

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yeni Bir Alternatif: Sodyum-Glukoz Co-Transporter-2 İnhibitörleri

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

¹Cevdet Duran, ²Orkide Kutlu

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Dahiliye Kliniği, Konya

²Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Konya

Özet

Dünya üzerinde tip 2 diyabet sıklığı giderek artmaktadır. Hernekadar diyabetes mellitus tedavisi için günümüzde birçok tedavi seçeneği bulunsa da glisemik kontroldeki başarı oranları halen yetersizdir. Sodium Glucose Co-transporter (SGLT)2 inhibitörleri insülin etkisinden bağımsız etki gösteren yeni bir sınıf antihyperglisemik ajanlardır. SGLT2 inhibitörleri idrarla glukoz atılımını artırarak plazma glukoz düzeylerini düşürürler. Günümüzde değişik fazlarda klinik çalışmaları devam eden birçok molekül vardır. Mevcut çalışmalar bu grup ilaçların iyi tolere edildiğini, hipoglisemi yapmadan kilo kaybıyla beraber kan şekeri düzeylerini kontrol altına aldığını göstermiştir. Bu yazıda böbreğin glukoz hemostazındaki rolü ve renal glukoz absorpsiyonu SGLT2 inhibitörleri ile inhibisyonunun etkileri irdelendi.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, SGLT, SGLT2 inhibitörleri

Abstract

The prevalence of type 2 diabetes mellitus is increasing worldwide. Although there are a number of treatments currently available to treat diabetes mellitus, glycemic control rates remain poor. Sodium Glucose Co-transporter (SGLT) 2 inhibitors are a novel class antihyperglycemic agent that act independently of insulin actions. The SGLT2 inhibitors increase urinary glucose excretion and lower plasma glucose. There are a lot of SGLT inhibitor molecules in a different phases of clinical trials is currently available. Initial clinical trials showed that this class of agents are well tolerated and can effectively control blood sugar levels with reduced weight gain without hypoglycemia. This manuscript reviews the role of the kidney in glucose hemostasis and the effects of inhibition of renal glucose reabsorption by SGLT2 inhibitors.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, SGLT, SGLT2 inhibitors

GİRİŞ

Tip 2 Diyabetes mellitus (DM) tüm diyabetli hastaların %90-95'lik kısmını oluşturmaktadır olup, sıklığı giderek artmaktadır. Günümüzde yaklaşık 371-milyon insan DM ile yaşamaktadır (1). İleri yıllara yönelik projeksiyon çalışmalarında 2030 yılında dünya üzerinde 552 milyon diyabetli hasta olacağı tahmin edilmektedir (1). Tip 2 DM, başta karaciğer ve kas dokusu olmak üzere birçok dokuda insülin duyarlılığında ve/veya β -hücre fonksiyonlarında azalma, glukagon hipersekresyonu, adipozit disfonksiyonu, inkretin hormon eksikliği veya disfonksiyonu ile seyreden, kronik, kompleks ve ilerleyici metabolik bir hastalıktır (2-4). Günümüzde diyabet tedavisinde sulfonilüreler, glinidler, biguanidler, tiazolidinedionlar, α -glukozidaz inhibitörleri, GLP-1 analogları ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri gibi birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu ilaçlar başlıca; insülin salınımını artırarak, insülin direncini azaltarak, karaciğerden glukoz çıkışını ve barsaktan glukoz emilimini baskılayarak etki gösterirler (5). Günümüzde farklı etki mekanizmasına sahip birçok ilaç olmasına rağmen diyabetik hastaların ancak yarısı hedef glisemik değerlere ulaşabilmektedir (6). Bu başarısızlığın sebepleri arasında yaşam tarzı değişikliği ve uygulanan tedaviye uyumsuzluk olmakla beraber; diyabet süresi uzadıkça meydana gelen β -hücre fonksiyonlarında azalma ve buna bağlı olarak insülin salınımı/etkisi üzerinden etki gösteren ilaçların glisemik kontrol üzerindeki rolünün azalması önemlidir (7). İnsülin salınımı ve etkisinden bağımsız yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi tip 2 diyabet tedavisinde önem arz etmektedir ve bu konuda birçok yeni moleküller araştırılmakta ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu

Yazışma Adresi: Cevdet Duran, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği

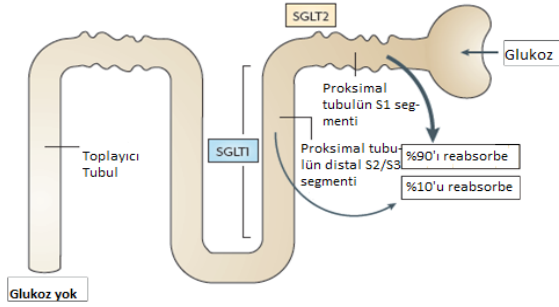
e-posta: drcdurand@gmail.com

Geliş Tarihi: 01.08.2013 Yayına Kabul Tarihi: 16.01.2014

derlemede böbreklerin glukoz hemostazındaki rolü ve insülin etkisinden bağımsız etki gösteren ve renal glukoz reabsorpsiyonunu inhibe ederek kan şekeri düzeylerinde düşüşle beraber kilo kaybı sağlayan yeni bir grup ilacın, SGLT2 inhibitörlerinin, tip 2 diyabet tedavisindeki yeri ve önemi literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

Böbreklerin Glukoz Hemostazındaki Yeri

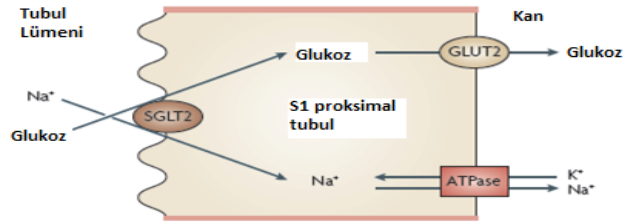
Milattan sonra 2 yy da yaşamış ünlü Yunan hekimi Aretaeus of Cappadocia diyabetin böbreklerde bozulmaya bağlı gelişen bir hastalık ve poliürinin de bunu dengelemek için gelişmiş kompensatuvar bir mekanizma olduğunu iddia etse de, böbreklerin glukoz hemostazındaki rolü ancak geçen yüzyıl anlaşılabilmiştir (8). Böbrekler glukoz hemostazında başlıca 2 şekilde rol alırlar: 1) Glukoneogenez 2) Glukozun glomerular filtrasyonu ve reabsorpsiyonu. Glukoneogenez için major 2 organ karaciğer ve böbreklerdir. Glukoneogenezde anahtar rol oynayan birçok enzimin böbreklerde proksimal tubüllerde var olduğu hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (9,10). Normal sağlıklı bireylerde gecelik açlık sonrası glukoz üretiminin %50-60'ı glukoneogenez ile sağlanır (11). Böbrekler- yeterince glikojen deposu olmadığı için- postabsorbtif, yani açlık durumunda, değişik substratları kullanarak glukoneogenez ile kan glukoz düzeylerinin idamesinde rol oynar. Glukoneogenezde esas organ karaciğer olmakla beraber, böbreğin rolünün %40 civarında olduğu tahmin edilmekte, bu da postabsorbtif dönemde vücut glukoz üretiminin yaklaşık %20'sine karşılık gelmektedir (11). Böbreklerde glukoneogenez dinamik bir süreç



Şekil 1. Diyabeti olmayan sağlıklı bireylerde böbrekten glukoz yeniden tutulumu. Glomeruler filtrata geçen glukozun tamamı böbreklerden SGLT1 ve SGLT2 vasıtasıyla geri emilir. (20 no lu referanstan alıntılanmıştır.)

olup, sağlıklı insanlarda fizyolojik normal insülin konsantrasyonlarında renal glukoneogenez %40-50 oranında azalabilirken (12), tip 2 diyabet gibi insülin direnci ve/veya salınım kusuru olan durumlarda ise bu süreç %300'lere kadar artabilmektedir (13). Bunun sonucu olarak diyabetik hastalarda kan şekeri yükselmesinde böbreklerin de sorumlu olduğu aşikardır.

Böbreklerin glukoz hemostazındaki diğer bir rolü glukozun tübuler reabsorbsiyonudur. Normal sağlıklı bireylerde, plazma kan şekeri 90 mg/dl civarında iken, hergün 180 gr glukoz serbest olarak glomeruler filtrata geçer ve bunun tamamına yakını proksimal tübülde reabsorbe edilmektedir (14-17). Lipid içerikli hücre membranı glukozu geçirgen değildir. Glukozun polar yapılı hücre membranından geçebilmesi için değişik taşıyıcılara ihtiyaç vardır. Bu nedenle glukoz tübül epitel hücrelerine protein yapısındaki değişik taşıyıcılar ile girer ve çıkar. Bu taşıyıcı proteinler sodyum-glukoz co-transporter (SGLT) ve glukoz transporter (GLUT) olarak adlandırılır (18). Vücutta dağılımı ve özellikleri farklı değişik SGLT'ler bulunur (17) (Tablo 1). Proksimal tübül lümenindeki glukozun apikal (brush) membrandan tübül epiteline girişi SGLT'ler ile gerçekleşir (19,20) (Şekil 1 ve 2). Bazoletaral membranda bulunan Na/K ATP ase tübül epitel hücreleri içindeki sodyum düzeylerini düşük tutarak,



Şekil 2. Böbreklerde SGLT2 aracılıklı glukoz geri emilimi. Sodyum Glukoz Co-transporter 2, Na ile beraber glukozu konsantrasyon gradientine karşı aktif transport ile luminal membrandan lumen epitel hücrelerine sokar. Epitel hücre için Na gradienti bazolateral membranda bulunan NaK ATPase tarafından sağlanır. Epitel hücreleri içindeki glukoz, bazolateral membranda bulunan glukoz transporter tip 2 (GLUT 2) ve tip 1 (GLUT 1) aracılığıyla pasif difüzyonla intersellüler aralığa geçer. (20 no lu referanstan alıntılanmıştır.)

Tablo 1. Sodyum Glukoz Co-transporter ailesi

Co-transporter	Gen	Süstrat	Doku dağılımı
SGLT1	SLC5A1	Glukoz, galaktoz	İnce barsak, trakea, böbrek, kalp, beyin, testis
SGLT2	SLC5A2	Glukoz	Böbrek, beyin, karaciğer, tiroid, kas, kalp
SGLT4	SLC5A9	Glukoz, mannoz	Böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, trakea, uterus, pankreas
SGLT5	SLC5A10	Bilinmiyor	Böbrek
SGLT6	SMIT2/ SLC5A11	Glukoz, myo-inositol	Beyin, böbrek, ince barsak
SMIT1	SLC5A3	Glukoz, myo-inositol	Beyin, kalp, böbrek, akciğer

17 no lu referanstan alıntılanmıştır. **SGLT:** Sodyum Glukoz Co-transporter, **SMIT:** Sodyum/myo-inositol transporter, **SLC:** Solute carrier

tübul lümeni ile tübül epiteli arasında sodyum gradienti oluşturmakta, böylece lumenden tübül epiteli içine doğru apikal membranda bulunan SGLT vasıtasıyla sodyum ve beraberinde glukoz geçişi sağlanmakta, sonuç olarak glomeruler filtrata geçen glukozun hemen hemen tamamı reabsorbe edilmektedir (20,21)(Şekil 1). Hücre içine giren glukoz ise GLUT sayesinde tübül epitelinden sistemik dolaşıma girmektedir. Hem GLUT1, hemde GLUT2 böbreklerde bulunur. GLUT1 daha çok proksimal tübülün distal kısımlarında bulunurken, GLUT2 proksimal tübülün proksimal kesimlerinde baskın olarak bulunmaktadır (22-24).

Günümüzde bilinen değişik SGLT'ler vardır (17). Özellikleri en çok bilinen SGLT'ler SGLT1 ve SGLT2'dir (25)(Tablo 2). SGLT1 glukozu karşı yüksek afinitesi olmasına rağmen glukoz taşıma kapasitesi düşüktür. Başlıca ince barsakta bulunan SGLT1, böbreklerde proksimal tübülün distal kısmında (S3 segmentinde) da bulunur (17,19,22,24). SGLT2 ise glukozu karşı düşük afinitesi olmasına karşın taşıma kapasitesi oldukça yüksektir ve vücutta başlıca böbreklerde proksimal tübülün proksimal kesimlerinde (S1-2 segmentinde) bulunur (17,19,22,24). Proksimal tübüllerin proksimal kısmında daha fazla taşıma kapasitesi olan SGLT2 ve GLUT2'nin yoğun olması glomeruler filtrata geçen glukozun büyük kısmının (yaklaşık %90'ı) buradan emilmesini sağlamaktadır. Geri kalan az miktardaki glukoz ise proksimal tübüllerin distal kısmında yoğun olarak bulunan ve glukozu yüksek afiniteli, düşük taşıma kapasiteli SGLT1 tarafından reabsorbe edilir, böylece sağlıklı insanlarda proksimal tübül içerisine geçen glukozun neredeyse tamamı reabsorbe edilir. Sağlıklı bireylerde böbrekler dakikada 350 mg kadar glukozu reabsorbe edebilir. Plasma glukozunun yaklaşık 200 mg/dl'yi geçtiği durumlar böbreklerin reabsorbsiyon kapasitesini aşar ve bol miktarda glukoz idrara geçer (14,26). Aynı zamanda, diyabetik hastalarda proksimal tübüldeki SGLT2 ve GLUT2 düzeylerinin upregüle olarak daha fazla glukoz reabsorbsiyonu yapmakta (27) ve hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır.

Familiyal renal glukozüri; SGLT2'yi kodlayan gende otozomal genetik mutasyona bağlı gelişen, renal glukoz atılımıyla seyreden bir hastalıktır. Bu hastalıkta günlük 170 gr glukoz idrarla atılsa da, hastalar asemptomatik olup, glukoz ve böbrek fonksiyonlarında bir bozulma saptanmamış, diyabet, kronik böbrek yetersizliği ve idrar yolu infeksiyonu gelişimi sıklığında bir artış bildirilmemiştir (28). Bu hastalık; SGLT2 inhibisyonuna model oluştursa da, familiyal renal glukozüri hastalarda idrar yolu infeksiyonu sıklığında artış bildirilmemiştir. Bu nedenle SGLT2'ye bağlı idrar yolu infeksiyonu sıklığındaki artış diyabetik hastalarda var olan immün sistem bozukluğuna bağlanmaktadır.

Tablo 2. SGLT1 ve SGLT2 nin karşılaştırılması

	SGLT1	SGLT2
Başlıca yerleşim yeri	İnce barsak ve böbrek	Böbrek
Böbrekte dağılım yeri	Proksimal tubul distal kısmı (S3 segmenti)	Proksimal tubul proksimal kısmı (S1 ve 2 segmenti)
Substrat	Glukoz, galaktoz	Glukoz
Glukoza affinitesi	Yüksek (Km=0.4 mM)	Düşük(Km=2 mM)
Glukoz taşıma kapasitesi	Düşük	Yüksek
Fonksiyonu	İnce barsaktan glukoz ve galaktoz emilimi	
Böbreklerden glukoz reabsorbsiyonu		Böbreklerden glukoz reabsorbsiyonu
Böbrekte glukoz re-absorbsiyonuna katkısı %	10	90

25 no lu referanstan alıntılanmıştır. SGLT: Sodium Glucose Co-transporter

SGLT2 İnhibitörleri

1835 yılında Fransız kimyacılar elma ağacı kabuğundan Phlorizin diye adlandırılan maddeyi keşfetmişlerdir. Başlangıçta bu madde ateş düşürücü amaçlı, infeksiyöz hastalıklarda kullanılmasına rağmen keşfinden yıllar sonra glukozüri yaptığı saptanmıştır (29). Takip eden yıllarda Phlorizin'in renal glikoz transport sistemini inhibe ettiği saptanmış, 1980-1990 arasında SGLT'lerin keşfiyle bu ajanların diyabet tedavisinde kullanılabileceği gündeme gelmiştir (30). SGLT inhibitörleri ile yapılan ilk çalışmalar nonselektif, baskın olarak SGLT1'i inhibe eden Phlorizin ile yapılmış olup, Phlorizin uygulaması idrarla glukoz atılımı artırarak plazma glukoz düzeylerinin normale gelmesini sağlamıştır. Fakat Phlorizin'in zayıf absorbe olması ve baskın olarak barsaklarda daha çok bulunan SGLT1'i inhibe etmesi ve buna bağlı diyare meydana getirmesi yaygın kullanımını kısıtlamıştır (31). SGLT1 inhibisyonu hernekadar yan etki sıklığını ve ilaç kullanımını kısıtlasa da, yeni molekül olan hem SGLT1 hem de SGLT2 inhibitörü LX4211, SGLT2 inhibisyonuna bağlı glukoz düşürücü etkisi yanında, SGLT1 inhibisyonuna bağlı barsaktan glukoz emilimini bozarak distal barsağa geçen glukoz miktarında artışa, distal ince barsaktaki L hücrelerinin uyarılmasına bağlı olarak da glukagon benzeri peptid-1(GLP-1) ve peptid YY düzeylerinde artışa yol açar (32). Öte yandan canagliflozin hernekadar SGLT2 spesifik olsa da, oral alım sonrası barsaklarda yüksek dozda bulunması sebebi ile SGLT1 inhibisyonuna sebep olduğu, bunda hem glukoz absorpsiyonunu azaltarak, hem de GLP-1 düzeyini artırarak tokluk kan şekeri de düşüş sağladığı gösterilmiştir (33).

Günümüzde barsaklardan oldukça iyi absorbe edilen birçok selektif SGLT2 inhibitörü geliştirilmiş olup, bazılarının faz II ve III klinik çalışmaları devam etmektedir. Bunlardan en çok çalışılan dapagliflozinin faz III çalışmaları tamamlanmış olup, meme ve mesane kanseri sıklığında artıştan dolayı FDA onayı alamamıştır. Canagliflozin faz III çalışmaları tamamlanmış olup, FDA onayı almıştır. Bunun dışında ASP1941 ve BI10773 ün faz 3 çalışmaları devam etmektedir. Sergliflozin ve remogliflozinin çalışmaları faz I aşamasında sonlandırılmış olup, sergliflozinin obesite tedavi ajanı olarak çalışmalarına ise devam edilmektedir (29). Bu grup ilaçlardan daha birçok molekül geliştirilmekte olup değişik fazlardaki klinik çalışmaları devam etmektedir.

Dapagliflozin

Dapagliflozin, SGLT2'nin kompetitif, reversible ve oldukça selektif inhibitörüdür (34). Phlorizine göre kıyaslandığında SGLT2'yi SGLT1'e oranla 1200 kat daha fazla inhibe eder (34). Oral alım sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır ve yarı ömrü 17 saattir (35). Preklinik çalışmalarda dapagliflozin oral absorpsiyonun iyi olduğu,

gıdalarla beraber alınmasının biyoyararlanımını çok etkilemediği, 2.5 mg dan 500 mg a kadar uygulanan dozlarda böbrekten yeterince atıldığı ve geride metabolik aktif metabolit kalmadığı, günlük tek doz uygulamasının tedavide yeterli olduğu gösterilmiştir (36). Dapagliflozinin sitokrom p450 sistemine etkisi olmadığı ve başlıca glukorinidasyon, hidroksilasyon ve O-deetilasyon ile atıldığı bildirilmiştir (36). Dapagliflozinin; sulfonilüre, metformin, insülin, insülin duyarlaştırıcı ve DPP-IV inhibitörü alan hastalarda, bu ilaçlarla kombinasyonun açlık ve tokluk kan şekeri üzerine düşürücü etkisi olduğu gösterilmiştir (37-43). Diyabet süresi ortalama 0.99 yıl olan erken diyabetik hastalar ile 11.1 yıl olan uzun süreli diyabetik hastalara mevcut tedaviye dapagliflozin 5-10 mg eklenmesiyle, diyabet yaşı uzun olanlar daha fazla kilo vermekle beraber, HbA1c'de ve açlık kan şekeri benzer oranda düşüş bildirilmiştir (37). Diyet ve egzersiz ile glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara 24 hafta süreyle 2.5-5 ve 10 mg dozlarda dapagliflozin eklendiğinde, plaseboya göre HbA1c de sırasıyla %-0.58, %-0.77 ve %-0.89, vücut ağırlığında -2.8 kg, -3.3 kg ve -3.2 kg, açlık kan şekeri sırasıyla -15, -24 ve -28 mg/dl, sistolik kan basıncında maksimum -4.6 mmHg, diyastolik kan basıncında maksimum -2.6 mmHg düşüş yaptığı gösterilmiştir (38). Metforminle yeterince glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara, metformin tedavisine 24 hafta süreyle plasebo veya 2.5, 5 ve 10 mg dapagliflozin eklenmesiyle, tedavi sonrasında HbA1c de sırasıyla %-0.16, %-0.67, %-0.70 ve %-0.84 düşüş olduğu, yine benzer şekilde -2.2 kg ile -3 kg arasında anlamlı düzeyde kilo kaybı sağladığı, başlangıca göre sistolik kan basıncında -5.1 mmHg, diyastolik kan basıncında -2.5 mmHg düşüş sağladığı gösterilmiştir (39). Hipoglisemi sıklığı plaseboda farklı olmamakla beraber, dapagliflozin alan grupta daha sık üro-genital sistem enfeksiyonu bildirilmiştir (39).

Metforminle glisemik regülasyon sağlanamayan hastalara 52 hafta süreyle dapagliflozin veya glipizid eklenmesiyle, heriki ilacında tedavi sonrasında HbA1c'de %-0.52'lik oranda benzer düşüş yaptığı, dapagliflozin ile -3.2 kg kaybı olurken glipizid eklenmesiyle 1.2 kg artış olduğu, ve dapagliflozinin daha az hipoglisemi meydana getirdiği, ancak daha fazla genital ve alt üriner sistem enfeksiyonu meydana getirdiği bildirilmiştir (40). Glimepid ile glisemik regülasyonu sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara 24 hafta süreyle plasebo veya dapagliflozin 2.5, 5 ve 10 mg eklenmesiyle HbA1c de sırasıyla %-0.13, %-0.58, %-0.63 ve %-0.82 vücut ağırlığında ise sırasıyla -0.72 kg, -1.18 kg, -1.56 kg ve -2.26 kg düşüş saptanmış, ancak genital enfeksiyon sıklığı dapagliflozin alanlarda daha yüksek saptanmıştır (41). Tip 2 diyabetik hastalarda pioglitazon tedavisine 48 hafta süreyle plasebo, dapagliflozin 5 ve 10 mg eklenmesiyle HbA1c de sırasıyla %-0.42, %-0.82 ve %-0.97 düşüş saptanmış (42). Bu çalışmada pioglitazonla beraber dapagliflozin alanların plasebo alanlara göre daha az kilo aldıkları ve buna rağmen daha az

hipoglisemik atak geçirdikleri saptanmıştır (plasebo, dapagliflozin 5 ve 10 mg alanlarda sırasıyla; 3 kg, 1.4 kg ve 0.7 kg kilo artışı saptanmıştır) (42). Dapagliflozinin diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılan metformin, pioglitazon, glimeprid ve sitagliptin ile tek tek kombinasyonunda dapagliflozinin kombine edildiği ilaç plazma konsantrasyonları üzerine etkisinin olmadığı, yine benzer şekilde metformin, pioglitazon, glimeprid ve sitagliptin tedavilerinin de dapagliflozin plazma konsantrasyonları üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (44).

İnsülin tedavisi ile beraber metformin ve/veya glitazon alan hastalara dapagliflozin 10 ve 20 mg eklenmesiyle yapılan 12 haftalık çalışmada, 12 haftanın sonunda HbA1c de plaseboya göre dapagliflozin 10 mg alan grupta %-0.7, dapagliflozin 20 mg alan grupta %-0.78 düşüş saptanmış, kilo değişimine bakıldığında ise plasebo alan grupta -1.9 kg kilo kaybı olurken, dapagliflozin 10 ve 20 mg alan gruplarda sırasıyla -4.5 kg ve -4.3 kg kaybı bildirilmiştir (43). Bu çalışmada dapagliflozin 10 mg alan grupta bir hastada böbrek yetersizliği bildirilmiştir.

Canagliflozin

Canagliflozin SGLT2 nin kompetitif, reversible, selektif inhibitörü olup, oral alım sonucu hızla emilir, yarı ömrü 15-16 saattir ve günde tek doz kullanılmaya müsaittir (45, 46). Bu grupta FDA onayı alan ilk ilaçtır. Canagliflozin genel olarak iyi tolere edilip, tedavi alan hastaların bir kısmında postural başdönmesi olmaktadır. Sağlıklı 63 erkeğe günde tek doz 10,30,100, 200, 400, 600 ve 800 mg veya günde 2 defa 400 mg Canagliflozin verilmesiyle yapılan faz 1 çalışmasında; canagliflozinin renal glukoz atılımını arttırdığı ve 200 mg in üzerindeki dozlarda postprandiyal kan şekeri ve insülin salınımını azalttığı ve genel olarak iyi tolere edildiği gösterilmiştir (47). Diyet ve egzersizle glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara Canagliflozin 100 veya 300 mg verilmesiyle yapılan faz III çalışmasında, 26 hafta sonunda plaseboya göre HbA1c de sırasıyla %-0.77, %-1.03 ve %-0.14 düşüş saptanmış, ayrıca heriki tedavi kolunda da plaseboya göre tokluk kan şekeri, vücut ağırlığında ve sistolik kan basıncında düşüş ve HDL kolesterol düzeyinde artış bildirilmiştir. Tedavi gruplarında genital mantar ve üriner sistem enfeksiyonlarında artış saptanmıştır. Hipoglisemi sıklığı düşük bildirilmiştir (48). Benzer sonuçlar diyet ve egzersiz ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan Japon hastalarda da bildirilmiştir (49).

İnsülin veya bir antihiperglisemik ilaçla glisemik kontrol sağlanamayan 29 tip 2 DM'li hastaya 28 gün süreyle günde 1 defa 100 mg veya gün 2 defa 300 mg canagliflozin uygulaması ile plaseboya göre, renal glukoz atılım eşliğinin düştüğü, idrarla glukoz atılımının arttığı, HbA1c'de başlangıca göre sırasıyla %-0,73, %-0.92 ve %-0,19 düşüş meydana gelirken, vücut ağırlığında sırasıyla -0.73 ve -1.19 düşüş gelişirken, plasebo grubunda ise 0.03 kg artış saptanmış, canagliflozinin genelde iyi tolere edildiği ve ciddi bir yan etki gelişmediği bildirilmiştir (45). Canagliflozinin, metforminle glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalarda günde tek sefer 50, 100, 200 ve 300 mg veya günde 2 doz 300 mg veya günde tek doz 100 mg sitagliptin veya plasebo ile karşılaştırılmasında HbA1c de başlangıca göre sırasıyla %-0.79, %-0.76, %-0.70, %-0.92, %0.95 ve %-0.22 düşüş, açlık kan şekeri canagliflozinin değişik dozları ile 16.2 ile 327 mg/dl arasında, plaseboda ise 3.6 mg/dl, sitagliptin ile 12.6 mg/dl düşüş saptanmış, 12 haftanın sonunda canagliflozin farklı dozları ile 2-2.9 kg arasında kilo kaybı olurken, plaseboda 0.8, sitagliptinde ise 0.4 kg kilo kaybı bildirilmiştir. Genital kandidiyazis sıklığı plaseboya göre daha fazla, üriner sistem enfeksiyonu sıklığı plasebo ile aynı düzeyde bildirilmiş olup, kemik yıkım belirteci olan tip 1 kollajen β -karboksi terminal telopeptid düzeyinde hafif artış dışında kemik yapım ve yıkım markerleri üzerine olumsuz etkisi

saptanmamıştır (50). Metformin ve sülfonilüre ile yeterince glisemik kontrol sağlanamayan 755 hastaya günde 300 mg canagliflozin ile 100 mg sitagliptin verilerek yapılan 52 haftalık faz III çalışmada glisemik kontrol açısından heriki ilacın benzer olduğu, subgroup analizinde canagliflozinin daha iyi glisemik kontrol sağladığı (HbA1c'de değişim sırasıyla; %-1.03 ve %-0.66), canagliflozin ile daha fazla açlık kan şekeri düşüşü, daha fazla kilo kaybı ve sistolik kan basıncında düşüş olduğu, benzer hipoglisemi sıklığı olduğu ancak daha fazla genital mantar ve osmotik diürece bağlı yan etkilerin olduğu bildirilmiştir (51).

Metforminle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara canagliflozinin günlük 100 ve 300 mg dozları ile glimepridin günlük 6-8 mg arasında dozlarının karşılaştırıldığı, 52 haftalık faz III çalışmasında, canagliflozinin günlük 100 mg dozunun HbA1c'de glimepridle benzer düşüş sağladığı, günlük 300 mg'lık dozunun ise glimepridden daha fazla düşüş sağladığı, heriki dozdaki canagliflozinin daha fazla genital mantar ve üriner enfeksiyona neden olduğu gösterilmiştir (52). Canagliflozinin evre 3 böbrek yetersizliği olan (eGFR \geq 30 ve \leq 50 ml/dk/1.73 m²) olan hastalarda etkinliği ve güvenliği ile ilgili yapılan 26 haftalık faz III çalışmada; canagliflozin günde 100 veya 300 mg verildiğinde, plaseboya göre, HbA1c'de sırasıyla %-0.33, %-0.44 ve %-0.03 düşüş saptanmış, canagliflozin alan gruplarda daha çok hastanın hedef glisemik değere ulaştığı, canagliflozin 300 mg alan grupta 100 mg alan gruba ve plaseboya göre üriner sistem enfeksiyonu sıklığında hafif artış ve intravasküler volümde daha fazla düşüş olduğu ve böbrek fonksiyonlarında geçici değişiklikler olduğu bildirilmiştir (53). Canagliflozinin 55-80 yaş arasındaki popülasyona etkinlik ve güvenilirliğini inceleyen faz III çalışmasında; günlük 100 ve 300 mg dozlarında canagliflozinin plaseboya göre HbA1c de sırasıyla %-0.6, %-0.73 ve %-0.03 düşüş sağladığı, heriki canagliflozin dozunun da vücut ağırlığını, sistolik kan basıncını ve açlık kan şekeri plaseboya göre düşürdüğü, HDL ve LDL kolesterol düzeylerini ise yükselttiği, genital mantar ve üriner enfeksiyon sıklığını arttırdığı, hipoglisemi sıklığının plaseboya göre hafifçe yüksek olduğu ve genel olarak yaşlı popülasyonda iyi tolere edildiği bildirilmiştir (54).

İpragliflozin

İpragliflozin; oral alım sonrası 1-1.3 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmakta ve yarı ömrü 12 saattir (55,56). Doz bağımlı olarak idrar glukoz atılımını arttırmakta olup, genel olarak iyi tolere edilmektedir. Sağlıklı kişilerde ve diyabetiklerde glimeprid, sitagliptin, pioglitazon ve metforminle etkileşime girmemektedir (57,58). Metforminle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalara ipragliflozinin günde tek doz 12.5, 50, 150 ve 300 mg dozlarında 12 hafta uygulanması ile, plaseboya göre sırasıyla HbA1c de %-0.22, %-0,34, %-0,40 ve %-0.48 düşüş meydana gelmiş, ipragliflozin alan tüm gruplarda kilo ve kan basıncında düşüş saptanmış ve üriner ve genital enfeksiyon ve hipoglisemi sıklığı plaseboya benzer bulunmuştur (59). İpragliflozinin 12,5, 50, 150 ve 300 mg dozlarının plasebo ve metforminle karşılaştırıldığı 12 haftalık çalışmada, plaseboya göre ipragliflozin değişik dozlarında HbA1c de %-0,49 ile -0.81 arasında düşüş saptanırken, bu düşüş metforminle %-0.72 olarak saptanmış ve yan etki sıklığı benzer bulunmuştur (60). İpragliflozin alan grupta doza bağımlı olarak 1.7 kg'ya kadar kilo kaybı olduğu ve günlük 50 mg ve üzerindeki dozlarda metforminle benzer glisemik etkisi olduğu bildirilmiştir (60).

Sağlıklı bireylerde ve değişik derecelerde renal yetersizliği olan tip 2 diyabetik hastalarda ipragliflozinin GFR düzeyi ve hiperglisemi düzeyiyle doğru orantılı olarak idrar glukoz atılımını arttırdığı gösterilmiştir (61). İpragliflozin her ne kadar safra ile atılsa da orta düzeyde karaciğer

yetersizliğinde kendisinin veya metabolitlerinin farmakokinetiğinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (62).

Empagliflozin

Empagliflozin faz III çalışmaları devam eden diğer bir selektif SGLT2 inhibitörü olup (63), oral alım sonrası 1,3-3 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna erişir ve yarı ömrü 10-19 saat arasındadır (64). Doz bağımlı olarak kan şekeri düşürür ve idrar glukoz atılımını artırır (65,66). Tip 1 diyabet hayvan modellerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (67). Sitagliptin (68), warfarin (69), metformin (70), etinil estradiol ve levonorgesterol (71), verapamil, ramipril ve digoksin (72), linagliptin (73) ile etkileşime girmez ve doz ayarlaması gerektirmez. QT üzerine olumsuz etkisi yoktur (74). Empagliflozinin 5, 10 ve 25 mg dozlarında 12 hafta uygulanması ile HbA1c'de plaseboya göre sırasıyla %-0,4, %-0,5, ve %-0,6 düşüş ve plaseboya göre anlamlı kilo kaybı meydana gelmiş ve yan etki sıklığı plasebo ile benzer bildirilmiştir (75). TS-071 (76) gibi birçok selektif SGLT2 inhibitörleriyle de benzer glisemik veriler ve yan etkiler bildirilmekte olup, bu ilaçların faz II ve III çalışmaları devam etmektedir.

Yan etkiler/diğer etkileri

Oral antihiperglisemik ilaçların en önemli yan etkilerinden birisi hipoglisemidir. SGLT2 inhibitörleri insülin salınımı etkilemedikleri için major hipoglisemik olay pek gözlenmemektedir (38,39,43). Öte yanda insülin kullanan tip 2 diyabetik hastalara mevcut insülin dozuna ilaveten canagliflozin günlük 100 mg dozunun plaseboya göre daha fazla hipoglisemik epizod oluşturduğu bildirilmiştir (77). SGLT2 inhibitörleri ile ilgili diğer bir konu ise idrarda glukoz atılımına bağlı artmış üriner sistem ve genital yol enfeksiyonlarıdır (39-41,43,78). Üriner sistem enfeksiyonlarında dapagliflozin için 5 mg ve üzerindeki dozlarda risk artışı olduğu, enfeksiyonun genelde orta-hafif şiddette olduğu ve ilk antibiyoterapiye olumlu yanıt verdiği, nadiren dapagliflozin tedavisini kesmeyi gerektirdiği bildirilmiştir (79). Öte yandan canagliflozin alanlarda üriner sistem enfeksiyonu sıklığının plaseboya benzer olmasına rağmen, özellikle kandidaya bağlı genital enfeksiyonların canagliflozin alanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (50). Metformin ile glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara değişik dozlarda (günde tek doz 50, 100, 200 ve 300 mg veya günde 2 doz 300 mg) canagliflozin ve 100 mg sitagliptin eklenmesiye 12 hafta sonunda; canagliflozin alanların %31 inde, sitagliptin alanların ise %14 ünde başlangıçta negatif olan candida kültürünün pozitifleştiği ve vulvovajinal semptom ve yan etkilerde artış olduğu ancak hiçbirinde tedavi kesilmesini gerektiren durum olmadığı bildirilmiştir (80). Bu ilaçlarla tedavi edilenlerde günlük diürez miktarında artış ve buna bağlı olarak dehidratasyon ve sonuçta da üre ve hematokrit düzeylerinde artış meydana gelmektedir (81). Buna bağlı akut böbrek yetersizliği de bildirilmiştir (43). Dapagliflozin alanlarda başlangıçta glomeruler filtrasyon hızında azalma olduğu ancak bir süre sonra normale geldiği, ayrıca başlangıçta glomeruler filtrasyon hızı 30 ile 60 ml/dk/1.73 m² arasında olan hastaların renal bozukluk için en riskli hasta grubu olduğu bildirilmiştir (81). Canagliflozin tedisi ile de kreatinin düzeylerinde hafif bir yükseliş olduğu ve tedavinin kesilmesi ile bazal değerlere döndüğü bildirilmiştir (77). Canagliflozinin ileri düzeyde veya son dönem böbrek yetersizliği olanlarda kullanılmaması, orta düzeyde böbrek yetersizliği olanlarda ise doz azaltılması önerilmektedir (82). Bununla beraber diürezdeki artışa bağlı kan basıncında hafif düşüş ve ürik asit düzeylerindeki düşüş tedavinin olumlu yanlarıdır (48,83). Dapagliflozin ve canagliflozin tedavisine bağlı hepatotoksikite gelişimi bildirilmişken, orta düzeyde karaciğer yetersizliği olanlarda

ipragliflozinin farmakokinetiğinin değişmediği, yine değişik düzeylerde karaciğer yetersizliği olanlarda empagliflozin doz ayarlaması yapılmadan güvenle kullanılabilirliği bildirilmiştir (62,81,82,84). Canagliflozin tedavisi ile LDL-kolesterol (82), ve HDL kolesterol düzeylerinde artış bildirilmiştir (48,54). Dapagliflozin tedavisi ilede trigliserit düzeylerinde benzer düşüşler saptanmıştır (39). Genel kanı lipid profilindeki olumlu düzelmenin kilo kaybından bağımsız olduğu şeklindedir. Bu grup ilaçların neden olduğu glukozüriye bağlı kalori kaybı ve sıvı kaybı kilo kaybının başlıca sebebidir (38-43,45,48,50,51,59,60,76,84). Yine sıvı kaybına bağlı özellikle sistolik kan basıncında düşüş bildirilmektedir (38,39,48,51,59). Böbrek tubullerinin kemik metabolizmasında rol alan kalsiyum, fosfor, magnezyum gibi birçok mineral üzerine etkisi, bu grup ilaçların kemik metabolizması üzerine olan etkilerini gündeme getirmiştir. Dapagliflozinin 50 haftalık tedavi süresinde erkek ve postmenopozal kadınlarda kemik formasyon ve rezorbsiyon belirteçleri ve kemik mineral dansitometresi üzerine olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir (85). Canagliflozinin tip 1 kollajen β -karboksi terminal telopeptid düzeyinde hafif artış dışında kemik yapım ve yıkım markerleri üzerine olumsuz etkisi saptanmamıştır (50), ancak canagliflozinle yapılan faz III çalışmalarının analizinde, kadınlarda düşük travma ile gelişen fraktür ve üst ekstremitte fraktürü riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (82). Dapagliflozinle tedavi edilenlerde mesane ve meme kanseri daha sık görülmesi bu ilaçların kanser gelişimine katkısı olabileceği yönünde kuşkulara neden olmuştur (81). Dapagliflozin alan 5478 hastanın 9'unda mesane kanseri saptanırken, kontrol grubunda 3136 olgudan birinde saptanmış, benzer şekilde 2223 hastanın 9'unda meme kanseri saptanırken, 1053 kontrol olgusundan birinde meme kanseri saptanmış, kanser gelişimi üzerine yeni çalışmalar gerektiğinden dapagliflozin FDA tarafından onay alamamıştır (81). Canagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin ve bu gruptan çalışmaları devam eden diğer ilaçlarla kanser gelişim riskinde artış bildirilmemiştir. Sonuç olarak renal glukoz reabsorbsiyonunda inhibisyon yapan SGLT2 inhibitörleri; hem kan şekeri kontrolü, hem de kilo kilo kaybı sağlayarak tip 2 diyabetik hastalarda en önemli problem olan glisemik kontrol sağlanmasında ve tedaviye bağlı kilo ile mücadelede önemli başarılar vaatmektedir. Bu grup ilaçlara bağlı kan basıncında ve ürik asit düzeylerindeki düşüş de diğer önemli ve olumlu etkileridir. İlerleyen yıllarda bu grup ilaçlar obezite tedavisinde de yer bulabilecektir. Ancak idrarda glukoz atılımının meydana getirmiş olduğu osmotik diürez ve genitouriner sistem enfeksiyon sıklığındaki artış, kanser ve karaciğer toksisitesi riski bu ilaçların olumsuz yönleridir. Bu grup ilaçların etkinliği ve güvenliği ile ilgili bir çok çalışma yapılmakta olmasına rağmen uzun vadede güvenliği için daha geniş hasta popülasyonu içeren daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(1):3-19.
3. Freeman JS. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med* 2009;76(suppl 5): S12-9.
4. 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(4):773-95.
5. Wagman AS, Nuss JM. Current therapies and emerging targets for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des* 2001;7(6):417-50.
6. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, et al. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999to 2006. *Am J Med* 2009;122(5):443-53.

7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Eng J Med.* 2006;355(23):2427-43.
8. Krall LP, Levine R, Barnett D. The History of Diabetes. In: Khan CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus.* Philadelphia: Lea and Febiger;1994:2.
9. Ross BD, Espinal J, Silva P. Glucose metabolism in renal tubular function. *Kidney Int* 1986;29(1):54-67.
10. Conyard A, Martin M, Guitton J, et al. Gluconeogenesis from glutamine and lactate in the isolated human renal proximal tubule: longitudinal heterogeneity and lack of response to adrenaline. *Biochem J* 2001;360(Pt2):371-7.
11. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, et al. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diab Care.* 2001;24(2):382-91.
12. Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Insulin regulation of renal glucose metabolism in humans. *Am J Physiol* 1999;276(1 pt 1):E78-84.
13. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V et al. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1998;102(3):619-24.
14. Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2041-3.
15. Bishop JH, Green L, Thomas S. et al. Free-low reabsorption of glucose, sodium, osmoles and water in rat proximal convoluted tubule. *J Physiol* 1979;288:331-51.
16. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch* 2004;447(5):510-8.
17. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF, et al. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261(1):32-43.
18. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009;53(5):875-83.
19. Hediger MA, Kanai Y, You G, et al. Mammalian ion-coupled solute transporters. *J Physiol* 1995;482(suppl):7S-17S.
20. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition-a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(7):551-9.
21. Patel AK, Fonseca V. Turning glucosuria into a therapy: Efficacy and safety with SGLT2 inhibitors. *Curr Diabetes Rep* 2010;10(2):101-7.
22. Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporters SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994;93(1):397-404.
23. Chin E, Zhou J, Bondy C. et al. Anatomical and developmental patterns of facilitative glucose transporter gene expression in the rat kidney. *J Clin Invest* 1993;91(4):1810-5.
24. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003;89(1):3-9.
25. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ, et al. Regulatory mechanisms of Na⁺/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27-35.
26. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S, et al. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycemia. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(1):5-14.
27. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM. et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54(12):3427-34.
28. Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucoseuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2873-82.
29. White JR. Apples trees to sodium glucose co-transporter inhibitors. A review of SGLT2 inhibition. *Clinical Diabetes* 2010;28(1):5-10.
30. Perez Lopez G, Gonzalez Albarran O, Cano Megias M, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glycosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrologia* 2010;30(6):618-25.
31. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;79(5):1510-5.
32. Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(2):158-69.
33. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36(8):2154-61. doi: 10.2337/dc12-2391. Epub 2013 Feb 14.
34. Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S, et al. SGLT2 inhibitors: A new emerging therapeutic class in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2012 ;52(4):457-63.
35. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. 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.
36. Obermeier M, Yao M, Khanna A, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and human. *Drug Metab Dispos* 2010;38(3):405-14.
37. Zhang L, Feng Y, List J, et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(6):510-6.
38. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33(10):2217-24.
39. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. 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.
40. Nauck MA, DelPrato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diab Care* 2011;34(9):2015-22.
41. Strojek K, Yoon KH, Hruha V, et al. Effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24 week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(10):928-38.
42. Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patient with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diab Care* 2012;35:1473-8.
43. Wilding JP, Norwood P, Tjoen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32(9):1656-62.
44. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, 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.
45. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subject with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(6):539-45.
46. Devineni D, Curtin CR, Polidori D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2013;53(6):601-10.
47. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(7):669-672
48. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metabol* 2013;15(4):372-382
49. Inaqaki N, Kondo K, Yoshinari T, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double blind, placebo-controlled, 12-week study. *Diabetes Obes Metab.* 2013 doi: 10.1111/dom.12149. Epub ahead of print
50. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Canagliflozin DIA 2001 Study group. Dose ranging effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter

- 2 inhibitor, as add-on to metformin in subject with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1232-8.
51. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock 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; Apr 5. doi:10.2337/dc12-2491. Epub ahead of print
 52. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, 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; doi:pii:S0140-6736(13)60683-2. 10.1016/S0140-6736(13)60683-2. Epub ahead of print
 53. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(5):463-73.
 54. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract*. (1995). 2013;41(2):72-84.
 55. Veltkamp SA, Kadokura T, Krauwinkel WJ, et al. Effect of ipragliflozin (ASP1941), a novel selective sodium-dependent glucose co-transporter 2 inhibitor, on urinary glucose excretion in healthy subjects. *Clin Drug Invest* 2011;31(12):839-51.
 56. Schwartz SL, Akinlade B, Klasen S, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(12):1219-27.
 57. Smulders RA, Zhang W, Veltkamps SA, et al. No pharmacokinetic interaction between ipragliflozin and sitagliptin, pioglitazone or glimepiride in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(10):937-43.
 58. Veltkamp SA, van Dijk J, Collins C, et al. Combination treatment with ipragliflozin and metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2012;34(8):1761-71.
 59. Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(5):403-9.
 60. Fonseca VA, Ferrannini E, Wilding JP, et al. Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013;27(3):268-73.
 61. Ferrannini E, Veltkamp SA, Smulders RA, et al. Renal glucose handling: impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(5):1260-5.
 62. Zhang W, Krauwinkel WJ, Keirns J, et al. The effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of ipragliflozin, a novel sodium glucose co-transporter 2(SGLT2) inhibitor. *Clin Drug Investig* 2013;33(7):489-96.
 63. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(1):83-90
 64. Heise T, Seman L, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2013; Epub ahead of print
 65. Thomas L, Grempler R, Eckhardt M, et al. Long-term treatment with empagliflozin, a novel, potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control and features of metabolic syndrome in diabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(1):94-6.
 66. Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(7):613-21.
 67. Luippold G, Klein T, Mark M, et al. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with in streptozosin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(7):601-7.
 68. Brand T, Macha S, Mattheus M, et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, coadministered with sitagliptin in healthy volunteers. *Adv Ther* 2012;29:889-99.
 69. Macha S, Rose P, Mattheus M, et al. Lack of drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and warfarin in healthy volunteers. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(4):316-23.
 70. Macha S, Dieterich S, Mattheus M, et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor, and metformin following co-administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51(2):132-40.
 71. Macha S, Mattheus M, Pinnetti S, et al. Effect of empagliflozin on the steady-state pharmacokinetics of ethinylestradiol and levonorgesterol in healthy female volunteers. *Clin Drug Invest* 2013;33(5):351-7.
 72. Macha S, Sennewald R, Rose P, et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and verapamil, ramipril, or digoxin in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2013;35(3):226-35.
 73. Friedrich C, Metzmann K, Rose P, et al. A randomized, open-label, crossover study to evaluate the pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin after coadministration in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2013;35(1):A33-42.
 74. Ring A, Brand T, Macha S, et al. The sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin does not prolong QT interval in a thorough QT (TQT) study. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12(1):70
 75. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt B, et al. A phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(8):721-8.
 76. Yamamoto K, Uchida S, Kitano K, et al. TS-071 is a novel, potent and renal sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor with anti-hyperglycaemic activity. *B J Pharmacol* 2011;164(1):181-91.
 77. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, Skee D, Vandebosh A, Murphy J, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subject with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(6):539-45.
 78. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(4):650-7.
 79. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*. 2013; doi:pii: S1056-8727(13)00112-8. 10.1016/j.jdiacomp.2013.05.004. Epub ahead of print.
 80. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, et al. 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(7):1173-8.
 81. US Food and Drug Administration. FDA briefing document NDA 202293. Dapagliflozin Tablets, 5 and 10 mg, sponsor: Bristol-Myers Squibb. Advisory Committee Meeting July 19, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drug/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm262994.pdf>
 82. US Food and Drug Administration. FDA briefing document NDA 204042. Invokana (canagliflozin) Tablets, Applicant: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting January 20, 2013. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm334550.pdf>
 83. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, et al. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med* 2013;125 (3):181-9.
 84. Macha S, Rose P, Mattheus M, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab*. 2013; doi: 10.1111/dom.12183 Epub ahead of print.
 85. Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012;11:990-9.