



Terapi Diabetes dengan *SGLT-2 Inhibitor*

Pande Made S. Dharma Pathni

Medical Department, PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

SGLT-2 adalah *transporter* glukosa yang terletak di tubulus proksimal ginjal dan bertanggung jawab terhadap 90% reabsorpsi glukosa. Inhibisi terhadap transporter ini akan berdampak pada penurunan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan ekskresi glukosa melalui ginjal, namun kerjanya tergantung kadar glukosa.

Kata kunci: Diabetes, *SGLT-inhibitor*

ABSTRACT

SGLT-2 is a glucose transporter located at renal proximal tubules and responsible for 90% glucose reabsorption. Inhibition to this transporter resulted in a decrease of blood glucose through increased renal glucose excretion, but the action is dependent on blood glucose level. **Pande Made S. Dharma Pathni. Diabetes Therapy with SGLT-2 Inhibitor**

Keywords: Diabetes, SGLT-2 inhibitor

PENDAHULUAN

Penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidens dan prevalensi DM tipe 2 di dunia.¹ Diabetes menjadi penyebab ketujuh teratas kematian di Amerika Serikat pada tahun 2015 berdasarkan 79.535 sertifikat kematian.² Berdasarkan data *International Diabetes Federation*, di tahun 2017 didapatkan 82 juta penderita diabetes di Asia Tenggara, dan diprediksi akan meningkat 84% menjadi 151 juta di tahun 2045. Saat ini jumlah penderita diabetes Indonesia

menduduki peringkat kesembilan terbanyak di dunia.³ Kondisi tersebut membutuhkan strategi penatalaksanaan yang kontinu, komprehensif, dan menitikberatkan pada multifaktor.⁴ Kontrol penyakit tidak hanya sebatas pada kontrol glikemik saja, namun juga pada potensi dan kondisi komplikasi mikro- dan makrovaskuler.

PATOGENESIS DM TIPE 2

Diabetes secara umum dikategorikan sebagai DM tipe 1, DM tipe 2, DM pada kehamilan

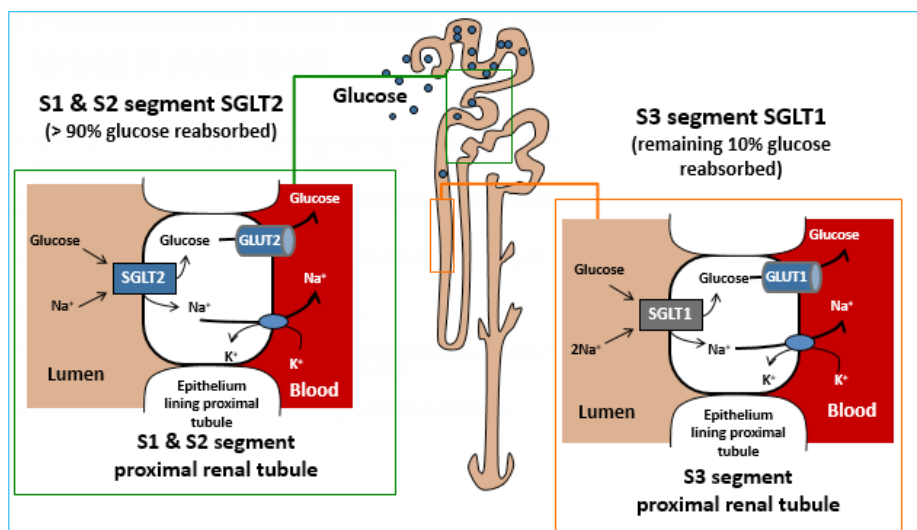
(diabetes gestasional), dan tipe spesifik diabetes akibat penyebab lainnya.^{3,4} Proporsi DM tipe 2 sampai saat ini terbesar karena faktor risiko tipe ini sangat terkait dengan gaya hidup.^{1,3,4}

Saat ini dikenal teori *The Ominous Octet*, yang pada tahun 2009 disampaikan oleh DeFronzo.^{1,5} Teori tersebut menjabarkan bahwa organ lain terlibat dalam patogenesis DM tipe 2. Jika dulu hanya otot, hepar, dan sel- β pankreas saja yang berperan sentral, kini ada sel- α pankreas, usus, otak, ginjal, dan lemak yang diduga juga turut mendasari.⁵

Terapi kini pun menitikberatkan pada kondisi glukotoksitas pada sejumlah organ, akan langsung menanggulangi patogenesis diabetes tersebut. Terkadang diperlukan pengobatan kombinasi dua atau tiga obat.^{1,4,6}

RASIONAL TERAPI SGLT-2 INHIBITOR

Individu sehat mampu mempertahankan homeostasis glukosa dengan pengaturan ketat terhadap produksi, reabsorpsi, dan pemanfaatan glukosa. Walaupun terjadi variasi ekstrim asupan glukosa, relatif sedikit yang kemudian menjadi diabetes atau hipoglikemia.⁷



Gambar 1. Peran ginjal terhadap homeostasis glukosa¹⁰

Alamat Korespondensi email: pande.satrya@kalbe.co.id



Ginjal berperan penting pada kontrol glukosa. Pada orang sehat tanpa diabetes, 180 gram glukosa difiltrasi setiap hari oleh glomerulus ginjal, lalu mengalami reabsorpsi di tubulus proksimal. Hal tersebut dilakukan oleh *transporter* pasif, bernama *transporter* glukosa terfasilitasi (GLUT) dan *co-transporter* aktif bernama *sodium-glucose co-transporter* (SGLT). Teridentifikasi ada 6 SGLT, di mana SGLT-1 dan 2 yang paling penting. Normalnya semua glukosa akan mengalami reabsorpsi di tubulus proksimal ginjal dan masuk kembali ke sirkulasi.^{7,8}

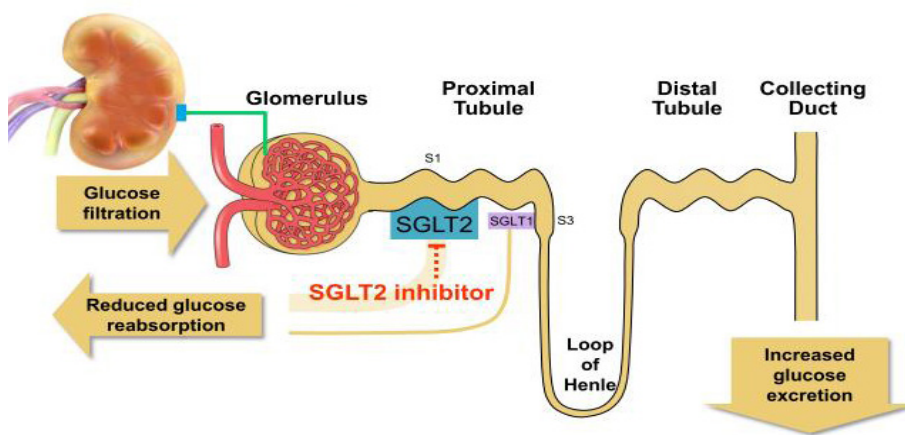
Reabsorpsi glukosa dari filtrat glomerulus dimediasi oleh SGLT dalam proses yang

tidak tergantung insulin. Kerja SGLT tidak sama seperti *transporter* glukosa fasilitatif utama, yaitu GLUT4 (*glucose transporter*) yang bertanggung jawab terhadap ambilan glukosa ke dalam jaringan sensitif insulin seperti jaringan adiposa dan otot. SGLT merupakan protein terikat membran yang secara aktif membawa glukosa melawan konsentrasi gradient, sehingga memerlukan sumber energi untuk menggerakkan pompa sodium.¹⁶

Sekitar 90% glukosa direabsorpsi oleh SGLT-2 di bagian *brush border* sel segmen pertama tubulus konvolusi proksimalis. SGLT-2 merupakan *transporter* berkapasitas tinggi,

berafinitas rendah. Sisa 10% akan disaring oleh SGLT-1 di segmen distal tubulus ginjal.^{16,17}

Individu normal memiliki T_m (*transport maximum*) glukosa kurang lebih 200 mg/dL (11,0 mmol/L), di atas jumlah glukosa normal yang difiltrasi sebesar 100 mg/dL (5,5 mmol/L). Ginjal mempertahankan sumber energi ini untuk digunakan jika ketersediaan glukosa menjadi rendah, tetapi menjadi *maladaptive* pada DM. Ginjal pasien DM justru terus melakukan reabsorpsi glukosa karena terjadi peningkatan T_m glukosa.²⁰ Dampaknya adalah kondisi hiperglikemia tetap tidak terkoreksi dan berkontribusi terhadap masalah glukotoksisitas.²⁰

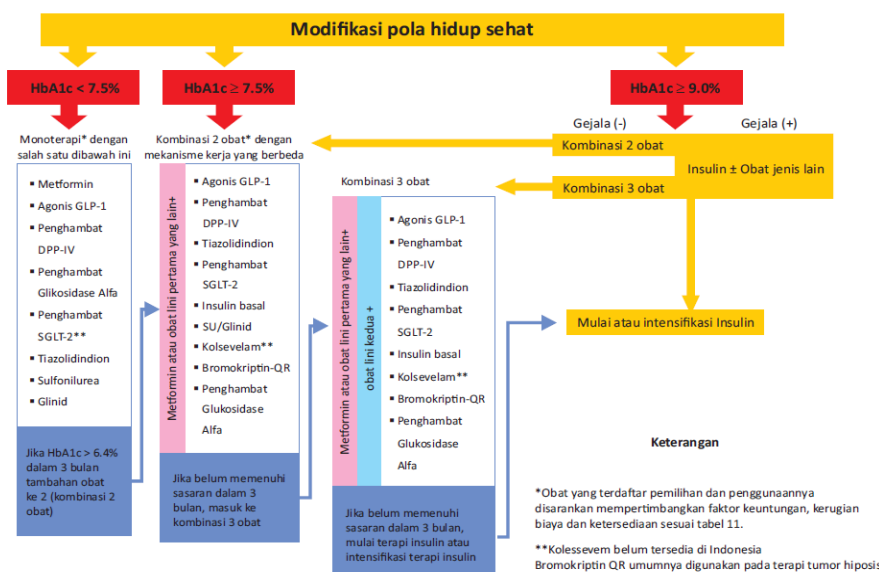


Gambar 2. Mekanisme kerja SGLT-2 inhibitor⁹

Aktivitas SGLT-2 akan mengkonservasi glukosa dan dapat menghalangi normalisasi kadar glukosa plasma, maka dipostulasikan bahwa penghambatan terhadap SGLT-2 dapat menurunkan ambang glukosuria dan menurunkan kondisi hiperglikemia.^{20,21}

Obat yang menjadi perhatian adalah *Sodium-Glucose Co-transporter-2 inhibitor* (SGLT-2 inhibitor).⁵ Obat ini bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan ekskresi glukosa melalui ginjal; kerja tersebut tergantung kadar glukosa. Risiko hipoglikemia relatif rendah mengingat kerjanya tidak bergantung terhadap insulin.⁹

Algoritme Pengelolaan DM Tipe 2 di Indonesia KONSENSUS PERKENI 2015



Gambar 3. Algoritma pengelolaan DM tipe 2 di Indonesia KONSENSUS PERKENI 2015¹

Posisi SGLT-2 Inhibitor pada Panduan Penatalaksanaan DM tipe 2

Dalam konsensus PERKENI 2015, pengobatan dengan SGLT-2 inhibitor dikatakan merupakan pendekatan baru tatalaksana DM tipe 2.

Individu dengan DM tipe 2 mengalami peningkatan keluaran/output glukosa melalui ginjal pada *post-absorptive state*, menyebabkan peningkatan pelepasan glukosa ke dalam aliran darah dan tidak hanya dari hati, namun juga mendapatkan kontribusi dari ginjal. Peningkatan pelepasan glukosa melalui ginjal saat *postprandial* juga teramati pada individu DM tipe 2.^{18,19}

SGLT-2 inhibitor di Pasaran

SGLT-2 inhibitor direkomendasikan oleh sejumlah panduan seperti Konsensus PERKENI, the American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), ataupun oleh The American Association of Clinical Endocrinologists/



American College of Endocrinology (AAACE/ACE) sebagai terapi *add-on* terhadap metformin jika tujuan terapeutik tidak tercapai dengan monoterapi, terutama pada pasien yang ingin menghindari peningkatan berat badan atau hipoglikemia.^{14,15} Sejumlah *SGLT-2 inhibitor* tersedia global, beberapa di antaranya telah tersedia di Indonesia.¹¹

CANAGLIFLOZIN

Ketersediaan hayati rerata mutlak per oral *canagliflozin* kurang lebih 65%. Pemberian bersama makanan berlemak tinggi tidak berdampak pada farmakokinetik *canagliflozin*, sehingga bisa diberikan sebelum atau setelah makan. Namun berdasarkan potensinya, untuk dapat menurunkan ekskresi glukosa plasma *postprandial* karena tertundanya absorpsi glukosa saluran cerna, direkomendasikan diberikan sebelum makan pertama hari tersebut.¹¹

Farmakokinetik *canagliflozin* mirip antara subjek sehat dan pasien DM tipe 2. Setelah pemberian per oral dosis tunggal 100 mg dan 300 mg *canagliflozin*, konsentrasi plasma puncak (median *Tmax*) *canagliflozin* terjadi dalam 1 hingga 2 jam *post-dose*. *Cmax* dan AUC *canagliflozin* plasma meningkat proporsional pada dosis dari 50 mg sampai 300 mg. Waktu paruhnya 10,6 jam dan 13,1 jam setelah dosis 100 mg dan 300 mg. Kadar mantap tercapai setelah 4-5 hari pemberian *canagliflozin* 100 mg dan 300 mg sekali sehari. *Canagliflozin* tidak menunjukkan farmakokinetik tergantung waktu dan terakumulasi di plasma sampai 36% setelah dosis multipel 100 mg dan 300 mg.¹¹

DAPAGLIFLOZIN

Dapagliflozin telah diteliti sebagai monoterapi/terapi tunggal, ataupun kombinasi dengan *metformin*, *pioglitazone*, *sulfonylurea*

(*glimepiride*), *sitagliptin* (dengan atau tanpa *metformin*), *metformin* plus *sulfonylurea*, atau insulin (dengan atau tanpa terapi antidiabetes oral), dibandingkan dengan *sulfonylurea* (*glipizide*) dan dalam kombinasi dengan *GLP-1 receptor agonist* (*exenatide extended-release*) yang ditambahkan terhadap *metformin*. *Dapagliflozin* juga telah dipelajari pada pasien DM tipe 2 dan dengan gangguan ginjal ringan.¹²

Sejumlah 12 uji klinik acak, terkontrol plasebo, telah dilakukan dengan durasi 12-24 minggu.¹² Dalam 4 buah uji klinik,¹² *dapagliflozin* diberikan sebagai monoterapi dan 8 studi lainnya¹² sebagai kombinasi dengan anti-diabetes lain yang telah diberikan sebelumnya atau sebagai terapi kombinasi dengan metformin.¹² Ada laporan ketoasidosis pada *postmarketing surveillance* pasien DM tipe 1 dan 2 yang diberi *SGLT-2 inhibitor* termasuk *dapagliflozin*.¹² Kasus ketoasidosis fatal dilaporkan saat mengonsumsi *dapagliflozin*.¹² *Dapagliflozin* tidak diindikasikan untuk kasus DM tipe 1. Sebelum mulai terapi, tanyakan riwayat yang membuat rentan ketoasidosis, seperti defisiensi insulin pankreas akibat sebab apapun, restriksi kalori, dan penyalahgunaan alkohol. Hentikan sementara konsumsi *dapagliflozin* jika terdapat situasi klinis yang rentan mengalami ketoasidosis (misalnya puasa lama karena sakit akut atau pembedahan).¹²

EMPAGLIFLOZIN

Konsentrasi plasma puncak *empagliflozin* tercapai dalam 1,5 jam pasca-pemberian per oral, setelah itu menurun bifasik dengan fase distribusi cepat dan fase akhir relatif lambat. AUC dan *Cmax* pada kondisi kadar mantap plasma adalah 1,870 nmol.jam/L dan 259 nmol/L setelah pemberian *empagliflozin* per

oral sekali sehari, serta 4,740 nmol.jam/L dan 687 nmol/L setelah pemberian *empagliflozin* 25 mg sekali sehari. Paparan sistemik *empagliflozin* meningkat seiring peningkatan dosis pada rentang dosis terapeutik.¹³

Dosis yang direkomendasikan adalah 10 mg sekali sehari di pagi hari, dikonsumsi dengan atau tanpa makanan. Jika pasien dapat menoleransi dosis 10 mg, maka agar tercapai kontrol glikemik yang baik, dosis yang dapat dikonsumsi adalah 25 mg. Disarankan penilaian fungsi ginjal sebelum terapi *empagliflozin* dan secara periodik. Tidak boleh diberikan jika eGFR < 45 mL/min/1,73 m². Tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis bagi pasien dengan eGFR > 45 mL/min/1,73 m².¹³

EFEK SAMPING

Hipotensi

Obat golongan *SGLT-2 inhibitor* menyebabkan kontraksi volume intravaskuler. Hipotensi simtomatik dapat terjadi terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²), pasien berusia lanjut, atau yang mengonsumsi *loop diuretic*. Oleh karena itu, pada pasien dengan karakteristik tersebut, sebelum konsumsi obat ini, status volume cairan pasien harus dievaluasi dan bila perlu dikoreksi. Dipantau pula tanda dan gejala hipotensi setelah terapi.¹¹⁻¹³

Ketoasidosis

Laporan ketoasidosis terjadi pada pasien DM tipe 1 dan 2 pada *postmarketing surveillance* pasca-penggunaan obat *SGLT-2 inhibitor*. Ketoasidosis fatal pernah dilaporkan setelah mengonsumsi *dapagliflozin*. Pemberian obat ini dikontraindikasikan pada DM tipe 1. Apabila ada pasien yang mengalami tanda dan gejala yang konsisten dengan asidosis metabolik harus dievaluasi untuk ketoasidosis. Terapi dihentikan jika dicurigai ketoasidosis, dibutuhkan insulin, cairan, serta pengganti karbohidrat.¹¹⁻¹³

Acute Kidney Injury dan Gangguan Fungsi Ginjal

Terdapat beberapa laporan cedera ginjal akut.¹¹⁻¹³ Sebelum memulai pengobatan, pertimbangkan faktor-faktor yang membuat rentan cedera ginjal akut seperti hipovolemia, insufisiensi ginjal kronik, gagal jantung kongestif, dan terapi lain (diuretik, ACE inhibitor, ARB, NSAID). Pertimbangkan penghentian terapi jika pasien mengalami

Tabel. Farmakologi obat golongan *SGLT-2 inhibitor* yang telah dipasarkan secara global.¹²⁻¹⁴

	Empagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin
Dosis terapeutik (mg/hari)	10-25	5-10	100-300
Dosis awal	10	5	100
Cara pemberian	Sekali sehari dengan/tanpa makan pagi	Sekali sehari dengan/tanpa makan pagi	Sekali sehari sebelum makan pagi
eGFR	> 45 mL/menit	> 60 mL/menit	> 45 mL/menit
Konsentrasi plasma puncak (jam)	1,5	Dalam waktu 2 jam	1-2
Absorpsi (rerata bioavailabilitas oral)	> 60%	~78%	~65%
Metabolisme	Hati		
Eliminasi (waktu paruh, jam)	Hati : ginjal = 43 : 57 [12,4]	Hati : ginjal = 22 : 78 [12,9]	Hati : ginjal = 67 : 33 [13,1]

*Ket.: eGFR: Estimated glomerular filtration rate



penurunan asupan cairan (seperti penyakit akut atau sedang berpuasa) atau kehilangan cairan (penyakit saluran cerna atau paparan panas berlebihan).¹¹⁻¹³

SGLT-2 inhibitor dapat meningkatkan kadar kreatinin serum dan menurunkan eGFR,¹¹⁻¹³ pada pasien usia lanjut dan pasien gangguan fungsi ginjal lebih rentan.¹¹⁻¹³

Urosepsis dan Pielonefritis

Terdapat laporan *postmarketing* infeksi saluran kemih serius termasuk urosepsis dan pielonefritis yang perlu perawatan RS setelah pemberian SGLT-2 inhibitor.¹¹⁻¹³ Diperlukan evaluasi tanda dan gejala infeksi saluran kemih dan terapi sesegera mungkin.¹¹⁻¹³

Hipoglikemia

Telah diketahui bahwa insulin dan insulin sekretagogum dapat menyebabkan hipoglikemia. Risiko hipoglikemia meningkat jika SGLT-2 inhibitor dikombinasikan dengan obat golongan tersebut. Sebaiknya dosis insulin atau insulin sekretagogum disesuaikan untuk mengurangi risiko hipoglikemia.¹¹⁻¹³

Infeksi Jamur Genital

Pemberian SGLT-2 inhibitor akan meningkatkan risiko infeksi jamur genitalia, pasien dengan riwayat infeksi jamur genitalia kronis atau rekuren akan lebih mudah kambuh.¹¹⁻¹³

Fraktur

Risiko fraktur tulang dievaluasi pada 9 uji klinik acak dengan rerata durasi paparan terhadap *canagliflozin* selama 85 minggu.¹¹ Insidens fraktur tulang adalah sebesar 1,1; 1,4; dan 1,5 per 100 pasien-tahun pada paparan kelompok pembandingan, *canagliflozin* 100 mg dan 300 mg, berturut-turut. Fraktur teramati sekitar 12 minggu setelah inisiasi obat dan sering terjadi setelah trauma ringan (contoh: jatuh dari tempat yang tidak lebih dari tinggi saat berdiri) dan mengenai ekstremitas atas. Pemeriksaan *dual-energy X-ray absorptiometry*

pada 714 dewasa tua (rerata usia 64 tahun) tahun kedua, yang secara acak menerima *canagliflozin* 100 dan 300 mg menunjukkan penurunan kepadatan massa tulang di area *total hip* sebesar 0,9% dan 1,2%. Selain itu, penurunan BMD sebesar 0,1% pada *femoral neck* terjadi pada pemberian *canagliflozin* 100 dan 300 mg dan 0,4% pada *distal forearm* pasien yang mendapat *canagliflozin* 300 mg.¹¹

Bladder Cancer

Terdapat 9 kasus *bladder cancer* atau kanker kandung kemih dari 5478 pengguna *dapagliflozin* (0,16%) versus 1 dari 3156 (0,03%) kelompok kontrol.¹² Dari 10 kasus *bladder cancer*, 6 mengeluh hematuria sebelum terapi dan 5 kasus terjadi pada tahun pertama terapi. Tidak ada data apakah *dapagliflozin* memiliki dampak terhadap *bladder tumor* yang telah ada. Pada pasien dengan riwayat *bladder cancer*, pemberian *dapagliflozin* harus dipertimbangkan.¹²

Keamanan Kardiovaskuler

Dampak pemberian empagliflozin terhadap risiko kardiovaskuler pasien DM tipe 2 dewasa yang juga memiliki penyakit kardiovaskuler aterosklerotik dievaluasi pada studi EMPA-REG OUTCOME yang merupakan studi acak, tersamar ganda, multisenter, multinasional dengan kelompok paralel. Pemberian *empagliflozin* secara signifikan menurunkan selang waktu untuk kejadian pertama kematian kardiovaskuler, infark miokardium non-fatal, atau *stroke* non-fatal (HR: 0,86; 95% CI 0,74, 0,99). Hal tersebut karena penurunan risiko kematian kardiovaskuler (HR: 0,62; 95% CI 0,49, 0,77), tanpa disertai perubahan risiko infark miokardium non-fatal atau *stroke*.¹³

Dampak Penurunan Berat Badan

Studi meta-analisis²² menunjukkan bahwa SGLT-2 inhibitor dapat membantu penurunan berat badan jika dibandingkan dengan agen anti-diabetes lain (*mean difference* -1,8 kg [95% CI -3,5, -0,1]). Penurunan berat badan

2-3 kg teramati pada sebagian besar hasil studi fase 3 *dapagliflozin* seperti tercantum pada laporan penilaian *the European Medicines Agency* (EMA).¹⁴ Efek ini terjaga sampai 102 minggu dengan penurunan berat badan 4,5 kg pada *dapagliflozin* 10 mg *plus metformin*, versus 2,1 kg pada plasebo *plus metformin*.¹⁴

Pada monoterapi *empagliflozin*, perubahan berat badan terkoreksi plasebo setelah minggu ke-24 adalah 1,9 kg (95% CI -2,4, -1,4; $p = 0,0001$) dan 2,1 kg (95% CI -2,6, -1,7; $p = 0,0001$) untuk kelompok 10 dan 25 mg, versus penurunan 0,5 mg pada *sitagliptin* sebagai pembandingan (95% CI 0,04, 1,0; $p = 0,0355$).¹⁴

Potensi bagi DM tipe 1

Pada meta-analisis terapi SGLT-2 inhibitor pada pasien DM tipe 1 dengan terapi insulin, teridentifikasi 371 studi, di mana 10 studi memenuhi kriteria. Tujuh uji klinik termasuk 4 uji klinik acak melibatkan 581 pasien. Dibandingkan kelompok kontrol, SGLT-2 inhibitor menurunkan signifikan plasma glukosa puasa sebesar 0,69 mmol/L [1,32; 0,07], HbA1c sebesar 0,37% [0,54; 0,20], berat badan sebesar 2,54 kg [3,48; 1,60], dan dosis insulin harian total sebesar 6,22 IU [8,04; 4,40].¹⁵ Insidens total kejadian tidak diinginkan, hipoglikemia, dan infeksi saluran kemih dan genitalia sebanding dengan kelompok plasebo, insidens ketoasidosis diabetikum ($n=16$) meningkat di kelompok SGLT-2 inhibitor.¹⁵

SIMPULAN

SGLT-2 inhibitor mewakili OAD (obat anti-diabetes) golongan baru yang dapat membantu kontrol glikemik disertai profil keamanan yang baik. Obat ini mempunyai mekanisme kerja yang unik dan manfaat pada kardiovaskuler, berat badan, dan tekanan darah serta potensi bagi DM tipe 1, sehingga menjadi pilihan menarik untuk terapi *add-on* terhadap obat diabetes lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soelistijo SA, Novia H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, et al. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia 2015. 1st ed. Jakarta: PB Perkeni; 2015.
2. American Diabetes Association. Statistics about diabetes. Overall numbers, diabetes and prediabetes [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/?referrer=https://www.google.co.id/>.
3. International Diabetes Federation. Diabetes atlas 2017 eighth edition [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 07]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(1):1-135
5. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95. doi: 10.2337/



db09-9028

6. Abdul GM, DeFronzo R. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:1695–703
7. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32:63–71
8. Wilding J, Fernando K, Milne N, Evans M, Ali A, Bain S, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes management: Key evidence and implications for clinical practice. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):1757–73
9. Bailey CJ, Day C. SGLT2 inhibitors: Glucuretic treatment for type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10:193-9.
10. Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: A review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther*. 2014;5:355-66.
11. Invokana. FDA highlight of prescribing information. 2016
12. Farxiga. FDA highlight of prescribing information. 2017
13. Jardiance. FDA highlight of prescribing information. 2016
14. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014;8 1335–80.
15. Chen J, Fan F, Xu Y. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:44128.
16. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223–33
17. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):1020–31
18. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):405–15
19. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962–71
20. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: A randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1267–82
21. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):467–77
22. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262–74