

La Dapagliflozine (Forxiga®) : un nouvel inhibiteur des SGLT-2

Quelle position dans le traitement moderne du diabète de type 2 ?

Martin Buyschaert

DAPAGLIFLOZIN
(FORXIGA®), a novel SGLT2
inhibitor:

What's its place in the modern
management of Type 2
diabetes?

SGLT2 inhibitors, when administered to patients with Type 2 diabetes, result in an improved glycemic control, which is attributable to the agents' glucuretic effect, in addition to weight loss and reduced blood pressure. Dapagliflozin (Forxiga®), a new SGLT2 inhibitor, has been available in Belgium since October 2016. This article sought to review recent scientific data from controlled trials assessing dapagliflozin versus placebo or active comparators in Type 2 diabetic patients. Forxiga® was found to be associated with a reduction in HbA1c, along with weight loss and decreased blood pressure levels. The reported adverse events included mild urinary and genital infections. In Belgium, Forxiga® is approved for use in a dual- or triple-therapy regimen, also in combination with basal insulin.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, treatment, dapagliflozin, HbA1c, weight, blood pressure, heart, kidney

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 sont une classe de médicaments glucorétiques qui amènent en parallèle d'une réduction de l'hémoglobine glycatée une perte pondérale et une amélioration de la tension artérielle chez des patients diabétiques de type 2. La dapagliflozine (Forxiga®) est un nouvel inhibiteur SGLT-2, disponible en Belgique depuis octobre 2016. Le but de l'article est de proposer une revue de la littérature récente analysant l'ensemble des effets de Forxiga® par rapport à un placebo ou à certains comparateurs actifs. Les résultats mettent en évidence un bénéfice clinique de Forxiga® sur le plan glycémique, pondéral et tensionnel. Les effets secondaires sont essentiellement des infections urinaires ou génitales très modérées. En Belgique, Forxiga® peut être administré en bi – ou trithérapie, y compris en association avec l'insuline basale.

Que savons-nous à ce propos ?

Les SGLT-2 inhibiteurs (ou gliflozines) sont une nouvelle classe médicamenteuse efficace dans le traitement du diabète de type 2.

Que nous apporte cet article ?

Il démontre, sur base d'une revue de la littérature récente, l'intérêt de la dapagliflozine (Forxiga®) en termes de contrôle glycémique, pondéral et tensionnel chez le sujet diabétique de type 2, qu'elle soit administrée isolément ou en combinaison avec d'autres agents antihyperglycémiques, y compris l'insuline.

What is already known about the topic?

SGLT2 inhibitors are a new class of drugs for the treatment of type 2 diabetes.

What does this article bring up for us?

Based on recent scientific data, this article clearly shows that dapagliflozin (Forxiga®), either alone or in combination with other antidiabetic agents, was associated with clear-cut benefits in terms of glycemic control, weight loss, and blood pressure levels.

INTRODUCTION

L'International Diabetes Federation recensait, en décembre 2015, 415 millions de personnes diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 8.8 %. La majorité de ces malades (80-90 %) présentait un diabète de type 2 (non insulino-dépendant) (1). Par-delà ce constat épidémiologique – préoccupant –, il est aujourd'hui unanimement reconnu par la communauté scientifique qu'une hyperglycémie chronique chez ces sujets est associée au développement quasi inexorable de complications micro – et macrovasculaires et/ou neurologiques (2,3).

Ceci étant, un ensemble d'essais interventionnels a démontré, a contrario, qu'une « excellence glycémique », initiée dès le diagnostic de diabète, permettait d'éviter de telles lésions, y compris cardiovasculaires. Ce sont ces études, en particulier la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) qui ont définitivement ancré le concept d'optimisation glycémique qui, décliné en termes d'hémoglobine glycatée (HbA1c), sacralisait une valeur cible inférieure ou égale à 7.0 %, même s'il y a aujourd'hui des « nuances » dans le contexte d'une « personnalisation » de la prise en charge (4,5).

Pour atteindre cet objectif, les praticiens disposent en 2016 d'une palette riche en médicaments hypoglycémisants efficaces. Eu égard à leur mode d'action et à leurs effets pluriels, les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 (pour *sodium-glucose cotransporter-2*) occupent désormais dans le traitement du diabète de type 2 une position privilégiée (5). La dapagliflozine (Forxiga®) est un nouvel SGLT-2 inhibiteur disponible en Belgique depuis le 1 octobre 2016.

Sur base d'une revue exhaustive de la littérature récente analysant les différents effets et résultats de Forxiga®, nous nous proposons, dans cet article, de vérifier son intérêt clinique – et sa place à part entière dans l'algorithme thérapeutique du diabète de type 2.

MODE D'ACTION PRINCIPAL DES GLIFLOZINES

Le rein exerce un rôle physiologique essentiel dans l'homéostasie glucidique. D'une part, il est à la fois producteur (au niveau du cortex) et consommateur (au niveau médullaire) de glucose. D'autre part, les tubules contournés proximaux ont la capacité de réabsorber le glucose sanguin filtré chaque jour par les glomérules (180 à 200 g). Ce mécanisme « d'épargne » permet ainsi à l'organisme de conserver le glucose en empêchant sa perte (« fuite ») urinaire. Le seuil rénal est défini par la capacité maximale de réabsorption tubulaire de glucose. Physiologiquement, il est de l'ordre de 180 à 200 mg/dl. Ceci signifie que tant que la glycémie plasmatique ne dépasse pas 180 à 200 mg/dl, le glucose filtré est intégralement réabsorbé – et la glycosurie négative. En revanche, si la glycémie dépasse 180 à 200 mg/dl, il y a « saturation » de cette capacité de réabsorption – et en conséquence glycosurie.

Cette réabsorption du glucose est effectuée par deux « cotransporteurs » spécifiques sodium-dépendants SGLT-2 et SGLT-1. Les vecteurs SGLT-2 sont présents dans la partie initiale des tubes contournés et responsables de 90 % de cette réabsorption. Les SGLT-1 sont des transporteurs de plus faible capacité localisés dans la partie plus distale des tubes contournés et responsables de la « récupération » des 10 % de glucose tubulaire résiduel.

En cas de diabète de type 2, il existe une augmentation du glucose filtré (eu égard à l'hyperglycémie) mais aussi une surexpression tubulaire anormale des transporteurs SGLT-2, ce qui amène une absorption accrue de ce glucose – et donc une élévation du seuil rénal à environ 250 mg/dl. Cette anomalie physiopathologique contribue *per se* à l'hyperglycémie chronique du patient diabétique et à la « pérennisation » d'une glucotoxicité avec ses conséquences délétères en termes d'utilisation périphérique du glucose et de sécrétion d'insuline.

Les gliflozines sont une nouvelle classe de médicaments qui inhibent les transporteurs SGLT-2, et en conséquence, la réabsorption tubulaire du glucose. En d'autres termes, ils réduisent le seuil rénal et favorisent ainsi une excrétion accrue de glucose dans les urines (de l'ordre de 70 g/j) avec, comme résultat immédiat, une réduction de la glycémie plasmatique. Cet effet glucorétique est associé à une perte calorique d'environ 280 kcal/j (4 kcal par gramme de glucose « uriné »). Par leur mode d'action, les gliflozines provoquent également une natriurie qui diminue la charge hydrosodée de l'organisme avec, en aval, une réduction des pressions artérielles (6).

Par rapport aux autres médicaments utilisés dans le traitement du diabétique de type 2, l'effet hypoglycémiant des SGLT-2 est ainsi totalement indépendant de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Il est lié directement à la glycémie « ambiante ». Par ce mécanisme original, les gliflozines seront donc actives à tous les stades d'évolution de la maladie. Il y a d'ailleurs convergence de très nombreux articles scientifiques dans le champ des gliflozines pour mettre en évidence les bénéfices de ces médicaments sur le contrôle glycémique, la perte pondérale avec réduction de la masse grasse (et non de la masse maigre) et la diminution des pressions artérielles systolique et diastolique aux différents stades d'évolution du diabète.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES COLLATÉRAUX ET LEURS CONSÉQUENCES SUR LE CŒUR ET LE REIN

Le mode d'action – original – des gliflozines au niveau rénal est associé à une (légère) réduction de l'insulinosécrétion par les cellules B (par abaissement de la glycémie) et à une augmentation modeste des taux de glucagon plasmatique (7,8). La modification subséquente dans le réseau veineux portal du rapport « insuline-glucagon » donne lieu à une utilisation préférentielle des graisses par rapport aux glucides, ce qui aboutit à une production d'acides gras libres et, en très petites quantités, de corps cétoniques.

Ces derniers, en particulier le β -hydroxybutyrate, deviennent un « carburant » privilégié (« *superfuel* »), en particulier pour le muscle cardiaque. C'est par ce « shift » physiopathologique que Ferranini *et al.* (8) et d'autres (9) expliquent le « spectaculaire » bénéfice cardiovasculaire des SGLT-2 inhibiteurs, démontré directement par les résultats de l'étude EMPA-REG en 2015 (10,11).

Sur le plan rénal, il est intéressant de mentionner que l'essai EMPA-REG a également mis en évidence chez le patient diabétique de type 2 un bénéfice clinique en termes d'évolution de la néphropathie, quelle que soit la filtration glomérulaire à l'inclusion. Une détérioration de la fonction rénale en cours d'étude n'a en effet été constatée que chez 12.7 % des patients traités par empagliflozine vs. 18.8 % sous placebo (Hazard Ratio [HR]: 0.61 [95 % CI : 0.53-0.70]). Des bénéfices comparables ont été observés dans cette étude pour d'autres paramètres rénaux comme l'évolution vers la macroalbuminurie, le doublement de la créatinine plasmatique ou le recours à la dialyse pendant la période de suivi (12). Ils pourraient faire suite aux actions « systémiques » déjà décrites des SGLT-2 inhibiteurs, mais aussi, plus spécifiquement, à un effet « intrarénal », avec vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule et diminution subséquente de la pression intraglomérulaire, liée à l'activation d'une boucle de rétrocontrôle (dans la macula densa) par l'excès d'apport de sodium urinaire (9,13).

FORXIGA® EN TANT QU'ETEL

La dapagliflozine (Forxiga®) est un inhibiteur très sélectif des transporteurs SGLT-2 (14). Depuis son approbation en Europe en 2012 et aux USA en 2014, Forxiga® a fait l'objet de très nombreuses études ayant inclus plus de 20 000 patients diabétiques de type 2 ! (15-26). La littérature « dapagliflozine » est donc particulièrement riche en données cliniques, tant dans le cadre d'essais randomisés et contrôlés (Tableau 1) que dans celui d'études observationnelles.

Ferranini *et al.*, dès 2010, avaient déjà mis en évidence sous dapagliflozine dans une cohorte de 485 sujets diabétiques de type 2 en équilibre glycémique médiocre malgré un traitement hygiéno-diététique, une réduction de l'HbA1c de -0.89 % et une perte pondérale de -3.16 kg. Cette amélioration était significativement plus importante que celle observée sous placebo (-0.23 % et -1.19 kg respectivement) (16).

Par la suite, plusieurs études ont évalué les effets de la dapagliflozine dans le cadre d'un traitement combiné, après échec d'une monothérapie. Associée à la metformine, la dapagliflozine (aux doses de 2.5, 5 et 10 mg/j) amenait, à nouveau, après 24 semaines de traitement, une réduction de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et une perte pondérale plus importante que le placebo (17). De plus, ces données étaient corroborées après deux ans : HbA1c : -0.78 vs. +0.02 % ($p < 0.0001$) ; glycémie à jeun : -1.36 vs. -1.07 mmol/l ($p = 0.0012$) et poids : -1.74 vs. +1.36 kg ($p < 0.0001$) sous dapagliflozine (10 mg) et placebo respectivement (18) (Tableau 1). Cette étude mettait aussi en évidence

une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique, respectivement de 5.1 et de 1.8 mmHg sous gliflozines vs. -0.2 et -0.1 mmHg sous placebo (17). Des résultats comparables en termes d'HbA1c et de glycémie à jeun ont été rapportés par Rosenstock *et al.* sous pioglitazone (≥ 30 mg/j) et dapagliflozine (5 et 10 mg/j) par rapport à un schéma pioglitazone et placebo (19).

Les données de Strojek *et al.* sont également en phase avec les résultats précédents. Elles montrent que l'ajout de dapagliflozine aux doses de 2.5, 5 et 10 mg/j au glimépiride (4 mg/j) amène aussi, après 24 semaines, une réduction plus importante de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids qu'un placebo (Tableau 1) (20).

Nauck *et al.* (21,22) et Del Prato *et al.* (23) ont évalué l'efficacité de la dapagliflozine dans un modèle combinant la metformine à la dapagliflozine vs. un comparateur actif, le glipizide, au cours d'un suivi de quatre années. Comme indiqué dans le Tableau 1, il n'y avait pas de différence significative (non infériorité démontrée) en termes d'HbA1c après 52 et 104 semaines de suivi. Par contre, après 208 semaines, Del Prato *et al.* ont constaté une différence d'HbA1c de 0.30 % entre le groupe dapagliflozine (-0.10 %) et le groupe placebo (+0.20 %). La perte de poids a aussi été significativement plus marquée tout au long de l'étude *princeps* et de ses extensions sous dapagliflozine vs. glipizide (Δ : -4.38 kg après 4 ans). Les auteurs ont également retrouvé une réduction plus importante de la pression artérielle systolique sous dapagliflozine vs. le sulfamide (Δ : -3.67 mmHg après 4 ans). Enfin, comme anticipé, il y a eu davantage d'épisodes d'hypoglycémie sous glipizide (51 % des patients) que sous Forxiga® (5.4 %) (23).

Des résultats comparables en termes d'HbA1c, de glycémie à jeun et d'évolution pondérale ont été rapportés sous dapagliflozine (vs. placebo) dans le cadre d'une trithérapie orale, par exemple en ajout à une association [metformine et saxagliptine] (24).

Comme illustré dans le tableau 1, il a aussi été observé sous dapagliflozine (2.5, 5 ou 10 mg/j) administrée en ajout à l'insuline (≥ 30 U/j avec ou sans hypoglycémiant oraux), un bénéfice additionnel en termes de réduction de l'HbA1c et de perte de poids tant après 24 qu'après 104 semaines de traitement, par rapport à un placebo, sans qu'il n'y ait eu dans le groupe « intervention » d'augmentation de la dose totale d'insuline ou du risque d'hypoglycémie (25,26).

L'ensemble de ces résultats « dapagliflozine add on » ont été confirmés dans une méta-analyse récente de 12 essais : elle a, de fait, retrouvé une diminution globale de l'HbA1c sous dapagliflozine de 0.52 %, de la glycémie à jeun de 1.13 mmol/l et du poids de 2.10 kg (27).

Il est intéressant de mentionner que les études observationnelles ont corroboré les données des essais contrôlés randomisés avec le constat récurrent d'une réduction de l'HbA1c de 0.80 à 1.16 %, d'une perte pondérale de 2.5 à 4.6 kg et d'une baisse de la pression artérielle systolique de 2.3 mmHg (28).

Tableau 1. Évolution de l'HbA1c et du poids sous dapagliflozine (10 mg/j) dans les principales études en mono- et bithérapie ou combinée à l'insuline chez le diabétique de type 2

Durée de l'étude avec extension (semaines)	Δ HbA1c (%)				Δ Poids (kg)			
	24	48-52	102-104	208	24	48-52	102-104	208
En monothérapie								
P•	-0.23-	—	—	—	-2.19	—	—	—
D••	0.89*	—	—	—	-3.16*	—	—	—
En bithérapie								
metformine + P	-0.30	—	+0.02	—	-0.90	—	+1.36	—
metformine + D	-0.84*	—	-0.78*	—	-2.90*	—	-1.74*	—
pioglitazone +P	-0.42	-0.54	—	—	+1.64	+2.99	—	—
pioglitazone + D	-0.97*	-1.21	—	—	-0.14	+0.69	—	—
sulfamide + P	-0.13	—	—	—	-0.72	—	—	—
sulfamide + D	-0.82*	—	—	—	-2.26*	—	—	—
metformine + sulfamide	—	-0.52	-0.18	+0.20	—	+1.4	+1.18	+0.73
metformine + D	—	-0.52°	-0.35°	-0.10°	—	-3.2*	-3.89*	-3.65*
Combiné à l'insuline (hypoglycémisants oraux)								
+ P	-0.39	—	-0.4	—	+0.43	—	+1.83	—
+ D	-0.96*	—	-0.8*	—	-1.61*	—	-1.60*	—

•P= placebo ••D= Dapagliflozine (Forxiga®) ; ° non infériorité ; * statistiquement significatif

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Eu égard aux effets pluriels de la dapagliflozine sur le contrôle glycémique, le poids et la pression artérielle, en particulier systolique, il est *a priori* raisonnable d'évoquer un éventuel bénéfice cardiovasculaire (CV), comme déjà démontré sans équivoque pour l'empagliflozine dans l'étude EMPA-REG (10).

En 2016, nous disposons pour la dapagliflozine d'une méta-analyse colligeant 21 études qui impliquent 9 339 patients diabétiques de type 2, avec ou sans risque cardiovasculaire. En résumé, ce travail n'a montré sous dapagliflozine aucune augmentation du risque cardiovasculaire en termes d'objectif primaire combinant [décès cardiovasculaires, infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral et angor instable] par rapport aux groupes contrôles (placebo ou comparateur actif). Il existe même une tendance à la réduction de ce risque puisque le HR était de 0.77 [95 % CI : 0.54-1.10] pour l'ensemble de la population et de 0.80 [0.53-1.22] pour les patients aux antécédents CV. Cette méta-analyse met aussi en évidence l'homogénéité des résultats pour tous les paramètres CV évalués, et ceci tant pour les sujets avec que sans passé CV (15). Cela étant, c'est l'étude DECLARE (pour *Dapagliflozine Effects on Cardiovascular Events*) qui a

inclus plus de 17 000 diabétiques en prévention primaire ou secondaire qui devrait permettre, demain, de confirmer ces résultats encourageants et le bénéfice CV éventuel de Forxiga®.

EFFETS SECONDAIRES SYSTÉMIQUES

La tolérance clinique de Forxiga® est globalement excellente. Cela étant, les effets indésirables sont ceux décrits pour les gliflozines en général. Il s'agit essentiellement d'infections urinaires et/ou surtout génitales. Leur fréquence, variable en fonction de la durée des essais, est indiquée dans le Tableau 2. Leur prise en charge se fait par un traitement classique. Il existe dans toutes les études une nette prédominance féminine tant pour les infections urinaires que génitales. Le plus souvent cependant, ces infections sont très modérées et n'ont mené qu'exceptionnellement à un arrêt du traitement par gliflozines.

Les symptômes liés à la diurèse osmotique et/ou à la déplétion volémique ne sont que très rarement rapportés sous Forxiga®, y compris chez les sujets âgés. (29)

Les hypoglycémies sous Forxiga® sont très peu fréquentes et attribuées – logiquement – à l'association aux

Tableau 2. Infections urinaires et génitales sous dapagliflozine dans quatre études à court et long terme

	INFECTIONS URINAIRES				INFECTIONS GÉNITALES			
	Placebo	Dapagliflozine			Placebo	Dapagliflozine		
		2.5	5	10 mg		2.5	5	10 mg
Bailey et al. [24 sem] (17)	8 %	4 %	7 %	8 %	5 %	8 %	13 %	9 %
Rosenstock et al. [24 sem] (19)	7.9 %	—	8.5 %	5 %	2.9 %	—	9.2 %	8.6 %
Bailey et al. [102 sem] (18)	8 %	8 %	8.8 %	13.3 %	5.1 %	11.7 %	14.6 %	12.6 %
Wilding et al. [102 sem] (26)	5.6 %	8.4 %	→	13.8 %	3.0 %	7.4 %	→	14.3 %

sulfamides ou à l'insuline. Dans le champ lipidique, comme pour les autres gliflozines, une augmentation modeste des LDL-cholestérol couplée à celle plus marquée du HDL-cholestérol a été rapportée. Enfin, aucune altération de la densité osseuse et/ou des marqueurs du *turn-over* osseux n'a été mentionnée après deux années de traitement par Forxiga® (30,31).

PLACE DES GLIFLOZINES DANS L'ARBRE DÉCISIONNEL DE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Comme indiqué dans l'algorithme publié par l'Association Américaine du Diabète (5), les gliflozines occupent aujourd'hui une position validée dans le traitement du diabète de type 2.

En Belgique (Tableau 3), la prescription de Forxiga® (10 mg/j) est autorisée et remboursée en « bithérapie » chez des sujets diabétiques de type 2 en association avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant/glinide, s'il y a intolérance au biguanide, à condition que l'HbA1c

se situe entre 7.0 et 9.0 % et que la filtration glomérulaire soit supérieure à 60 ml/min/1.73m².

Forxiga® peut également être prescrit en « trithérapie », en association avec une combinaison [metformine et sulfamide (ou glinide)], dans le même contexte de déséquilibre glycémique (HbA1c ≥ 7.0 ≤ 9.0 %) ou avec une « insuline basale » (NPH, glargine), associée à au moins un antidiabétique oral.

La prolongation d'un traitement par Forxiga® (après 224 jours) n'est autorisée que si l'HbA1c est inférieure ou égale à 7.5 % ou a baissé d'au moins 0.5 % par rapport à la valeur de départ et qu'il y ait eu, sous Forxiga®, une perte pondérale.

Forxiga®, comme les autres gliflozines, doit être évitée *a priori* chez des diabétiques traités par diurétiques de l'anse et/ou à risque important de déplétion volémique. La prudence s'impose donc logiquement chez les personnes âgées fragiles. Eu égard aux données cliniques, il apparaît également raisonnable d'éviter les gliflozines, en particulier chez les femmes, en présence d'antécédents d'infections urinaires et/ou génitales récurrentes.

Tableau 3. Critères de remboursement du Forxiga® en Belgique

Chez des patients (≥ 18 ans) avec un eGFR > 60 ml/min/1.73m ² et un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c ≥ 7.0 et 9.0%) par des mesures hygiéno-diététiques et (1) un traitement préalable (pendant au moins 3 mois) par un (ou deux) antidiabétique(s) oral (oraux) à la dose maximale ou (2) (pendant au moins 6 mois) par une insuline basale	
Bithérapie	Avec la metformine Avec un sulfamide hypoglycémiant (ou le repaglinide)
Trithérapie	Avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (ou le repaglinide)
Avec une insuline basale	NPH ou glargine (100 ou 300 U/ml) et au moins 1 antidiabétique oral

En conclusion, au vu de leur effet antihyperglycémique couplé à une perte pondérale et à une amélioration des chiffres de tension artérielle démontré dans des études à court et à (très) long terme, les gliflozines occupent en 2016 une place validée dans la démarche thérapeutique du diabète de type 2. Cette stratégie est d'autant plus logique que les effets indésirables de ces médicaments sont (très) limités.

Les SGLT-2 inhibiteurs avec, depuis octobre 2016 Forxiga®, apparaissent donc comme un progrès « rationnel » qui doit permettre, dans le cadre d'une politique d'individualisation thérapeutique, un contrôle métabolique optimisé – et, *in fine*, la prévention des complications chroniques, en particulier micro – et macrovasculaires.

RÉFÉRENCES

- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, Sixth Edition. Update 2014..
- Buyschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
- Buyschaert M, S. Sadikot. Le diabète en Belgique et dans le monde : quo vadis ? *Louvain Med* 2016 ; 135 (1) : 21-22.
- Holman RR , Paul SK , Angelyn Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
- American Diabetes Association. Glycemic Targets in Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S52-S59.
- Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose cotransport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010 Mar 5;70(4):377-85.
- Hattersley AT, Thorens B. Type 2 Diabetes, SGLT2 Inhibitors, and Glucose Secretion. *N Engl J Med* 2015 Sep 3;373(10):974-6.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 Jul;39(7):1108-14.
- Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 Jul;39(7):1115-22.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- Buyschaert M. L'empagliflozine (Jardiance ®), un nouvel hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2, diminue aussi le risque cardiovasculaire : analyse d'une étude Princeps. *Louvain Med* 2015 ; 134 (8): 403-408
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):323-34.
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016 Sep 6;134(10):752-72.
- Rizzo M1, Al-Busaidi N, Rizvi AA. Dapagliflozin therapy in type-2 diabetes: current knowledge and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2015 Feb;16(3):281-4.
- Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016 Feb 19;15:37.
- 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 Oct;33(10):2217-24.
- 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 Jun 26;375(9733):2223-33.
- Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013 Feb 20;11:43.
- Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012 Jul;35(7):1473-8.
- Strojek K, Yoon KH, Hruba V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 52-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011 Oct;13(10):928-38.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. 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 Sep;34(9):2015-22.
- Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, Parikh SJ. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014 Nov;16(11):1111-20.

RÉFÉRENCES

23. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015 Jun;17(6):581-90.
24. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, et al. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015 Nov;38(11):2009-17.
25. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012 Mar 20;156(6):405-15.
26. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014 Feb;16(2):124-36.
27. 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 Apr 7;4(4):e004619.
28. Wilding JP, Bailey CJ, Rigney U, Blak B, Beekman W, Emmas CE. Changes in HbA1c and weight in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin treatment in routine UK primary care. Poster 737.51st EASD 2015, Stockholm.
29. Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, Yavin Y, Johnsson E, Parikh S. Long-Term Safety of Dapagliflozin in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Phase IIb/III Studies. *Drugs Aging* 2016 Jul;33(7):511-22.
30. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, 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 Nov;14(11):990-9.
31. Bolinder J, Ljunggren Ö, 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.

CORRESPONDANCE

Pr (ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires UCL Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Université catholique de Louvain
Faculté de médecine et médecine dentaire
E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be