

Association des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs du SGLT2: de nouvelles perspectives?

Drs CLAIRE RITZ^a, JAAFAR JAAFAR^b et Pr JACQUES PHILIPPE^b

Rev Med Suisse 2017; 13: 1134-9

La thérapie du diabète de type 2 s'est considérablement élargie les dix dernières années. Deux groupes thérapeutiques anti-diabétiques, qui sont les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2 ont montré une efficacité non seulement sur le contrôle glycémique mais aussi sur le poids et sur d'autres paramètres cliniques et biologiques qui seront détaillés dans cet article. Les études de sécurité cardiovasculaire pour deux de ces molécules ont montré pour la première fois une baisse de la mortalité globale et cardiovasculaire. La combinaison de ces deux classes thérapeutiques offre une solution logique de par leurs différents mécanismes d'action. L'étude DURATION-8 conçue pour démontrer le bienfait de cette combinaison sera aussi discutée dans cet article.

The combination of GLP-1 analogs and SGLT2 inhibitors: new perspectives?

Type 2 diabetes therapy has expanded considerably over the last decade. Two anti-diabetic therapeutic groups, which are GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonists and SGLT2 inhibitors (sodium-glucose co-transporter-2), have shown efficacy not only on glycemic control but also on weight and other parameters that will be detailed in this article. Cardiovascular safety studies for two of these molecules were shown for the first time to decrease overall and cardiovascular mortality. The combination of these two therapeutic classes provides a logical solution due to their different mechanisms of action. The DURATION-8 study designed to demonstrate the benefits of this combination will also be discussed in this article.

INTRODUCTION

La croissance de la prévalence du diabète est alarmante avec, en Suisse, un individu sur 17 atteint de cette maladie, soit 500 000 personnes.¹ Sans intervention, on estime à une personne sur 10 le nombre de diabétiques dans le monde en 2040.² Les recommandations de traitement actuelles, chez les diabétiques de type 2, placent la metformine en première intention et préconisent une ascension thérapeutique par bi-ou trithérapie, voire plus, selon le profil de chaque patient, en cas de contrôle insuffisant à intervalles de 3 mois³ (**tableau 1**).

Les autres traitements à disposition sont les insulinosécrétagogues comme les sulfonylurées et les glinides qui, comme l'insuline, comportent un risque d'hypoglycémie. Ces trois classes thérapeutiques ainsi que les thiazolidinediones induisent en outre, une prise pondérale. Les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), qui augmentent la sécrétion d'insuline en réponse à un apport en glucides, sont modérément efficaces, mais utilisables en cas d'insuffisance rénale et ont montré leur neutralité sur le risque cardiovasculaire.⁴

Deux autres classes d'antidiabétiques ont fait leur apparition en Suisse: les analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et les inhibiteurs du SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2). Cet article détaille leurs effets pléiotropes et l'intérêt de leur association, soutenu par l'étude DURATION-8, première étude de phase III avec cette combinaison.⁵

ANALOGUES DU GLP-1

Mode d'action

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une incrétine sécrétée suite à l'ingestion des glucides, qui stimule la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, diminue la sécrétion du glucagon et la vidange gastrique et augmente la satiété. Les analogues du GLP-1, développés pour leur résistance à l'action de l'enzyme DPP-4, sont injectables en sous-cutané, mais ne sont remboursés par les assurances que lors d'IMC ≥ 28 kg/m². Les molécules disponibles en Suisse sont l'exénatide (Byetta) de courte durée d'action, environ douze heures, l'exénatide LAR (Bydureon), le dulaglutide (Trulicity) et le liraglutide (Victoza), toutes de longue durée d'action (**tableau 2**).

Effets

Les analogues du GLP-1 sont efficaces sur le contrôle glycémique avec une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) d'environ 1% et sur la perte pondérale, estimée à -2,9 kg, lors d'une méta-analyse de 21 études.⁶ Leur effet est modeste sur le profil lipidique et tensionnel. L'étude ELIXA n'a montré aucun bénéfice sur la mortalité ou les complications cardiovasculaires, chez les patients traités par lixisénatide (non disponible encore en Suisse).⁷ Par contre, l'étude LEADER, publiée en 2016, a montré une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire chez 9340 patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, traités par liraglutide,

^a Service de médecine interne générale, ^b Service de diabétologie, endocrinologie, hypertension et nutrition, HUG, 1211 Genève 14
claire.ritz@hcuge.ch | jaafar.jaafar@hcuge.ch | jacques.philippe@hcuge.ch

TABLEAU 1

Classes d'antidiabétique disponibles en Suisse

AMPK: AMP kinase; PPAR- γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma; IC: insuffisance cardiaque; SGLT2: cotransporteur sodium-glucose-2; CV: cardiovasculaire; GLP-1: glucagon-like peptide-1; \uparrow : augmentation; \downarrow : diminution.

Classe	Molécules	Mécanismes cellulaires	Effets principaux	Avantages	Inconvénients
Biguanides	• Metformine	• Activation indirecte de l'AMPK (hépatique)	• \downarrow production hépatique de glucose • \uparrow sensibilité à l'insuline	• Efficacité élevée • Pas de prise pondérale • Faible coût • Pas d'hypoglycémie	• Intolérance digestive • Risque d'acidose lactique
Sulfonylurées	• Gliclazide • Glimépiride • Glibenclamide	• Inhibition des canaux potassiques (cellules β pancréas)	• \uparrow sécrétion endogène d'insuline, longue durée d'action	• Efficacité élevée • Faible coût	• Hypoglycémie • Prise pondérale
Glitazones	• Pioglitazone	• Activation du PPAR- γ (tissu adipeux)	• \uparrow sensibilité à l'insuline	• Pas d'hypoglycémie	• Prise pondérale • Fracture osseuse • Risque d'IC
Glinides	• Natéglinide • Répaglinide	• Inhibition des canaux potassiques (cellules β pancréas)	• \uparrow sécrétion endogène d'insuline (pic précoce), courte durée d'action	• Courte durée d'action (intérêt dans l'insuffisance rénale chronique)	• Efficacité modérée • Prise pondérale • Risque d'hypoglycémie
Inhibiteurs de DPP-4	• Alogliptine • Linagliptine • Saxagliptine • Sitagliptine • Vildagliptine	• Inhibition de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4	• \uparrow sécrétion d'insuline glucose-dépendante • \downarrow production de glucagon	• Pas d'hypoglycémie • Pas de prise pondérale • Bonne tolérance en cas d'insuffisance rénale	• Efficacité modérée • Coût élevé • Sécurité pancréatique ?
Inhibiteurs du SGLT2	• Canagliflozine • Dapagliflozine • Empagliflozine	• Inhibition du SGLT2 (rein)	• \uparrow excrétion rénale du glucose, indépendamment de l'insuline	• Pas d'hypoglycémie • \downarrow risque CV (empagliflozine) • \downarrow poids • Néphroprotecteur	• Infections uro-génitales • Risque de déplétion volumique • Risque rare d'acidocétose
Agonistes du GLP-1	• Exénatide • Exénatide LAR • Liraglutide • Dulaglutide	• Activation des récepteurs du GLP-1	• \uparrow sécrétion d'insuline glucose-dépendante • \downarrow production de glucagon • \downarrow la vidange gastrique • \uparrow la satiété	• Pas d'hypoglycémie • \downarrow poids • \downarrow risque CV (liraglutide) • Néphroprotecteur ?	• Administration sous-cutanée • Intolérance digestive • Sécurité pancréatique ?

sans différence observée pour l'incidence d'infarctus non fatal, d'AVC non fatal, ni du nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque.⁸

Outre ses effets cardiovasculaires positifs, le liraglutide semble avoir aussi un effet néphroprotecteur. En effet, l'étude LIRA-RENAL⁹ qui rapporte une efficacité glycémique conservée du liraglutide chez des patients avec une insuffisance rénale chronique (IRC) modérée, observe également une diminution, bien que non significative, de 17% de l'albuminurie. L'étude LEADER met d'ailleurs en évidence en issue secondaire, une incidence significativement plus faible de nouvelle néphropathie avec un hazard ratio de 0,78 (IC 95%: 0,67-0,92; p = 0,03).⁸ Une petite étude danoise récente a montré chez 27 patients sous traitement stable d'antihypertenseur dont 63% avaient une microalbuminurie et 37% une macro-

albuminurie, une diminution de l'albuminurie de l'ordre de 32% sans changement du taux de filtration glomérulaire. Aucun patient n'a présenté d'aggravation de sa néphropathie.¹⁰ Ces résultats prometteurs nécessitent encore d'être confirmés par d'autres études.

Effets secondaires

Le risque d'hypoglycémie est faible sous traitement d'analogue du GLP-1 et souvent associé à des traitements insulino-sécrétagogues concomitants. Les autres effets indésirables les plus souvent rapportés sont des réactions cutanées au site d'injection et des troubles gastro-intestinaux qui régressent souvent avec le temps. La survenue de pancréatite secondaire au traitement reste un sujet débattu, mais dans ce contexte les analogues du GLP-1 doivent être évités chez les patients à risque.

TABLEAU 2

Analogues du GLP-1 disponibles en Suisse

Composé	Nom commercial	Demi-vie	Dosage	Administration
Exénatide	Byetta	2-4 heures	5/10 μ g	2 \times /jour
Exénatide LAR	Bydureon	7-14 jours	2 mg	1 \times /semaine
Dulaglutide	Trulicity	5 jours	0,75/1,5 mg	1 \times /semaine
Liraglutide	Victoza®	13 heures	0,6/1,2/1,8 mg	1 \times /jour

INHIBITEURS DU SGLT2

Mode d'action

Nonante-neuf pour cent des 180 g environ de glucose filtré quotidiennement sont réabsorbés, principalement par le cotransporteur sodium-glucose-2 (SGLT2), situé dans le tubule rénal proximal. Les inhibiteurs du SGLT2 permettent une glycosurie observée jusqu'à 62 g/j chez les sujets sains.¹¹

Les molécules actuellement disponibles en Suisse sont utilisables soit en monothérapie, soit combinées à la metformine: empagliflozine (Jardiance, Jardiance Met), dapagliflozine (Forxiga, Xigudo), canagliflozine (Invokana, Vokanamet).

Effets

Sous inhibiteur SGLT2, une réduction de l'HbA1c est visible dès la première semaine et observée à $-0,6\%$ à un an.¹² Plus l'HbA1c initiale est élevée, plus la réduction est proportionnellement importante. Par la perte calorique dans les urines, ce traitement provoque une perte pondérale avec une diminution de $-2,8$ kg à quatre ans¹³ et un meilleur contrôle tensionnel systolique (TAS) et diastolique (TAD) est également observé¹² avec une diminution jusqu'à $-2,36$ mmHg de TAS sous empagliflozine.¹⁴

L'effet semble être mitigé sur le profil lipidique avec une légère augmentation du cholestérol HDL (HDL-C), mais également une légère majoration du cholestérol LDL (LDL-C).¹⁵ Une récente publication japonaise, étudiant ce phénomène, a démontré chez 80 patients traités par dapagliflozine une diminution de 20% du *small dense* LDL-C, molécule plus athérogène, et une augmentation de 18% du *large buoyant* LDL-C, moins néfaste.¹⁶ Le sujet reste encore à explorer, puisque avec l'augmentation du LDL-C, une majoration du risque cardiovasculaire serait attendue, mais non retrouvée selon l'étude EMPA-REG qui montre chez 4687 patients traités par empagliflozine une diminution du risque relatif (RR) de mortalité cardiovasculaire de 38%, du nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque de 35% et du nombre de décès toutes causes confondues de 32%, sans différence significative sur la survenue d'infarctus non fatal ou d'AVC non fatal.¹⁵ Les autres inhibiteurs du SGLT2 semblent également protecteurs sur le risque cardiovasculaire selon une méta-analyse portant sur plus de 70000 patients¹⁷ et les études de sécurité cardiovasculaire, CANVAS pour le canagliflozine et DECLARE-TIMI 58 pour la dapagliflozine, sont attendues prochainement.

Un intérêt particulier de ces molécules concerne leurs effets au niveau rénal, suite aux résultats de l'étude EMPA-REG qui montrent une réduction du RR de 38% de survenue d'une macroalbuminurie, de 44% de doubler la créatininémie et de 55% de la nécessité d'un changement thérapeutique pour une adaptation à la fonction rénale, sans différence observée sur l'incidence de microalbuminurie.¹⁸ Outre l'effet glycémique et tensionnel, un effet néphroprotecteur pourrait être expliqué par la diminution de l'hyperfiltration glomérulaire observée qui est soutenue par deux principales hypothèses: une diminution de la réabsorption du glucose par l'inhibition du cotransporteur sodium-glucose-2 (phénomène tubulaire) et une régulation du tonus artériolaire, par diminution de la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné proximal et augmentation de sa concentration au niveau de la *macula densa* qui elle exerce un feedback tubulo-glomérulaire permettant une vasoconstriction de l'artère afférente (phénomène neurohumoral/hémodynamique).¹⁹

Effets secondaires

Les inhibiteurs du SGLT2 sont associés à un faible risque d'hypoglycémie. Par la glycosurie provoquée, les effets secon-

naires les plus fréquents sont des vulvovaginites et balanites ($\sim 5\%$) et des infections urinaires ($\leq 5,7\%$), mais les atteintes sévères restent rares. Il convient de porter une attention particulière aux patients sous inhibiteurs du SGLT2 au vu des cas décrits d'acidose métabolique euglycémique. Ce phénomène, bien que rare, reste difficile à diagnostiquer et semble plus fréquent chez les diabétiques de type 1 traités hors recommandations et dans des contextes de consommation d'alcool, d'infection, de régime pauvre en hydrates de carbone et en postopératoire.²⁰ Ce traitement doit être introduit avec prudence chez les personnes âgées en raison de la déplétion volumique induite.¹¹

ASSOCIATION D'UN ANALOGUE DU GLP-1 ET D'UN INHIBITEUR DU SGLT2

Effets

L'association de ces deux traitements est actuellement recommandée par l'ADA (Association américaine du diabète), mais n'est pour l'heure pas remboursée par les caisses maladie en Suisse. Leur association est intéressante non seulement pour l'effet synergique attendu sur le contrôle glycémique et pondéral, puisque leurs actions s'exercent à différents niveaux, mais également pour un potentiel effet protecteur, puisque le GLP-1 diminue la sécrétion du glucagon augmenté sous l'effet des inhibiteurs du SGLT2 et suspecté d'être en cause dans les acidocétoses euglycémiques. De plus, la réduction discrète de LDL-C sous analogue du GLP-1 pourrait contrebalancer sa minime augmentation sous inhibiteur du SGLT2.

Plusieurs études observationnelles ou rétrospectives rapportent un meilleur contrôle glycémique et pondéral sous bithérapie d'inhibiteur du SGLT2 et d'analogue du GLP-1,²¹ mais l'étude DURATION-8⁵ est la première étude randomisée contrôlée avec cette association. Elle a comparé un groupe de patients diabétiques sous bithérapie de dapagliflozine 10 mg/jour et d'exénatide 2 mg/semaine (695 patients) versus une monothérapie de dapagliflozine (233 patients) ou d'exénatide (231 patients) durant 28 semaines. Une réduction significative de l'HbA1c, de $-0,4\%$, a été observée entre la bithérapie et l'exénatide seul, et de $-0,6\%$ entre la bithérapie et la dapagliflozine seule, avec un résultat plus marqué chez les patients à haute HbA1c initiale ($\geq 8\%$). 45% des patients traités par cette association thérapeutique ont atteint une HbA1c $< 7\%$ à 28 semaines, comparée à 27 et 19% pour l'exénatide et la dapagliflozine respectivement. Un effet bénéfique au niveau pondéral a également été rapporté, avec une perte de 3,41 kg sous bithérapie versus 1,54 kg pour l'exénatide seul et 2,19 kg pour la dapagliflozine seule. Cette étude a démontré les effets bénéfiques attendus de l'association de ces deux molécules qui toutefois n'étaient pas additifs. Une autre analyse post hoc de l'étude CANVAS a démontré, chez des patients sous traitement stable d'analogues du GLP-1, une différence de l'HbA1c de -1 et $-1,06\%$ suite à l'ajout de canagliflozine 100 et 300 mg respectivement par rapport au placebo, ainsi qu'une perte pondérale de $-2,5\%$ sous canagliflozine 100 mg et $-3,2\%$ sous canagliflozine 300 mg à 18 semaines.²²

L'étude DURATION-8 a mis en évidence une diminution de la TAS de 4,2 mmHg sous bithérapie versus 1,2 et 1,8 mmHg sous exénatide seul et dapagliflozine seule respectivement, sans

TABLEAU 3

Effets cliniques et biologiques attendus de l'association: analogues du GLP-1 et inhibiteurs du SGLT2

↓ : diminution; ↑ : augmentation; ↔ : pas de changement.

	Inhibiteurs du SGLT2	Analogues du GLP-1	Association
Glycémie	↓	↓	↓↓
Poids	↓	↓	↓↓
Tension artérielle	↓	↓ ou ↔	↓
Insuline	↓	↑	↑
Glucagon	↑	↓	↔
Triglycérides	↓	↓	↓
LDL-C	↑	↔	↔ ou ↑
HDL-C	↑	↔	↔ ou ↑
Cholestérol total	↑	↓	↔

diminution significative de la TAD ni de changement sur le bilan lipidique, avec des résultats sur la tension artérielle semblables dans l'analyse post hoc de CANVAS.

Sur le plan rénal, une chute du taux de filtration glomérulaire a initialement été observée dans le groupe sous bithérapie et le groupe sous dapagliflozine seule, mais ce taux est retourné au niveau de base à 28 semaines et pourrait être un signe de néphroprotection selon les auteurs et devrait motiver de l'intérêt dans les études à venir.⁵

Effets secondaires

La fréquence des effets secondaires a été similaire entre les différents groupes de l'étude DURATION-8 et aucune hypoglycémie sévère (< 3 mmol/l) n'a été observée durant l'étude, mais plus d'hypoglycémies modérées (≥ 3 mmol/l) dans le groupe du traitement combiné (3%) que sous monothérapie (1%) ont été décrites. Les différents effets cliniques et biologiques attendus de cette association sont résumés dans le **tableau 3**.

Chez quel patient diabétique prescrire cette combinaison?

Actuellement, il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant cette association. Cependant, vu leurs effets bénéfiques sur le contrôle diabétique et le poids, leur effet néphroprotecteur et leur sécurité cardiovasculaire, cette combinaison doit profiter aux patients diabétiques de type 2, avec un IMC ≥ 28 kg/m², à haut risque cardiovasculaire, mal

contrôlés sous mono ou bithérapie antidiabétique y compris l'insuline. D'ailleurs, chez les diabétiques très insulino-résistants, cette association permettrait de baisser la dose d'insuline et par conséquent ses effets secondaires, principalement par deux mécanismes d'une part, une baisse de l'insulino-résistance et d'autre part, une glucodurèse. La rigueur est toutefois recommandée en ce qui concerne les mises en garde et les contre-indications de chacune de ces molécules. Finalement, il faut à présent, en Suisse, faire une demande motivée au préalable de la prescription à la caisse maladie pour garantir la prise en charge financière de cette combinaison.

CONCLUSION

Si les effets pléiotropes qu'offrent les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2 sont loin d'être complètement élucidés, ils semblent prometteurs non seulement sur le contrôle glycémique mais aussi sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire tout en assurant une néphroprotection et en affichant un profil de sécurité cardiovasculaire rassurant avec, pour la première fois de l'histoire de la diabétologie, des études prospectives montrant une réduction de mortalité cardiovasculaire (LEADER et EMAP-REG). L'association de ces deux classes thérapeutiques montre des effets synergiques favorables et d'autres études de combinaison viendront étayer à l'avenir les résultats connus à ce jour. L'étude AWARD-10 comparant le dulaglutide et un placebo chez des patients diabétiques de type 2, traités par inhibiteurs du SGLT-2, est attendue avec impatience.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article (Claire Ritz, Jaafar Jaafar). Jacques Philippe a reçu des honoraires pour des conférences et Advisory Board d'AstraZeneca et Boehringer Mannheim et des subsides de recherche de Novo Nordisk.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'association d'un analogue du GLP-1 et d'un inhibiteur du SGLT2 potentialise l'effet hypoglycémiant et la perte de poids, et baisse discrètement la tension artérielle surtout systolique, mais son effet sur le métabolisme lipidique est mitigé avec une baisse des triglycérides et stabilité versus discrète augmentation des LDL et HDL cholestérol
- Sur le plan cardiovasculaire, l'empagliflozine et le liraglutide ont montré des effets bénéfiques longuement attendus pour un traitement antidiabétique sur la mortalité cardiovasculaire. Cette association n'est pour le moment pas remboursée en Suisse et nécessite une demande de remboursement au préalable à la caisse maladie

1 Schweizerische Diabetes-Gesellschaft SDG-ASD. Faits et chiffres [internet]. Switzerland: Diabète Suisse; 2017 [cited 04.02.2017]. Accessible à: www.diabetesschweiz.ch/fr/le-diabete/faits-chiffres/, consulté le 7 avril 2017

2 Fédération internationale du diabète. Atlas du diabète de la FID [internet]. Belgique: 7e édition; 2015. p. 14. Accessible à: www.diabetesatlas.org/, consulté le 7 avril 2017.

3 American Diabetes Association. 7.

Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care 2016;39 (Suppl. 1):S52-9.

4 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-42.

5 ** Frías JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): A 28 week,

multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:1004-16.

6 Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2012;344:d7771.

7 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome.

N Engl J Med 2015;373:2247-57.

8 ** Marso SP, Daniels GH, Brown-Franden K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.

9 * Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): A randomized clinical trial. Diabetes Care 2016;39:222-30.

- 10 von Scholten BJ, Persson F, Rosenlund S, et al. The effect of liraglutide on renal function: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:239-47.
- 11 Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520-6.
- 12 Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457-66.
- 13 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;16:159-69.
- 14 Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, et al. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. *Hypertension* 2016;68:1355-64.
- 15 ** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 16 Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:8.
- 17 Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:411-9.
- 18 * Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1801-2.
- 19 Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl. 2):S165-71.
- 20 Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-93.
- 21 Saroka RM, Kane MP, Busch RS, Watsky J, Hamilton RA. SGLT2 inhibitor therapy added to GLP-1 agonist therapy in the management of T2dm. *Endocr Pract* 2015;21:1315-22.
- 22 Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:82-91.

* à lire

** à lire absolument