

Agnieszka Stelmaszyk, Marzena Dworacka

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Wpływ dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy w przebiegu cukrzycy typu 2

The impact of dapagliflozin on cardiovascular system in the course of type 2 diabetes mellitus

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Stelmaszyk A, Dworacka M. The impact of dapagliflozin on cardiovascular system in the course of type 2 diabetes mellitus. Clin Diabetol 2017; 6, 4: 142–146. DOI: 10.5603/DK.2017.0024.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

Praca stanowi próbę przeglądu bieżących danych oraz wyników badań klinicznych na temat wpływu dapagliflozyny na przewlekłe powikłania cukrzycy typu 2 związane z układem sercowo-naczyniowym. Krótkoterminowe badania kliniczne, obejmujące stosunkowo niewielkie grupy pacjentów, pozwoliły zaobserwować korzystne oddziaływanie dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy. Toczące się długoterminowe badania kliniczne najprawdopodobniej potwierdzą te dane, ale już na podstawie obecnie dostępnych informacji można przyjąć, że dapagliflozyna ma nie tylko działanie przeciwhiperglykemiczne, ale i pozytywnie wpływa na stan układu krążenia u chorych na cukrzycę typu 2.

Słowa kluczowe: dapagliflozyna, czynniki ryzyka, zdarzenia sercowo-naczyniowe, miażdżyca

## ABSTRACT

The following paper is an attempt to revise current data and the results of clinical trials concerning the impact of dapagliflozin on long-term cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus. Short-term clinical trials, including relatively small groups of pa-

tients, suggest positive influence of dapagliflozin on the cardiovascular system. Currently ongoing long-term trials are likely to confirm these data, but so far we can assume that dapagliflozin not only acts as an efficient antihyperglycaemic drug, but also protects the circulatory system in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: dapagliflozin, risk factors, cardiovascular events, atherosclerosis

## Wstęp

Powikłania cukrzycy dotyczące układu krążenia stanowią jeden z podstawowych, nadal nierozwiązanych problemów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Ryzyko sercowo-naczyniowe u tych chorych jest nawet 2–4-krotnie wyższe w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [1], dlatego też jego zmniejszenie jest jednym z najistotniejszych celów terapeutycznych. Wybór leku stosowanego w celu normalizacji zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorego na cukrzycę typu 2 powinien uwzględniać wpływ tego leku na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz na chorobowość i śmiertelność związaną ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego [2].

## Dapagliflozyna — ogólna charakterystyka leku

Dapagliflozyna jest doustnym lekiem przeciwhiperglykemicznym wskazanym w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów dorosłych. Zgodnie z charakterystyką pro-

Adres do korespondencji:  
mgr farm. Agnieszka Stelmaszyk  
ul. Rokietnicka 5a, 60–805 Poznań  
Tel.: 61 854 72 58  
Faks: 61 854 72 52  
e-mail: stelmaszyk.agnieszka@gmail.com  
Nadesłano: 18.09.2017

Przyjęto do druku: 05.10.2017

duktu leczniczego dapagliflozyna może być stosowana w monoterapii bądź w leczeniu skojarzonym, zwykle w dawce 10 mg raz na dobę [3].

Mechanizm działania dapagliflozyny to selektywne hamowanie kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*) zlokalizowanego w kanaliku proksymalnym nefronu. Rolą SGLT2 jest reabsorpcja około 90% glukozy i kationów sodowych z moczu w stosunku molowym 1:1, dlatego też zablokowanie SGLT2 prowadzi do utraty tych substancji z moczem. Ilość glukozy wydalanej z moczem na skutek zastosowania dapagliflozyny zależy zarówno od nasilenia hiperglikemii, jak i od filtracji kłębuszkowej [4]. Wyniki badań klinicznych wykazały skuteczność dapagliflozyny w redukcji wartości hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) i glikemii na czczo, zarówno wówczas, gdy była stosowana w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Zaobserwowano również, że skuteczność dapagliflozyny w zakresie kontroli glikemii jest porównywalna z działaniem metforminy, pochodnych sulfonilomocznika czy sitagliptyny [4].

### Dapagliflozyna a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Dotychczas dostępne wyniki badań podstawowych i badań klinicznych eksperymentalnych lub obserwacyjnych dotyczących wpływu dapagliflozyny na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2 nie udzieliły jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy dapagliflozyna korzystnie wpływa na powikłania naczyniowe o charakterze makroangiopatii (tab. 1).

Jednocześnie prowadzone są intensywne dalsze badania kliniczne, których celem jest ocena wpływu dapagliflozyny na schorzenia układu sercowo-naczyniowego, a wyniki jednego z takich badań — CVD-REAL Nordic są bardzo obiecujące. Potwierdzono bowiem, że stosowanie inhibitorów SGLT2 znacznie zmniejsza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wprawdzie badanie obejmowało leczonych jednym z trzech różnych leków należących do grupy inhibitorów SGLT2, ale większość obserwacji pochodziła od chorych leczonych właśnie dapagliflozyną [5].

Stosowanie dapagliflozyny stało się od kilku lat faktem także w Polsce, choć jej wykorzystanie znacznie ogranicza brak refundacji tego leku. Dlatego też znajomość współcześnie dostępnych danych odnoszących się do związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a powikłaniami naczyniowymi, zwłaszcza w obrębie układu krążenia, stała się niezbędna.

### Nadciśnienie tętnicze

Dapagliflozyna obniża wartości ciśnienia tętniczego na skutek diurezy osmotycznej. Wywołana

przez zahamowanie SGLT2 utrata jonów sodowych i wody powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego. Wykazano to w badaniach klinicznych, a wyniki potwierdzono w metaanalizie dotyczącej wpływu dapagliflozyny na ciśnienie tętnicze. Efekt jej działania na ten aspekt ryzyka sercowo-naczyniowego obserwuje się już po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a siła działania moczopędnego dapagliflozyny jest porównywalna do hydrochlorotiazydu [6].

### Masa ciała

Dapagliflozyna wpływa na redukcję otyłości poprzez zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. W grupie pacjentów stosujących dapagliflozynę przez 24 tygodnie obserwowano redukcję masy ciała o średnio 2 kg w stosunku do pacjentów przyjmujących placebo. Utrata masy ciała w grupie stosującej dapagliflozynę była znacząco większa, a w dodatku w 2/3 była spowodowana utratą tkanki tłuszczowej, podczas gdy ubytek masy ciała u pacjentów przyjmujących placebo zależał tylko w połowie od utraty tkanki tłuszczowej, a w połowie od zmniejszenia ilości całkowitej wody w organizmie (TBW, *total body water*) [7]. Mechanizm, w którym dochodzi do utraty masy ciała na skutek stosowania dapagliflozyny, związany jest najprawdopodobniej z utratą z moczem glukozy, co oznacza utratę dla organizmu kalorii pochodzących z pożywienia [4].

### Profil lipidowy

Dapagliflozyna, podobnie jak inne leki zaliczane do klasy inhibitorów SGLT2, wpływa na profil lipidowy, powodując zmniejszenie stężenia triglicerydów w osoczu, a zwiększenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*). W niektórych z badań wykazano, że inhibitory SGLT2 zwiększają także stężenie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), jednakże stosunek kardioprotekcyjnego HDL do aterogennego LDL pozostaje niezmienny [8, 9]. Inne źródła wykazały zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu po 90 dniach stosowania dapagliflozyny przez chorych na cukrzycę typu 2 [10].

### Hiperglikemia i dobową zmienność glikemii

Wykazano, że stosowanie dapagliflozyny zmniejsza glikemię, a po 6 miesiącach powoduje także redukcję stężenia  $HbA_{1c}$  o 0,5%. Redukcję glikemii zaobserwowano zarówno na czczo, jak i po posiłku lub po obciążeniu glukozą. Mechanizm działania dapagliflozyny nie wiązał się z wydzielaniem insuliny i nie zwiększał częstości występowania hipoglikemii [11–14].

Ze względu na dużą skuteczność w redukowaniu hiperglikemii poposiłkowej i brak wpływu na częstość

Tabela 1. Przegląd wybranych badań klinicznych dotyczących wpływu dapagliflozyny na ryzyko sercowo-naczyniowe według <https://clinicaltrials.gov> dostęp 17.09.2017 godz. 21.30. Wyszukiwane hasła: death, HF — heart failure, MI — myocardial infarction, hospitalization, stroke

Nr badania	Data zakończenia	Czas trwania	Dawka dapagliflozyny (liczba uczestników)	Komparator (liczba uczestników)	Wyniki obserwacji	
					Zgony <sup>a</sup>	Działania niepożądane <sup>b</sup>
NCT00263276	2007.02	12 tygodni	2,5/5/10/20/50 mg (łącznie 279)	Placebo (54)	0:0	0:0
MB102-008				Metformina (56)		
NCT00357370	2008.03	12 tygodni	10/20 mg (łącznie 48)	Placebo (23)	0:0	0:0
MB102-009						
NCT00528879	2008.11	24 + 78 tygodni	2,5/5/10 mg + metformina (łącznie 409)	Placebo + metformina (137)	2:0	35:20
MB102-014						
NCT00528372	2009.02	24 + 78 tygodni	2,5/5/10 mg (łącznie 483)	Placebo (75)	0:0	29:4
MB102-013						
NCT00673231	2009.05	24 + 80 tygodni	2,5/5/10 mg (łącznie 544)	Placebo (197)	2:0	38:17
D1690C00006						
NCT00643851	2009.08	24 tygodnie	5 mg ± metformina XR (łącznie 397)	Placebo + metformina XR (201)	1:0	4:1
MB102-021						
NCT00680745	2009.11	24 + 24 tygodnie	2,5/5/10 mg + glimepiryd (łącznie 450)	Placebo + glimepiryd (146)	2:0	21:10
D1690C00005						
NCT00660907	2009.12	52 + 156 tygodni	2,5/5/10 mg + metformina (łącznie 406)	Glipizyd + metformina (408)	0:2	38:45
D1690C00004						
NCT00663260	2009.12	24 tygodnie	5/10 mg (łącznie 168)	Placebo (84)	4:3	9:7
MB102-029						
NCT00736879	2009.12	24 tygodnie	1/2,5/5 mg (łącznie 214)	Placebo (68)	0:0	0:0
MB102-032						
NCT00683878	2010.01	48 tygodni	5/10 mg + pioglitazon (łącznie 281)	Placebo + pioglitazon (139)	0:0	2:0
MB102-030						
NCT00859898	2010.05	24 tygodnie	10 mg ± metformina XR (łącznie 430)	Placebo + metformina XR (208)	0 : brak danych	2:1
MB102-034						

<sup>a</sup>Liczba zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów stosujących dapagliflozynę vs. wśród pacjentów stosujących komparator; <sup>b</sup>liczba działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym wśród pacjentów stosujących dapagliflozynę vs. wśród pacjentów stosujących komparator



Tabela 1 (cd.). Przegląd wybranych badań klinicznych dotyczących wpływu dapagliflozyny na ryzyko sercowo-naczyniowe według <https://clinicaltrials.gov> dostęp 17.09.2017 godz. 21.30. Wyszukiwane hasła: death, HF — heart failure, MI — myocardial infarction, hospitalization, stroke

Nr badania	Data zakończenia	Czas trwania	Dawka dapagliflozyny (liczba uczestników)	Komparator (liczba uczestników)	Wyniki obserwacji	
					Zgony <sup>a</sup> Brak danych : 0	Działania niepożądane <sup>b</sup> 1:0
NCT00972244	2010.05	12 tygodni	1/2,5/5/10 mg (łącznie 225)	Placebo (54)	Brak danych : 0	1:0
D1692C00005						
NCT00855166	2010.07	24 + 78 tygodni	10 mg + metformina (91)	Placebo + metformina (91)	0:0	1:0
D1690C00012						
NCT00831779	2010.08	12 tygodni	5 mg (23)	Placebo (21)	0:0	0:0
MB102-045						
NCT00976495	2010.11	12 tygodni	10 mg (24)	Placebo (25)	0:0	0:0
MB102-035						
NCT00984867	2011.03	24 + 24 tygodnie	10 mg + sitagliptyna ± metformina (225)	Hydrochlorotiazyd (26) Placebo + sitagliptyna ± metformina (226)	0:0	3:1
D1690C00010						
NCT01031680	2011.05	24 + 80 tygodni	10 mg (460)	Placebo (462)	3:3	7:10
D1690C00018						
NCT01042977	2011.05	24 + 80 tygodni	10 mg (482)	Placebo (483)	Brak danych : brak danych	17:19
D1690C00019						
NCT01095653	2012.03	24 tygodnie	5/10 mg (łącznie 261)	Placebo (132)	0:0	0:1
MB102-054						
NCT01294423	2012.03	24 tygodnie	5/10 mg (łącznie 174)	Placebo (87)	0:0	3:5
D1692C00006						
NCT02397421	2017.08	1 rok	10 mg (dapagliflozyna i placebo łącznie 56)	Placebo		
2014-002742-42						
NCT01730534	2019.04	6 lat	10 mg (dapagliflozyna i placebo łącznie 17 276)	Placebo		
D1693C00001						
NCT03036124	2019.12	3 lata	5/10 mg (łącznie około 2250)	Placebo (około 2250)		
D1699C00001						
2016-003897-41						
NCT03036150	2020.11	4 lata	5/10 mg (łącznie około 2000)	Placebo (około 2000)		
D169AC00001						
2016-003896-24						
<b>RAZEM (badania, których wyniki opublikowano do 17.09.2017)</b>			<b>6868</b>	<b>3403</b>	<b>16:8</b> <b>0,23%:0,24%</b>	<b>245:161</b> <b>3,57%:4,73%</b>

<sup>a</sup>Liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów stosujących dapagliflozynę vs. wśród pacjentów stosujących komparator; <sup>b</sup>liczba działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym wśród pacjentów stosujących dapagliflozynę vs. wśród pacjentów stosujących komparator

występowania niedocukrzeń dapagliflozyna może być lekiem szczególnie wskazanym do stosowania u pacjentów ze znacznymi wahaniami dobowej glikemii, a zwłaszcza ze znaczną glikemią poposiłkową. Wiadomo bowiem, że zarówno hiperglikemia poposiłkowa, jak i nasilona zmienność glikemii negatywnie wpływają na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze sercowo-naczyniowym [15, 16].

Znane są wyniki badań klinicznych, które wykazały korzystny wpływ dapagliflozyny stosowanej w monoterapii na redukcję zmienności glikemii dobowej ocenianej jako średnia amplituda wahań glikemii oraz zmniejszenie stresu oksydacyjnego, ocenianego na podstawie stężeń 8-prostaglandyny F<sub>2α</sub> w osoczu [17]. Wiadomo również, że dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą lub z insuliną zmniejsza średnią amplitudę wahań glikemii o 10 mg/dl, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z metforminą lub z insuliną średnia amplituda wahań zwiększyła się o 5,3 mg/dl w ciągu 4 tygodni obserwacji [18].

### Insulinooporność

Insulinooporność obwodowa stanowi wyzwanie dla farmakoterapii cukrzycy typu 2. W badaniach klinicznych potwierdzono, że stosowanie dapagliflozyny zwiększa insulinowrażliwość tkanek, ocenianą jako tempo zaniku glukozy w osoczu (*glucose disappearance rate*) [19]. W innym badaniu wykazano, że dapagliflozyna zmniejsza insulinoporność obwodową także u pacjentów z zespołem metabolicznym, powodując remisję cech tego zespołu u ponad połowy chorych [10]. Na tej podstawie można wnioskować, że stosowanie dapagliflozyny przynosi korzyść w zakresie korygowania insulinoporności obwodowej niezależnie od stopnia zaawansowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej.

### Hiperurykemia i albuminuria

Albuminuria i podwyższone stężenie kwasu moczowego w osoczu są korzystnie modyfikowane przez dapagliflozynę [20, 21].

Średnia, skorygowana zmiana stężenia kwasu moczowego w osoczu po 12 tygodniach stosowania 10 mg dapagliflozyny wynosiła  $-0,3$  mg/dl *versus*  $+0,1$  mg/dl w ramieniu placebo [21].

Effekt obniżający wydalanie albumin z moczem nie zależy od zmian stężenia HbA<sub>1c</sub>, ciśnienia tętniczego, masy ciała i oszacowanej filtracji kłębuszkowej [20]. Pozytywny, renoprotekcyjny wpływ dapagliflozyny przejawia się poprzez zmniejszenie albuminurii o 30% w porównaniu z placebo i poprzez zmniejszenie stanu zapalnego w obrębie nerek [20].

### Stosowanie dapagliflozyny a występowanie powikłań sercowo-naczyniowych

Wstępne doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w aspekcie wpływu na układ sercowo-naczyniowy zawarto w raporcie Europejskiej Agencji Leków z 2012 roku [22]. Metaanalizie poddano 14 badań klinicznych fazy 2b oraz fazy 3, zakończonych przed 15 lipca 2011 roku. Uwzględniono także wstępne dane uzyskane z kolejnych 5 badań klinicznych, które miały zakończyć się później. Włączone do analizy badania nie miały wprawdzie na celu oceny wpływu dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy, ale odnotowywano w nich przypadki wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca bądź udaru, czyli znaczących zdarzeń sercowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*), a także przypadki hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby niedokrwiennej serca (ChNS). W metaanalizie badań trwających 12–208 tygodni stwierdzono wprawdzie 145 przypadków MACE bądź hospitalizacji z powodu niestabilnej ChNS, jednak hazard względny (HR, *hazard ratio*) wystąpienia tych powikłań wynosił 0,819 [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,583–1,152] dla grupy leczonej dapagliflozyną względem grup otrzymujących placebo zamiast tego leku. Zatem dapagliflozyna okazała się lekiem skutecznie redukującym ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z placebo [22].

Korzystny wpływ dapagliflozyny w zakresie zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych udowodniono także w kolejnej metaanalizie przeprowadzonej przez Sonesson i wsp. [23]. Analizie poddano częstość występowania MACE oraz niestabilnej ChNS w grupie pacjentów stosujących dapagliflozynę względem grupy kontrolnej dopasowanej pod względem wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), czasu trwania cukrzycy, palenia tytoniu, szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), stężenia frakcji cholesterolu LDL i ciśnienia tętniczego. Wykazano, że stosowanie dapagliflozyny zmniejsza ryzyko wystąpienia MACE i/lub niestabilnej dławicy piersiowej we wszystkich grupach pacjentów, nawet ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, w około 4-letnim okresie leczenia dapagliflozyną [23].

Najbardziej obiecującym badaniem klinicznym nad wpływem dapagliflozyny na ryzyko sercowo-naczyniowe jest trwające obecnie badanie 3 fazy DECLARE-TIMI58 [24], którego głównym celem jest analiza częstości wystąpienia MACE, konieczności hospitalizacji z powodu niestabilnej ChNS, a także

występowania śmiertelności ze wszystkich przyczyn. Planowane jest włączenie do badania niemal 26 000 pacjentów powyżej 40. roku życia z cukrzycą typu 2, u których ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego jest wysokie. Badanie jest w toku [24].

## Wnioski

Krótkoterminowe badania kliniczne, obejmujące stosunkowo niewielkie grupy pacjentów, pozwoliły zaobserwować korzystne oddziaływanie dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy. Toczące się długoterminowe badania kliniczne najprawdopodobniej potwierdzą te dane, ale już na podstawie obecnie dostępnych informacji można przyjąć, że dapagliflozyna działa nie tylko przeciwhiperglikemicznie, ale i pozytywnie wpływa na stan układu krążenia u chorych na cukrzycę typu 2.

## PIŚMIENNICTWO

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16(2): 434–444, doi: [10.2337/diacare.16.2.434](https://doi.org/10.2337/diacare.16.2.434), indexed in Pubmed: [8432214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8432214/).
2. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015; 36(34): 2288–2296, doi: [10.1093/eurheartj/ehv239](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv239), indexed in Pubmed: [26063450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26063450/).
3. Charakterystyka produktu leczniczego Forxiga 5 mg, 10 mg 2017.
4. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015; 75(1): 33–59, doi: [10.1007/s40265-014-0337-y](https://doi.org/10.1007/s40265-014-0337-y), indexed in Pubmed: [25488697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25488697/).
5. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 2(17): 1–9.
6. Liakos A, Karagiannis T, Bekiari E, et al. Update on long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015; 6(2): 61–67, doi: [10.1177/2042018814560735](https://doi.org/10.1177/2042018814560735), indexed in Pubmed: [25941564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25941564/).
7. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(3): 1020–1031, doi: [10.1210/jc.2011-2260](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260), indexed in Pubmed: [22238392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22238392/).
8. Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab*. 2014; 40(6 Suppl 1): S28–S34, doi: [10.1016/S1262-3636\(14\)72693-X](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(14)72693-X), indexed in Pubmed: [25554069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25554069/).
9. Singh JSS, Fathi A, Vickneson K, et al. Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 97, doi: [10.1186/s12933-016-0419-0](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0419-0), indexed in Pubmed: [27422625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27422625/).
10. González-Ortiz M, Méndez-Del Vi, Martínez-Abundis E, et al. Effect of dapagliflozin administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Minerva Endocrinol*. 2016: 2016.
11. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. 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; 11: 43, doi: [10.1186/1741-7015-11-43](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-43), indexed in Pubmed: [23425012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425012/).
12. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TWA, et al. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care*. 2015; 38(7): 1218–1227, doi: [10.2337/dc14-0315](https://doi.org/10.2337/dc14-0315), indexed in Pubmed: [25852208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25852208/).
13. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, et al. Effect 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): 928–938, doi: [10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x), indexed in Pubmed: [21672123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21672123/).
14. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(2): 159–169, doi: [10.1111/dom.12189](https://doi.org/10.1111/dom.12189), indexed in Pubmed: [23906445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906445/).
15. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12(4): 288–298, doi: [10.1111/j.1463-1326.2009.01160.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01160.x), indexed in Pubmed: [20380649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20380649/).
16. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J*. 2015; 39(4): 273–282, doi: [10.4093/dmj.2015.39.4.273](https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.4.273), indexed in Pubmed: [26301188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301188/).
17. Li FF, Gao Gu, Li Q, et al. Influence of Dapagliflozin on Glycemic Variations in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 5347262, doi: [10.1155/2016/5347262](https://doi.org/10.1155/2016/5347262), indexed in Pubmed: [27738639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738639/).
18. ClinicalTrials.gov. Effect of Dapagliflozin on 24-hour Blood Glucose in T2DM Patients Inadequately Controlled With Either Metformin Or Insulin — Study Results. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02429258> (2017).
19. Mudaliar S, Henry RR, Boden G, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16(3): 137–144, doi: [10.1089/dia.2013.0167](https://doi.org/10.1089/dia.2013.0167), indexed in Pubmed: [24237386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24237386/).
20. Heerspink HJL, Johnsson E, Gause-Nilsson I, et al. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(6): 590–597, doi: [10.1111/dom.12654](https://doi.org/10.1111/dom.12654), indexed in Pubmed: [26936519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936519/).
21. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, et al. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade, Blood Pressure, 2016; 25(2): 93–103, doi: [10.3109/08037051.2015.1116258](https://doi.org/10.3109/08037051.2015.1116258), indexed in Pubmed: [26623980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26623980/).
22. European Medicines Agency. Assessment report — Forxiga. 2012.
23. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 37, doi: [10.1186/s12933-016-0356-y](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0356-y), indexed in Pubmed: [26895767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26895767/).
24. ClinicalTrials.gov. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events — Full Text View — ClinicalTrials.gov [Internet]. 2017. p. 6–8. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534> (2017).