsiyonu SGLT aracılığıyla, insülinin bağımsız olarak, gerçekleşir. SGLT'ye karşı GLUT taşıyıcılar insüline hassas dokulara glukoz alımını sağlarlar. SGLT taşıyıcılar enerji kullanarak glukozu taşırlar<sup>20</sup>. SGLT'ler Tablo 1'de özetlenmiştir<sup>20-22</sup>. Böbrekte filtre olan glukozun yaklaşık %90'ı proksimal tubüllerin ilk kısmında yer alan SGLT2 tarafından reabsorbe olurken kalan %10 ise SGLT1 tarafından reabsorbe olur. SGLT2 düşük afiniteli, yüksek kapasiteli taşıyıcı özelliğine sahipken, SGLT1 ise yüksek afiniteli, düşük kapasiteli taşıyıcı özelliğine sahiptir (Tablo 2). Hiperglisemik kültür ortamında SGLT2 ve GLUT2 mRNA düzeyleri kontrol grubuna göre diyabetlilerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Hayvan deneylerinde de benzer sonuçlar görülmüştür. Böbrekte; SGLT2, GLUT2 ve SGLT1 düzeylerinin kontrol grubuna oranla önemli derecede arttığı gösterilmiştir<sup>23-25</sup>. Tubüler reabsorbsiyonun artması glukozun dolaşıma katılımını artırarak hipergliseminin daha da artmasına neden olmaktadır<sup>4</sup>. T2DM'li hastalarda böbrek tubüler glukoz atılım oranının yaklaşık 40 mg / dl daha fazla olduğu (normalde 180-200 mg / dl) gözlemlenmiştir<sup>26-28</sup>.

T2DM'li bireylerde açlık durumunda böbrek glukoz üretiminin artışıyla dolaşıma geçen glukoz artar<sup>29</sup>. Aynı zamanda postprandial dönemde böbrek glukoz salınımı diyabetiklerde daha fazladır<sup>30</sup>. Ayrıca sağlıklı bireylere göre böbrek glukoz geri alımı artmıştır<sup>29,30</sup>. Diyabetli hasta böbreği hiperglisemi durumunda fazla glukozun idrarla atılımı yerine böbreğin reabsorbsiyonu devam ettirerek maksimal tubüler glukoz reabsorbsiyonu artırır<sup>31</sup>.

Aynı zamanda T2DM'li hastada reabsorbsiyon kapasitesinin artması proksimal tubüllerde SGLT2 ekspresyonunu artırır<sup>32</sup>. Sonuçta

hiperglisemi düzeltilmeden ve ayrıca bunu daha da artırarak glukoz toksisitesine neden olur. Glukoz reabsorbsiyonun inhibe edilmesi ve böbrek glukoz atılımını sağlayacak SGLT2 inhibitörleri geliştirilmiştir. SGLT2 inhibitörleri T2DM tedavisinde yeni bir bakış açısı sağlamıştır<sup>18,31</sup>.

**Tablo 1.** Sodyum glukoz ko-transporter (SGLT) ailesi<sup>20-22</sup>

SGLT	Glukoz, Galaktoz	Bağırsak, trake, böbrek, kalp, beyin, testis, prostat
SGLT2	Glukoz	Böbrek, beyin, karaciğer, tiroid, kas, kalp
SGLT3	Glukoz	Bağırsak, testis, uterus, akciğer, beyin, tiroid
SGLT4	Glukoz, Mannoz	Bağırsak, böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, trake, uterus, pankreas
SGLT5	Glukoz, Galaktoz	Böbrek
SGLT6	D-chiro-inositol	Beyin, böbrek, bağırsak

**Tablo 2.** SGLT1 ve SGLT2'nin özelliklerinin karşılaştırılması<sup>34</sup>

Karakteristik	SGLT1	SGLT2
<b>Lokalizasyon</b>	Bağırsak, proksimal kıvrımlı tubül (segment 3)	proksimal kıvrımlı tubül (segment 1,2)
<b>Kapasite</b>	Düşük	Yüksek
<b>Affinite</b>	Yüksek	Düşük
<b>Glukoz reabsorbsiyonuna katkısı</b>	%10	%90
<b>Mutasyon/eksiklik durumunda</b>	Glukoz galaktoz malabsorbsiyonu	Famial renal glukozüri
<b>Hastalık durumunda belirtiler</b>	İshal	---
<b>Klinik seyir</b>	Glukoz ve galaktoz kısıtlanmasa ölüm	Benign
<b>İnhibitörleri</b>	Phlorizin	SGLT2 inhibitörleri

### SGLT2 inhibitörleri

İlk bulunan SGLT2 inhibitörü, elma ağacı kabuğunda bulunan doğal bileşik phlorizin'dir. Phlorizin molekülünün non selektif olması ciddi gastrointestinal yan etkilere neden olmuştur. Ayrıca oral biyoyararlanımının düşük olması daha da geliştirilmesini engellemiştir<sup>33</sup>. Spesifik olarak SGLT2'yi inhibe edecek ve gastroeintestinal yan etkisine neden olan SGLT1'e etki etmeyen yeni ilaçlar geliştirilmiştir<sup>34-38</sup> (Tablo 3). SGLT2'yi inhibe eden ve yüksek oranda seçici olan ve oral

kullanılan ilaçlardan bazıları dapagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin'dir. SGLT2-inhibitörlerin çoğunun yapısı birbirine benzerdir. SGLT2 inhibitörlerinin; SGLT1'e oranla SGLT2'ye bağlanma oranları açısından farklılıklar vardır. SGLT1'e oranla SGLT2'ye bağlanma oranı empagliflozin (>2500), tofogliflozin (>1875), dapagliflozin (>1200), ipragliflozin (>550) ve canagliflozin'dir (>250)<sup>39</sup>. SGLT2 inhibitörlerin SGLT2 den daha az oranda SGLT1' e bağlanması; SGLT1 inhibisyonunda glukoz-galaktoz malabsorbsiyonuna bağlı olarak görülen ishal ve benzeri yan etkilerin azalmasını sağlamıştır. SGLT1'in SGLT2 inhibitörleri tarafından geçici inhibisyonunun, intestinal glukoz emilimini azaltarak, postprandial glukoz düzeylerini düşürdüğü bildirilmektedir<sup>40</sup>.

**Tablo 3.** SGLT inhibitörlerinden kullanılan ve geliştirilmekte olanlar

Molekül	Sponsor
Canagliflozin	Bristol Myers Squibb, Astra Zeneca
Dapagliflozin	Janssen, Mitsubishi Tanabe
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim, Lily
Ipragliflozin	Astellas, Kotobuki
Luseogliflozin	TaiSho
Tofogliflozin	Chugai, Kowa, Sanofi
Ertugliflozin	Pfizer, Merck
Sotagliflozin	Lexicon Pharmaceuticals
EGT0001442	Theracos

SGLT2 inhibitörlerin etkileri insülin bağımsızdır. Diğer oral antidiyabetik ilaçlar insülin aracılığıyla etki gösterdiklerinden zamanla pankreas beta hücresi fonksiyonunda bozulmaya bağlı olarak etkinliklerinde azalma olmaktadır. Buna karşın SGLT2 inhibitörleri insülin bağımsız etki gösterdiklerinden zaman içinde etkinliklerinde azalma pek az olmaktadır. Kendine has etki mekanizması tek başına veya diğer oral antidiyabetikler ve insülinlerle birlikte kullanılmasına imkan sağlamaktadır.

SGLT2 inhibitörleri üriner glukoz ekskresyonunu artırarak kan glukoz düzeyini düşürürler. Bu etkinin büyüklüğü kan glukoz düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır. SGLT2 inhibitörlerin başlanması takiben kan glukoz düzeylerinin düşmesiyle birlikte filtre edilen glukoz yükü de düşmektedir. Bu durumda üriner glukoz atılımı da sınırlandırılır. Yani etkileri ortamdaki glukoz yüküyle orantılıdır. Kan glukoz düzeyi azaldığında buna paralel olarak SGLT2 inhibitörlerin üriner glukoz ekskresyonu da azalmaktadır. Bu durum daha az oranda hipoglisemiye neden olmalarını açıklamaktadır<sup>41</sup>. SGLT2 inhibisyonu idrarla glukoz atılımı artırarak kalori azalmasına neden olarak kilo ve yağ kitlesini azaltırlar<sup>42,43</sup>. Bu etki diyabet patogeneziye katkı yapan iki faktöre (fazla kalori alımı ve kilo fazlalığı)<sup>44</sup> azaltıcı yönde etki eder. Aynı zamanda T2DM'li hastalarda hafif derecede diüretik etkiye<sup>45</sup> ve ılımlı derecede de kan basıncı düşüklüğüne<sup>43,46</sup> neden olurlar.

SGLT2 inhibitörleri ozmotik diürece neden olurlar. Bu da hipotansiyon ve hipovolemi riskini artırır. Kronik böbrek yetmezliğinde etkinlikleri düşer. İdrarda glukoz oranının artması teorik olarak, genital mantar ve üriner sistemde enfeksiyon riskini artırır.

Yakın dönemde yapılan iki çalışmada;<sup>47,48</sup> SGLT2 inhibitörleri, plazma insülin sekresyonunu azaltırken, plazma glukagon düzeylerini ise arttırdığı bildirilmiştir. Glukagon hormonunun yeni ve beklenilmeyen şekilde artışı hepatik glukoz üretiminde artışa neden olur. Glukagon hormonunu baskılayacak glukagon- like peptid-1 analogların SGLT2 inhibitörleri ile birlikte kullanımı sinerjik tedavi imkanı sağlayabilir.

**KLİNİK FARMAKOLOJİ****Dapagliflozin**

SGLT2'yi yüksek oranda seçici olarak inhibe eden dapagliflozin<sup>39</sup> 2012 yılından itibaren Avrupa ve 2014 yılından itibaren de Amerika'da T2DM tedavisinde kullanılmaktadır. Avrupa'da önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır<sup>49</sup>. Amerika'da ise 5 mg dozunda başlanması ve glisemik kontrol için tolere edebiliyorsa 10 mg çıkılması önerilmektedir<sup>50</sup>. Ülkemizde de onaylı ve kullanılmaktadır. Günde tek doz oral alım sonrası hızlı şekilde absorbe olur (oral

biyoyararlanım %78) ve iki saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarılma süresi yaklaşık 14 saattir<sup>51,52</sup>. Yemekle veya yemekten bağımsız şekilde kullanılabilir<sup>53</sup>. Dapagliflozin beraber kullanıldığı diğer diyabetik ilaçların farmakokinetik özelliklerinde değişiklik yapmaz<sup>54</sup>. Aynı şekilde simvastatin, valsartan, warfarin veya digoksin ile etkileşimi yoktur<sup>55</sup> (Tablo 4). Dapagliflozin üridin difosfoglukoronosil transferaz (UGT)1A9 enzimiyle karaciğer ve böbrekte metabolize olur<sup>51</sup>.

**Tablo 4.** SGLT2 inhibitörlerin karşılaştırılması<sup>34,57,102</sup>

	<b>Canagliflozin</b>	<b>Dapagliflozin</b>	<b>Empagliflozin</b>	<b>Ipragliflozin</b>
<b>Doz aralığı</b>	100-300mg/gün, tek doz, sabah aç	5-10mg/gün, öğünden bağımsız	10-25 mg/gün	100-300 mg/gün
<b>Oral biyoyararlanım</b>	%65	%78	--	%65
<b>Eliminasyon yolu</b>	UGT1A9 ve 2B4	Hepatik ve renal UGT1A9	UGT1A3,8,9 veUGT2B7	UGT1A9,UGT2B4
<b>Kronik böbrek yetmezliği</b>	GFR<45mL/dk/1.73m <sup>2</sup> kontrendike. GFR 45-59mL/dk/1.73m <sup>2</sup> doz 100 mg ile sınırlanır.	GFR<60mL/dk/1.73m <sup>2</sup> kontrendike. GFR>60 mL/dk/1.73m <sup>2</sup> doz ayarlamaya gerek yok.	Kreatinin klirensi <60ml/dk doz ayarlanması, Kreatinin klirensi <45ml/dk kontrendike	GFR<45mL/dk/1.73m <sup>2</sup> kontrendike. GFR 45 - 59mL/dk/1.73m <sup>2</sup> doz 100mg ile sınırlanır
<b>Karaciğer yetmezliği</b>	Hafif-orta yetmezlikte doz ayarına gerek yok. Şiddetli yetmezlikte önerilmiyor.	Hafif-orta yetmezlikte doz ayarına gerek yok. Şiddetli yetmezlikte 5 mg/gün başlanıp tolere edilebilirse 10mg/gün dozuna çıkılması denenebilir.	Doz ayarlanması gerekmez	
<b>İlaç etkileşimi</b>	UGT enzimini uyaran ilaçlar kullanıldığında(rifampin vs) yüksek doza çıkılmalıdır. digoksin düzeyini artıracığından düşük dozdan başlanmalıdır.	UGT enzimini uyaran ilaçlarda doz ayarlamasına gerek yok. Digoksin ile etkileşim yok.		
<b>LDL-C</b>	%4.5-8 ↑	%3.9 ↑		
<b>Kardiyovasküler olaylar</b>	Non fatal stroke ve kardiyovasküler olayları arttırdığı yönünde trend var.	-----		
<b>Kanser</b>	----	mesane kanser(ilaç %0.17, placebo:0,03)		

Dapagliflozin başlanmadan önce mutlaka böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir. GFR<60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> ise kesinlikle başlanmamalıdır. GFR değeri devamlı şekilde düşüyor ve 60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> altına iniyorsa kesilmelidir<sup>50</sup>(Tablo 4). Hafif ve orta karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek

yokken, ağır karaciğer yetmezliğinde başlangıç dozu olarak 5 mg önerilmektedir<sup>56</sup>.

**Canagliflozin**

Canagliflozin T2DM tedavisi için 2013 yılında Avrupa ve Amerika'da onaylanmıştır. Önerilen başlangıç dozu 100 mg/gün'dür. Glisemik kontrol sağlanamamış ve GFR>60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> ise doz 300 mg/gün'e kadar



artırılabilir<sup>57</sup>. Maksimum plazma konsantrasyonuna oral alımdan 1-2 saat sonra ulaşır. Oral biyoyararlanımı % 65 olup yarılanma ömrü 14-16 saattir. Bağırsakta önemli glukoz transporterleri olan SGLT1'e de afinitesi vardır<sup>58</sup>. Yemek öncesi 300 mg dozunda uygulandığında SGLT2'yi inhibe etmesiyle birlikte bağırsakta SGLT1'i de inhibe ederek yemek sonrası glukoz absorpsiyonunu geciktirir<sup>40</sup>. UGT1A9 ve UGT2B4 ile glukronizasyona uğrayarak metabolize olur<sup>59,60</sup>. UGT'yi uyarıcılarla beraber kullanıldığında canagliflozin etkinliği değişmektedir. Rifampin UGT'yi uyarak canagliflozin maruziyetini azaltmaktadır. Canagliflozin digoksinin etkinliğini artırmaktadır<sup>57</sup>. Canagliflozin kullanan hastalar eğer digoksin kullanacaklarsa yakından takip edilmelidirler (Tablo 5).

**Tablo 5.** SGLT2 inhibitörlerinin etkilerinin özet olarak sunulması<sup>132</sup>

HbA1c	↓
Açlık plazma glukozu	↓
Postprandial plazma glukozu	↓
Kilo değişimi	↓
Kan basıncı	↓
Lipidler	
LDL-C	↑
HDL-C	↑
Trigliserid	↑↓ veya ↔
Enfeksiyon	
Genital	↑
Üriner sistem	↑ veya ↔

GFR 45-60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> arasında önerilen maksimal doz 100 mg/gün'dür. Canagliflozin GFR<45 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> kesinlikle önerilmemektedir<sup>57</sup>.

### Empagliflozin

Empagliflozin 2014 yılında Avrupa ve Amerika'da kullanılmaya başlanmıştır<sup>61</sup>. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır. Öğünden bağımsız olarak kullanılır. Başlangıç dozu 10 mg/gün'dür gerekirse 25 mg/gün'e çıkılabilir<sup>62</sup>. Oral alım sonrası maksimal plazma konsantrasyonuna

1.33-3 saatte ulaşır. Oral biyoyararlanımı % 65'tir. Yarılanma ömrü 10.3-18.8 saattir. Kararlı plazma konsantrasyonuna altı günde ulaşır<sup>57</sup>. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yok. GFR<45 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> ise kesinlikle kullanılmaz, GFR<60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olanlarda ise yılda en az bir kez böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>62,62</sup>. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar da metformin, glimepride, pioglitazon, sitagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, hidroklorotiyazid ve torasemide ile birlikte alınmasında farmakokinetik özelliğinde herhangi bir değişiklik olmamaktadır<sup>63</sup>.

### İpragliflozin

Japonya'da tek başına ve / veya metformin, pioglitazon, sulfonilüre, alfa glukozidaz inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri ve nateglinide ile birlikte T2DM tedavisi için onay almıştır<sup>64</sup>.

### SGLT2 inhibitörlerin glisemik etkileri

T2DM 'li hastaların incelendiği çok sayıda metaanaliz raporlarında glukoz kontrolünde önemli derecede iyileşme sağladığı görülmüştür<sup>65-67</sup>. Genel olarak HbA1c'ye etki bakımından metformin, sulfonilüre ve pioglitazon ile benzerdir. Canagliflozin kullanımında HbA1c düzeylerinde azalma oranı sitagliptin'ten daha fazladır<sup>68,69</sup>. SGLT2 inhibitörleri kendilerine has etki mekanizmalarından dolayı tüm antidiyabetik ilaçlarla kombine edilebilirler. 58 çalışmanın incelendiği metaanalizde, SGLT2 inhibitörleri ile HbA1c düzeylerinde plasebo grubuna göre %0.79 azalma yaptığı gösterilmiştir<sup>70</sup>. Dapagliflozin 10 mg, monoterapi veya metformin, sulfonilüre, glitazon ve insülin tedavisine eklenerek plasebo grubuyla yapılan 24 haftalık çalışmada glisemik kontrol sağladığı bildirilmiştir (HbA1c: %0.5-0.7 azalma)<sup>71</sup>. T2DM

tedavisinde ilk tercih metformin başlanmasıdır. SGLT2 inhibitörlerinin monoterapide kullanımı sadece metforminin tolere edilemediği durumdur<sup>72</sup>. Günümüzde SGLT2 inhibitörlerin kullanımı daha çok hastanın güncel tedavisine eklenme tarzında olmaktadır. Bazal HbA1c değeri yaklaşık % 8 civarında iken tedaviye canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin eklendiğinde HbA1c <%7 hedefine ulaşma oranı, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, % 64 (plasebo %32), %41 (plasebo %26) ve %32'dir (plasebo %9)<sup>20,73,74</sup>. Metformin tedavisine dapagliflozin 10 mg veya glipizid eklenmesinin karşılaştırıldığı 52 haftalık çalışmada etki bakımından dapagliflozin glipizid'ten aşağı kalmamıştır<sup>75</sup>.

Canagliflozin 100 mg ve 300 mg içeren çalışmalar da bazal HbA1c değerlerinde plasebo grubuna göre sırasıyla %0.7 ve %0.8 azalma sağlamıştır<sup>76</sup>. Canagliflozin 300 mg, glimeprid ve sitagliptin ile karşılaştırıldığında, HbA1c düzeylerinde azalmanın daha fazla olduğu görülmüştür<sup>43,77,78</sup>.

Empagliflozin 10-25 mg dozlarında istatistik olarak HbA1c düzeylerinde anlamlı düzelmeye göstermiştir<sup>79-83</sup>. Bazal HbA1c düzeyleri yüksek olanlar, SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edildiğinde (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) HbA1c düzeylerinde daha fazla oranda azalma olduğu görülmüştür<sup>79,84,85</sup>.

### **SGLT2 inhibitörlerin kilo değişimine etkileri**

SGLT2 inhibitörlerinin diğer antidiyabetik ilaçlarla karşılaştırıldığı metaanalizlerde vücut ağırlığında -1.8 kg azalmaya neden oldukları görülmüştür<sup>63</sup>. Kilo kaybının esas nedeni günde yaklaşık 100 gr glukozun idrarla atılmasıdır<sup>59</sup>. İdrarla atılan her bir gram glukoz için 4 kcal azalmaktadır. SGLT2 inhibitör tedavisiyle

yaklaşık 400kcal azalır<sup>86</sup>. Dual-energy X ray absorpsiyometri kullanılarak yapılan iki çalışmada (dapagliflozin ve canagliflozin) kilo kaybının üçte ikisinin yağ dokusundan üçte birinde yağsız vücut kitlesinden olduğu gösterilmiştir<sup>42,43</sup>. Başlangıçta hızlı kilo kaybında diüretik etkiyle sıvı atılmasının da katkısı vardır<sup>42</sup>. Obez ve insülin kullanan T2DM'li hastalarda yapılan çalışmada; dapagliflozin grubunda insülin ihtiyacı değişmeden yaklaşık -1.4 kg azalma görülürken plasebo grubunda hem vücut ağırlığı (+1.8 kg) hem de insülin ihtiyacı (+18ü / gün) artmıştır<sup>87</sup>. İnsülin kullanımında kilo alma endişesine karşın tedaviye SGLT2 inhibitörlerin eklenmesinin iyi seçenek olabileceği düşünülmektedir.

Dapagliflozinin dahil edildiği Faz III çalışmaların çoğunda vücut ağırlığında yaklaşık 2-3 kg kadar azalma bildirilmiştir<sup>71</sup>. Metformin tedavisine dapagliflozin 10 mg veya plasebo eklenen ve 102 hafta takip edilen çalışmada; dapagliflozin grubunda -4.5 kg plasebo grubunda -2.1 kg vücut ağırlığında azalma olmuştur<sup>88</sup>. Canagliflozin doz artırımında kilo kaybı artmaktadır. Metformin ve sulfonilüre kullanırken kontrolde olmayan hastalarda, 26 haftalık çalışmada plasebo ile canagliflozin'in 100 ve 300 mg verildiğinde sırasıyla -0.8 kg, -1.9 kg ve -2.5 kg kilo kaybı olmuştur<sup>89</sup>.

### **SGLT2 inhibitörlerin kan basıncına etkileri**

Altı çalışmanın incelendiği metaanalizde, diğer antidiyabetik ilaçlarla karşılaştırıldığında, sistolik kan basıncında -4,5 mmHg azalma sağladıkları gösterilmiştir<sup>63</sup>. Dapagliflozinin antihipertansif etkisinin araştırıldığı, 75 kişiyi kapsayan 12 haftalık çalışmada plasebo, dapagliflozin 10 mg, ve hidroklorotiyazid 25 mg/gün uygulandığında sistolik kan basıncında sırasıyla -0.9, -3.3 ve -6.6 mmHg azalma bildirilmiştir<sup>45</sup>.

Bu çalışmada dapagliflozinin glisemik kontrolün sağlanması dışında ayrıca diüretik benzeri etkisi olduğu görülmüştür<sup>45</sup>. Canagliflozin doza bağlı olarak sistolik kan basıncında azalma sağlamaktadır<sup>90</sup>. Kan basıncında azalmanın ozmotik diürez ve aynı zamanda kilo kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>59</sup>.

### **SGLT2 inhibitörlerin yan etkileri**

#### **Hipoglisemi**

SGLT2 inhibitörlerin kullanımına bağlı hipoglisemi görülme oranı düşüktür. Genel olarak plasebo kullanıma benzer veya hafif yüksek olduğu kabul edilir<sup>20</sup>. Hipoglisemi oranı metformin kullanımıyla benzerken<sup>91</sup>, sulfonilüre grubuna göre ise 11 kat daha az görülmektedir<sup>42,92</sup>. Canagliflozin 300 mg ile glimeprid (ortalama doz 5.6 mg/gün) karşılaştırıldığı çalışmada sırasıyla %5 ve %34 oranında hipoglisemi görülmüştür<sup>42</sup>. Sulfonilüre kullanımına bağlı sık hipoglisemi görülen hastalarda bu ilaçlar alternatif tedavi seçeneği olabilir. SGLT2 inhibitörlerinde hipogliseminin düşük olması, ilacın kullanımı sırasında böbrek glukoz eşliğini 76-90 mg/dl düzeylerine indirmesi, glukoz atılımının inhibe edilerek, hipogliseminin gerçekleştiği değerden daha yüksek olmasını sağlar<sup>59,86</sup>. Hipoglisemi sıklığı, insülin ve/veya sulfonilüre kullanımı, kronik böbrek yetmezliği ve yaşlılarda artmaktadır.

#### **Üriner ve genital sistem enfeksiyonu**

Canagliflozin ve dapagliflozin'in diğer antidiyabetiklerle karşılaştırıldığı sekiz çalışmalık metaanalizde üriner ve genital sistem enfeksiyonun daha yaygın olduğu gösterilmiştir<sup>63</sup>. SGLT2 inhibitörlerin (canagliflozin, dapagliflozin) plasebo veya glimeprid – sitagliptin ile karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda vaginal mantar

enfeksiyonu sırasıyla %11-14 ile %2-4'dir<sup>43,93</sup>. Genital mantar enfeksiyonu üriner glukoz atılımındaki artışa bağlanmıştır. Enfeksiyon canagliflozin tedavisinin ortalama 19. gününde görülmektedir. Sıkla izole edilen etkenler candida türlerinden; Candida Albicans (%51) ve Candida Glabrata'dır (%37)<sup>94</sup>. Kadınlara göre daha az oranda da olsa erkeklerde de genital mantar enfeksiyon sıklığı artmıştır<sup>95</sup>. Erkeklerde genital mantar enfeksiyon sıklığı canagliflozin 100 - 300 mg ve glimeprid kullananlarda sırasıyla %7, %8 ve %1'dir<sup>2-4,25</sup>. Erkeklerde enfeksiyon sıklığı en fazla sünnetsizler ve balanit öyküsü olanlarda görülmüştü<sup>57,95</sup>. Genel olarak enfeksiyon hafif - orta şiddette görülmekte, ilaç kesilmeden topikal ve oral antifungal ajanlarla tedavi edilmektedir. Tedavinin sonlandırılması nadiren gerekmektedir<sup>93</sup>.

#### **Venöz Tromboembolik Olay**

SGLT2 inhibitörlerin kullanımı sırasında volüm kaybına bağlı olarak hemokonsantrasyon ve venöz tromboemboli (VTE) artışı olabileceği düşünülmektedir, klinik çalışmalarda VTE olay sıklığı incelenmiştir. Dapagliflozin ve canagliflozin kullananlar karşılaştırıldığında birbirine benzer oranlarda VTE olayı görülmüştür<sup>71,96</sup>.

#### **Osteoporoz**

Kemik kırıklarının incelendiği sekiz çalışmada, (canagliflozin 100-300 mg ve plasebo) her 1000 hasta için yılda sırasıyla 18.7, 17.6 ve 14.2 kırık bildirilmiştir<sup>57</sup>. Orta derece de böbrek yetmezliği olanlarda dapagliflozinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada; 85 hastanın 13'ünde (% 7.7) kırık görülürken plasebo grubunun hiçbirinde kırık bildirilmemiştir<sup>97</sup>. Canagliflozin ve dapagliflozine maruziyet sonrası kırık artışının nedeni henüz açıklanabilmiş değildir.



Serum kalsiyumu, idrar kalsiyumu, 1.25 vitamin D ve paratiroid hormon düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmamıştır<sup>98</sup>. Bununla birlikte canagliflozinin kullanıldığı iki çalışmada kemik rezorpsiyon belirteçlerinden beta- karboksi terminal telopeptid tip 1 kollajenin orta derecede arttığı bildirilmiştir<sup>86,99</sup>. Daha fazla veri toplanıncaya kadar osteoporoz veya kırık öyküsü olanlarda dikkatli olunmalıdır.

### **Kronik böbrek yetmezliği**

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) SGLT2 inhibitörlerin kullanımında hipoglisemi riski artar<sup>100</sup>. Ayrıca KBY'de etkinliklerinin azalması veya tamamen kaybolması ve böbrek fonksiyonunun daha da kötüleşmesi nedeniyle bu ilaçların kullanımı tercih edilmemektedir. GFR 30-49 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olanlarda canagliflozin HbA1c düzeylerinde plasebo grubuna göre % 0.4 gibi çok az oranda azalma sağlamıştır<sup>100</sup>. Dapagliflozin, GFR 30-59 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olan grupta, HbA1c düzeylerine hiçbir katkısı olmamıştır<sup>97</sup>. GFR oranın azalması, SGLT2 inhibitörlerinin etkisinin kaybolması veya azalmasına bağlı olarak böbrek glukoz atılımı da azalır<sup>99,101</sup>. KBY hastaları bu ilaçların nefrotoksik etkilerine hassas hale gelirler. Serum kreatininde artış ve GFR de azalma tedavinin bir ile üçüncü haftasında görülür<sup>97,100</sup>. Dapagliflozin ve canagliflozin sırasıyla GFR<60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> ve <45 mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olduğunda kontrendikedir (Tablo 4)<sup>57,102</sup>.

### **LDL kolesterol**

Nedeni açık olmamakla beraber canagliflozin doza bağlı olarak plazma LDL kolesterol düzeylerini artırmaktadır. Canagliflozin 100-300 mg plasebo grubuyla karşılaştırıldığı dört çalışmada ortalama olarak kolesterol seviyesinde sırasıyla % 4.5 and % 8 oranında

artmıştır<sup>57</sup>. Canagliflozin dahil edildiği çalışmada doza bağlı olarak apolipoprotein B düzeylerinde sırasıyla %1.2, %3.5 oranında artış olmuştur<sup>85</sup>. Plazma LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeylerinde artış kardiyovasküler olaylar açısından incelenmesini gerektirir. Canagliflozin kullananlar tedavi süresince LDL kolesterol değerleri takip edilmelidir. LDL değerlerinde artış olursa standart tedavi yaklaşımı yapılır. Canagliflozin aynı zamanda HDL kolesterol düzeyinde plasebo ve glimepride göre artış sağlamıştır<sup>43</sup>. Canagliflozin içeren sekiz çalışmanın dördünde HDL kolesterol değerlerinde anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür. Trigliserid değerlerinde ise anlamlı olmayan hafif azalma bildirilmiştir<sup>96</sup>. Dapagliflozinin LDL kolesterole etkisinde çelişkili sonuçlar vardır<sup>102</sup>. HDL ve trigliserid değerlerinde küçük değişiklikler görülmektedir<sup>46</sup>. Empagliflozin HDL ve LDL kolesterol değerlerinde hafif artış ile trigliserid değerinde hafif azalma bildirilmiştir<sup>103</sup>.

### **Kardiyovasküler hastalık**

Kalp yetmezliğini de içeren kardiyovasküler hastalıklarda SGLT2 inhibitörlerin kullanımının faydalı ve güvenli olduğu gösterilmiştir<sup>104,105</sup>. Kullanımdaki oral antidiyabetiklerin hem etkinlerinin düşük olması hem de kalp yetmezliği olan T2DM'li hastalarda zararlı olmaları SGLT2 inhibitörlerin daha fazla önem kazanmasına neden olmuştur<sup>105</sup>. SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen yeni tanı T2DM'li hastalarda, atrial natriüretik düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir<sup>106</sup>. Ozmotik diürez ve natriürez etkileriyle, kalbin ön ve arka yükünü azaltarak, volüm kontraksiyonuna ve kan basıncında(1-2 mmHg) azalmaya neden olurlar<sup>105,107</sup>. Natriüretik etkileri kardiyovasküler hastalığı olanlarda, özellikle de kalp

yetmezliğinde, potansiyel faydaları SGLT2 inhibitörlerini diğer oral antidiyabetik ilaçlardan ayırmaktadır<sup>105,107</sup>. Kan glukozu, kilo ve kan basıncında azalma sağlaması kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etki yapmaktadır<sup>108</sup>.

EMPA-REG OUTCOME ve Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) çalışmaları diyabet hastalarında kardiyovasküler olayları incelemek amacıyla planlanmıştır<sup>109,110</sup>. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, T2DM'li kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli, empagliflozin tedavisiyle herhangi bir nedene bağlı ölümlerde önemli oranda azalma bildirilmiştir<sup>109,111,112</sup>. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozin T2DM'li ve kalp hastalığı olanlarda, kardiyovasküler mortaliteyi %38, kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışını %35 azaltmaktadır<sup>109</sup>. Kardiyovasküler etkilerin, SGLT2 inhibitörlerin grup etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>112</sup>. Empagliflozin kilo kaybı (yaklaşık 2kg) ve bel çevresinde (yaklaşık 2 cm) azalmaya neden olmaktadır<sup>113</sup>. EMPA-REG OUTCOME çalışması sonrasında, bazı diyabet tedavi rehberlerinde<sup>114</sup>, kardiyovasküler faydasından dolayı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olup hedef glukoz değerlerine ulaşamayanlarda SGLT2 inhibitörlerin kullanımını önermektedirler<sup>107</sup>.

CANVAS çalışmasında, canagliflozin (100 veya 300 mg/gün), önemli kardiyovasküler olay sayısının artmadığı aksine kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokardial enfarktüs ve ölümcül olmayan inme oranlarını %14 azaltmıştır. Bu durum EMPA-REG çalışmasında da, empagliflozin, benzer oranlardadır<sup>109,110</sup>.

Dapagliflozinin dahil edildiği çok sayıdaki çalışmada kardiyovasküler güvenliği ve faydası gösterilmiştir<sup>115</sup>. T2DM'li hastaların tedavisine dapagliflozin eklenmesi diyabetle ilişkili kardiyovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları azaltabilir<sup>116</sup>) DECLARE-TIME58 (2019 yılında tamamlanacak); T2DM'li hastalarda dapagliflozinin kardiyovasküler sonuçlarını (kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm, myokard enfarktüsü veya iskemik inme) araştırmak üzere planlanmış çalışmadır<sup>115,117,118</sup>. DEFENCE çalışmasında; kötü kontrollü T2DM'li hastalarda dapagliflozinin vasküler endotelial fonksiyonları incelenmiş ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir<sup>118,119,120</sup>. Dapagliflozin oksidatif stresi gösteren plazma prostoglandin F2 alfa düzeylerinde önemli oranda azalma yaptığı gösterilmiştir<sup>120</sup>.

#### **Alt ekstremitte amputasyon**

SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edilenlerde kardiyovasküler olaylarda önemli oranlarda azalma sağlamasına karşın beklenmedik şekilde amputasyon oranlarının arttığı gözlemlenmiştir. CANVAS çalışmasında, canagliflozin tedavi grubunda alt ekstremitte amputasyon riskinin yaklaşık iki kat arttığı bildirilmiştir<sup>109</sup>. Bu çalışmada amputasyonun; daha önce amputasyon öyküsü olanlar, nöropati ve periferik vasküler hastalığı olanlar ve erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiştir<sup>110</sup>. Canagliflozinin 100 mg ile 300 mg dozları arasında amputasyon oranları açısından fark bildirilmemiştir. Fandini ve arkadaşları yaptıkları analizlerde canagliflozinin, dapagliflozin ve empagliflozine göre amputasyon riskinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir<sup>121</sup>. Canagliflozin kullanımı sırasında alt ekstremitte cilt yüzeyinde ülser, enfeksiyon, osteomyelit veya gangren gelişiminden şüphelenildiğinde tedavi

sonlandırılmalıdır<sup>122</sup>. Amputasyon riskinin artma nedeni tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel mekanizmanın, ozmotik diürece bağlı hemokonsantrasyon ve aşırı volüm kaybı gibi nedenler olduğu düşünülmektedir<sup>109,110</sup>.

### Kanser

Faz IIb/III çalışmalarının toplandığı 19 çalışmada kanser insidansı dapagliflozin ve plasebo grubunda sırasıyla %1.4 ve %1.3 oranlarında çıkmıştır<sup>123</sup>. Hayvan çalışmalarında herhangi bir karsinogenetik veya mutajenik bulgu görülmemiştir<sup>124</sup>. Bununla birlikte plasebo grubuna karşın dapagliflozin grubunda meme ve mesane kanser vaka sayıları fazladır<sup>71,102,123,125</sup>. Amerika'da dapagliflozin ilaç bilgisinde mesane kanseri öyküsü veya aktif hastalığı olanlarda önerilmemektedir<sup>102</sup>. Yine dapagliflozin üretim bilgileri özetinde pioglitazon ile beraber kullanımı önerilmemektedir<sup>124</sup>. Canagliflozin uygulandığı klinik çalışmalarda mesane, meme ve böbrek kanseri açısından diğer gruplarla bir fark bulunmamıştır<sup>96</sup>. Empagliflozin kullanımına bağlı kanser oranı hakkında henüz bilgi yoktur. SGLT2 inhibitörlerin uzun dönemde güvenilirlikleri için takip edilmeleri gereklidir.

### Yaşlılarda SGLT2 inhibitörlerin kullanımı

Yaşlılarda hem etkisinin azalması hem de yan etki oranının artması nedeniyle kullanımı çok istenen ilaçlardan değildir. Canagliflozin 300 mg plasebo ile karşılaştırıldığı (65 yaş üzeri ve daha genç olanlar) çalışmada HbA1c düzeylerinde azalma sırasıyla %0.5 ile %0.8'dir<sup>99</sup>. Bu orana benzer azalma başka çalışmalarda da gösterilmiştir<sup>126</sup>. Benzer şekilde dapagliflozin kullanan 65 yaş üzeri (ortalama 70 yaş) ve daha genç olanlarda (ortalama 58 yaş) HbA1c düzeylerinde azalma sırasıyla %0.3 ile %0.4'dir<sup>127</sup>. SGLT2 inhibitörlerin kullanımı

sırasında böbrek fonksiyonların bozulma oranı gençlere göre daha fazladır. Dapagliflozin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada 65 yaş üzeri böbrek bozukluğu görülme oranı sırasıyla %14.8 ile %8 iken 65 yaş altı olanlarda ise sırasıyla %4.7 ile %0.4'dir<sup>127</sup>. Yaşlılarda canagliflozin ve dapagliflozin kullananlarda volüm kaybına bağlı olarak hipotansiyon, baş dönmesi ve senkop daha sık görülmektedir<sup>57,102,126</sup>. Aynı zamanda yaşlılar SGLT2 inhibitörü kullanımı sırasında hipolisemiye daha eğilimlidirler<sup>99</sup>.

### SGLT2 inhibitörleri ve tip 1 diabetes mellitus(T1DM)

Dapagliflozin<sup>128</sup> ve empagliflozin<sup>129</sup> dahil edildiği pilot çalışmalarda T1DM hastaların insülin tedavisine ek olarak verilmesinin klinik olarak faydası olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, glisemide düzelmeye günlük insülin ihtiyacında azalma ve kilo kaybı sağladığı görülmüştür. Buna rağmen yine de T1DM tedavisine eklenmesi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. SGLT2 inhibitörlerinin T1DM'de kullanım endikasyonu yoktur.

### SGLT2 inhibitörleri ve diyabetik ketoasidoz

SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı sırasında öglisemik diyabetik ketoasidoz (DKA) ve ketozis görülebilir. SGLT2 inhibitörler ile ilişkili, yedisi T1DM'li ikisi T2DM olan dokuz vakada, toplam 13 DKA ve ketozis olayı raporlanmıştır<sup>130</sup>. SGLT2 inhibitörler ile tedavi edilirken bulantı, kusma, halsizlik gibi belirtiler olduğunda serum ve/veya idrarda keton bakılmalıdır. T1DM'de rutin kullanım endikasyonu yoktur. Eğer kullanımı düşünülürse çok sıkı takip yapılmalıdır.

**SONUÇ**

SLT2 inhibitörlerin kendilerine has etki mekanizmaları ve kontrolsüz T2DM hastalarda gösterilmiş faydası nedeniyle tedavi şemasında önemli bir seçenek olmuştur. Özellikle, diğer oral antidiyabetik ilaçlardan farklı olarak, çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda faydalı ve güvenli olduklarının gösterilmesi diyabet tedavisinde çok önemli bir aşama olmuştur. Amerikan Klinik Endokrin Birliği SGLT2 inhibitörlerini metformin kullanımının kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda önermektedir<sup>131</sup>.

SGLT2 inhibitörleri lipid düzeylerinde artış ile genital ve üriner enfeksiyon gibi istenmeyen etkilerine rağmen HbA1c, açlık ve postprandial plazma glukoz düzeylerinde azalma ve kardiyovasküler hastalıklarda fayda sağlamaktadırlar (Tablo 5)<sup>132</sup>.

**Kaynaklar**

1. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy for 2013 for the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pr.* 2014 ;103(2):176–85.
2. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Diabet Med.* 1998;15(4):297–303.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;12;(24):2545–59.
4. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58:773–95.
5. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27:136–42.
6. Pfister M, Whaley JM, Zhang L, List JF. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(4):621–5.
7. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(4):650–7.
8. Stumvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, Welle S, Gutierrez O, Gerich J. Uptake and release of glucose by the human kidney. Postabsorptive rates and responses to epinephrine. *J Clin Invest* 1995;96:2528–33.
9. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2:345–50.
10. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care.* 2001;24:382–91.
11. Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Insulin regulation of renal glucose metabolism in humans. *Am J Physiol.* 1999;276:78–84.
12. Meyer C, Dostou J, Nadkarni V, et al. Effects of physiological hyperinsulinemia on systemic, renal, and hepatic substrate metabolism. *Am J Physiol.* 1998;275:915–21.
13. Meyer C, Stumvoll M, Welle S, Woerke HJ, Hoymond M, Gerich J. Relative importance of liver, kidney, and substrates in epinephrine-induced increased gluconeogenesis in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:819–26.
14. Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:419–27.
15. Wilding JP, Norwood P, T'Joel C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. 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(9):1656–62.
16. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int.* 2009;75:1272–7.
17. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91:733–94.
18. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:63–71.
19. Bailey CJ, Iqbal N, T'Joel C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naive patients with diabetes: a

- randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(10):951–9.
20. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9733):2223–33.
  21. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91:733–94.
  22. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298:141–5.
  23. Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, Aparecida Dos Santos R, Nunes MT, Morimatsu M. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *J Membr Biol.* 2001;182:105–12.
  24. Freitas HS, Anhe GF, Melo KF, Okamoto MM, Oliveira-Souza M, Bordin S, et al. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology.* 2008;149:717–24.
  25. Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:27–30.
  26. Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:34–42.
  27. Guyton A, Hall J. *Textbook of Medical Physiology.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006.
  28. Rave K, Nosek L, Posner J, Heise T, Roggen K, van Hoogdalem EJ. Renal glucose excretion as a function of blood glucose concentration in subjects with type 2 diabetes—results of a hyperglycaemic glucose clamp study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2166–71.
  29. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1998;102(3):619–24.
  30. Meyer C, Woerle HJ, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Abnormal renal, hepatic, and muscle glucose metabolism following glucose ingestion in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(6):1049–56.
  31. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2011;32(4):515–31.
  32. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with – SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54(12):3427–34.
  33. Ehrenkranz J, Lewis N, Ronald KC, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21:31–8.
  34. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther.* 2014;5(2):355-66.
  35. Empagliflozin. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). U.S. National Institutes of Health. Retrieved May 8, 2014.
  36. Nagata T, Fukazawa M, Honda K, Yata T, Kawai M, Yamane M, et al. Selective SGLT2 inhibition by tofogliflozin reduces renal glucose reabsorption under hyperglycemic but not under hypo- or euglycemic conditions in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304:414–23.
  37. Ohtake Y, Sato T, Kobayashi T, Nishimoto M, Taka N, Takano K, et al. Discovery of tofogliflozin, a novel C-arylglucoside with an O-spiroketal ring system, as a highly selective sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem.* 2012;55:7828–40.
  38. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;11(8):1335-80.
  39. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):83–90.
  40. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, Ciaraldi TP, Ghosh A, Vaccaro N, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2154–61.
  41. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(5):513–9.
  42. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose



- tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):1020–31.
43. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;382(9896):941–50.
  44. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *Diabetes Care.* 2011;34(6):1424–30.
  45. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):853–62.
  46. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, Parikh S, List J. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med.* 2013;125(3):181–9.
  47. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Heise T, Broedl UC, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499–508.
  48. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest.* 2014;124:509–14.
  49. Forxiga, summary of product characteristics. Available at:<http://www.forxiga.eu/sites/default/files/Forxiga%20Summary%20of%20Product%20CharacteristicsSmPC.pdf>. Last accessed September 23, 2014.
  50. Farxiga® (dapagliflozin). Full Prescribing Information, Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca, Princeton, NJ, and Wilmington, DE, USA, 2014.
  51. Mudaliar S, Henry R, Boden G, Smith S, Chalaman Laris AG, Duchesne D, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16:137–44.
  52. Obermeier M, Yao M, Khanna A, Zhum M, Li W, Kamoroski B, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(3):405–14.
  53. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, Pfister M, Reeb SB, Aubry AF, et al. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(8):770–3.
  54. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, Zhang W, Pfister M, Griffen SC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):47–54.
  55. Kasichayanula S, Chang M, Liu X, Shyu WC, Griffen SC, Lacreata FP, et al. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. *Adv Ther.* 2012;29(2):163–77.
  56. Dapagliflozin prescribing information, AstraZeneca Pharmaceuticals. 2014.
  57. Invokana® (canagliflozin). Full Prescribing Information, Janssen Pharmaceuticals, Titusville, NJ, 2013.
  58. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007;261(1):32–43.
  59. Devineni D, Curtin CR, Polidori D, Gutierrez MJ, Murphy J, Rusch S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(6):601–10.
  60. Kasichayanula S, Liu X, LaCreta F, Griffen S, Boulton D. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:17–27.
  61. Neumiller JJ. Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context.* 2014;3:212262.
  62. Jardiance® (empagliflozin). Full Prescribing Information, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals and Eli Lilly and Company, Ingelheim, Germany, and Indianapolis, IN, USA, 2014.
  63. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(3):213–25.
  64. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Invest.* 2014;5:265–75.

65. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Moinoum M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262–74.
66. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2012;2(5):001007.
67. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord.* 2013;13(1):58.
68. Dominguez JH, Camp K, Maianu L, Garvey WT. Glucose transporters of rat proximal tubule: differential expression and subcellular distribution. *Am J Physiol.* 1992;262(5):807–12.
69. Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2873–82.
70. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159: 262-74.
71. European Medicines Agency [homepage on the Internet]. Forxiga (Dapagliflozin). EMA Assessment Report. Procedure no. EMEA/H/C/002322;2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf). Accessed September 17, 2013.
72. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35:1364-79.
73. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36:3396-404.
74. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:467-77.
75. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, 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 noninferiority trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2015–22.
76. European Medicines Agency [homepage on the Internet]. Canagliflozin. EMA Assessment Report. Procedure no. EMEA/H/C/002649/0000;2013. Erişim: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Public\\_assessment\\_report/human/002649/WC500156457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf). Accessed December 3, 2013.
77. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia.* 2013;56(12):2582–92.
78. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2508–15.
79. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):208–19.
80. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T. Empagliflozin as add-on to metformin for 24 weeks improves glycemic control in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes.* 2013; 62(Suppl 1):Abstract 1092-P.
81. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4015–21.
82. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3396–404.

83. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):147–58.
84. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. 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(10):2217–24.
85. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):372–82.
86. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35:1232-38.
87. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S. 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.
88. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, 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 Feb;16(2):159-69.
89. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(12):1267–82.
90. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8:262-75.
91. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012; 66:446-56.
92. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, 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 noninferiority trial. *Diabetes Care.* 2011; 34:2015-22.
93. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care.* 2013;36:2508-15.
94. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and *Candida* colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28:1173-8.
95. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1109-19.
96. US Food and Drug Administration [homepage on the Internet]. FDA Briefing Document. NDA 204042. Invokana (Canagliflozin) tablets; 2013. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteeMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.pdf>. Accessed March 31, 2014.
97. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85:962-71.
98. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K 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.
99. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract.* 2013;41:72-84.
100. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:463-73.
101. Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, Yao M, Pfister M, LaCreta FP, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and

- pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76:432-44.
102. Farxiga (Dapagliflozin). Prescribing information. Bristol-Myers Squibb Company. Princeton, NJ, USA, 2014.
103. Hach T, Gerich J, Salsali A. Empagliflozin improves glycemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes (T2DM): pooled data from four pivotal phase III trials *Diabetes*. 2013;62(Suppl 1):Abstract 69-LB.
104. Oral EA: Closing the knowledge gap on cardiovascular disease in type 2 diabetes: the EMPAREG OUTCOME trial and beyond. *Drugs Context*. 2016;5:212299.
105. Singh JS, Fathi A, Vickneson K, Mordi I, Mohan M, Housston JG, et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol*. 2016, 15:97.
106. Wang Y, Xu L, Yuan L, Li D, Zhang Y, Zheng R, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors suppress atrial natriuretic peptide secretion in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016, 33:1732–36.
107. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherrey DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. *Circulation*. 2016, 134:752–72.
108. Basile JN. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *J Diabetes Complications*. 2013;27:280–6.
109. 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.
110. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2017;377:644–57.
111. Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-analysis of effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2016;118:1774–80.
112. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E: Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2017;54:19–36.
113. Scherthaner G, Scheen A, Naderali E, Johansen OE, Mattheus M, Zinman B. Impact of changes in glucose-lowering therapy on analyses of glycemic control and weight in EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Care*. 2016;65:294–5.
114. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102.
115. Sanz-Serra P, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Chillaron JJ. Dapagliflozin: beyond glycemic control in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clínica E Investigación En Arteriosclerosis*. 2015;27:205–11.
116. Dziuba J, Alperin P, Racketta J, Iloeje U, Goswami D, Hardy E, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:628–35.
117. Liakos A, Karagiannis T, Bekiari E, Boura P, Tzapas A. Update on long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6:61–67.
118. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI58). (2017). Accessed: August 16, 2017; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.
119. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:84.
120. Li FF, Gao G, Li Q, Zhu HH, Su XF, Wu JD, et al. Influence of dapagliflozin on glycemic variations in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2016:5347262.
121. Fadini GP, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA adverse event reporting system. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:680–1.
122. Janssen-Cilag International NV. Invokana film-coated tablets: summary of product characteristics. 2016. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 18 May 2017.
123. Ptaszynska A, Johnsson KM, Apanovitch A-M, Sugg J, Parikh S, List J. Safety of dapagliflozin in clinical trials for T2DM. *Diabetes*. 2012;61(Suppl 1):Abstract 1011-P.
124. Young AA, Liu Y, McNulty D. Synergistic glucose-lowering effects of SGLT1- and ASBT-inhibitor

- combinations in ZDF rats. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl 1):S399. Abstract 994.
125. US Food and Drug Administration [homepage on the Internet]. FDA Briefing Document. NDA 202293. Dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg 2011. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm262994.pdf>. Accessed March 31, 2014.
126. Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14: 37.
127. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:1252-62.
128. Henry RR, Rosenstock J, Chalamandaris A-G. Exploring the potential of dapagliflozin in type 1 diabetes: phase 2a pilot study [abstract]. *Diabetes*. 2013;62:20.
129. Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1480–3.
130. 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;38:1687-93.
131. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement – executive summary. *Endocr Pract*. 2013;19:536–57.
132. Vivian EM. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents. *Drugs Context*. 2014;19:212264.