

El riñón en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 (DM2)

Rol de los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de la diabetes mellitus

Miguel Pinto Valdivia¹

Metabolismo renal de la glucosa

Clásicamente, el riñón ha sido considerado un órgano encargado de la eliminación de desechos y regulador del balance de agua y electrolitos⁽¹⁾; sin embargo, en años recientes se ha reconocido su rol fundamental en la homeostasis de la glucosa; especialmente, a través del conocimiento del sistema de co-transportadores sodio-glucosa (SGLT)⁽²⁾.

En estado de ayuno, el riñón es responsable de hasta el 20% de la producción de glucosa a través de la gluconeogénesis⁽³⁾ y de la filtración y reabsorción de la glucosa en el túbulo contorneado proximal⁽⁴⁾. Además, el riñón juega un rol importante en la degradación y eliminación de la insulina circulante a través de su filtración glomerular y subsecuente reabsorción tubular y también mediante su difusión a través de los capilares peritubulares, donde facilita la absorción de glucosa, fosfatos y sodio. Posteriormente, la insulina filtrada es degradada en oligopéptidos que son reabsorbidos por difusión simple⁽⁵⁾.

El riñón de una persona normal filtra ~180 g de glucosa por día⁽¹⁾. Bajo circunstancias normales, se reabsorbe casi la totalidad, encontrándose en la orina excretada menos del 1% de la glucosa filtrada⁽⁶⁾. La reabsorción tubular de la glucosa es un proceso de múltiples etapas, que involucra varios mecanismos de transporte⁽²⁾. La capacidad máxima de transporte de glucosa renal (Tm) del túbulo contorneado proximal es de 375 mg/min^(4,5), la reabsorción se produce en los segmentos S1 y S3; principalmente, a través del sistema de co-transporte sodio-glucosa (SGLT)^(1-4,6).

El sistema SGLT incluye a una amplia gama de receptores de membrana, encargados del transporte de glucosa, aminoácidos, vitaminas, iones y osmolitos a través de la membrana en borde en cepillo de las células tubulares; así como, de las células epiteliales del intestino⁽⁷⁾.

En el segmento S1 del túbulo contorneado proximal, el SGLT2 tiene poca afinidad, pero gran capacidad para reabsorber glucosa; es allí donde se absorbe el 80-90% de la glucosa filtrada⁽⁴⁾; mientras que, en el segmento S3, el SGLT1 tiene alta afinidad, pero poca capacidad y es responsable de absorber el 10-20% restante de la glucosa^(6,7). El SGLT1 está localizado mayormente en el tracto gastrointestinal, donde es el principal responsable de la absorción de glucosa^(8,9) (Figura 1).

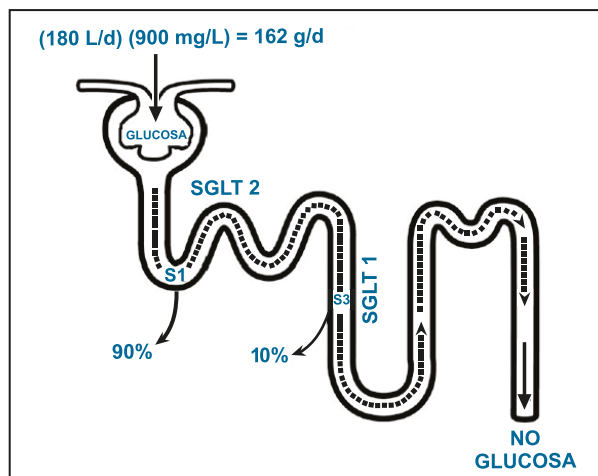


Figura 1. Metabolismo renal de la glucosa (adaptado de la referencia 6).

En sujetos normales, la tasa de filtración de glucosa no supera el valor de 375 mg/min; y casi toda la glucosa filtrada es reabsorbida⁽⁶⁾; sin embargo, en sujetos diabéticos mal controlados, el límite de la carga de glucosa filtrada es superado con facilidad. Al superarse la Tm, se produce glucosuria y pérdida de agua⁽⁷⁾. La concentración plasmática de glucosa, a la cual se supera la Tm normal es ~180 mg/dl (umbral)⁽⁴⁾. Cuando el umbral plasmático es excedido, se produce un incremento lineal en la excreción renal de glucosa (Figura 2)^(6,7).

Florizina y sus derivados

En 1835, bioquímicos franceses descubrieron la florizina, un compuesto derivado de la corteza del árbol del manzano; que inicialmente, se pensó sería útil para el tratamiento de la fiebre, malaria o infecciones⁽¹⁰⁾. Posteriormente, se descubrió que grandes cantidades de florizina podían producir glucosuria⁽⁷⁾; y en modelos caninos, la administración crónica de florizina podía producir glucosuria, poliuria y pérdida de peso^(6,7).

En los años 70, se descubrió que la florizina era un inhibidor selectivo del sistema de co-transportadores sodio-glucosa (SGLT) localizado en el borde en cepillo de la célula del túbulo contorneado proximal (Figura 3)⁽⁷⁾. Posteriormente, estudios en ratas diabéticas pancreatectomizadas demostraron

¹Médico Endocrinólogo. Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Past Presidente Asociación de Diabetes del Perú (ADIPER).

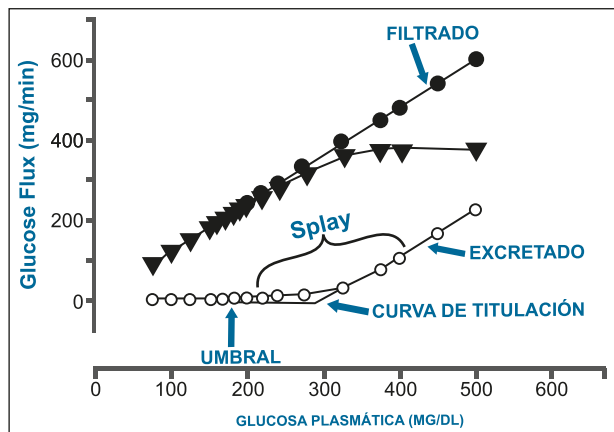


Figura 2. Reabsorción y excreción de la glucosa por el riñón (adaptado de la referencia 6).

que la florizina inducía glucosuria, normalizaba los valores de glucosa en ayunas y glucosa postprandial y disminuía la resistencia a la insulina⁽⁶⁾; adicionalmente, la administración de florizina estaba asociada con reversión de los defectos en la secreción de insulina⁽¹¹⁾. Sin embargo, la florizina no fue utilizada para el tratamiento de la diabetes en humanos, debido a su pobre absorción intestinal y a que inhibía tanto al SGLT1 (en el tracto gastrointestinal) y al SGLT2⁽⁷⁻⁹⁾.

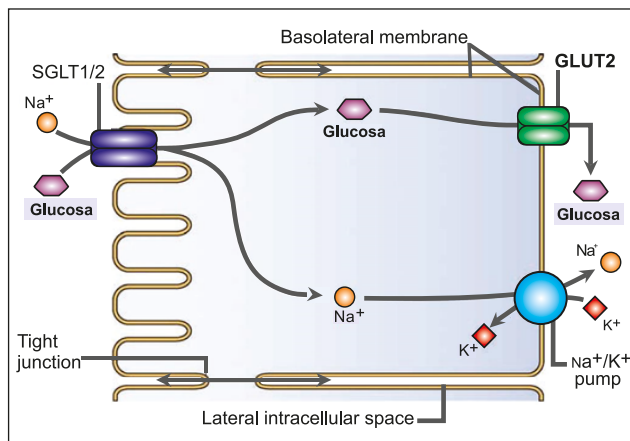


Figura 3. Mecanismos de reabsorción de la glucosa en el túbulo contorneado proximal (adaptado de la referencia 7).

Glucosuria renal familiar

La glucosuria renal familiar es una condición fisiopatológica rara y benigna, que se caracteriza por la excreción anormal de glucosa en la orina, con niveles normales de glucosa en sangre y sin producirse hipoglicemia⁽¹²⁾; además, en esta condición no se evidencian signos de otra disfunción tubular renal⁽⁶⁾. Estos individuos son asintomáticos, no presentan hipoglicemia y no tienen daño renal por la glucosuria persistente⁽¹³⁾. Se produce por una mutación genética en el gen SCLA52, encargado de la codificación del SGLT2^(12,13).

De esta manera, el descubrimiento del sistema SGLT; especialmente, el SGLT2 y la comprobación de que la glucosuria persistente no estaba asociada a daño renal, inició la búsqueda de moléculas que inhibieran el SGLT2 y sirvieran para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2).

Metabolismo renal de la glucosa en el paciente con DM2

En años recientes, se ha descubierto el rol del riñón en la fisiopatología de la DM2. En el paciente diabético, la capacidad renal de reabsorber glucosa está incrementada^(14,15) y se ha demostrado una expresión exagerada del gen del SGLT2⁽⁶⁾; por otro lado, en modelos animales también se ha reportado una sobreexpresión del gen del GLUT2 en los túbulos renales⁽¹⁵⁾. Al parecer, la hiperglicemia crónica provoca un aumento en la expresión tubular renal del SGLT2⁽⁶⁾. De esta manera, una respuesta adaptativa para conservar glucosa y energía se pervierte en el paciente diabético, quien reabsorbe mayores cantidades de glucosa y de manera más eficaz⁽¹⁴⁾. Por otro lado, también se ha demostrado que el riñón del paciente diabético (tipo 1 y 2) tiene incrementada su actividad gluconeogénica (mayor actividad de la enzima glucosa-6-fosfato, mayor captación de precursores de glucosa) y que el riñón es capaz de agravar la hiperglicemia a través de una mayor producción de glucosa endógena; inclusive a tasas de producción similares a las del hígado⁽¹⁶⁾.

Inhibidores de SGLT2 y diabetes tipo 2

Canagliflozina

Canagliflozina fue el primer inhibidor de SGLT2 aprobado por la FDA para su comercialización en pacientes con DM2⁽¹⁷⁾. Tiene una vida media de 16 horas, lo que hace posible su administración una vez por día⁽¹⁸⁾. La dosis usual de administración es de 100 mg/día, pero se puede incrementar a 300 mg/día⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Canagliflozina se absorbe rápidamente después de su administración oral, se une a proteínas plasmáticas (99%) y menos del 1% se excreta a través del riñón⁽¹⁸⁾, no se debe usar en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 45 ml/min, en esta condición pierde su eficacia⁽¹⁹⁾. Canagliflozina está aprobada para ser utilizada en monoterapia, en combinación con otros hipoglicemiantes orales y en combinación con insulina o análogos de GLP-1⁽¹⁸⁾.

En el programa de desarrollo clínico de Canagliflozina participaron 10,285 pacientes con DM2⁽¹⁹⁾, se incluyeron a pacientes ancianos, con insuficiencia renal moderada, con factores de riesgo cardiovascular y con enfermedad cardiovascular establecida. La investigación incluyó el estudio de la eficacia y seguridad de Canagliflozina como monoterapia (como terapia adyuvante a la dieta y el ejercicio), terapia dual, terapia triple y asociada a insulina. Asimismo, se iniciaron estudios a largo plazo de seguridad cardiovascular (CANVAS), renal (CANVAS-R) y de nefroprotección (CREDENCE)⁽¹⁹⁾.

Los estudios de fase III demostraron la eficacia y seguridad de Canagliflozina; tanto en monoterapia, como en terapia combinada con otros hipoglicemiantes orales. Es así que Canagliflozina versus placebo disminuyó la HbA1c en -0.77% y -1.04% (con dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente)⁽²⁰⁾. En combinación con metformina, Canagliflozina redujo el valor de HbA1c en -0.73% a -0.93%^(21,22) y en combinación con insulina, la HbA1c disminuyó en -0.58% a -0.68%⁽¹⁹⁾.

Basados en su mecanismo de acción, la magnitud del efecto depende de la tasa de filtración glomerular; a menor tasa de filtración, menor efecto en la reducción de la HbA1c^(17,18). En pacientes con TFG mayores a 45 ml/min y menores a 60 ml/min, la dosis diaria de Canagliflozina no debe exceder de 100 mg⁽²⁴⁾.

El mecanismo de acción de la Canagliflozina induce la pérdida glucosa en la orina (77 g - 109 g por día), lo que representa una pérdida de 308-476 kcal por día^(19,23); consistentemente, el uso de Canagliflozina está asociado a una pérdida significativa de peso⁽²⁵⁾. La pérdida promedio de peso es de -2.3 kg a -3.6 kg en los estudios de 52 semanas de duración; y es mayor, con la dosis de 300 mg por día⁽²⁰⁾.

Por otro lado, debido a la diuresis osmótica asociada con el uso de Canagliflozina, se produce una reducción significativa de la presión arterial⁽²⁶⁾; de esta manera, la presión arterial sistólica disminuye en promedio 4-5 mmHg. La frecuencia cardíaca no mostró cambios⁽¹⁹⁾.

Con respecto a la seguridad y tolerabilidad, Canagliflozina fue bien tolerada⁽²⁴⁻²⁶⁾. Eventos adversos específicos encontrados fueron: infecciones genitales micóticas (la mayoría leves; 4%-6% en pacientes que recibieron Canagliflozina versus 0.6% en pacientes que recibieron placebo), infecciones urinarias y poliuria-polidipsia (por diuresis osmótica)⁽¹⁹⁾. Canagliflozina no aumenta el riesgo de hipoglicemia^(18,23,24) y la frecuencia de hipoglicemia severa es menor 0.6%⁽¹⁹⁾. Se ha reportado que Canagliflozina produce durante los primeros 30 días de tratamiento, una reducción de 4-5 ml/min en la TFG disminución que sería transitoria y secundaria a la depleción moderada del volumen intravascular por la diuresis osmótica inducida⁽²³⁾.

También se ha observado una elevación leve del colesterol LDL (4.4-8.8 mg/dl), disminución de los triglicéridos (7%-10%) y elevación del colesterol HDL (5%-6%). Se consideran estos cambios secundarios a la hemoconcentración⁽²¹⁾.

En el estudio CANVAS se ha descrito una mayor frecuencia de fracturas (4% vs. 2.6%) y en un análisis que incluyó a todos los pacientes del estudio CANVAS (4,327 pacientes) y de ocho estudios diferentes al CANVAS (no-CANVAS, 5,867 pacientes) se halló una mayor frecuencia de fracturas (2.7% vs. 1.9%); probablemente, relacionado a una mayor frecuencia de caídas en pacientes adultos mayores⁽²⁷⁾.

Dapagliflozina

Dapagliflozina fue aprobada para su uso en DM2 en 2013 en Europa y 2014 en Estados Unidos⁽⁶⁾, tiene una vida media de 17-18 horas y también está indicada para administrarse una vez al día⁽²⁸⁾; se une extensamente a las proteínas circulantes (98%) y su excreción renal es baja (2%-4%)⁽²⁹⁾. Dapagliflozina es administrada en dosis de 5 y 10 mg por día⁽⁶⁾ y de manera similar al resto de inhibidores de SGLT2, no es efectiva en pacientes con TFG menores a 45 ml/min⁽²⁹⁾. En cinco ensayos clínicos de fase III (6,798 pacientes), Dapagliflozina redujo de manera consistente la HbA1c en 0.6%-0.7%^(26,27); y en general, produjo tanto una reducción de la glicemia en ayunas (-25 mg/dl), como de la glicemia postprandial (-55 mg/dl)⁽²⁸⁾.

En un meta-análisis reciente⁽³⁰⁾, Dapagliflozina demostró que disminuye HbA1c (-0.53%), glucosa en ayunas (-19 mg/dl), peso corporal (-1.63 kg), no incrementa el riesgo de hipoglicemia y aumenta el riesgo de infecciones urinarias (RR=1.33) e infecciones genitales micóticas (RR=3.23). De manera similar al resto de hipoglicemiantes orales, Dapagliflozina reduce de manera más eficiente la HbA1c en pacientes con valores basales más elevados; de esta manera, Dapagliflozina redujo en 2.66%-2.88% la HbA1c en pacientes con DM2 que tenían valores basales de HbA1c de 10%-12%⁽³¹⁾.

De manera similar a Canagliflozina, Dapagliflozina está indicada como monoterapia (asociada a dieta y ejercicio), en combinación doble o triple y en combinación con insulina⁽²⁸⁾. Cuando se agregó Dapagliflozina a insulina (con o sin metformina), la dosis diaria de insulina se redujo en 50% y la HbA1c se redujo en -0.78%⁽³²⁾.

Por otro lado, Dapagliflozina también induce una pérdida significativa de peso (2.2 kg-3.1 kg) y una reducción modesta de la presión arterial sistólica y diastólica⁽²⁹⁾. En general, con Dapagliflozina se pierden 50-60 g de glucosa por día (equivalente a 200-240 kcal por día)⁽³²⁾. La pérdida de peso, también favorece a los pacientes que reciben insulina, en los cuales, la glucosuria y la menor cantidad de insulina produjeron una reducción de 2.4 kg a 2.6 kg⁽³³⁾.

Con respecto a la seguridad cardiovascular, se está llevando a cabo el estudio DECLARE-TIMI 58, para determinar si el uso de Dapagliflozina reduce el riesgo de eventos cardiovasculares serios en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo (17,150 pacientes)⁽³⁴⁾.

Los eventos adversos son similares al resto de inhibidores de SGLT2. Dapagliflozina incrementa el volumen diario de orina, la razón BUN/creatinina y el hematocrito debido a una reducción modesta del volumen intravascular; además, reduce el ácido úrico en 1% y no produce cambios significativos en sodio, calcio y fosfato⁽³⁵⁾. También son más frecuentes las infecciones genitales (12% versus 3%) e infecciones urinarias (11% versus 6%)⁽³⁶⁾; la hipoglicemia es rara en ausencia de tratamiento concomitante con sulfonilureas

o insulina e induce cambios leves en el perfil de lípidos (incrementa el colesterol HDL y reduce los triglicéridos)^(29,35,36).

En los estudios de fase III, se ha observado una mayor frecuencia de cáncer de vejiga y mama en los pacientes que recibieron Dapagliflozina; sin embargo, el número total de casos fue pequeño (10 casos por cada tipo de cáncer) y los estudios de carcinogénesis en animales no demostraron asociación alguna con cambios neoplásicos⁽³⁷⁾. En un análisis de más de 9,000 pacientes, se encontró una incidencia de cáncer de vejiga de 0.15% (grupo Dapagliflozina) versus 0.03% (grupo comparador). En general, los pacientes con cáncer de vejiga eran varones, mayores de 60 años, fumadores y todos tenían hematuria microscópica antes de ingresar al ensayo clínico⁽³⁸⁾. Una probable explicación a esta incidencia, es que la búsqueda activa de infección urinaria, con controles frecuentes del sedimento urinario, permitió una mayor frecuencia de diagnóstico temprano de cáncer de vejiga (sesgo de detección)^(37,38). En general, se necesitan más estudios para determinar está posible asociación.

Empagliflozina

Es un inhibidor altamente selectivo del SGLT2, que se absorbe rápidamente después de su administración oral, alcanzando su máxima concentración plasmática a los de 90 minutos⁽³⁹⁾, se une de manera importante a las proteínas del plasma (86.2%), tiene una vida media prolongada, lo que permite su administración una vez al día⁽⁴⁰⁾; por otro lado, hasta el 18% de la droga es excretada en la orina⁽³⁹⁾. De manera similar al resto inhibidores de SGLT2, Empagliflozina induce glucosuria de manera dosis-dependiente en pacientes con DM2^(39,40) y no es efectiva en pacientes con TFG menores a 30 ml/min⁽⁴¹⁾; está aprobada para ser utilizada como monoterapia, en combinación doble o triple o en combinación con insulina⁽⁴²⁾. En general, Empagliflozina (dosis de 10 mg y 25 mg), produce una reducción de la HbA1c de -0.66 % a -0.78% (como monoterapia); -0.70% a -0.77% (en terapia combinada con metformina) y -0.77% a -0.82% (en terapia triple asociada a metformina y sulfonilurea)⁽⁴³⁾.

Empagliflozina tiene otros efectos; tales como, la pérdida de peso, la disminución de la presión arterial y la disminución de los niveles de ácido úrico. La frecuencia de eventos adversos (infecciones genitales y urinarias) es similar al resto de inhibidores de SGLT2⁽³⁹⁻⁴³⁾.

En un estudio reciente de seguridad cardiovascular (EMPA-REG OUTCOME), Empagliflozina demostró disminuir el objetivo compuesto de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal e infarto cerebral no fatal⁽⁴⁴⁾. En este estudio, se asignaron de manera aleatoria a 7,020 pacientes diabéticos (con alto riesgo de eventos cardiovasculares) a adicionar a su terapia usual Empagliflozina (10 mg ó 25 mg) o placebo. Después de 2.6 años de seguimiento, Empagliflozina redujo de manera significativa el riesgo del objetivo compuesto cardiovascular (10.5 % versus 12.1%, HR: 0.86) (Figura 4). Empagliflozina redujo de manera significativa el riesgo de

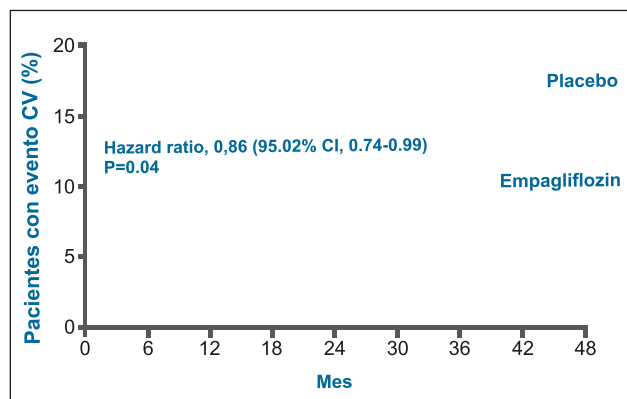


Figura 4. Empagliflozina y reducción de eventos cardiovasculares (adaptado de la referencia 44).

muerte cardiovascular (HR: 0.62, $p < 0.001$) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0.68, $p < 0.001$). El análisis de subgrupos mostró que no hubo diferencias en el beneficio de acuerdo a la edad, sexo, peso inicial o tipo de tratamiento. La frecuencia de infección urinaria fue mayor en los pacientes asignados a Empagliflozina (0.4% versus 0.1%).

Un reciente meta-análisis, que incluyó a 29,859 pacientes, comparó a tres inhibidores de SGLT2 (Canagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina) versus placebo y otros tratamientos antidiabéticos⁽⁴⁵⁾. Este estudio halló que Empagliflozina fue el único tratamiento asociado con una reducción en mortalidad por cualquier causa (OR: 0.67; IC95% 0.56-0.81) y en eventos adversos cardiovasculares mayores (OR: 0.81; IC95% 0.70-0.93); sin embargo, estos resultados fueron influenciados por los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME Trial.

Otro hallazgo importante del estudio EMPA-REG OUTCOME fue la reducción significativa de progresión de nefropatía diabética⁽⁴⁶⁾. En este sub-estudio, se comparó el efecto de Empagliflozina versus placebo sobre la incidencia o empeoramiento de insuficiencia renal por nefropatía diabética (progresión a macroalbuminuria, duplicación del valor de creatinina, necesidad de terapia de reemplazo renal, muerte por causa renal). De manera similar a los resultados de seguridad cardiovascular, Empagliflozina redujo el riesgo de eventos renales en comparación con placebo (12.7% versus 18.8%, HR: 0.61, $p < 0.001$).

Este efecto renoprotector estaría mediado por una menor absorción de sodio en el túbulo contorneado proximal (inhibición del SGLT2), mayor entrega de sodio no reabsorbido a la mácula densa, que produciría una vasoconstricción de la arteriola aferente, con disminución de la hiperfiltración glomerular, reduciendo la presión intraglomerular (Figura 5)^(41,46).

En conclusión, los inhibidores de SGLT2 han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento de la DM2. Su uso está asociado a pérdida de peso y disminución de la presión arterial.

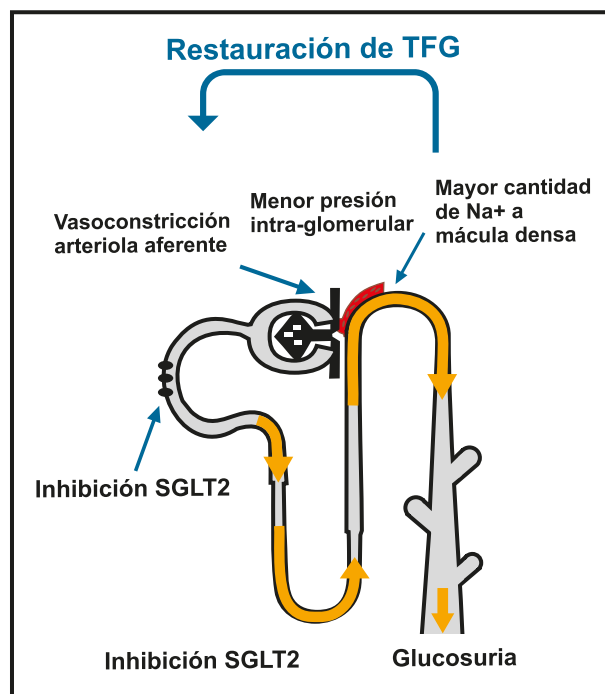


Figura 5. Efecto renal de los inhibidores de SGLT2 (adaptado de la referencia 41).

Los eventos adversos más frecuentes son infecciones genitales micóticas e infecciones urinarias. Hasta el momento, Empagliflozina es el único inhibidor de SGLT2 que ha demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y la

progresión del daño renal por diabetes. Se están llevando a cabo estudios de seguridad cardiovascular y renal con el resto de inhibidores de SGLT2, cuyos resultados estarán disponibles en los próximos años.

Referencias bibliográficas

1. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int Suppl.* 2011;120:S1-6.
2. Triplitt CL. Understanding the kidneys' role in blood glucose regulation. *Am J Manag Care.* 2012;18(1 Suppl):S11-6.
3. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27:136-142.
4. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:5-14.
5. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984;27:351-357.
6. 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;32:515-531.
7. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int.* 2009;75:1272-1277.
8. Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24:463-469.
9. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-Glucose cotransporter inhibitors: Effects on renal and intestinal glucose transport: From bench to bedside. *Diabetes Care.* 2015;38:2344-2353.
10. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:313-327.
11. Cai W, Jiang L, Xie Y, Liu Y, Liu W, Zhao G. Design of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: A History Driven by Biology to Chemistry *Med Chem.* 2015;11:317-328.
12. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:133-141.
13. Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:34-42.
14. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-795.
15. 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 non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 2005;54:3427-3434.
16. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care.* 2001;24:382-391.
17. Devineni D, Polidori D. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Drug Interaction Profile of

- Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:1027-1041.
18. **Deveneni D, Curtin CR, Polidori D, Gutiérrez MJ, Murphy J, Rusch S, Rothenberg PL.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol.* 2013;53:601-610.
 19. **Seufert J.** SGLT2 inhibitors - an insulin-independent therapeutic approach for treatment of type 2 diabetes: focus on canagliflozin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:543-554.
 20. **Stenlöv K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G.** Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:372-382.
 21. **Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G.** 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;382:941-950.
 22. **Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G.** Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia.* 2013;56:2582-2592.
 23. **Perkovic V, Jardine M, Vijapurkar U, Meininger G.** Renal effects of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:2219-2231.
 24. **Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL.** Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1149-1158.
 25. **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;27:280-286.
 26. **Cefalu WT, Stenlöv K, Leiter LA, Wilding JP, Blonde L, Polidori D, Xie J, Sullivan D, Usiskin K, Canovatchel W, Meininger G.** Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2015;58:1183-1187.
 27. **Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G.** Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):157-166.
 28. **Schwartz SS, Katz A.** Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor combination therapy to optimize glycemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes: focus on dapagliflozin-metformin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016;9:71-82.
 29. **Fioretto P, Giaccari A, Sesti G.** Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:142.
 30. **Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S.** Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:204-221.
 31. **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;33:2217-2224.
 32. **Wilding JP, Norwood P, T'joen 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;32:1656-1662.
 33. **Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW.** The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004619.
 34. **Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, Espadero RM, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE.** SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:90-100.
 35. **Hinnen D.** Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6:92-102.
 36. **Sposetti G, MacKinnon I, Barengo NC.** Dapagliflozin: drug profile and its role in individualized treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13:129-139.
 37. **Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA.** Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2012;12:230-238.
 38. **Ptaszynska A, Cohen SM, Messing EM, Reilly TP, Johnsson E, Johnsson K.** Assessing Bladder Cancer Risk in Type 2 Diabetes Clinical Trials: the Dapagliflozin Drug Development Program as a 'Case Study'. *Diabetes Ther.* 2015;6:357-375.
 39. **Dailey G.** Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An overview of safety and efficacy based on Phase 3 trials. *J Diabetes.* 2015;7:448-461.
 40. **Scott LJ.** Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014;74:1769-1784.
 41. **Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R.** SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 2:S165-71.
 42. **Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, Bekiari E, Tsapas A.** Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:984-993.
 43. **Neumiller JJ.** Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context.* 2014;3:212262.
 44. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators.** Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
 45. **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. pii: S0002-9149(16)31453-9.
 46. **Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators.** Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-334.