

**Opnås et varigt vægttab ved tillæg af en SGLT-2-inhibitor ved
dys-reguleret tabletbehandlet type 2 Diabetes Mellitus
i klinisk praksis i Danmark?**

—Et forskningstræningsprojekt

Annette Bech

Holdnummer: 32

Vejleder: Morten Bondo Christensen

Fase 2 i uddannelsen til Speciallæge i Almen Medicin

Indholdsfortegnelse

Baggrund

Formål

Metode – Litteratursøgning

Strategi for udvælgelse af information

Søgestreng

Afgrænsning

Resultater

Det faglige felt og de kliniske problemstillinger

Udvalgt information

Datapræsentation

Centrale studiers estimer for ændring i kropsvægt ved brug af SGLT2-inhibitorer

Centrale artiklers estimer for relevante effektmål og –variation samt forbehold

Datafremskrivning/-ekstrapolation

Statistisk analysemetode, alternativer og præferencer

Detailanalyse af 2 udvalgte artikler

1. Blonde et al.: Langvarig, kropsvægt som centralt effektmål
2. Hemmingsen et al.: Formalia, systematik og ingen resultater

Diskussion

Konsekvenser af forsøgsresultater

Datafremskrivning — Vægtudvikling over tid

Energibalance / -homeostase og grænsen for evidens

Refleksion og læring ved forskningsprojektet

Ideel forsøgsplanlægning, -afvikling og -rapportering

Dilemmaer i informationssamfundet

Perspektivering — Praxisrelevans af projektproces og af estimeret vægtændring ved SGLT2-i

Anvendelse af SGLT 2-inhibitorer i Almen Praxis i fremtiden

Forventet kort- og langsigtet effekt på vægtudvikling

Patientens perspektiv og den psykologiske effekt på patientens motivation

Konklusion

Bilag 1a Strategi for fremsøgning af studier/forsøg

Bilag 1b Estimer af ændring i kropsvægt i 24 studier fordelt efter behandlingskompleksitet

Bilag 1c Karakteristika for udvalgte studier

Bilag 1d Brugervejledning til og evaluering af ClinicalTrials.gov

- Bilag 1e 53 studier
- Bilag 1f Studier/forsøg med dansk deltagelse
- Bilag 2a Søgestrategi og identifikation af relevante søgetermer, PubMed
- Bilag 2b Arbejdsmetode ved valg af søgetermer til PubMed
- Bilag 2c Embase-søgeproces
- Bilag 2d Supplerende søgestreng
- Bilag 3 Artikelreferencer via udvalgte studier
- Bilag 4a Artikelreferencer fra hovedsøgning i PubMed
- Bilag 4b Artikelreferencer fra supplerende søgning i PubMed
- Bilag 5a Artikelreferencer fra hovedsøgning i Embase
- Bilag 5b Artikelreferencer fra simpel søgning i Embase
- Bilag 5c Artikelreferencer fra supplerende søgninger i Embase
- Bilag 6 Supplerende resultater fra gennemgang af studier
- Bilag 7 Supplerende resultater af artikelgennemgang
- Bilag 7a Fravalg af ellers lovende artikler og begrundelse herfor
- Bilag 7b Gennemgang af dyremodeller og dyreforsøg
- Bilag 7c Ændring i fedtmasse og effekt af SGLT2-i på LDL, HDL og triglycerid
- Bilag 8 Gennemgang af Cochrane-metaanalyse

Webreferencer

Litteraturreferencer

Indledning

Baggrund

Prævalensen af type 2 Diabetes Mellitus (DM 2) er stigende i hele verden, og DM2 er en stor økonomisk belastning. I 2012 estimerede Den Amerikanske Diabetessammenslutning, ADA, at 1/5 af de individrettede sundhedsudgifter i USA gik til behandling af diabetes (Davidson & Kuritzky, 2014). Ifølge sundhedsstyrelsen (2007 c.f. DSAM, 2012) har ca 240000 personer i Danmark diagnosen type 2 diabetes. 100.000 – 200.000 menes at have tilstanden uerkendt (Glumer et al. 2003 c.f. DSAM, 2012). Livstidsrisikoen for at udvikle DM2 er 30 % (Carstensen et al., 2008 c.f. DSAM, 2012). Oveni udgifter i sundhedsvæsenet kommer tabt arbejdsfortjeneste, patienternes egenbetaling, tabte leveår og reduceret livskvalitet. En høj plasmaglukose fremskynder progression af β -celledestruktion og insulinresistens (Rajeev et al, 2016). Totaludgiften til DM2 kan sænkes, hvis patienter samarbejder om en god glykæmisk kontrol og/eller prisen på antihyperglykæmisk medicin falder. Vægttab er en synlig, umiddelbar gevinst, som sandsynligvis i højere grad vil motivere patienten for adhærens end patientens viden om en fremtidig risiko for nerve- og nyreskade. 40 % af DM2-patienter, som får tillæg af sulfonylurinstof til metformin oplever vægtøgning det følgende år (Gordon et al 2015 c.f. Leiter et al 2016).

Insulinresistens i perifere insulinfølsomme organer (lever, skeletmuskulatur og fedtvæv) er ofte associeret med vægtøgning, især visceralt fedt og leverfedt. Skønt pancreas' β -celler initialt kompenserer ved øget insulinsekretion, som holder plasmaglukose normal, vil der med tiden opstå β -cellesvigt og hyperglykæmi i følsomme individer (Levy et al 1998; Monnier et al 2016 begge c.f. Rajeev et al 2016). Insulinvirkende antiglykæmisk medicins effekt er typisk tidsbegrænset af tilstandens naturhistorie, hvor det progressive fald i β -cellefunktion kommer oveni insulinresistensen (Bailey et al 2015). Progression af hyperglykæmi i DM2-individer er kompleks med bidrag fra patofysiologiske defekter i GI-kanal (inkretinmangel/-resistens), pancreas (hyperglucagonæmi og hyperamylinaemi), hjerne (central insulinresistens) og nyrer (øget glukosereabsorption) (DeFronzo et al 2009 c.f. Rajeev et al 2016). Antidiabetika, som virker via stimulering af β -celler, fremme af insulinfølsomhed eller manipulering af inkretinsystemet, ændrer ikke den underliggende patofysiologi, og nogle af disse har vægtøgning som bivirkning (Rajeev et al 2016). Livsstilsændringer kan forbedre glykæmisk kontrol (Lim et al 2011 c.f. Rajeev et al 2016). Vægttab er associeret med bedret perifer insulinfølsomhed (Bascota et al 2015 c.f. Rajeev et al 2016) og vægttab på 2½ kg øger DM2-patienters fysiske og psykiske velbefindende (Traina et al 2014). SGLT2-inhibition hæmmer glukosereabsorption i nyrenes proksimale tubuli, sænker vægten og blodtrykket, har pga deres insulinuafhængige mekanisme lille risiko for at give hypoglykæmi (Rajeev et al 2016), og påvirker nogle af de underliggende DM2-patofysiologiske mekanismer ved at forbedre β -cellefunktion og insulinsensitivitet (Ferrannini et al 2014 & Merovci et al 2014 c.f. Rajeev et al 2016).

Nyrefysiologien er ændret ved DM2: Reabsorptionskapaciteten, T_{mG} , (T_{mG} , ($Tubulus_{max}Glucose$)), er øget som en maladaptiv respons på hyperglykæmi (Rajeev et al 2016). Ligeså glukoseabsorption (Meyer et al 1998, 2004 c.f. Rajeev et al 2016) og –produktion (Rajeev et al 2016) **både** i postabsorptive og postprandielle stadier. Sekundært hertil øges grænsen for hvor høj plasmaglukoseværdien kan være uden glukosuri, RT_G (Renal Tresshold_{Glucose}), ca 2,2 mmol/l højere end hos raske (Rave et al 2006; Ruhnau et al 1997 begge c.f. Rajeev et al 2016). 50-75 mg glukose/min reabsorberes til cirkulationen via nyrer hos individer med DM2, som har normal GFR (Wilding 2014 c.f. Rajeev et al 2016). Leverens forsyning af blodbanen med glukose er forhøjet til 24 mg/min (Beck-Nielsen et al 2002).

SGLT2-inhibition sænker RT_G hos både DM2-patienter og raske (Devineni & Polidori 2015 c. Devineni et al 2015, Rosenstock et al 2012 c.f. Rajeev et al 2016; Sha et al 2011). Den kliniske effekt er reduceret HbA1c, FPG, nedsat systolisk blodtryk samt rå og justerede vægttab på 2,5 – 3,2 kg henholdsvis 1,7 – 2 kg baseret på en lang række afprøvninger af SGLT2-i i monoterapi eller i en række kombinationer med en forsøgsvarighed op til 2 år (Schenthaner et al 2013; Rajeev c Bode et al 2013, Stenlöf et al 2013, Cefalu et al 2013a, Ferrannini et al 2010, Bailey et al 2010, Strojec et al 2011, Cefalu et al, 2013b, Nauck et al 2013). Vægtabet viser sig i løbet af 4 ugers behandling (Rajeev et al 2016), skyldes især tab af fedtmasse (Bolinder et al 2012, Yokono et al 2014) og holdes i op til 102 uger (Rajeev et al 2016 c. Bolinder et al 2014 og Bailey et al, 2015). Estimering af vægttab pga reduceret energiindtag er kompliceret og afhænger af dynamiske energibalancemekanismer, så som ændringer i mager kropsmasse under vægttab, og kompensatorisk reduktion af energiforbrug (Hall et al 2011 c.f. Rajeev 2016). Fremskrivning af langvarigt vægttab som følge af kronisk glukosuri må ligeledes være kompliceret.

I Danmark, Europa og USA er der aktuelt godkendt 3 SGLT-2-i, Dapagliflozin (Forxiga), Canagliflozin (Invokana) og Empagliflozin (Jardiance). Fase 3 forsøg har vist en vægtreduktion på 2-3 % efter justering for placeboeffekt.

Forsøgene har været 6 til 104 uger, typisk 24 uger. Forsøgspopulationerne stammer fra hele verden, og visse har qua race- og genforskelle potentielt en metabolisme, der afviger fra danskernes. Menneskets metabolisme er underlagt reguleringsmekanismer, som sikrer homeostase, herunder energibevarelse. Menneskets evne til at fastholde et mål og udøve en målrettet adfærd er (tids)begrænset. Derfor er risiko for, at vægttab set i forsøg ikke vil kunne fastholdes i klinisk praksis på mellemlang sigt, 2 til 3 år. Sygdommens naturforløb vil typisk over tid øge DM2-patienters BMI.

Formål

Projekt opgavens hovedformål er træning i informationssøgning herunder udvælgelse af forsøg og artikler og vurdering af evidensstyrke. Som faglig ramme for træningsfeltet fungerer det sekundære formål: At undersøge om der ved behandling med SGLT-2-i, som monoterapi eller som tillæg til anden tabletbehandling, mod DM 2 er belæg for at forvente, at den målte reduktion af kropsvægt i forsøgssammenhæng vil være varig hos patienter med dysreguleret DM 2 i almen praksis i Danmark. Første delmål er at undersøge, om der er publiceret resultater efter klinisk afprøvning af SGLT-2-i i Danmark, og at vurdere eventuelle resultater og afledt konklusion. Andet delmål er at undersøge den generelle evidens i verden om grad og varighed af vægttab efter SGLT-2-inhibition og vurdere resultaterne i lyset af generel viden om de stærke reguleringsmekanismer for homeostase herunder især energibalance hos mennesket.

Metode

Litteraturstudie med planlægning og gennemførelse af søgning i relevante studie- og artikeldatabaser efter artikler og forsøg/studier afviklet i Danmark eller i udvalgte lande i resten af verden med fokus på Europa, USA og Australien for evidens om effekten på kropsvægt hos type 2 diabetikere ved brug af SGLT2-inhibitorerne dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin, som aktuelt er de eneste godkendte SGLT2-i i Danmark.

Afgrænsning

I denne projekttræningsopgave vælger jeg at vægte studie- og artikelsøgeprocessen højt. Jeg opfatter læring af en systematisk metode hertil som en væsentlig del af projektets formål og resultater; konkretiseret ved centrale artikler, der ville kunne bruges til at besvare forskningsspørgsmålet. En kritisk vurdering af den statistiske analyse vil også blive prioriteret højere end besvarelsen af forskningsspørgsmålet, som reduceres til en anledning til at træne de øvrige projektelementer. Den fagvidenskabelige del af resultatafsnittet vil blive summarisk. Tidsrammen og træningstilgangen begrundes, at visse studie-, artikel- eller dataanalyser og tabeller fremstår ufærdige. En efterligning af den videnskabelige artikels form er ikke tilstræbt.

Søgning efter studier/forsøg — Cochrane Central Register of Controlled Trials, CCRCT

Cochrane Central Register of Controlled Trials er forsøgt benyttet som register over godkendte studier; men en specificeret funktionalitet til dette formål forblev gemt i den omfattende hjemmeside. Via CCRCT lykkedes det ikke hurtigt at få den ønskede oversigt over forsøg: ForsøgslD, emne, land, start- og sluttidspunkt, forsker(e). Årsagen må være en kombination af mit manglende overblik over den store hjemmesides funktionaliteter og en suboptimal brugergrænseflade/navigation, som ikke er intuitiv og forudsætter tilegnelse af navigationskompetencer.

Søgestreng: "sodium glucose cotransporter 2" begrænset til artikelfelterne "Title, Abstract, Keywords in Trials" fandt 216 artikler baseret på 992236 forekomster af søgetermer, hvoraf kun en fraktion må forventes at vedrøre transportens inhibitorer.

Fremsøgning af studier — Søgning i ClinicalTrials.gov

Kilden anvendes på trods af risiko for publikationsbias (indhold vælges af medicinalvirksomhed) til at opnå de mest positive estimater for SGLT2-inhibitorers virkning som grundlag for en kritisk analyse af effektens varighed. Trin ét er at orientere sig i hjemmesidens funktionaliteter og brugervejledning. Hjemmesiden kræver ikke en særlig terminologi eller syntaks for søgestrengen. Søgealgoritmen bygger på en hierarkisk orden dels af filtreringselementer (studietype > forsøgsstatus > lokalitet) og dels af klassificerede søgetermer. Se brugervejledning i [bilag 1d](#). Søgestrengen opbygges ved kombination af simpel afprøvning og systematik baseret på term-hierarkiet og aktivt fravalg af undergrupper. Teksten "type 2 diabetes" er overflødig som søgeterm, da tilstanden er hovedindikation for SGLT2-i, hvorfor dette

kriterium indgår implicit. Denne udvidelse af søgefeltet er sket for at undgå at miste viden om vægtudvikling over tid via studier af effekten af cana-, dapa- eller empagliflozin ved tilgrænsende tilstande, prædiabetes, fedme eller kombinationer heraf. Se søgestrategi i [bilag 1a](#). Målet er en systematisk søgning med afgrænsning til SGLT 2-i, godkendte i Danmark (Europa og USA; mens Japan har godkendt flere), via en enkel søgestreng:

(sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain)

Filtreringen er tilpasset en kort projektperiode: afsluttede forsøg, hvor der er publiceret resultater. Forskningsspørgsmålet begrænser ikke implicit valget af studietype; men datatypen (kontinuerte, normalfordelte data) og flere behandlinger (3 medikamina i 2 styrker + placebo) lægger op til valg af interventionsstudier, som oftest designes som randomiserede, kontrollerede studier og medfører en forenklet statistisk analyse og fortolkning. Observationsstudier designes til vurdering af association mellem tidligere ekspositioner og udfald i fremtiden, hvor tidshorisonten er længere. Studietype "Observational" er afprøvet som alternativ til "Interventional" af hensyn til læringsaspektet, træning i vurdering af artikelforfatteres håndtering af forsøgsmetodologiske idealer og principper for statistisk analyse og fortolkning. Valgt filtrering:

Interventionsforsøg, afsluttede, med resultater, effektmålet kropsvægt: | Completed | Studies With Results | Interventional Studies | body weight

Brug af alternative filtre: Open/Closed/Terminated samt lokalisation. Se definitioner nederst i [bilag 1d](#).

Litteratursøgning

Databaserne PubMed, Embase og Cochrane anvendes. Der søges systematisk i MeSH-database under PubMed ([Statsbiblioteket.dk](#)) suppleret med en generel søgning på udvalgte termer. Citationsdatabasen er ikke anvendt. Der er anvendt henvisninger fra fremsøgte artikler. Under PubMed-databasesøgning er der sket filtrering for tid, tekstfelt (titel + abstract), dyreorden (human) samt artikeltype (review, meta-analyse, clinical trial). Sortering er sket for tid, publikationstype, forfatter og relevans. I Embase er det ikke muligt at **filtrere** for titelfelt; men termer kan tilknyttes titel. MeSH-termer oversættes til "Emtree"-termer. En forenklet søgestreng blev dannet. Søgning i Cochrane-databasen (Cochrane Database of Systematic Reviews) med filtrering "metanalyse" giver ét fund på trods af bred terminologi for SGLT2-i herunder generiske navne eller handelsnavne for SGLT2-i godkendte i Danmark.

Strategi for litteratursøgning

Søgeplan:

Identifikation af relevante søgeord for faktorer (behandling, population, forsøgsvarighed) og for effektmål. Se [bilag 2a](#).

Identifikation af relevante MeSH-termer ([Statsbiblioteket.dk](#)) for hver hovedfaktor samt for effektmål ([bilag 2b](#)).

Systematisk delsøgning i MeSH-databasen, PubMed ([Statsbiblioteket.dk](#)).

Kombination af MeSH-termer ([bilag 2b](#)) og tekstord til kombinationssøgning i PubMed.

Søgning på felterne "forfatter", "titel" og "abstract" i databasen PubMed.

For faktoren forsøgsvarighed søges isoleret på titelfelt.

Initielt dannes søgestreng for hver hovedfaktor (behandling, population, forsøgsvarighed) og for effektmål

Sammenkobling af delsøgninger via "Search Builder".

Kontrol af placering af parenteser i søgestreng ved uventet fund (syntaksfejl, ubalancerede parenteser).

Filtre:

Tidsbegrænsning, 5 år for MeSH-søgning. (Mindre relevant, SGLT 2-i introduceret i 2008).

Supplerende direkte søgning i PubMed, tidsbegrænset til ét år, pga. forsinket MeSH-kategorisering.

Filtrering: Review, Clinical Trial, Human. Der kan ikke filtreres direkte på "metanalyse".

Sortering: 'Recent'/publikationstidspunkt; 'relevance'/relevans, forfatter.

Gentagelse af forenklet søgestrategi i databaserne Embase og Cochrane. Se procesbeskrivelse i [bilag 2c](#)

Resultater

Resultatatsnittet er 5-delt. Først præsenteres et overblik over antal studier og artikler. Dernæst resumeres tilstanden DM2, behandlingsmuligheder, principper for virkningsmekanismer for øvrige farmaka og for SGLT2-i. Sidstnævnte vil blive uddybet senere. For det tredje og fjerde vises dels konkrete effektmål fra udvalgte studier og dels bruttolister over fundne artikler og en tabel over udvalgte centrale artikler. Evidens om varigt vægttab prioriteres. Endelig præsenteres den bundne opgave med en eksemplarisk gennemgang af 2 artikler. Der vil ikke blive udført en **systematisk** artikelgennemgang med henblik på at estimere og vurdere effektmålet, 'ændring i kropsvægt over tid'. Deldiskussion er placeret i tilknytning til artikelgennemgangen (markeret af kantede parenteser) for at begrænse redundans.

Resultat af søgning af studier og artikler og præsentation af søgestreng

Studier

Den seneste søgning er udført via ClinicalTrials.gov den 07.12. 2016 via ovenstående søgestreng. 147 studier findes. Filtrering for lukkede studier via termen "closed" giver 80 forsøg. Den alternative term, "terminated", for afsluttede forsøg giver 53 fund, som vises i tabel i [bilag 1e](#) incl. NCT-nummer, N, behandlinger, helbredstilstand, studietitel og effektmål. Frasorterede studier er vist med lys farve. [Bilag 1a](#) beskriver søgestrategi og -proces. En kort brugervejledning til hjemmesiden ses i [bilag 1d](#) og karakteristika for prioriterede studier vises i [bilag 1c](#). Af praktiske hensyn forekommer redundante data i bilag og i hovedtekst.

Artikler

Søgning i PubMed Søgstreng:

[Bilag 4a](#)

"body weight changes"[MeSH] OR "body weight change" OR "weight loss" OR "loss of body mass" OR "weight reduction" OR "reduction of weight" OR "anti-obesity agents" AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh Terms] OR "diabetes mellitus, type 2" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "NIDDM" OR "type 2 DM" OR "diabetes type 2" OR "type 2 diabetes" OR "metabolism") AND ("SGLT 2 inhibitor" OR "SGLT-2 inhibitor" OR "SGLT2 inhibitor" OR "SGLT 2 inhibitor" OR ("sodium-glucose transporter 2"[Mesh Terms] OR "sodium-glucose transporter 2") AND ("inhibitor"[Text Word])) OR "canagliflozin"[MeSH Terms] OR canagliflozin OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" OR dapagliflozin OR empagliflozin)

264 (5 år)/2015-17:155/ 53 Review/ 22 Clinical Trials

[Udført den 09.11. 2016 (222), senest gentaget d. 29.01. 2017 (275). Tilføjelse af "energy balance" til søgestreng på niveau med BW giver +1 fund Søgstrengen er siden kompletteret (cotransporter) og præciseret. Supplerende søgninger er vist i [bilag 2c](#). En version uden kriteriet tilstand plus 'energy balance' ses i [bilag 4b](#)

"body weight changes"[MeSH Terms] OR "body weight change"[Text Word] OR "weight loss"[Text Word] OR "loss of body mass"[Text Word] OR "weight reduction"[Text Word] OR "reduction of weight"[Text Word] OR "anti-obesity agents"[Text Word] AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh Terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[Text Word] OR "type 2 diabetes mellitus"[Text Word] OR "NIDDM"[Text Word] OR "type 2 DM"[Text Word] OR "diabetes type 2"[Text Word] OR "type 2 diabetes"[Text Word] OR "metabolism"[Text Word] OR "metabolic"[Text Word]) AND ("SGLT 2 inhibit*"[Text Word] OR "SGLT-2 inhibit*"[Text Word] OR "SGLT2 inhibit*"[Text Word] OR "SGLT 2 inhibit*"[Text Word] OR "sodium glucose cotransporter 2 inhibit*"[Text Word] OR "sodium-glucose cotransporter 2 inhibit*"[Text Word] OR "sodium glucose co-transporter 2 inhibit*"[Text Word] OR "sodium-glucose co-transporter 2 inhibit*"[Text Word] OR "canagliflozin"[MeSH Terms] OR canagliflozin[Text Word] OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"[All Fields] OR dapagliflozin[Text Word] OR empagliflozin[All Fields] OR empagliflozin[Text Word] OR ("sodium-glucose transporter 2"[Mesh Terms] OR "sodium-glucose transporter 2"[Text Word] OR "sodium glucose transporter 2"[Text Word]) AND ("inhibit*"[Text Word]))

173 fund (5 år) 74 Review, 51 Clinical Trials

Søgning i Embase Tilnærmet kopi af PubMed-søgstreng; seneste søgning udført 29.01. 2017:

[Bilag 5a](#)

"body weight changes"/de OR "body weight change" OR "weight loss" OR "loss of body mass" OR "weight reduction" OR "reduction of weight" OR "anti-obesity agents" AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"/de OR "diabetes mellitus, type 2" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "NIDDM" OR "type 2 DM" OR "diabetes type 2" OR "type 2 diabetes" OR "metabolism" OR "metabolic") AND ("SGLT 2 inhibit*" OR "SGLT-2 inhibit*" OR "SGLT2 inhibit*" OR "SGLT 2 inhibit*" OR "sodium glucose cotransporter 2 inhibit*" OR "sodium-glucose cotransporter 2 inhibit*" OR "sodium glucose co-transporter 2 inhibit*" OR "sodium-glucose co-transporter 2 inhibit*" OR "canagliflozin"/de OR canagliflozin OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" OR "dapagliflozin"/de OR "dapagliflozin" OR "empagliflozin"/de OR "empagliflozin" OR ("sodium glucose transporter 2"/de OR "sodium-glucose transporter 2") AND ("inhibit*")) AND [2015-2017]/py and ([embase]/lim OR [medline]/lim)

395 (2 år), 95 EBV, 44 MA+SR

Forenklet Embase-søgestreng:

Supplerende søgninger i Embase er vist i [Bilag 5c](#)

"body weight changes" OR "body weight change" OR "weight loss" OR "loss of body mass" OR "weight reduction" OR "reduction of weight" OR "Weight":ti,ab AND ("metabolism" OR "metabolic" OR "energy balance" OR "long term" OR "long-term") AND ("(SGLT) 2 inhibitor" OR "SGLT-2 inhibitor" OR "SGLT2 inhibitor" OR "SGLT 2 inhibitor" OR "sodium glucose cotransporter 2 inhibitor" OR "sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor" OR "sodium glucose co-transporter 2 inhibitor" OR "sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor" OR canagliflozin OR dapagliflozin OR empagliflozin OR "sodium glucose transporter 2"NEAR/4"inhibitor" OR "sodium-glucose transporter 2"NEAR/4"inhibitor") AND [2015-2017]/py
587/294 fund (2015-17), EBV 70, 38 RCT, 24 SR + MA

Konsekvensen af at ændre det første AND til OR:

2066/1091 (2015-17), 193 (SR,MA,RCT), 89 (CR, SR, RCT)

Kritik af litteratursøgeproces og -resultat:

PubMed dækker sundhedsvidenskab godt og overlapper Medline og Embase. Kategoriseringen er stringent, detaljeret og gennemskuelig via MeSH-system med 1 til 1½ års forsikelse. Embase dækker Europa bedre. Heri er udført en intuitiv, ikke-systematisk søgning. God vejledning om brug af boolske operatorer. Cochrane Databases of Systematic Reviews er brugt qua sit renommé om at være ufravigelig i sine principielle krav til planlægning af studiedesign, artikel-opbygning, formidling og statistisk analyse. Målet var en eksempelvis relevant metaanalyse inden for projektfeltet. Termen "long-term" viste sig primært at være knyttet til ΔHbA1c. Varighedskriteriet bør medtages, da det potentielt øger søgepræcisionen. Filtrering med krav om forekomst i titelfelt sikrer, at termene er centrale for artiklen; men 'ændring i kropsvægt' er typisk et **sekundært effektmål**, som ofte ikke indgår i titlen. Udelades krav til varighed øges antal titler med ca 1/3; men relevansen falder (se [bilag 4b](#)). Hovedsøgningen i PubMed leverer centrale artikler; men kan forenkles og præciseres. 5 centrale artikler er fundet ad andre veje ([bilag 4b](#)). Streng 3 har 2 hovedkriterier: inhibitor og emne (vægtændring/energibalance/ metabolisme). **Retrospektiv anbefaling til startssøgning:** Krav om enten 'weight', 'energy balance' eller 'metabolism' i titelfelt. Udeladelse af tilstandskriteriet og kemiske struktur-navne, som begge er implicite qua behandlingsindikation eller præparatnavn, og af termen 'anti-obesity agents', som ikke er central. Håndtering af bindestreg er inkonsekvent i PubMed¹. Begræns antal kriterieniveauer.

Det faglige felt og de kliniske problemstillinger

Tilstanden type 2 diabetes mellitus

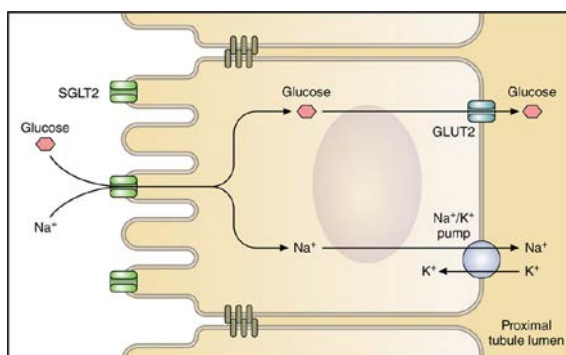
Diabetes mellitus, sukkersyge, er et syndrom karakteriseret ved utilstrækkelig insulinsekretion, nedsat insulinfølsomhed, nedsat glukosetolerance og tendens til udvikling af universel mikroangiopati, neuropati og aterosklerose (Kampmann et al., 2007). Dansk Selskab for Almen Medicin, DSAM, definerer DM2 som en kronisk sygdom karakteriseret ved et forhøjet indhold af glukose i blodet som følge af et misforhold mellem β-cellerne insulinproduktion og den perifere insulinfølsomhed. Sygdommen ledsages hyppigt af overvægt, hypertension og dyslipidæmi. Middeldebitalder er 60-65 år og faldende (Sundhedsstyrelsen, 2007 c.f. DSAM, 2012). Nydiagnosticerede DM2-patienter er typisk overvægtige og har hyperinsulinæmi og insulinresistens. Følgen er en **øget appetit og et accelereret tab af β-celler** i pancreas (<http://vejledninger.dsam.dk/type2>). Skønt fedme er en risikofaktor for DM2, udvikler mindre end 20 % af adipøse DM2 på trods af, at de fleste adipøse er insulinresistente og hyperinsulinæmiske (Kampmann et al., 2007). Hos normalvægtige nydiagnosticerede er autoimmunitet oftest årsag til β-celletab og svigtende insulinproduktion (DSAM, 2012). Genetisk disposition samt **overskud af energiindtag i forhold til det fysiske aktivitetsniveau forværrer sygdomsbilledet** (DSAM, 2012). Formålet med behandling er at udskyde tidspunktet for debut af makro- og mikrovaskulære senkomplikationer: hjertekarsygdom, retino-, nefro- eller neuropati (DSAM, 2012). Kronisk hyperglykæmi er et definerende træk ved DM, og glykotosicitet er den hyppigste årsag til mikrovaskulær sygdom, hvorfor **tidlig og effektiv glykæmisk kontrol er fundamental**

¹ ± bindestreg: "sodium glucose" og "sodium-glucose" giver ens fund; mens "co-transporter" og "cotransporter" giver forskellige fund. Og databasens vejledning stemmer ikke overens med søgealgoritmens faktuelle håndtering af søgestrengen

for medicinsk behandling (Tahrani et al, 2013). Hyperglykæmi i DM2 indikerer insulinresistens koblet til abnorm insulinproduktion og –sekretion og anden endokrin patologi, som forårsager en stærkt heterogen og progressiv forstyrrelse (DeFranto R.A, 2009 c.f. Tahrani et al., 2013)

Behandling af type 2 diabetes mellitus

Med undtagelse af SGLT2-inhibitorer og delvist metformin virker de øvrige anti-hyperglykæmiske præparater ved at øge insulins virkning; enten direkte ved at stimulere β -cellerne eller indirekte ved at øge cellernes følsomhed for insulin (pro.medicin.dk). Metformin øger insulinfølsomheden og hæmmer dels glukoseabsorptionen i tyndtarmen og dels glukoneogenesisen i leveren. Med SGLT2²-hæmmere inddrages endnu et organsystem og virkningsmekanismen er uafhængig af insulin: Nyrerne udskiller glukose via urinen ved hæmning af det sekundære cotransportmolekyle, SGLT2, der normalt udnytter den Na^+ -koncentrationsgradient, som Na^+/K^+ -pumpen har skabt, til at flytte filtreret glukose imod sin koncentrationsgradient tilbage over tubulusmembranen³ til tubuluscellen i samtransport med Natriumionen (Tahrani et al. 2013). Se figur 1; lumen er det hvide område. En lignende figur ses i Bailey CJ (2011).



En artikel i tidsskriftet "Practitioner" angiver, at vægttab forbedrer prognosen hos såvel præ-diabetikere som hos DM2-patienter, og forfatteren klassificerer metformin som et vægtneutralt førstevalgs-, DDP4-hæmmere som et vægtneutralt og SGLT2-inhibitorer, som et vægtreducerende (2-3 kg) andetvalgspræparat (Wilding 2015). Insulin vil øge vægten, og delvis erstatning af insulin med ovenstående eller GLP-1, vil begrænse vægtforøgelsen (Wilding 2015).

Figur 1. Mekanismen for Natrium-Glucose-cotransporter-2 (SGLT2) i den proksimale tubulus. Modificeret fra Bakris et al med tilladelse fra udgiver, Copyright © 2009, Elsevier; c.f. Heerspink et al., (2016). Der transporteres 2 molekyler Na^+ for hvert glukosemolekyle. Tubuluslumen ses til venstre.

² SGLT1 er en $2\text{Na}^+/\text{Glucose}$ -transporttør i såvel tyndtarm som i nyrer. Affiniteten er høj og glukosetransportkapaciteten lav (Tahrani et al., 2013)

³ Andre glukosetransportører, GLUT, kan transportere glukosemolekylet over tubuluscellens basolaterale membran til blodbanen

Ifølge pro.medicin.dk (<http://pro.medicin.dk>) er der i Danmark følgende orale midler til behandling af type 2 diabetes:

β-cellestimulerende: [Stimulerer β-cellerne i de langerhanske øer i pancreas til øget insulinsekretion. Forudsætningen for effekt er, at patienten har funktionsdygtige β-celler i behold.]

SulfonylUrinstof: Glibenclamid, Gliclazid, Glimeperid, Glipizid, Tolbutamid.

[Øger insulinsekretion og insulinfølsomhed. Virker primært ved at stimulere den glucoseafhængige insulinsekretion fra β-cellerne]

Carbamoylmethylbenzoesyrederivat: Repaglinid

[Virker primært ved at stimulere den glucoseafhængige insulinsekretion fra β-cellerne]

Ikke- β-cellestimulerende:

Biguanid: Metformin. [Øger insulinfølsomheden. Hæmmer glucoseabsorptionen fra tarmen, øger den perifere glucoseoptagelse i cellerne og hæmmer glucosenyddannelsen i leveren.]

Glitazoner: Pioglitazon [Glitazoner (thiazolidinedioner) reducerer blodglucose ved at nedsætte insulinresistensen. Den glucose-sænkende virkning indtræder langsomt med maksimal effekt på fastende blodglucose efter 6-8 uger. Virkningen er tilsyneladende bedst hos overvægtige, hvor der også ses gunstig påvirkning af den dyslipidæmi, som er associeret med insulinresistenssyndrom. Virker kun i nærværelse af endogent insulin.]

Selektive SGLT-2-inhibitorer: Cana-, Dapa- eller Empagliflozin (Invokana, Forxiga eller Jardiance).

[Stofgruppe som selektivt og reversibelt hæmmer natrium-glucose cotransporter 2 i de proximale tubuli. Den normalt komplette reabsorption af udfiltreret glukose i præurinen forhindres, hvilket medfører glucosuri på 50-60 gram per døgn].

[Kombinationspræparater: Se www.pro.medicin.dk]

Injektionspræparater i Danmark: GLP-1-analoger, DPP-IV-hæmmere, kombinationspræparater.

GLP-1-analoger: Dulaglutid (Trulicity), Exenatid (Bydureon, Byetta), Liraglutid (Victoza), Lixisenatid (Lyxumia)

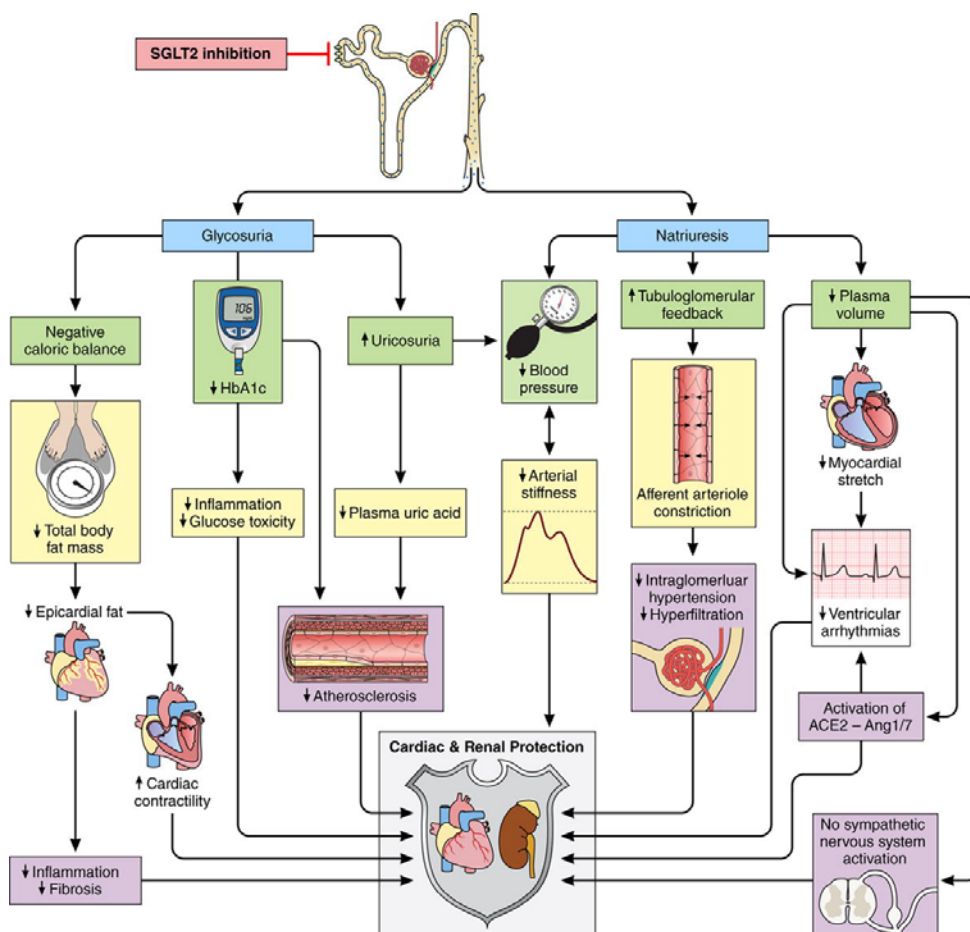
Langtidsvirkende glucagonlignende peptid 1-receptoragonist med GLP-1-relaterede antihyperglykæmiske virkninger. Stimulerer den glucoseafhængige insulinsekretion fra β-cellerne. Hæmmer glucagonsekretionen. Forsinker ventrikeltømningen. Nedsætter legemsvægt. Plasmahalveringstid 4,5 døgn. Vejledende dosis til voksne for Exenatid: 2 mg s.c. 1 gang ugentlig.

DPP4-hæmmere⁴: Allogliptin (Vipidia); Linagliptin (Trajenta); Vildagliptin (Galvus), Sitagliptin (Januvia), Saxagliptin (Onglyza). Orale antidiabetika, der potenserer virkningen af endogent produceret GLP-1 ved at hæmme enzymet dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV), som nedbryder GLP-1. I kliniske studier har effekten på kardiovaskulær mortalitet, ikke dødelig AMI og apopleksia cerebri været neutral sammenlignet med placebo uden samtidig risiko for hypoglykæmi eller vægtøgning.

Means et al. (2015) har udført en netværks-metaanalyse, NMA, på 20 udvalgte RCT-forsøg for effekten af 13 antihyperglykæmiske midler på 6 effektmål, bl.a ændring i HbA1c og kropsvægt. Metoden muliggør indragelse af information fra indirekte sammenligninger, konstrueret på basis af 2 studier, som har én behandling tilfælles (Means et al (2015) refererer Higgins & Green (2014) og Hoeglin et al., 2011) **Alle midler reducerer HbA1c:** Canagliflozin, GLP-1-analoger, insulin glargin og glitazoner sænker HbA1c med 11-13 mmol/mol (0,98-1,2 %) i sammenligning med placebo/kontrol. Acarbose, dapa- og empagliflozin samt DPP4-hæmmere reducerer med 7-8 mmol/mol (0,60 – 0,76 %). Blandt SGLT2-hæmmerne var kun canagliflozins effekt signifikant. **Kun SGLT2-i giver en signifikant vægtreduktion ved sammenligning med placebo (1,43 – 2,02 kg);** mens glitazoner, insulinglargin og sitagliptin, giver en signifikant vægttilvækst (1,48-3,62 kg). GLP-1-agonister, acarbose, linagliptin og saxagliptin var vægtneutrale. Pioglitazon fører til signifikant større vægttilvækst end alle andre midler bortset fra insulin og rosaglitazon (2,14 – 5,69 kg). Ud af de 36 mulige direkte og indirekte sammenligninger findes **inkohærens** i 2 tilfælde, begge netop for kropsvægt: (cana-sita-placebo) og (pio-sita-placebo). Valget af 3. stof bør ifgl. forfatterne afbalanceres mellem glykæmisk kontrol og bivirkninger, og da DM2-patienter ofte er overvægtige, vil et **lille vægttab bedre den kardiovaskulære risiko**. Glitazoner giver væskeretention (Means et al, 2015), og øget risiko for hjertesvigt. Inklusionskriterier: RCT, 12-52 uger, stabil SU + metformin i mindst 3 uger (≥ 1500 mg Metformin + ≥ 50 % af max SU i gennemsnit for forsøget), kun langtidsvirkende insulin indgivet en gang daglig, HbA1c > 7 % (53 mmol/mol). Varigheden af de fleste studier er **kun 24 uger**, 7 af de 20 RCT var ikke dobbeltblindende (patienterne kendte deres behandling) og datarapporteringen var inkomplet. De statistiske begrænsninger er få studier, ned til 2, for visse sammenligninger og de mange hypotese-test øger risikoen for **type-2-fejl**, dvs at signifikansen skyldes tilfældighed: $1 - (1 - 0,05)^{36} = 84$ %. Ifølge denne NMA bør 3.valg være glitazin, DPP4-hæmmer, GLP-1-analog, SGLT2-hæmmer eller (langtidsvirkende) basalinsulin (Means et al., 2015).

⁴ Alle disse fås i kombination med Metformin. I samme orden er de tilsvarende handelsnavne: Vipdomet, Jentaduetta, Eucreas, Janumet, Komboglyze. Allogliptin fås i kombination med pioglitazon under handelsnavnet Incresync

Figur 2 opsummerer teorien om de direkte og indirekte effekter af SGLT2-inhibitorer.



Figur 2 Fysiologiske mekanismer bag den hjerte-kar- og nyrebeskyttende effect af SGLT2-inhibition. HbA1c: Hæmoglobin A1c, SGLT2: sodium-glucose cotransporter-2. (Heerspink et al., 2016)

Forskningsresultater, SGLT2-inhibitorers indflydelse på langsigtet udvikling i kropsvægt

Centrale studiers estimer for ændring i kropsvægt ved brug af SGLT2-inhibitorer

ClinicalTrials.gov er en IT-service fra en offentlig regeringskontrolleret organisation⁵. Indholdet produceres i samarbejde med lægemiddelindustrien, som medfinansierer studier. Brugervejledning ses i bilag 1d. Der er fremsøgt 53 studier, hvis N, ID og effektmål mm. er vist i bilag 1e. Søgekriterierne er beskrevet i bilag 1a. Udvælgelsen er initielt sket manuelt ud fra titel, N, behandling og diagnose. Kriterierne er: 1) Titlen indeholder et centralt effektmål/refererer til lang varighed eller til delfokus på metabolisme/fedme/energibalance. 2) N ≥ 1000 (nær ved). 3) Andet: ældregruppe-

⁵ Et eksplicit etisk kodeks burde sikre offentliggørelse af studierapporter og -publikationer på baggrund af studiers resultater. For nogle studier er der anført referencer til artikler, som angiveligt fremsendes automatisk via studiets NCT-ID. Studiets ansvarlige er forpligtet til at angive datagrundlaget, herunder såvel årsag som tidspunkt for udtrædelse. Nærlæses organisationens regler fremgår det, at studiets ansvarlige kan vælge, hvilke data og hvilke referencer, der anføres. Risikoen for publikationsbias eksisterer, dvs. at forsøg med ingen eller negativ effekt af lægemidlet indirekte udelades ved at undlade opdatering eller blot vise statistiske beregninger for udvalgte sammenligninger. Konkurrerende lægemiddelvirksomheders mulighed for dataanalyse (tunnelplot mm) umuliggøres af, at der ikke er tilgang til individuelle data. Aktuelt er der mistanke om, at resultatopfølgelsen for 2. periode forsinkes eller undlades pga. aftagende/negativ effekt med tiden. Eftersom alle 3 lægemidler er udviklet af amerikanske lægemiddelvirksomheder er det højt sandsynligt, at denne studiedatabase medtager relevante studier.

pen, malregulerede, sammenligning med fysisk træning eller detaljerede opgørelser af fedtfordeling/ -type. Studierne nr. 41 og 51 er selvskrevne pga lang varighed (og N er stor). Numrene 17, 29, 31, 32, 37, 38 og 48 udvælges pga størrelse kombineret med varighed eller effektmål. Studierne nr. 1, 2 og 3 er interessante pga tilstanden, fedme, trods et relativt lille N (182, 376 og 335). Numrene 5, 7, 10, 13 og 14 bør indgå alene pga deres størrelse (1000 – 1500). De udvalgte studier er fremhævet i [bilag 1e](#) og gennemgået for effektmål⁶. Studie 51 har **ikke** en lang tidshorisont for effektmålet Δ kropsvægt. Antal forsøgspersoner i de(n) relevant(e) forsøgsarm(e) viser sig ofte at være 1/3 til 1/10 af forsøgets N dels pga. fordeling på mange forsøgsarme, hvoraf ikke alle er relevante, og dels pga frafald. Asiatiske populationer udgår pga. forventet (genetisk) forskel i metabolisme. Nr. 47 har aldrig publiceret resultater for kropsvægt. Søgningen vægter afprøvningsforsøg, fase 1 til fase 3 for SGLT-2-i godkendte i DK (Dapagliflozin (Forxiga), Canagliflozin (Invokana) og Empagliflozin (Jardiance)), som produceres af: Astra Zeneca, Janssen og BoeringerIngelheim). Ét forsøg omfatter centre i Danmark. Aktuelt er 8 forsøg med dansk deltagelse under forberedelse.

En detaljeret studiekarakteristik: ID, N, population, sponsor, studietype, -design, intervention, behandlingsarme, relevante effektmål, basislinieværdier, varighed, målte statistiske parametre og justerede estimer af middelværdi, spredning og konfidensinterval for effektmålet kropsvægt (og evt for supplerende effektmål vedrørende lipidmetabolisme: BMI, adipøst fedt, organfedt, stofskifte, lipidstatus) samt statistisk(e) metode(r) for de 25 udvalgte studier er vist i [bilag 1c](#)⁷. I [tabel 1](#) er vist de største estimer, rå og justerede, og tilhørende statistiske parametre for effektmålet 'ændring i kropsvægt' (kg eller %) i registreringsperioden samt studieidentifikation og antal N i behandlingsarm. I [tabel 2](#) er disse estimer fordelt efter behandlingskompleksitet (fra monoterapi til tillæg til kombinationsbehandling med metformin plus enten SU, DPP4-hæmmer eller glitazon) og dermed efter sammenligningsgrundlag/komparator. Effektestimer for relevante behandlingsarme fordelt efter behandlingskompleksitet er vist i [bilag 1b](#). Fra nedenstående liste over studierne fordeling eller fra underoverskrifter i [tabel 2](#) kan underafsnittene i [bilag 1b](#) nås:

Studier som estimerer effekten af SGLT-2-i ved brug som:

[Monoterapi](#): 1, 2, (3), 7, 13, 14, 19, 27, 32, 33, 34, 35, 45, 49, 51

[Tillæg til Metformin](#): 1, 5, 7, 10, 16, 23, 31, 32, 34, 37, 40, 41, 49

[Tillæg til kombinationsbehandling](#) med Metformin og andet antihyperglykæmisk stof: 23, 34, 37, 41

[Tillæg til et alternativ](#) til Metformin: 10, 29

⁶ Visning af effektmål kan vælges for søgninger i ClinicalTrial.gov

⁷ I bilag såvel som i tekst er følgende forkortelser anvendt: LOCF Last Observation Carried Forward, SE standard error of the mean, SD standard deviation alias s, spredning, CI Confidence Interval, konfidensinterval; 95 % hvis uspecificeret. RD relativ differens. $\bar{D}$, middelværdien af differenser. Skrives også gns.Diff. ($N_{\text{indruller}}/N_{\text{gn.fører}}/N_{\text{indgår i generel analyse}}/N_{\text{indgår i aktuel analyse}}$) — fremover $N(x/y/z/æ)$. I: givet at... RD: Risikodifferens

Tabel 1 Studienr., Studie-ID, Antal N totalt og N i behandlingsarm, udvalgte ikke-justerede og justerede effektmål for ændring i kropsvægt, spredning og/eller Standard Error, konfidensinterval, CI, varighed, lægemiddel, population samt orden efter studiets betydning for relevant evidens for udvalgte studier

Nr	NCTnr.	NTotal N Arm	ΔBW rå (sd) Specificeret hvis(SE)	ΔBW (SE) [95 % CI] Justeret for placeboeffekt mm	Varighed Tilstand	Stof Andre	Population	Orden
1	00855166			-2,08 kg (0,3885) [-2,84; 1,31]		D 0	Europa	
2	01031680		-2,8 % (2,9)					
3	01042977		-1,9 kg (0,7)	-1,3 kg (0,9) [-3,1; 0,5]				
5	00660907	1217		-3,22 kg () [-3,56; -2,87]				
6	01031680	922						
7	01719003	1413	-2,38 (0,30)		24 u		Verden	
10	01159600	1504	-2,46 kg (0,17)	-2,01 kg (SE 0,24) 97,5% [-2,56; -1,46]	24	E	N halvkugle - Rusl	
13	01042977	964	-2,53 [-2,87; -2,18]	-1,93 kg () [-2,3; -1,5]	24	D	Am VE Australien	
14	01177813	986		-2,15 (SE 0,24) [-2,70; -1,60]	24	E	NA Can VE	
16	00968812	1451	-4,4 % (0,3)		52 u (104)		Verden	
19	01029704	129					Can USA	
23	01606007	1282					Verden	
27	00642278	451	-3,4 (2,8)/-2,3 % (0,5)	-2,3 % (0,5) [-3,3; -1,4]			Verden	
29	00673231	1240	-1,67 kg (?)	-1,68 kg (0,2578) [-2,19; -1,18]	24 u		N halvkugle	
31a	00528879	915	-3,04 (SE 0,2358)	-2,16 (0,3244) p<0,0001	24 u(102)	D 1	N+S-Amerika	
31b		915	-3,21 (SE 0,2661)	-2,19 (0,3745) p<0,0001	≥27 kg/m ²	D 1	N+S-Amerika	
32	01422876	1405	-3,18 (SE 0,30)	-2,27 kg (0,37)	24 u (52)	E 0/1	Verden	
33a	00528372	1067/67	-3,82 (SE 0,4548)	-1,63 kg (0,6254) [-2,86; -0,41]	24 (102)	D 1	Rusland ,N-A	
33b		1067/67		-4,30 kg (0,6388)	≥27 kg/m ²	D 1	Rusland ,N-A	
33c		1067/66	-2,06 kg (3,437)		HbA1c>	D1	Rusland ,N-A	
34a	01289990	2700/214	-2,45 kg (SE 0,20)	-2,02 kg (0,28) [-2,56; -1,48] naive	76 u	E25 0	Verden	2
34b		2700/214	-2,65 kg (SE 0,22)	-2,19 kg (0,30) [-2,79; -1,60] 25	76 u	E25 1	Verden	2
35	01370005	825	-2,16 kg (2,38)	-1,98 kg (0,18) [-2,33; -1,62]	12 u /HT		Norden Europa USA	
37	01106677	1284	-4,2 kg (0,2)	-2,9 kg (0,3) [-3,5; -2,3]	26 u	C300 0	Verden	
40	01809327	1186	-3,9 % (0,3)	-1,8 % bedre end Metformin		C300 0	Rusland Ø-Europa	
41a	01167881	1549	-3,21 (0,12)	-4,81 (0,16) [-5,16; -4,46]/Glimeperid	52 u	E25 1	Verden	1
41b		1549	-3,11 (0,13)	-4,46 (0,18) [-4,87; -4,05]/Glimeperid	104 u	E25 1	Verden	1
45	01939496	171/56	-1,47 kg (2,106)	-1,33 (2,60); eget estimat	6 u /HT	C 0	USA Puerto Rico	
47	01387737	1299/584	Mangler data	Intet BW-estimat		C 0	Japan	
49	00859898	1093/219	-2,73 kg (SE 0,2346) monoterapi	-1,37 kg (0,3362) [-2,03; -0,71] bedre end Metformin	Hyper- glykæmi	D10 0/1	Rusland, SKorea USA IndienMexico	
51	00749190	495/70	-2,56 kg (0,31) BaggrundMetformin	Eget Diff.estimat -1,4 kg (0,31)	12 u	E10 1	Verden Norden Europa	

Fjerde kolonne angiver spredning med mindre SE er anført. Femte kolonne angiver SE. I sjette kolonne angives supplerende diagnoser/tilstande ud over DM type 2. Diff.: gennemsnit af differenser. U: uger, N-A: Nord-amerika, N+S-Amerika: Nord- og sydamerika. Tal i parentes efter en ugeangivelse angiver planlagt varighed i uger. D, E eller C: Dapagliflozin, Empagliflozin eller Canagliflozin. Umiddelbart efterfølgende tal angiver dosis i mg. Tal efter mellemrum angiver antal stoffer i eventuel baggrundsbehandling.

Der ses typisk et vægttab på 2 kg i løbet af de første måneder, som sker hurtigst de første uger, hvorefter kurven flader ud, vægten holdes nogle uger, før en mindre vægtøgning sætter ind. Den længste varighed af registreringer publiceret via ClinicalTrials.gov er 76 uger for effektmålet kropsvægt.

En oversigt over effektestimater opdelt på studie ses i [bilag 1b](#), som også nås fra tabel 2 og fra underoverskrifter i tabel 2 og i næste afsnit.

En studiekarakteristik (studievilkår og resultater) ses i [bilag 1c](#), som også kan tilgås fra studienr. anført i tekstafsnit.

Tabel 2 Rå og justerede effektmål for ændring i kropsvægt samt statistiske parametre fordelt efter behandlingskompleksitet for udvalgte studier

Nr	Narm	Rå/målt Δ kropsvægt	Justeret
Monoterapi			
2	555	LSD,BW,Cana100 _{basislinie-12 uger} -2,8 % (2,9)	
3		Cana300_26 uger -1,9 kg (0,7)	Multipel linær regression;LSD _{Cana300/Placebo} -1,3 kg (0,9) [-3,1; 0,5] p = 0,153 NS)
7	143	Empa ₂₅ -2,38 kg (0,30)	
13	480	% Δ BW _{Dapa} -2,53 % [-2,87; -2,18] $\approx$ 2,39 kg	ANCOVA, gns.Diff -1,93 % Δ BW (SE 0,1957) [-2,31; -1,54] 95 % CI p < 0,0001
14	224	Empa25 -2,48 [SE 0,18]	ANCOVA: Placebo vs. Empa25 Gns.Diff -2,15 (SE 0,24) [-2,70; -1,60] p < 0,0001
19	26	EGT0001442_50mg_28_dage -1,74 kg (1,60)	
27	62	Cana ₃₀₀ -2,88 kg (2,391) -3,4 % (2,8)	ANCOVA LSD, Placebo versus Cana ₃₀₀ -2,3 % (0,5) [-3,3; -1,4] p < 0,001
32	128	Treatment Naive: Empa ₁₀ -2,27 kg (SE 0,37)	
33	67	Dapa2.5 PM -3,82 kg (SE 0,4548)	ANOVA Placebo _{Dapa} vs Dapa 2.5 PM -1,63 kg (SE 0,6254) [-2,86; -0,41]
34	224	Empa 25 (Drug Naive) 76 uger -2,45 kg (0,20)	Empa 25 (DN) vs Placebo (DN) -2,02 kg (0,28) [-2,56; -1,48] p < 0,0001
35	266	Empa 25mg 12 uger -2,16 kg (2,38)	ANCOVA Placebo versus Empa25 mg: -1,98 kg (0,18) [-2,33; -1,62] p < 0,0001
45	56	Cana300 Δ BW 6 uger -1,47 kg (2,160)	Diff,Cana/Placebo AB's estimat -1,33 kg. (SE _{Diff} 0,4242)
49	188 181	Dapa+Placebo _{Ligner Metformin} -2,73 kg (0,2346) Metf+Placebo _{Ligner Dapagliflozin} -1,36 kg (0,2408)	Diff, Cana/Placebo AB's estimat -1,37 kg (SE _{Diff} 0,0248) 24 uger
51	71	Empa 10 12 uger -2,74 kg (0,31)	Diff, Empa10/Placebo AB's estimat -1,58 kg (SE _{Diff} 0,3493) 12 uger
Tillæg til metformin			
1	89		ANCOVA Placebo + Metformin versus Dapagliflozin + Metformin: Gns.Diff: -2,08 kg (0,3885) [-2,84; -1,31] p < 0,0001
5			Justeret gns. Δ BW _{Dapagliflozin+Metformin_52uger} -3,22 kg [-3,56; -2,87]
7	160	Empa _{12,5} +Metformin ₁₀₀₀ -3,78 kg (0,29) Positiv vekselvirkning, effekt større end den additive	Mixed models: Empa _{12,5} +Metformin ₁₀₀₀ versus Metformin ₁₀₀₀ : -2,50 kg (SEM 0,42) [-3,33; -1,68]
10	196	Metformin+Empa ₂₅ -2,46 kg (0,17)	ANCOVA: Metformin+Empa ₂₅ versus Metformin+Placebo: Gns.diff: -2,01 kg (SE 0,24) 97,5 % [-2,56; -1,46] p < 0,0001
16	323	Metformin+Cana ₃₀₀ Basis $\rightarrow$ 52 -4,4 % Δ vægt (SE 0,2)	Intet justeret estimat
23	160	Dapagliflozin + Metformin XR + Placebo -2,39 [-2,87; -1,91]	
31	122	Dapa ₅ +Metformin: -3,04 kg (SE 0,2358) 24 uger	Placebo + Metformin versus Dapa ₅ + Metformin: -2,16 kg (SE 0,3344) p< 0,0001
32	136	Metforminbaggrund: Empa ₂₅ -3,18 kg (SE 0,30)	← 24 uger. Ingen data for 52 uger
34	139	Empagliflozin 25 mg (Metformin) 52 uger -2,84 kg (0,19)	Empagliflozin 25 mg (Metformin) versus Placebo (Metformin) -2,30 kg (0,28) [-2,85; -1,76] p < 0,0001
34	139	Empagliflozin 25 mg (Metformin) 76 uger -2,65 kg (0,22)	Empagliflozin 25 mg (Metformin) versus Placebo (Metformin) -2,19 kg (0,30) [-2,79; -1,60] p < 0,0001
37	299	Canagliflozin300 26 uger -4,2 kg (0,2) Uændret efter 52 uger	Placebo _{1_26} versus Canagliflozin300: -2,9 kg (0,3) [-3,5; -2,3]
40	212	Canagliflozin 300 mg + Metformin XR -4,2 % (0,3)	Metformin XR versus Canagliflozin 300 mg + Metformin XR -2,1 % (0,4) [-2,9; -1,4] p = 0,001
41	95	Empa 25 52 uger -3,21 (0,12) Empa 25 104 uger -3,11 (0,13)	Intet placebojusteret estimat
49	183	Dapagliflozin + Metformin XR -3,33 kg (0,2401) 24 uger	Dapagliflozin+MetforminXR versus MetforminXR -1,97 kg (0,3401) [-2,64; -1,30] p < 0,0001 Dapagliflozin versus Metformin XR -1,37 kg (0,3362) [-2,03; -0,71] p < 0,0001
Tillæg til kombinationsbehandling med Metformin + andet antihyperglykæmisk stof			
23		Arm 3: Saxagliptin5+Dapagliflozin10+Metformin XR 1500-2000	Estimeret, arm 1 versus arm 3: (Reelt Dapa ₁₀ versus placebo på baggrund af Metformin + Saxagliptin), Diff.: -2,05 kg (SE 0,3151) [-2,73; -1,37] Se del 3
34	150 52uger	Empa10 (Metformin+Sulfonylurea) N 225/150/225 -2,28 kg (0,18) Empa25 (Metformin+Sulfonylurea) N 216/150/216 -2,32 kg (0,19)	Empa10 (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -1,97 kg (0,26) [-2,48; -1,47] p < 0,0001 Empa25 (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -2,01 kg (0,26) [-2,52; -1,50] p < 0,0001
34	150 76uger	Empa10 (Metformin+Sulfonylurea) -2,44 kg (0,19) 226/150/225 Empa25 (Metformin+Sulfonylurea) -2,28 kg (0,20) 218/150/216	Empa10 (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -1,81 kg (0,27) [-2,34; -1,27] p < 0,0001 Empa 25 (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -1,64 kg (0,27) [-2,18; -1,11] p < 0,0001

Delkonklusion:

Monoterapi, placebojusteret

Type 2 diabetes patienter, som ikke får anden antihyperglykæmisk medicin, taber sig ved brug af dapa-, cana- eller empagliflozin. Graden er dosisafhængig. Forsøg skal have en vis størrelse for at påvise en konsistent association mellem stigende dosis og stigende vægttab (for lille N i studie 33, dapagliflozin, og måske i studierne, 34 og 51, begge empagliflozin). Den målte placeboeffekt på vægtændring varierer: +0,16 kg efter 28 dage i studie 19, -0,14 kg efter kun 6 uger i studie 45; -0,19 kg i studie 35 (USA, Europa og Norden); -0,33 kg i studie 14; -0,48 kg efter 52 uger; men mindre, -0,43 kg, efter 76 uger i studie 34; -0,61 % [$\approx$ 0,57 kg] i studie 13; -0,78 kg [$\approx$ -1,1 %] i studie 27 efter 12 uger, -1,1 % efter 12 uger i studie 2; -1,16 kg på 12 uger i studie 51 og -2,19 kg i studie 33. Mit skøn af placeboeffekt efter 2 år: -0,5 kg. SGLT2-i-nettoeffekten er: Dapa: [-1,4; -1,9 kg]; Cana [-1,3; -1,9 kg] og Empa: [-1,8; -2,2 kg].

Det placebojusterede vægttab af Dapagliflozin varierer fra -1,37 kg i studie 49 efter 24 uger, -1,63 kg for stratum med HbA1c $\geq$ 7% og $\leq$ 10%; -1,87 kg for stratum med BMI $\geq$ 27 kg/m² i studie 33 til -1,93 kg ved 10 mg i studie 13. I studie 33, hvor doserne 2,5 mg, 5 og 10 mg er afprøvet tilligemed morgen- og aftenindtagelse, fås **inkonsistente** resultater. Bedst effekt ses ved den lave dosis dapagliflozin uanset doseringstidspunkt; men der er **vekselvirkninger**. Kun lidt større effekt end placebo hos DM2-patienter med let forhøjet HbA1c. Man kunne have valgt enten morgen- eller aftenindgivelse af dapagliflozin til alle og således have øget forsøgets styrke qua færre behandlingsarme (større værdi af N). For stratum HbA1c $\geq$ 10.1% og $\leq$ 12% og stratum BMI $\geq$ 27 kg/m² ses effekter af samme størrelsesorden; men en smule højere værdier også for placebo. Den estimerede differens mellem de enkelte behandlingsgennemsnit og gennemsnit for placebo er kun signifikant for 2,5 mg, PM: (-1,87 kg (SE 0,7394) [-3,33; -0,42]

Cana: **45**: 6 uger -1,33 kg; **2**., Cana₁₀₀ -2,8 %; **27**: Cana₃₀₀ -2,3 %; Cana₅₀ 1,3 %. Der er en absolut placebovægtændring på -0,8 kg svarende til -1,1 %. Efter fradrag for effekten af at være i forsøg, placeboeffekten, er nettoeffekten af canagliflozin [-1,3 % ved 50 mg/døgn; -2,3 % ved 300 mg/døgn]. **3**: Hos adipøse (studie 3) ses et vægttab på -1,9 kg på 26 uger.

Empa: **19**: -1,8 kg ved 20 mg; **34**: -1,81 kg ved 10 mg og -2,02 kg ved 25 mg. Der ses en uventet høj effekt af 10 mg Empa både efter 52 og 76 uger; **35**: -1,98 kg ved 25 mg i 12 uger; **14** -2,15 kg ved 25 mg; og endelig en ujusteret værdi i studie **32**: -2,27 kg, hvor placeboeffekten ikke estimeres. I studie 51 afprøves stigende doser empagliflozin i 5 trin fra 1 mg til 50 mg. Bortset fra ved empagliflozin 25 mg (inkonsistens) er der en sammenhæng, dog ikke lineær, mellem stigende dosis og stigende effekt. For studie **32** er der desværre endnu ikke resultater for tidsrammen 52 uger i Clinical-trial.gov. Seneste opdatering april 2015. Min fortolkning: Den initiale effekt er formodentlig reduceret efter 52 uger, hvorfor medicinalfirmaet ikke har interesse i at opdatere sidens informationer. Yderligere information må søges i de 2 artikler af Lewin et al. (2015) og DeFronzo et al (2015).

Tillæg til Metformin ± sammenligning med Metformin + Placebo^{kamoufleret som SGLT 2-inhibitor}

Den placebo- og metformin-justerede effekt af dapagliflozin som tillæg til metformin er: **1**: -2,08 kg; **5**: -3,22 kg; **23**: kun ujusteret estimat; **31**: -2,16 kg; **49**: -1,97 kg.

For empagliflozin: **7**: -2,5 kg (dosisinkonsistens); **10**: -2,01 kg; **32**: intet justeret estimat; **34**: -2,30 kg efter 52 uger; men reduceret til -2,19 kg efter 76 uger. Der er et stort overlap af konfidensintervaller for de 2 middelværdier, hvorfor de 2 estimater ikke er signifikant forskellige. (Alligevel burde tendensen til vægtstigning have været bemærket). Der er en meget lille mérværdi af metformin som tillæg til Empa10, -0,15 kg, og til Empa25, 0,20 kg. Man ville have forventet en stærkere effekt ved højere dosis.

Tillæg til kombinationsbehandling med metformin og andet anti-hyperglykæmisk stof

34: Ikke helt konsistente resultater. Som forventet et lidt lavere vægttab ved kombination med SulfonylUrinstof; stoffet er kendt for at øge vægten (artikelgennemgang tyder på, at denne effekt aftager med tiden). Efter 52 uger er der ens effekt af Empa10 og Empa25 — begge på metformin+SU-baggrund. Efter 76 uger er effekten af Empa10 større end af Empa25 på denne behandlingsbaggrund. Skyldes det tilfældigheder, eller er der en interaktion med SU, som forværres med tiden? (Der er ikke mistanke om negativ interaktion mellem metformin og empagliflozin, eftersom Empa25 var klart bedst i kombination med metformin. Årsagen til resultatet kan enten være tilfældigheder eller en negativ vekselvirkning (en særlig type interaktion, hvor den forventede dosis-effekt-sammenhæng brydes) mellem empagliflozin og Sulfonylurinstof. **41** Vægttab på 3,11 kg efter 104 uger og 3,21 kg efter 52 uger. Konsistent med tidligere resultater om tab af initial effekt med tiden — dog her et mindre tab end i andre studier. Resultatet for Glimeperid er konsistent med andre studier. Glimeperid er et SulfonylUrinstof, kendt for vægtforøgelse. Interessant er det, at Glimeperid giver en større tilvækst ved 52 uger end ved 104 uger; dvs. reelt et vægttab i perioden 52 til 104 uger ved Metformin + SU. **Tilpasser kroppens energibalanceregulering sig til indtag af SU med tiden, eller er insulinresistensen øget på de 52 uger?**

Hypotese: Uafhængigt af behandlingskompleksitet er der et vist potentiale for vægttab, som nås efter et tidsinterval, som er dosisafhængigt. Efter en vis tid øges vægten igen enten som følge af kroppens modregulation (energibevar-else) eller som følge af ændret patientadfærd/motivationstab. SulfonylUrinstof er kendt som vægtforøger; men data tyder på, at denne karakteristik kun er sand for det første år (studierne 41 og 34?). Det herefter min arbejdshypotese, at et hurtigere vægttab vil resultere i en stærkere modregulation, som på længere sigt vil resultere i en hurtigere vægtøgning og en vedvarende højere vægt på lang sigt.

Øvrige resultater: Se nederste del af [Bilag 1b](#)

Centrale artiklers estimeret for relevante effektmål og –variation samt forbehold

Præsentation af udvalgte artikler

PubMed-søgningen, beskrevet s 7-8 og vist i [bilag 4a](#), gav 222 artikler. Filtrering, titel + abstract, human: 149; review: 70; kliniske forsøg: 50. Listen er gennemgået manuelt. 20 artikler vedrører andre SGLT2-inhibitorer end dapagliflozin, én DDP4-hæmmere og én GLP-1-hæmmere. 37 artikler har en generel formidlingskarakter (status i diabetesbehandling, medikamina på vej, placering i diabetesbehandlingsalgoritmen). 9 titler lover en metaanalyse, 4 en "network metanalyse" og én artikel lover en protokol for en meta-analyse. Hjerter-/anden organrisiko er emnet for 5 artikler. 4 fokuserer på hypertension. Sikkerhed/bivirkning er central for 3 artikler. 6 artikler berører tilstanden fedme og i mindst 2 af disse også tilstanden type 2 diabetes. Baggrundsbehandlingen er diæt og motion i 3 artikler og insulin i fire. Type 1 diabetes er emnet i én artikel. I 4 artikler er datagrundlaget modelberegninger. Forsøgssenheden er rotter i 6 artikler og mus i én; alle med et metabolisme- eller et energibalancesperspektiv, som også er emnet baseret på humandata i 7 henholdsvis 8 artikler. Farmakologi, -kinetik/dynamik er emnet i 4 artikler. Forsøgspopulationen er asiater i 12 artikler. 5 artikler lover i titlen et patientperspektiv. Via NCB/ PubMed opdateres søgningen løbende, og nye centrale artikler er tilføjet listen i bilag 4a (a – e). Den oprindelige plan, om at basere projektet på 20 artikler, fremsøgt ved at kræve **alle 4 kriterier dækket i artikeltitlen**, ville have afskåret megen relevant litteratur. Embasesøgningen (vist i [bilag 5a](#)) gav 260 artikler, heraf 100 nye. Søgestrengen giver et bredere felt; men sikrer få centrale artikler: 19, 34, (46?), 59, 63, 64, 65, 92. Fordeling på artelemner er vist i tabel 3. Embase-referencenumre er vist med fed skrift. Tabel 4 lister 5 artikler fundet via ClinicalTrial.gov ([bilag 3](#)), 5 artikler udvalgt via Embase, 22 artikler udvalgt via PubMed og 2 via Cochrane. I Embase er der filtreret for (netværks)-metaanalyser og populationsstudier. Embaseartikellisten er ikke vist.

Tabel 3 Frem søgte artiklers fordeling på emne, baggrundsbehandling, forsøgspopulation og/eller dataanalyse

Artikelemne	Referencenumre PubMed/Embase (fremhævede)
Andre SGLT2-inhibitorer	21, 26, 31, 64, 66, 73, 106, 112, 113, 114, 120, 132, 141, 142, 145, 148, 159, 184, 189, 209/ 60, 87
Formidling	13, 17, 36, 38, 59, 63, 67, 71, 79, 155, 157, 164, 165, 171, 173, 177, 181, 187, 193, 194, 195, 202, 203, 208, 209, 211, 212, 215, 219, 220, 221, 222 / 6, 21, 36, 55, 62, 77, 78, 97, 101, 107, 108, 115, 116, 120, 122, 127
Metaanalyse, MA	18 (indirekte), 29, 37, 61 (pooled), 65, 117, 134, 158 / 43
Network MA	22, 32, 43, 161/ 42
Protokol - MA	163
Organrisiko	Cardio: 42, 44, 178, 179 / 25, 39, 56, 123 Lever: 55 Ketoacidose: /96,
Hypertension	39, 80, 111, 143 / 22, 35, 123
Knogler	5, 23, 54
Fedme	88, 103, 104, 126, 151, 186 / 27, 76, 128 (glucoseabsorp i tarm), 130 (GLP-1 vs. SGLT2-i) Fedme uden DM 2: 162
Diæt og motion	130, 169, 188
Insulin	4, 50, 101, 125 / 44 (former), 129 (Empa tillæg til insulin)
Tillæg til GLP-1-i / DPP4-i	GLP-1-i: / 10, 130 DPP4-i: / 3, 29, 48, 71
Type 1 diabetes	87 / 88
Modelberegning	93, 132, 153, 207
Rotter	41, 118, 142, 148, 191, 206
Mus	28
Fokus på vægttab	/ 34, 58, 72, 80, 90
Energi balance – human	41, 48, 60, 69, 132, 191, 206
Metabolisme	41, 48, 97, 105, 118, 132, 148, 191 / 64 (patofysiologi), 81 (nyrens rolle), 91, 93 (mekanismer)
Pharmakokinetik /-dynamik	1, 46, 84, 100, (144) / 53, 57, 125 (stofprofil)
Asiater/japanere	3, 8, 16, 33, 52, 110, 119, 123, 130, 141, 145, 156 / 22, 46, 49, 50, 95, 114
Patientperspektiv	51, 75, 129, 152, 203 / 79, 106 (patientcentreret behandling)
Almen praksis/Real world	/ 18 (Canada)
Økonomi	82 / 12 (Mexiko), 75, 98 (Norden)
Lang varighed	127, 128 / 19 (1 – 2 år), 20 (50 uger), 32, 46 (52 uger, Japan), 49 (Japan), 59, 65, 74, 92 ,

Nogle af de 222/**131** artikler falder uden for klasser, andre i flere. Tallene henviser til nr. i bilag 4a. Embasereferencelisten er ikke vist.

Tabel 4 Oversigt over udvalgte artikler fordelt på database

Nr /bilag 4a/5a)	Forfatter, titel, tidsskrift og evt. kommentar — udvalgt på basis af titel og abstract
Studie 31	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. doi: 10.1186/1741-7015-11-43. Erratum in: BMC Med. 2013;11:193.
Studie 33 Embase 65	Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial . Diabet Med. 2015 Apr;32(4):531-41.
Studie 35/37 *	Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A, Shaw W, Usiskin K, Desai M, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. BMC Endocr Disord. 2014 Apr 18;14:37. doi: 10.1186/1472-6823-14-37.
Studie 41	Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial . Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Sept;3(9):e7.
E_2_9_14 *	Lee CMY, Woodward M, Colagueri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes — A network meta-analysis. [Embase 2/9/14, 10/11-16 NETWORK-PLOT-FIGUR S. 155]
Embase 19 * MA	Liu X.-Y., Zhang N., Chen R., Zhao J.-G., Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years . Journal of Diabetes and its Complications 2015 29:8 (1295-1303)
Embase 59	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, Obesity and Metabolism 2015 17:6 (581-590)
Embase 92	Bode B., Stenlöf K., Harris S., Sullivan D., Fung A., Usiskin K., Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2015 17:3 (294-303) [Forfatter henviser til studie 17]
Embase 9_10 Energibalance	Wang X-F, Liu J-J, Xia J, Liu J, Mirabella V, Pang ZP. 2015. Endogenous Glucagon-like Peptide-1 Suppresses High-Fat Food Intake by Reducing Synaptic Drive onto Mesolimbic Dopamine Neurons. Cell Reports 12, 726 – 733. Report. [Mus]
b_229 *	Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE. SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. Diabetes Metab Syndr. 2016 Dec 9. pii: S1871-4021(16)30226-0. Review. PMID: 28011230.
7_222 N = 462 : 3	Johnson JF, Parsa R, Bailey R. Real world clinical outcomes and patient characteristics for canagliflozin treated patients in a specialty diabetes clinic. Curr Med Res Opin. 2016 Oct 5:1-8. PMID: 27646315
24_222 Bunden	Blonde L, Stenlöf K, Fung A, Xie J, Canovatchel W, Meininger G. Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with Type 2 diabetes over 104 weeks . Postgrad Med. 2016 May;128(4):371-80. PMID: 27002421.
27_222 Cochrane Patientperspektiv	Kuecker CM, Vivian EM. Patient considerations in type 2 diabetes - role of combination dapagliflozin-metformin XR. Diabetes Metab Syndr Obes. 2016 Feb 23;9:25-35. doi: 10.2147/DMSO.S81565. Review. PubMed PMID: 26966383; PubMed Central PMCID: PMC4770010
32_222 MA	Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis . BMJ Open. 2016 Feb 24;6(2):e009417. R. PMID: 26911584; PMCID: PMC4769433
37_222 * MA	*Zhong X, Lai D, Ye Y, Yang X, Yu B, Huang Y. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis . Eur J Clin Pharmacol. 2016 Jun;72(6):655-63. R. PMID: 26832915.
40_222 Behandlingseffekt	Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, Qiu R. Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naïve Type 2 Diabetes. Diabete Care. 2016 Mar;39(3):353-62. PMID: 26786577
51_222 Patientperspektiv	Traina SB, Snee A, Woo S, Canovatchel W. The Importance of Weight Change Experiences for Performance of Diabetes Self-Care: A Patient-Centered Approach to Evaluating Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes . Diabetes Ther. 2015 Dec;6(4):611-625. PMID: 26608510; PMCID: PMC4674477
60_222 Energibalance	Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. Diabetes Obes Metab. 2016 Feb;18(2):125-34. doi: 10.1111/dom.12578. Review. PubMed PMID: 26403227
65_222 Behandlingseffekt	Yang T, Lu M, Ma L, Zhou Y, Cui Y. Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis . Eur J Clin Pharmacol. 2015 Nov;71(11):1325-32. PMID: 2628
69_222 Energibalance	Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition . Diabetes Care. 2015 Sep;38(9):1730-5. PMID: 26180105; PMCID: PMC4542276
84_222 Pharmacokinetik	Scheen AJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. Clin Pharmacokinet. 2015 Jul;54(7):691-708. Review. PMID: 25805666
97_222	Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria : A review of the clinical evidence. Diabetes Metab. 2014 Dec;40(6 Suppl 1):S4-S11. Review. PMID: 25554070
115_222	Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langset G, Xie J, Balis DA, Millington D, Vercruysse F, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):355-64. PMID: 25205142
129_222 Livskvalitet	Traina S, Guthrie R, Snee A. The impact of weight loss on weight-related quality of life and health satisfaction: results from a trial comparing canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes. Postgrad Med. 2014 May;126(3):7-15. PMID: 24918788
148_222 FFA-oxidation Rotter	Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, Mitsuoka K, Kihara R, Muramatsu Y, Miyoshi S, Tahara A, Kurosaki E, Li Q, Tomiyama H, Sasamata M, Shibasaki M, Uchiyama Y. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats . Eur J Pharmacol. 2014 Mar 15;727:66-74. PMID: 24486393 [Rotter er en god humanmodel]
168_222 Emne vægt	Barnett AH. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on weight in patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2013 Sep;125(5):92-100. Review. PMID: 24113667
169_222 Diæt + motion Cana — 52 uger	*Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. Curr Med Res Opin. 2014 Feb;30(2):163-75. PMID: 24073995
175_222 Studie1 2 år Vægttab Fedtmasse	Bolinder L, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. 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.
206_222 Hyperfagi	Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pelleymounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. Obesity (Silver Spring). 2012 Aug;20(8):1645-52. PMID: 22402735
2_Cochrane Energibalance	Montesi L, Ghoch ME, Brodosi L, Calugi S, Marchesini G, Grave RD. 2016. Long-term weight loss maintenance for obesity : a multidisciplinary approach. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2016:9 37 - 46. [Appendiks 9]

Kommentarer: Valg af flest nyere artikler pga større datagrundlag. Ad Studie17: ClinicalTrial.gov henviser kun til den ene Bode-artikel, Efficacy and Safety... og undlader "Long-term...". Konklusion: ClinicalTrial.gov selekterer blandt publicerede artikler. (Se også fodnote 6 side 12). Af tidshensyn er følgende artikler ikke inddraget i projektopgaven (Sinclair et al 2014, Lee et al 2016, Liu et al 2015, Vallianou et al 2016, Zhong et al 2016; Stenlöf et al 2014). Se [tabel 1 i bilag 7a](#).

Præsentation af evidens om effektmålet fra udvalgte artikler

PubMed-artikler om effekter af SGLT2-inhibition ved klinisk afprøvning

Storgaard et al (2016). Metaanalyse af 34 RCT med 9,154 patienter med glykæmiske mål og kardiovaskulær risiko som primære effektmål og ændring i kropsvægt som ét af flere sekundære. SGLT2-i reducerer HbA1c bedre end placebo: (MD -0.69%, 95% CI -0.75 ; -0.62%). Nedenfor er vist metaanalysens estimate for ΔBW. Metaanalysen finder signifikant forskel mellem de 3 SGLT2-i ($p < 0,01$) for effekt på BW. Trods udvælgelse af de forsøgsteoretisk bedste RCT vurderes den generelle evidenskvalitet lav, da forskerne finder stor heterogenitet inden for visse områder, risiko for publikationsbias og effekter af små studier. Dog angives biasrisikoen lav for flertallet af RCT inden for de fleste områder. Der er risiko for at analysernes estimater overvurderer behandlingseffekten. Især er høj grad af inkonsistens bekymrende. Skema 1 viser estimater for ΔBW ved SGLT2-i-behandling fordelt efter stof og sammenligningsgrundlag.

Skema 1

SGLT2-i versus placebo	Total N	Mean difference(CI)	I ² (Q)% (heterogenitet)
Body weight (kg)	9,612	-2.1 (-2.3; -2.0)	44.5 p<0.01
Canagliflozin versus placebo			
Body weight (kg)	2,117	-2.6 (-2.9; -2.3)	21
Dapagliflozin versus placebo			
Body weight (kg)	4,432	-2.0 (-2.2; -1.8)	24
Empagliflozin versus placebo			
Body weight (kg)	3,063	-2.0 (-2.2; -1.7)	9
SGLT2-i versus metformin			
Body weight (kg)	530	-1.3 (-1.8; -0.7)	0.0
SGLT2-i versus SU			
Body weight (kg)	2,811	-4.4 (-4.7; -4.1)	0.0
SGLT2-i versus DPP-4-i			
Body weight (kg)	2,877	-2.5 (-2.6; -2.3)	0.0

Kilde Storgaard et al 2016

Johnson et al. (2016) følger i 2013-2015 462/361⁸ patienter, som var i kontrolforløb på en diabetesklinik i Iowa via Elektronisk HelbredsRegistrering. I det **retrospektive** studie anonymiseres patienterne efter inklusion via et forsøgsID. Mange kropsmål, parakliniske værdier, laboratorieværdier og øvrig medicin registreres ved start. Inklusionkriterier: ≥ 18 år, DM-2, aktiv patient tilknyttet klinikken, er ordineret Canagliflozin og møder op til mindst én opfølgning. Senere eksklusion: diagnosticeres med DM1, ordineres Canagliflozin af en læge, som ikke er tilknyttet klinikken, har haft gestationel diabetes eller er gravid. Data indsamles ved start i EHR (indexdato), ved første og ved anden opfølgning. Data analyseres ved en parret t-test, hvor patientens målværdi ved basislinie og ved opfølgning for hvert effektmål udgør x- henholdsvis y-værdien i et parret datasæt. Gennemsnit og spredning blev beregnet for samtlige variable samt for procentvis ændring fra basislinie ved første og anden opsamling. Desuden beregnes gennemsnit og spredning af varighed til første og anden opsamling samt af varighed af Canagliflozinordination.

⁸ 361 patienter møder til både første og anden opfølgning.

Basislinje: Alder 55, 32 år (9,65) — BMI 38,33 kg/m² (7,85) — HbA1c 8,84 % (1,59) — Antal anti-diabetika 3,53 (0,89) — Diabetesvarighed 12,68 år (6,67). Typisk tages metformin og SU, flere end halvdelen var ordineret insulin, 74 % fik ACE-hæmmer eller AngiotensinReceptorBlokker og 78 % fik statin. 72,67 % var ordineret 100 mg og 27,33 % 300 mg Canagliflozin. For alle patienter var P-Kreatinin, P-Kalium og urin-albumin inden for normalt referenceinterval. Af de patienter, som fik målt eGFR havde flertallet en værdi > 60 ml/min.

Varighed af Canagliflozin-ordination 10,7 måneder (6,13) i registreringsperioden. Varighed til **første og anden** opfølgning var 106 dage (60,72), median 98 og 215 dage (76,1), median 202. Vægtreduktion 5,05 pund (2,10 %) ved første og 4,6 pund (1,86 %) ved anden opfølgning [2,53 kg — 2,3 kg]. Samtidig var der tendens til faldende gennemsnitligt antal antidiabetika (NS). Der er ikke angivet konfidensintervaller; men skønnet NS forskel på vægttab ved første og anden opfølgning, selvom der er en tendens til tilvækst efter første opfølgning. (Figur 5 i artiklen)

Forbehold: Observationsstudier muliggør bias i form af konfounding (systematisk forskel i livsstil mellem grupper ved start (at de sygeste har fået den højeste dosis Canagliflozin) eller ændring af livsstil i **registreringsperioden** hos den enkelte patient, som ikke skyldes Canagliflozin). Det specialiserede behandlingsniveau forhindrer, at resultaterne kan overføres direkte til almen praksis.; men vil være en bedre repræsentant for virkeligheden blandt DM2-patienter med længere diabetesvarighed og mere fremskreden diabetestilstand en de vanlige RCT, hvor man tilstræber at undgå heterogenitet ved at udelukke de sygeste patienter. Tabte data pga. svigt af registrering i EHR.

Deldiskussion: Vægtudviklingen er fundet i andre forsøg: indledende vægttab, som delvis modvirkes af tilvækst med tiden, formodentligt pga flere faktorer (langsigtet regulering af energibalance via nedsat stofskifte, appetitstimulering, øget genekspression/ øgning i antal SGLT2-receptorer i nyre og SGLT1-receptorer i såvel nyre som i tyndtarm, tab af patientmotivation og forværring i diabetestilstanden med tiden (naturforløbet). Forfatterne anfører tidligere rapporterede vægttab i intervallet 2,5 % til 4,7 % som monoterapi eller som tillæg til et andet antihyperglykæmisk stof; men angiver ikke, om der er tale om placebojusterede værdier, eller om de 4,7 % er fælleseffekten ved 2-stofsbehandling eller evt. effekten af Canagliflozin før justering for placeboeffekt, som størrelsen af estimeret tyder på.

Cefalu et al. (2013): 80 % af patienter gennemfører 52 ugers forsøg. 157 centre, 19 lande, 54 centre i Nordamerika, 39 i Europa, 9 i Central- eller Sydamerika, 35 spredt over resten af verden udført i aug 2009 til dec 2011. [NCT00968812]. **Inklusionskriterier:** 18-80 år, HbA1c 7,0 – 9,5, mindst 10 ugers stabil metforminbehandling ≥ 2000 mg pr døgn eller ≥ 1500 mg og intolerabel over for højere dosis, patienter på kombinationsbehandling afbrød denne og blev øget i metformin hvis mindre end 2000 mg; så alle havde fået en stabil metformindosis i mindst 12 uger før en 2 ugers placebo-introduktionsperiode. **Eksklusionskriterier:** Mere end én alvorlig hypoglykæmiepisode i løbet af 6 måneder, gentagne målinger af P-glukose ≥ 15 mmol/l i præbehandlingsfasen, eGFR < 55 ml/min/1,73 m². Resultater: $\Delta BW_{Cana100}$ (SE): -3,7 kg (0,2); $\Delta BW_{Cana300}$ (SE): -4,0 kg (0,2). N = 479/480. $\Delta BW_{Glimeperid}$ (SE): +0,7 kg (0,2) N = 478. $LSDiff_{Cana100}$ versus Glimeperid -4,4 kg [-4,8; -3,9] og $LSDiff_{Cana300}$ versus Glimeperid -4,7 kg [-5,2; -4,3]. **Diskussion:** Vægttabet stagnerer efter 26 uger; men fortsat glukosuri tyder på en kompenserende mekanisme, som forhindrer yderligere vægttab. På de 52 uger intet tegn på tilvækst. X-ray-absorptionsmetri: primært fedtvæv frem for mager masse, som tabes. Det relative tab af fedt - og mager masse svarer til tidligere fund af Bolinder et al (2012).

Ridderstråle et al. (2013): 4 år, 208 uger. Kun rationale, design og basislinjekarakteristika, 1542 patienter, NCT01167881. Delmål at afgøre, om empagliflozin reelt forsinker β -celledelæggelsen eller blot maskerer den (ved at reducere graden af β -cellernes udfordring ved at fjerne en del af glukosen via glukosuri).

Ridderstråle et al. (2015): Fortsættelse af ovenstående. Første 104 uger. Ændring i kropsvægt -3,3 kg er stort set nået efter 28 uger, falder yderligere lidt til uge 52, hvorefter der er tendens til vægtøgning til uge 104 (dog NS). Komparator, glimeperid, øger vægten jævnt over 52 uger til +1,7 kg, hvorefter **vægten falder jævnt** til +1,3 kg over basislinje; men **vægtændringshastigheden er tiltagende** mod de 104 uger. Hvis faldhastigheden fra uge 78-104 ekstrapoleres, vil basislinieværdien nås efter 4½ år; men det vil sandsynligvis ske allerede efter 3½ år. Fra 28 til 104 uger er der ikke signifikant forskel på vægten i glimeperidgruppen; men **tendensen til jævnt vægttab** er tydelig. Canagliflozin giver et tab i total fedtmasse på 1,9 procentpoint baseret på røntgenabsorptionsmåling på et tværsnit ud for en given rygghvirvel. Forfatterne skønner, at knap 90 % af vægttabet skyldes faldende fedtmasse. (Andre finder ≈ 70 %) Massen af både subkutan og visceral fedt falder.

Bode et al. (2013): 38 % af patienter ældre end 65 år, kun 26 uger, 714 patienter, 241 får 100 mg canagliflozin, 236 får 300 mg, sammenlignes med placebo (237 pt). Fokus på glykæmiske værdier, vægtændring sekundært mål, vægtudvikling som forventet (fig 3 i artiklen): Ved 300 mg tabes i uge 0 - 6 1,7 %; i uge 2 - 12 0,6 %; uge 12 - 18 0,2 % og i uge 18 - 26 0,6 %. Ved 100 mg er tabet mindre i første periode, hvorefter kurverne bliver parallelle. Efter så kort tid er plateauet ikke nået. Lipidværdier måles med **planlagt testning** alene for HDL. Ingen signifikant ændring for triglycerider. Gns. $\pm$ SE: LDL_{100} 0,17 mmol/l $\pm$ 0,07; LDL_{300} 0,22 mmol/l $\pm$ 0,06, begge med **netop signifikant** forskel fra placebo; men test ikke planlagt. HDL_{100} : 0,07 $\pm$ 0,02; HDL_{300} : 0,06 mmol/l $\pm$ 0,02, begge med klar signifikant forskel fra placebo

(Gns. og CI opgives i enheden mg/dL) I diskussionen angiver forfatterne, at mekanismen bag LDL-stigningen er ukendt. Bode er tilknyttet Atlanta Diabetes Association, Stenlöf angiver sig uafhængig og de 3 medforfattere er ansat i Jansen Research & Development.

Bode et al (2014, siden rettet flere gange, senest 2015): 104 uger, fortsættelse af ovenstående, canagliflozin til 55-80-årige. Vægtudviklingen fremgår af figur under artikelgennemgang. For den høje dosis nås dalværdien ved uge 88, hvorefter der ses tendens til vægtøgning. Forskellen ml uge-gennemsnit er ikke signifikant. Vægttab efter 104 uger 3,5 kg eller 3,8 %. 0,6 % (kg) vægttab ved placebo. Fortsat vægttab på den lave dosis canagliflozin efter 104 uger; tendens til vægtøgning ved høj dosis fra 88 uger. Fortsat ingen signifikant ændring i triglycerider. Ikke længere signifikant stigning i LDL og fortsat netop signifikant øget HDL (100 : 3,6 mg/dL [0,4; 6,9]; (2,8 mmol/l $\pm$ 0,7 (SE)); 300: 4,8 mg/dL [1,5; 8,1]; (3,0 mmol/l $\pm$ 0,7 (SE)). Forskerne skriver, at i modsætning til i tidligere studier, fortsætter vægttabet i stedet for at nå et plateau. Formelt er denne tolkning korrekt for begge doser, da der ikke er signifikant forskel ml vægt fra uge 52. Årsagen kunne iflg forskerne være faldende energiforbrug med tiden hos ældre (uklart om forskerne hentyder til ældres lavere vedligeholdelsesforbrug eller deres lavere energiforbrug til aktiviteter eller begge). Fortsat intet bud på årsagen til stigende LDL (nævnt i diskussion trods ikke signifikant). Betydning for hjertorisiko undersøges i CANVAS-studiet, (som ventes afsluttet i 2017).

Del Prato et al (2015): 4-års data, dapagliflozin (N=406) versus SU (glipizid) (N=408) som tillæg til metformin, ΔBW : -4,38 kg [-5,31; -3,46]. Se figur 1, panel B i artiklen: Initialt vægttab svarer til tidligere beskrevet for empagliflozin. Dalværdi uge 104, svagt stigende vægt til uge 182, hvorefter igen lille fald til uge 208. Ingen signifikant vægtændring efter uge 18. For glipizid ses også lille stigning i uge 182 (ændring af måleudstyr?); men ellers fortsat langsomt vægttab efter uge 42. Maksimal tilvækst på SU er 1,7 kg. Tilvækst ved uge 208 er 0,7 kg. Canagliflozin, uge 208: -3,65 kg, (dalværdi ca. 3,9 kg). HbA1c-kurven viser hængekøje med den dybeste dal og en hurtigere stigning mod basislinie, som nås for SU efter ca 122 uger; mens canagliflozin når sin dalværdi efter 52 uger og fra 130-208 uger svinger omkring -0,15 %. [Ingen af stofferne har en varig god effekt på HbA1c. Kan vægttabet på -3,6 kg holde, vil det have indflydelse på patienters selv-værdsfølelse, motivation, og muligvis også på flere helbredsforhold så som BT og organrisiko. Hovedforfatter har udført opgaver for en lang række medicinalvirksomheder, sponsor AstraZeneca. Forfatterne anfører **risiko for bias** pga et **højt frafald undervejs**, og fordi patienterne **frivilligt skulle melde sig til at deltage i det forlængede studie. Ind- og eksklusionskriterierne blev justeret ved uge 104** (øget SU-dosis, accept af hypoglykæmi-behandling); men nogle patienter **havde forinden nået at trække sig ud**. Studiet var ikke planlagt til 4 år. Er det de glykæmisk mest velregulerede patienter/mest motiverede, der er tilbage efter 104 uger; kan dette være forklaringen på det tilsyneladende forlængede plateau i forhold til tidligere artiklers tendens til vægtøgning fra uge 80. Det ville i så fald kræve, at frafaldet er sket allerede fra uge 70. Artiklen angiver ikke antal N i grupperne ved uge 52, 104 og 208.]

Bailey et al (2015): 102 uger, studie 33, forlængelse af 24 ugers fase 3-forsøg; dobbeltblindet. Population: Argentina, Brasilien, Canada, Mexico, USA. . Arme: placebo; 2,5, 5, 10 mg dapagliflozin, $N_{\text{total}}=546$. Gns ændring fra basislinie (8,06 %) ved 102 uger i HbA1c var +0,02 % for placebo; -0,48 % (P = 0,0008), -0,58% (P <0,0001), og -0,78% (P <0,0001) for dapagliflozin 2,5 mg, 5, og 10 mg, respektivt. 21 %, 26 og 32 % når målet, HbA1c $\leq$ 7 %. Kun 15 % af placebogruppen har HbA1c < 7% efter 102 uger. Vedvarende reduktioner for FastePlasmaGlukose, FPG, (-1,07; -1,47 mmol/l) og for kropsvægt, (-1,10 kg; -1,74 kg) ved canagliflozin som tillæg til metformin; mens der var vægtstigning i placebogruppen.

$\Delta BW_{\text{Uge 102}}$ (95% CI) +1,36 kg [0,53; 2,20]; -1,10 kg [-1,91; -0,29]; -1,70 kg [-2,48; -0,91]; -1,74 kg [-2,51; -0,96].

$\Delta BW_{\text{U 102 Dapa versus Placebo}}$, begge metforminbaggrund : -2,46 kg (-3,63; -1,30) for 2,5 mg; -3,06 kg (-4,21;-1,92) for 5 mg og -3,10 kg [-4,24; -1,96] for 10 mg. **[Vægttabet i forhold til basislinie er 1,74 kg på 104 uger for dapagliflozin som tillæg til metformin; men i forhold til naturforløbet er vægttabet 3,1 kg (svarende til justering for placeboeffekt). Dalværdien nås ved uge 38** (-3 kg i rå værdi), hvorefter der initielt ses en hurtig tilvækst frem til uge 64 for de 2 høje høje doser og derefter en langsommere vægtøgning frem til uge 102. For den lave dosis nås en dalværdi på - 2 kg. Til gengæld ses en meget langsommere og mere jævn tilvækst, så kurverne bliver parallelle fra uge 64 med kun ½ kg i vægtforskel. Oprindeligt et 24 ugers forsøg forlænget med 78 uger til i alt 102 uger (N = 426). Fra uge 24 med kendt metforminbehandling (1500 mg). Blandet model baseret på longitudinal dataopsamling af ændring i kropsvægt fra basislinie med kategoriske, konstante værdier for Behandling, Uge, Vekselvirkning mellem Uge og Behandling; og med Basislinieværdi og Vekselvirkning mellem Basislinieværdi og Uge som kontinuerte kovariater. Hvis behandling af hypoglykæmi havde været nødvendig, blev der tilføjet en kategorisk effekt til beskrivelse heraf.

I diskussionen fremhæves det **mindre frafald blandt dapagliflozinbehandlede**, som tilskrives god glykæmisk control, som delvist forklares ved det samtidige vægttab. Strikse kriterier for HbA1c blev fastholdt, således at patienter med HbA1c > 7,5 efter 50 uger eller > 7,0 % ved 76 uger fik ekstra medicin, og som konsekvens heraf **ikke** indgik i resten af dataopsamlingen vedrørende effektivitetsmål. **Kommentar:** Hvis der som anført var et større frafald blandt placebo-gruppen, således at relativt bedre regulerede og dermed mindre syge var tilbage, kunne man umiddelbart tro, at effektiviteten af Dapagliflozin er bedre, end tallene viser. Men det omvendte kunne også være tilfældet: at det er i begyndelsen af DM2-forløbet, der er størst risiko for hurtig tilvækst. Dette vil dog ikke få indflydelse på de rå estimater af vægttabet i dapagliflozingruppen. Del Prato et al (2015) argumenterede (**efter højt frafald**) for den modsatte tilgang

(pragmatisk tilladelse til supplerende medicin og for høje HbA1c for at kunne beholde så mange patienter som muligt i forsøget). Bailey et al (2015) anfører, at det højere frafald i placebogruppen kan hæmme den statistiske fortolkning af dapagliflozins evne til varigt at sænke plasmaglukose (De bedre regulerede i placebogruppen forbliver i forsøget).]

Nauck et al (2014): 52 uger m 152 ugers dobbeltblindet udvidelse, dapagliflozin versus glipizid som tillæg til metformin, hvor glykæmisk kontrol var utilstrækkelig, N 406; N 408 (samme som Del Prato et al (2015)). Trods mangel på varig glykæmisk effektivitet, fordi SU's virkningsmekanisme er afhængig af β -cellefunktion, er SU fortsat bredt brugt, eftersom der er forsøg, der dokumenterer positive langtidsvirkninger (Prato et al, 2014 c Gerstein et al 2012 og Holman et al, 2008).

Bolinder et al (2014): Forskersammenfald med Nauck et al (2014); men med fokus på delforsøg vedrørende dapagliflozins indflydelse på fedtmasse, taljemål og kropssammensætning. Baggrundsbehandling metformin. Basislinie = uge 24. N = 182 (140), NCT00855166 (studie 1b), (Bulgarien, Tjekkioslovakiet, Ungarn, Polen, Sverige), 60,7 år, HbA1c 7,2 %, BMI 31,9 kg/m², 91,5 kg, metforminbehandlede. Kvinder mindst 5 år postmenopausale. Max kropsvægt 120 kg pga DXA-skanningsbegrænsninger, 15 DXA-lokalisationer, 2 typer. Data er opstillet og kommenteret under Studie 1 i [bilag 1b](#). Placebo (N = 71), 10 mg dapagliflozin (N = 69). Total kropsvægt ved basislinie var 92,1 kg (dapa) og 90,9 kg. Forskerne angiver, at Dapagliflozin giver en **relativ øgning i mager masse**. Min beregning ([bilag 7c](#)) viser en **relativ øgning i mager masse på 0,9 %-point og et tab af mager masse svarende til 30 % af vægttabet** Sådan kan man jonglere med virkeligheden. **Kommentar:** Tab af 1,3 kg mager masse af et totalt vægttab på 4,54 kg svarer til, at 28,6 % af vægttabet er mager masse. 2,4 % af mager vævsmasse tabes (1,3/55,3). Fedttabet er 3,24 kg (4,54 – 1,3) eller 71 % af vægttabet og ikke 90 % som estimeret af Del Prato (2014).

Barnett (2013): De fleste DM2-patienter er overvægtige, og vægttab og fastholdelse heraf er særlig svært for disse patienter, da nogle antidiabetika stimulerer til vægtøgning. B refererer flere kliniske forsøg med SGLT2-i med maksimalt vægttab op til 4,7 kg. Og citerer Eckel et al (2011) for at relationen mellem fedme og diabetes er kompleks og ikke fuldt forstået, og at fedme er en risikofaktor for at udvikle diabetes. I den engelske befolkning har 80 – 90 % af DM2-patienter et BMI ≥ 25 , 0 kg/m² (Inzucchi al 2012). 8 Den stigende andel af overvægtige og fede i befolkningen og blandt DM2-patienter udfordrer Almen Praksis pga. komplikationer og komorbiditet (Eckel et al 2011). Vægttab på 0,5 til 4 kg vil bedre metabolisk kontrol, kardiovaskulær risiko og mortalitet hos DM2-patienter (Fujioka 2010). I en analyse af 22 studier findes diæt/fysisk aktivitet/adfærdintervention associeret med et yderligere vægttab på 1,7 kg (3, % af BW), og i 2 af 5 studier også associeret med signifikant faldende HbA1c versus sædvanlig håndtering i en opfølgningsperiode på 1-5 år (Norris et al 2005). Hæmning af gastrisk lipase via Orlistat (medicin.dk) giver kun halvt så store vægttab hos overvægtige, som også er DM2-ramte (Norris et al 2005). Insulin fremmer fedtgenesen, og SU og meglitinider øger insulinsekretionen og øger typisk vægten med 2 kg (Inzucchi et al 2012). Tilsvarende for stoffer, som øger insulinfølsomheden (Bailey 2011). **[Kommentar:** Medmindre det lykkes patienten at reducere sit energiindtag eller øge sit energiforbrug. Forsøg viser en hurtig tilvækst på SU, som klinger langsomt af over et par år. Usikkert om dette sekundære vægttab falder sammen med aftagende β -cellefunktion eller med kroppens forsinkede energibalancereregulering?]. Patienters medicinadhærens er lav. Selv ved hjertesygdom, [som er konkret, velkendt og potentielt livstruende] autoseponerer 50 % medicinen inden for det første år (National Council on Patient Information...2013). Også under engelske forhold undlader 36 – 93 % af patienterne at indløse 80 % af udskreven medicin (Bailey & Kodack 2011), [et ubrugeligt estimat fordi nogle lægesystemer først leverer information om uafhentede reitererede recepter efter receptfornyelse, hvorfor der optræder redundante recepter, som ikke indløses trods fuld patientadhærens.] Behandlingsvalg, administrationsform, klinisk inert og læge-patientkommunikation har indflydelse på adhærens (Bailey & Kodack 2011). Læger er mindre tilbøjelige til at øge dosis eller tillægge et andet præparat til non-adhærente patienter (Voorham et al 2011) og den onde cyklus sluttet med dårlig glykæmisk kontrol; som, baseret på 16000 praksisjournaler i England (Currie et al 2012), øgede mortaliteten med 58 % [caseundersøgelse!]. I et ældre studie af DM2-patienttilfredshed med antidiabetika var vægtøgning signifikant associeret til lavere behandlingstilfredshed og øgede patienters frygt for hypoglykæmi (Marett et al 2009 c. Barnett 2013); efter forfatternes vurdering en patientassociation betinget af madindtag som selvbehandling ved føling. I et lille studie med 270 patienter fandt Bøgelund et al (2011 c f Barnett 2013), at et vægttab på 3 kg værdsattes højere end 1 % lavere HbA1c. Barnett har udført opgaver for de 3 (4) aktuelle SGLT2-i-producenter.

Kuecker & Vivian (2016, herefter K & V): Forfatterne, som angiveligt ikke aflønnes af lægemiddelindustrien, argumenterer for at tilbyde DM2-patienter en kombinationspille med fast dosiskombination, FDK, af metformin og dapagliflozin, for at øge patientadhærens (Cramer et al 2008 c f K & V). Effekten angives til op til 2 % fald i HbA1c, vægttab på 2-3 kg og et moderat blodtryksfald på 3-5 mmHg. Artiklen beskriver aktuelle sundhedsøkonomiske udfordringer i USA og patientheldbreds mæssige følger af dårlig glykæmisk kontrol, gennemgår problemerne ved de forskellige antidiabetika, gennemgår årsager til ikke-adhærens og præsenterer, som denne artikels vigtigste bidrag, en patientcase. Nonadhærens er hovedårsagen til dårlig glykæmisk regulering hos mange DM2-patienter og medfører yderligere sygdomsprogression og indlæggelse (Egede et al 2012 c f K & V). I et studie af 6000 patienter i et sundhedstilbud var adhærens omvendt afhængig af antal præparatdoser (Benner et al 2009 c f K & V). I en metaanalyse er FDK vist at øge adhærens ligesom langtidsvirkende medicin med ét dagligt indtag (Bangalore et al 2007 c f K & V). Bivirkninger kan sænke adhærens, især hypo-

glykæmi via negativ indflydelse på jobproduktivitet, socialt liv og livskvalitet (Jarab et al 2014 c f K & V). I et forsøg med 6065 patienter havde kun 39 % af de patienter, som for nylig havde oplevet hypoglykæmi, en høj adhærens (Grandy et al 2013 c f K & V). Vægtøgning bliver modtaget negativt af mange patienter med DM2, især af de som også er adipøse; og vægttab efter start af antidiabetika giver signifikant bedre patientadhærens (Grandy et al 2013 c f K & V). Strategier som fremmer vægttab inklusive øget fysisk aktivitet, sund ernæring og brug af antidiabetika, som inducerer vægttab, må antages at øge medicinadhærens (K & V). **Patientcase:** Kvinde, 47 år, 6 kg's vægtøgning seneste år efter 5 mg glipizide (SU) + 500 mg metformin x 2 ved sin DM2-diagnose, titreret op til 10 mg + 1000 mg x2. Blev da tilrådet vægttab på 5 kg. **Indtager fortsat en fedtrig mad med simple kulhydrater.** Er ophørt med sin morgendosis glipizid pga ørhedsfølelse tidlig eftermiddag ofte ledsaget af sveden og mild agitation [føling]. **Springer ofte morgenmaden over** og spiser sen FastFood-frokost. Kontrolmåling viser HbA1c-fald fra 9,2 til 8,1 %. Tager antiHT (10 mg lisinopril + 25 mg hydroclorthiazid) samt 20 mg atorvastatin til sengetid mod forhøjet kolesterol. **Vurderes** glykæmisk ukontrolleret, BMI = 37,8 kg/m², velkontrolleret hyperlipidæmi, let ukontrolleret blodtryk, normal urin-albumin. **Livsstilemangler:** fysisk aktivitet lav, høj fedt og kulhydratindtag, ingen BS-måling, **lav sygdomsindsigt.** Positivt er patientens åbenhed om sine **barrierer.** Behov for patientuddannelse i DM2-håndtering, især vigtigheden af morgenmad, fysisk aktivitet, BS-måling og medicinadhærens. Behov for løbende uddannelse og støtte. Morgenmad ville have forebygget føling (Kuecker & Vivian 2016).

Polidori (2016): Formålet er at kvantificere kroppens feedback-regulering af energiindtaget som respons på langvarig skjult manipulation (via SGLT 2-i) af energibalancen hos fritlevende mennesker. Der er benyttet en valideret matematisk model til at beregne energiindtaget under et 52-ugers placebokontrolleret forsøg med 153 patienter diagnosticeret med DM2. Kropsvægtens udvikling over tid er beskrevet som funktion af beregnet energiindtag på basis af ingeniørvidenskabelige principper om reguleringsteori. **Resultater:** Vægttab øger proportionelt appetitten og øger madindtaget med 100 kcal/dag/kg vægttab over madindtaget ved basislinje. En 3 gange større energitilpasning end kroppens begrænsninger i energiforbrug (stofsifte og metabolismeveje). **Feedback-regulering af appetit/madindtag betyder 3 gange så meget for faldet i vægttabshastighed som kroppens energisparetiltag.** Derfor er langtidsvedligehold af et vægttab vanskeligt. **[Kommentar:** Patienterne skal informeres herom. Appetitten kan manipuleres initialt ved et øget indtag af fiber, som fylder og giver taktile stimuli; men kemien vil fortsat overstyre og inducere sultsignaler. Slutlinien: Du må **udholde sult**, hvis du vil være slank/sundere/optimere din glykæmiske kontrol!]

Embaseartikler om effekter af SGLT2-inhibition ved klinisk afprøvning

Filtrering for **metaanalyser** gav 10 fund. En har et isoleret kardiovaskulært fokus, 2 omhandler bivirkninger (fraktur, ketoacidose), en undersøger den økonomiske gevinst ved brug af SGLT2 i Spanien. 2 er gengangere fra PubMed(*). Bruttosøgningen i Embase er ikke vist. Filtrering for metanalyse er vist i **bilag 5b**.

Merton et al (2016) estimerer det sammensatte effektmål, 'proportion af patienter, som opnår reduktion af HbA1c, kropsvægt og Systolisk blodtryk på henholdsvis $\geq 0,5$ %, ≥ 3 % og ≥ 4 mmHg' ved behandling med Canagliflozin (100 / 300 mg) versus placebo. Der udføres en post hoc analyse baseret på 4 fase III RCT (N 2013). Basislinie gennemsnit: 56 år, HbA1c 8 %, 89 kg, SBT 128 mmHg. For alle tre grupper var andelen af patienter, som opfyldte det sammensatte målkriterie ved basislinje ens; absolut værdi er ikke anført i abstract. Denne andel var øget signifikant efter 26 uger i de 2 aktive behandlingsarme med 21,1 % (Cana 100) og 25,3 % (Cana 300 mg) og øget (NS), 5,7 %, for placebo.

Oin et al (2016) udfører NMA for DPP4-i/SGLT2-i versus andre orale antidiabetika eller GLP-1-RA som tillæg til metformin ved DM2 og sammenligner også med opstart af basal insulin, men estimerer ikke kropsvægtændringer. NMA baseres på RCT publiceret frem til okt 2015. Netværk 1 inkluderer samtlige studier, hvor der er blot én relevant behandling enten sammenlignet med placebo eller med anden aktiv behandling. Netværk 2 inkluderer studier med basal insulin, SU eller DPP4-i, hvor DPP4-i fungerer som fælles kontrolbehandling mellem netværk 1 og netværk 2, hvorved der kan ske en indirekte sammenligning mellem basalinsulin og DPP4-i/SGLT2-i, selvom der ikke er forsøg, der direkte sammenligner disse. Studietid er 24 (+/-) 6 uger. Basislinie karakteristika: **Netværk 1:** 44 studier, alder 56 år, 6,4 års diabetesvarighed, HbA1c 8,1 %, vægt 86 kg, 48 % kvinder. **Netværk 2:** 7 studier, lignende basislinieværdier. For netværk 1 benyttes en model med tilfældige virkninger justeret for basislinje-HbA1c. DPP4-i + SGLT2-i som **tillæg** til metformin giver signifikant lavere HbA1c end tillæg af enten hvert stof for sig eller tillæg af en glitazon, SU eller placebo. Kombinationen giver signifikant bedre vægttab end glitazon, SU eller placebo og reducerer blodtrykket signifikant bedre end SU eller placebo. For netværk 2 benyttes en model med fast effekt. Kombinationen DPP4-i + SGLT2-i er ikke underlegen basalinsulin mht. HbA1c-reduktion og er signifikant bedre til vægtreduktion. Der var ikke nok data til at kunne estimere effekt på blodtryk eller forekomst af hypoglykæmi. Direkte estimater giver odds for hypoglykæmi signifikant lavere for DPP4-i + SGLT2-i end for SU eller insulin.

Lozano-Ortega et al* (2016) udfører NMA på 30 studier med enhver antidiabetisk behandling som tillæg til basisbehandling med metformin +SU versus enhver anden trestofsbehandling af DM2. Studierne er fundet ved gennemgang af 2236 abstracts fra søgning efter systematiske reviews publiceret i perioden 2003 -2013: RCT: 12-52 ugers varighed,

N 28-1274, parallel design (sammenlignes med placebo eller andet aktivt stof), oftest åbne. **Komparator:** Placebo, SGLT2-i, DPP4-i, glitazoner, α -glucosidasehæmmere, meglitinider, GLP-1-analoger, insulin (basal bolus eller bifasisk) alle som tillæg til metformin + SU. **ELLER** insulin som tillæg til metformin eller som monoterapi. **Sammenlignet med placebo sænkes HbA1c:** -0,86 % (SGLT2-i), -0,68 % (DPP4-i), -0,93 % (glitazoner) og -1,07 (GLP-1-analoger). **Kun SGLT2-i og GLP-1-a medfører vægttab** (-1,71 kg henholdsvis -1,14 kg) og blodtryksreduktion (-3,71 mmHg henholdsvis -2,90 mmHg). Øvrige stoffer var enten vægtneutrale eller gav vægtøgning. SGLT2-i placeres på niveau med GLP-1-analoger.

Min et al* (2016) foretager en indirekte sammenligning af tillæg af SGLT2-i versus DPP4-i hos patienter, som er utilstrækkeligt reguleret på insulin og når frem til, at SGLT2-i er overlegen som tillæg til insulin, [hvilket ikke kan overraske, da DPP4-i hæmmer omsætningen af det enzym, der nedbryder GLP-1; og en virkningsmekanisme via insulin **ikke** længere har fuld effekt hos disse patienter. Man må også forvente, at en hæmmer af kulhydratabsorptionen i tarmen ville have en større effekt end DPP4-i til denne patientkategori]. **NMA:** Vanlige databaser + LILACS⁹ er søgt juni 2015 for RCT med behandlingskombinationerne insulin/DPP4-i eller insulin/SGLT2-i. Der justeres for kovariater [formodentlig HbA1c og diabetesvarighed ved basislinje]. **Biasrisikovurdering** indgår i studieselektionen: 14 RCT, 6980 patienter, 5 SGLT2-i-studier og 9 DPP4-i-studier. Kovariatjusterede meta-regressionsanalyser estimerer den vægtede gennemsnitlige differens og tilhørende 95 % konfidensinterval for HbA1c og vægtændring til: -0,24 % [-0,43 %; -0,05 %] og **-2,38 kg [-3,18; -1,58 kg]** i favør af SGLT2-i/insulin. [Estimatet for HbA1c er kun netop signifikant [mit gæt på en p-værdi er p = 0,048], hvorimod estimatet på differensen af vægtændring er stærkt signifikant [p < 0,001, mit skøn]. De absolutte værdier er ikke oplyst i abstract.

Taieb et al (2015) sammenligner canagliflozin 300 mg, 100 mg, dapagliflozin 10 mg og empagliflozin 25 mg og 10 mg via NMA og finder at patienter behandlet med 300 mg canagliflozin har højere odds for at nå målet HbA1c < 7 %. Odds for Cana₃₀₀ versus Dapa₁₀, Empa₂₅ eller Empa₁₀ er: 2,03 (P = 94 %) — 1,71 (P = 93 %) — 2,29 (P = 99 %). P er en Bayesian parvis sandsynlighed og et resultat ≤ 30 % indikerer en ringe effekt og ≥ 70 % indikerer en større effekt. Der ses en relativ ens effekt af Dapa₁₀, Empa₂₅ og Empa₁₀. Effektrækkefølgen: Cana₃₀₀ > Empa₂₅ $\geq$ Dapa₁₀ $\geq$ Empa₁₀: OR: 0,94; 1,0; 1,12 og 1,26 (alle NS) altså ens effekt. Den jævnbyrdige effekt af de øvrige genfindes med Cana₁₀₀ som reference: OR: 0,94; 1,0; 1,12 og 1,26; altså ens effekt. Det endelige styrkeforhold bliver: Cana₃₀₀ > Empa₂₅ = Cana₁₀₀ = Dapa₁₀ = Empa₁₀ uden signifikant forskel. Ingen information om vægtændring.

Orme et al (2015) søger det fjerde antidiabetiske præparat med licens i Europa, til patienter med type 2 diabetes, som er dårligt reguleret på insulin plus op til 2 orale antidiabetika. Medline, Embase og Central søges i juli 2013, Kun 7 studier inkluderes, studievarighed 24 uger $\pm$ 6 uger, stofklasser: SGLT2-i (Dapagliflozin), GLP-1-analoger og DPP4-i. Ens basis-HbA1c, -BMI og -alder. 5 studier har stabil insulin som baggrundsbehandling, ét studie har GLP-1-analog med dosering til behandlingsmålet er nået. Der benyttes en NMA-model med tilfældige effekter. Alle 3 stofklasser kan netop signifikant forbedre HbA1c i løbet af forsøgsperioden: SGLT2-i -0,66 % [-1,23; -0,09] — GLP-1-a -0,51 % [-0,92; -0,09] — DPP4-i -0,58 [-0,87; -0,30]. I forhold til placebo gav både SGLT2-i og GLP-1-a signifikant vægtændring: SGLT2-i: -1,86 kg [-3,64; -0,07]. GLP-1-i: -1,88 [-3,27; -0,67]. [Vægttabet er netop signifikant for SGLT2-i som fjerde antihyperglykæmiske præparat alias tredje orale tillæg til insulin.]

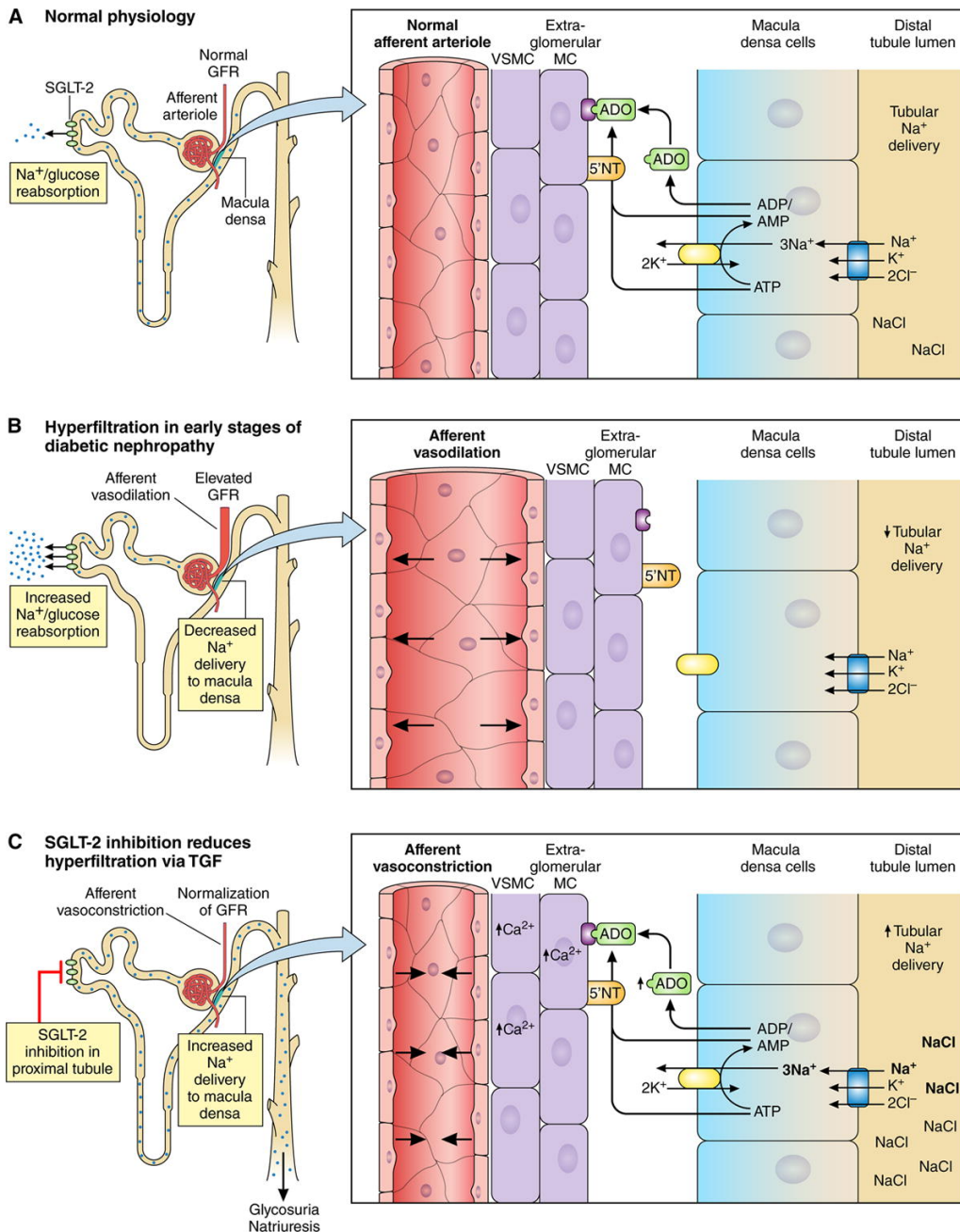
Nyrefysiologi og glukosehomeostase hos raske og hos individer med DM2

I figur 3 vises nyrens regulation af perfusion og filtration under normale forhold og under hyperglykæmi. Ifølge Tahrani et al (2013) har patienter med type 2 diabetes en 3 – 4 gange forøget ekspresion af SGLT1 i tyndtarmen og dermed en **øget kapacitet for glukoseabsorption**. Under faste sker op til 20 % af kroppens totale gluconeogenese i nyrenes cortex (2 – 2,5 μ mol glukose/kg/min. I den diabetiske tilstand er **glukoneogenesekapaciteten øget** i såvel lever som i nyrer. I raske individer er GFR 125 ml/min, hvorfor ca 180 l plasma filtreres gennem nyrerne hvert døgn. Ved en gennemsnitlig plasmaglukosekoncentration på 5,5 mmol/l (100 mg/dl) svarer det til ca 180 g glukose, som filtreres til de proksimale tubuli pr. døgn for derefter at blive reabsorberet fuldstændigt (Tahrani et al., 2013). I takt med øget plasmaglukosekoncentration øges den filtrerede glukosemængde, og den reabsorberes fortsat indtil tubulus' reabsorptive kapacitet, nyrens grænseværdi, RT_G, (Renal Threshold_{Glukose}), overskrides. Det sker hos raske, når plasmaglukosekoncentrationen når 10 – 12 mmol/l, hvorefter overskydende glukose vil blive udskilt i urinen (glukosuria) (Tahrani et al., 2013). Normalt reabsorberes

⁹ En database

90 % af den filtrerede glukose af en højkapacitets og lavaffinitets transportør, SGLT2, i det første segment, S1, af de proksimale tubuli (Tahrani et al (2013) citerer Hediger & Roods, 1994 og Wright et al., 2011). Resten absorberes af en højaffinitets- og lavkapacitetstransportør, SGLT1, i det distale segment af den proksimale tubulus. Begge udnytter en elektrokemisk gradient, som opbygges af Na^+/K^+ -ATPase, som er lokaliseret i den basocellulære membran. Den **forøgede kapacitet for renal glukoseabsorption ved DM2 indikerer en øget ekspression og aktivitet af SGLT2 og GLUT2** i proksimale tubuli, som yderligere vil bidrage til hyperglykæmi og som **kan være en adaptation til udsættelse for vedvarende høje glukosekoncentrationer** (Tahrani et al., (2013) citerer Hediger & Roods, 1994 og Wright et al., 2011). SGLT2: 672 amino-syrer, transmembranprotein lokaliseret til S1- og S2-segment i proksimale snoede tubuli, aktiv transport i molforholdet 1:1 med Na. I S3-segmentet i den snoede tubulus står SGLT1, (høj affinitet, lav aktivitet) for resten af glukosereabsorptionen (Rajeev et al 2016).

Hos raske sikrer nyrerne 25 % af glukosefrigivelse til blodbanen uden for absorptionsperioder, leveren 75 % via glukoneogenese. Postprandielt er leverens glukoseproduktion hæmmet (Gerich et al 2010 c.f. Rajeev et al 2016), og nyrens glukoselevering til blodbanen fordobles. Nyrene bruger ≈ 10 % af kroppens glukose til eget stofskifte (Marin et al 1992 c.f. Rajeev et al 2016). Nyrens reabsorption afhænger liniært af plasmaglukoseaktiviteten indtil tubulus' maksimale reabsorptionskapacitet for glukose, T_mG , ($\approx 260 - 350$ mg/min), nås, hvilket svarer til en plasmaglukosegrænse for nyrens ekskretionskapacitet, RT_G , $\approx 10-11$ mmol/l. Renal glykogenolyse er lav (Rajeev et al 2016). Ved **DM2** ses øget reabsorptionskapacitet som en maladaptiv respons på hyperglykæmi (Rajeev et al 2016) og øget glukoseabsorption (Meyer et al 1998, 2004 c.f. Rajeev et al 2016) og –produktion (Rajeev et al 2016) **både** i postabsorptive og postprandielle stadier. Renal glykogenolyse er øget (Gerich et al 2001 c.f. Rajeev et al 2016). Bortset fra i skeletmuskulatur er glukoseoptagelsen øget i alle væv; den er dog releativ lav i forhold til den høje plasmaglukose (Rajeev et al 2016). T_mG øges til ≈ 420 mg /min (Mogensen 1971 c.f. Rajeev et al 2016) og sekundært hertil øges RT_G variabelt til $6,2 - 13,3$ mmol/l, ca $2,2$ mmol /l højere end hos raske (Rave et al 2006, Ruhnau et al 1997 begge c.f. Rajeev et al 2016). $50-75$ mg glukose/min reabsorberes til cirkulationen via nyrer hos individer med DM2, som har normal GFR (Wilding 2014 c.f. Rajeev et al 2016). Leverens forsyning af blodbanen med glukose er forhøjet til 24 mg/min (Beck-Nielsen et al 2002).



Figur 3 Formodede mekanismer for natrium-medierede ændringer i adenosins bioaktivitet ved den afferente arteriole. Under normale forhold (A) vil natrium-glukosesamtransport føre til minimal glukosuri. Hvis NaCl-forsyningen til makula densa under nondiabetiske forhold skulle blive reduceret som følge af fysiologisk stress så som hypotension, ville den renale perfusion falde, NaCl-transporten tværs over makula densa-cellerne ville falde og mindre ATP ville blive frigivet og nedbrudt til adenosin, (en vasokonstriktor), hvorfor type 1 receptoren på de vaskulære glatte muskelceller ville blive mindre aktiveret. Konsekvensen ville være afferent vasodilatation, som ville tjene til at sikre renal perfusion og glomerulær filtrationsrate (GFR) og at undgå akut nyreskade. Det inverse forhold mellem ændringer i NaCl-transit tværs over makula densa celler og GFR er en process kaldet tubuloglomerulær feedback. Adenosine dannes af både intracellulære og ekstracellulære kilder og den ekstracellulære dannelse involverer ecto-5'-nucleotidase (5'-NT).

I et hyperglykæmisk miljø (B) øges aktiviteten af natrium-glukose cotransporter 2 (SGLT2), hvorved NaCl-forsyningen af makula densa falder. Dette påvirker de samme tubuloglomerulære feedback-mekanismer, hvilket leder til afferent vasodilatation. Eftersom det renale blodflow og GFR begynder inden for et normalt interval, vil afferent vasodilatation under disse omstændigheder resultere i renal hyperperfusion og i glomerulær hyperfiltration.

Målet med at anvende en SGLT2 under disse betingelser (C) vil være at genoprette det distale tubulære flow og NaCl-forsyningen af makula densa og derved øge den lokale dannelse af adenosin og den afferente vasokonstriktion for at dæmpe hyperfiltrationen. Kilde: Heerspink et al., 2016

Nyrefysiologi og energibalance

Rajeev et al (2016) beskriver energibalance og metaboliske ændringer ved SGLT2-inhibition. Insulinresistens i perifere insulinfølsomme organer (lever, skeletmuskulatur og fedtvæv) er ofte associeret med vægtøgning, især øget visceralt fedt og leverfedt. Skønt pancreas' β -celler initialt kompenserer ved øget insulinsekretion og holder plasmaglukose normal, vil der med tiden ske β -cellesvigt og deraf hyperglykæmi i følsomme individer (Levy et al 1998; Monnier et al 2016 begge c.f. Rajeev et al 2016). Progression af hyperglykæmi i T2DM-individer er kompleks med bidrag fra patofysiologiske defekter i GI-kanal (inkretinmangel/-resistens), pancreas (hyperglucagonæmi og hyperamylinæmi), hjerne (central insulinresistens) og nyrer (øget glukosereabsorption) (DeFranto et al 2009 c.f. Rajeev et al 2016). Antidiabetika, som virker via stimulering af β -celler, fremme af insulinfølsomhed eller manipulering af inkretinsystemet, ændrer ikke den underliggende patofysiologi, og nogle af disse har vægtøgning som bivirkning (Rajeev et al 2016). Livsstilsændringer eller operativ manipulation af mave-tarm kan forbedre glykæmisk kontrol eller normalisere plasmaglukose (Lim et al 2011 c.f. Rajeev et al 2016). Vægttab er associeret med bedret perifer insulinfølsomhed (Bascota et al 2015 c.f. Rajeev et al 2016) (øget glukoseoptag i skeletmuskul- og i fedtvæv). SGLT2-inhibition hæmmer glukosereabsorption i nyrernes proksimale tubuli, sænker vægten og blodtrykket, har pga deres insulinuafhængige mekanisme lille risiko for at give hypoglykæmi (Rajeev et al 2016), og påvirker nogle af de underliggende T2DM-patofysiologiske mekanismer ved at forbedre β -cellefunktion og insulinsensitivitet (Ferrannini et al 2014 & Merovci et al 2014 c.f. Rajeev et al 2016). **Ukendt viden om SGLT2-i:** 1) Årsager til at vægttab i kliniske forsøg kun udgør ca. 30 % af energitabet via glukosuri, 2) hvilke tilpasningsændringer sker i leverens glukosemetabolisme og 3) hvilke mekanismer ligger bag øget glukagonsekretion via α -celler i pancreas (modificeret e Rajeev et al 2016).

SGLT2-inhibitorers virkningsmekanisme: Sænker RT_G til $\approx 3,3$ mmol/l i raske (Rave et al 2006 c.f. Rajeev et al 2016) svarende til 40-60 mg/dL (Sha et al 2013; Devineni & Polidori 2015 c. Devineni et al 2015) og til 3,9 – 5 mmol/l hos individer med DM2 (Devineni et al 2012; Rosenstock et al 2012, begge c.f. Rajeev et al 2016; Sha 2011) svarende til 70-90mg/dL (Devineni & Polidori c. Devineni et al 2013). Grænsen for hypoglykæmi ligger lavere (Rajeev et al 2016).

SGLT2-inhibitorers kliniske effekt: Reducerer HbA1c og FPG på niveau med eller bedre end en række andre orale antidiabetika (Rajeev et al citerer nedenstående forskere samt Lavallé-González et al 2013, Rosenstock et al 2012, Wilding et al m.fl.), som har afprøvet dapa eller cana i monoterapi eller som tillæg til metformin eller metformin + SU og med enten sitagliptin, glimeperid (SU) eller pioglitazon som aktiv komparator. Osmotisk diurese, ≈ 400 ml/dag, medfører kalorietab og lavere systolisk blodtryk, som er vist i en række studier af op til 2 års varighed (Schenathaner et al 2013; Rajeev citerer, Bode et al 2013, Stenlöf et al 2013, Cefalu et al 2013a, Ferrannini et al 2010, Bailey et al 2010, Strojec et al 2011, Cefalu et al, 2013b, Nauck et al 2013). 1 % vægttab er associeret med 0,62 mmHg fald i systolisk blodtryk, 42 % direkte relateret til vægttabet (Cefalu et al 2015). Resten skyldes antagelig lavere cirkulerende blodvolumen, som ikke fuldt ud er kompenseret via aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (Cherney et al 2014a c.f. Rajeev et al 2016). En mindre del af BT-effekten skyldes vægttab (Rajeev et al 2016). Disse mekanismer medfører kortsigtet SBT-reduktion (Vallon et al 2014 c.f. Rajeev et al 2016); mens renal remodellering og mindre arteriestivhed sandsynligvis vil give langvarige blodtryksfald (Cherney et al 2014b c.f. Rajeev et al 2016), hovedparten pga volumenreduktion. Vægttabet ved kombinationsbehandling med SGLT2-i i anbefalede doser har været 2,5 – 3,2 kg, og nettoeffekten af SGLT2-i har været 1,7 – 2 kg (Rajeev et al 2016). Vægttabet viser sig i løbet af 4 ugers behandling (Rajeev et al 2016), og vægten holdes i op til 102 uger (Bolinder et al 2014; Bailey et al, 2015). Vægttabet skyldes især tab af fedtmasse (Bolinder et al 2012, Yokono et al 2014).

Rajeev et al (2016) angiver øget endogen glukoseproduktion samt øget glukagonsekretion som en accepteret påvist kompensatorisk virkning af SGLT2-inhibition og forventer, at det er ændringer i energibalancen, der er årsag til forskellen mellem reelt vægttab og energitabet ved glukosuri. **Estimering af vægttab som følge af reduceret energiindtag er kompliceret og afhænger af dynamiske energibalancemekanismer, så som ændringer i mager kropsmasse under vægttab, og kompensatorisk reduktion af energiforbrug** (Rajeev et al citerer Hall et al, 2011). Baseret på beregninger via en energibalance-simulator (se senere) angiver Rajeev et al (2016), at et energitab via urinen er 4 gange så højt som det reelle daglige energibalanceunderskud. Differensen på de 75 % formår kroppen at spare/regulere sig ud af. Baseret på dyrestudier er kompensatorisk hyperfagi (øget indtag af føde, vand eller begge) én mulig faktor. Baseret på Devennys (2015) rotteforsøg, som gennemgås senere, skriver Rajeev et al (2016), at **når én kompensatorisk mekanisme forhindres** (her pga. foderrestriktion) **bruger kroppen en alternativ mekanisme** (reduceret energiforbrug). Det kan ske ved at ændre forholdet mellem glukose- og fedtforbrænding med højere andel af fedtoxidation, hvilket giver en lavere CO_2 -

produktion og vil vise sig i en ændret respirationskvotient. Rajeev et al (2016) antager, at tab af fedtmasse i dyreforsøg er sekundær til øget fedtsyreoxidation, og finder berettiget antagelsen styrket af fund af et højere niveau af non-esterificerede fede syrer og β -OH-butytrat under faste ved dyreforsøg (Yokono et al 2014, Devenny et al 2012). Metaboliske humanforsøg har ikke vist reduktion i energiforbrug ved SGLT2-inhibition, hvorfor det er nærliggende at antage, at øget energiindtag har været kroppens adaptation¹⁰ til glykosuri (Rajeev et al 2016). Dyreforsøgene har givet inkonsistente resultater. Hypotesen om kompensatorisk hyperfagi vil skulle testes på mennesker; men det er sandsynligt at en sådan effekt er en indirekte respons på kronisk glukosuri og kaloretab og ikke en direkte effekt af SGLT2-hæmning (Rajeev et al 2016). Et øget foderindtag vil øge vandindtaget, ligesom den osmotiske diurese vil.

Energihomeostase-mekanismen er kompleks og påvirket af flere faktorer inklusive næringstilgængelighed, neuro-hormonale faktorer, miljø- og nydelsessstimuli. Den fysiologiske indsats for at bevare energibalancen er stærkere som respons på energitab (sultsignaler og nedsat energiforbrug) end som respons på energioverskud (Rajeev et al 2016). Hypothalamus er et nøgleområde for sansning af næringsstof (Rajeev c. Blouet et al 2010) og detekterer ændringer i plasma-glukose, særligt i det hypoglykæmiske område, hvilket vil kunne medføre ændringer i energiindtag, energiforbrug eller begge som respons på SGLT2-inhibition (Rajeev et al 2016.). Dyremodeller viser, at denne mekanisme er ødelagt ved fedme (R c. Blouet et al 2010), hvorfor den også er tvivlsom ved DM2. Rajeev et al (2016) skriver desuden, at man ikke må se bort fra muligheden for SGLT2-receptorer i hjernen og citerer Zhou et al (2003), ligesom fund af receptorerne i pankreas' α -celler må udforskes; men en mulig betydning heraf nævnes ikke.

Normal metabolisme: Substratoxidation leverer ATP. Substrater er: glukose, FFA, ketoner (β -OH-butytrat, acetone), glycerol og aminosyrer (glutamat og alanin). I de fleste væv er der konkurrence mellem glukose og FFA om at være hovedkilde til ATP (glukose-fedtsyrecyklus) (Rajeev 2016 c. Randle et al 1963, 1998), bestemt af tilgængelighed. Postprandielt er der rigelig glukose, 30-40 % oxideres, glykogen- og fedtlagring øges og FFA-oxidation falder (Rajeev et al 2016 c. Kelley et al 1988). Under faste sker ingen nettolagring af glukose, som enten oxideres eller glykolyseres til lactat ($\approx$ 30 %) og sendes til leveren. Ved varig faste oxideres FFA i stedet for glukose (Rajeev et al 2016). Altså 3 veje for glukoseomsætning: 1) glykogenlagring, 2) oxidation til CO_2 3) anaerob nedbrydning til lactat + alanin.

T2DM-metabolisme: På trods af hyperglykæmi sker glukoseoxidation og lagring på lavt niveau (Rajeev c. Mitrakou et al, 1990 og Firth et al, 1986); men anaerob oxidation til lactat og alanin er øget (Rajeev c. Ferrannini et al, 2014). Pga insulinresistens og nedsat insulinsekretion er der nedsat glukoseforbrug i insulinfølsomme væv, hvilket øger lipolyse og brug af fedt som metabolisk brændstof (Rajeev et al 2016). Glykotoxicitet, at hyperglykæmi selvstændigt skader/forringer glukoseoptagelsen i insulinfølsomt væv, er påvist i mennesker (Rajeev et al 2016 c. Merovci et al 2014). Vej 3 bruges mest ved DM2 (Rajeev et al 2016).

Insulinbehandling af T2DM bedrer vævenes glukosebortskaffelse (Rajeev et al 2016 c. Mayorov et al 2005); men er årsagen en direkte effekt af lavere plasmaglukose eller af andre metaboliske effekter af insulin, fx nedsat lipolyse, som sænker konkurrencen fra FFA? (Rajeev et al 2016 c. Belfort et al 2005).

SGLT2-inhibitorbehandling af DM2:

Strakseffekt: Plasmaglukose falder, insulinfølsomhed bedres indirekte og glukagonniveau øges, så leverens glukoneogenese øges og begrænser faldet i plasmaglukose (Rajeev et al 2016).

Langtidseffekt: Faldende glukoseoxidation som følge af¹¹ et lavt niveau af glukose og insulin og et højt niveau af glukagon; hvilket er årsagen til den øgede lipolyse og skift¹² til FFA-oxidation (Rajeev et al c. Ferrannini et al 2014), som medfører vægttab, som delvist kompenseres ved øget fødeindtag. **Den faldende glukoseoxidation og den øgede lipolyse påvirker ikke proteinoxidationen** (Rajeev c. Ferrannini et al 2014) **og vil derfor på lang sigt bevare energibalancen** (Rajeev et al 2016).

¹⁰ Rajeev et al (2016) henviser til et aktuelt forsøg: EudraCT Nr:2013-004264-60, hvor energiindtag og -forbrug er de primære effektmål.

Forsøgsbetingelserne er interessante, eftersom forfatteren selv bemærker, at langvarige forsøg med mennesker i metabolismerum er upraktiske, og rapportering om fødeindtag og aktivitet hos fritlevende mennesker er utroværdige.

Min kommentar: Langtidsforsøg er reelt umulige pga etik/frihedstrang.

¹¹ (øget glukagon-insulinratio)

¹² En øget andel af FFA-oxidation i forhold til glukoseoxidation

Ekstrarenale effekter: SGLT2-inhibition reducerer fasteplasmaglukose, FPG, som plejer at være associeret med nedsat glukoneogenese via leveren; men med SGLT2-i ses en paradoks øgning af endogen glukoseproduktion, EGP (Rajeev c. Ferrannini et al 2014 og Merovci et al 2014). Øget EGP ses efter en enkelt dosis SGLT2-i både under faste og efter et måltid, omfanget varierer og flere faktorer er foreslået som årsag: kompensatorisk til lavt glukoseniveau, fald i insulin- eller øgning i glukagonsekretion eller øget FFA-niveau (Rajeev c. Ferrannini et al 2014 og Merovci et al 2014). Omfanget af EPG afhænger af størrelsen af glukosurien; men udligner den ikke. SGLT2 øger glukagon-insulinratio både ved at reducere insulin- og ved at øge glukagonsekretionen. EPG skyldes sandsynligvis glykogenolyse og glukoneogenese i leveren som følge af øget glukagonniveau og er en uheldig effekt, som forværrer patofysiologien i T2DM (Rajeev et al 2016). Bonner et al (2015 c.f. Rajeev et al 2016) har beskrevet fund af SGLT2-receptorer i α -celler i pancreas og at niveauet af det gen, *SLC5A2*, som koder for SGLT2 var lavere hos individer med DM2, hvilket var associeret med en lignende reduktion i *HNF4a*-niveauet og med en øget ekspresion af det gen, der koder for glukagon, *GCG*. Det eksakte modsatte mønster blev fundet hos fede individer og ved glukoseintolerance. Forskerne fandt, at dapagliflozin aktiverer K_{ATP}^+ -kanaler, hvilket øger *GCG*-mRNA-niveauet, hvorved dapagliflozin fremmer glukagonfrigivelse, oven i købet ved glukoseniveauer nær de fysiologiske, så mekanismen også vil have betydning for velregulerede DM2-patienter. Glukagonfrigivelse er kroppens modreguleringsrespons ved hypoglykæmi. Fordi SGLT2-i aktiverer K_{ATP} -kanaler foreslår Rajeev et al (2016), at SGLT2-i kombineres med SU. Endelig er glukagon et mæthedssignal, som øger energiforbruget (Rajeev et al 2016 c. Habegger et al 2010) og reducerer foderindtag i dyr (Rajeev et al 2016 c. Woods et al 2006). Og hyperglukagonæmien efter indtag af SGLT2-i vil måske beskytte mod overskydende energiindtag (Rajeev et al 2016). Ferrannini et al (2014 c f Rajeev et al 2016) fandt et forstærket respons af GLP-1 i kombination med SGLT2.

Vægttab: SGLT2-i reducerer fedtmassen. Hos mennesker (Bolinder et al 2010) og i dyremodeller reduceres visceral og subcutan fedtmasse uden påvirkning af mager masse eller knoglemineralindhold (Yokono et al 2014). I kliniske forsøg har andre forskere refereret en reduktion af mager masse på 26-30 % (Bolinder et al 2014; Blonde et al 2016). Dyreforsøg har ikke kunnet vise en reduktion af fedtindhold i lever; men Rajeev et al (2016) forventer, at dette vil kunne påvises i større forsøg. Cuthbertson et al (2012 c f Rajeev et al 2016) har fremsat den hypotese, at især leverfedt vil blive metaboliseret ved brug af SGLT2-i. Forfatterens konklusion er, at **kroppens reguleringsmekanismer ikke fuldstændigt kan udligne vægttabet ved SGLT2-inhibition**, at DM2-behandlingstilgangen bør ændres fra glukosecentreret til sygdomsmodificerende og at SGLT2-i potentielt vil have gavnlige effekt i kombination med diæt, orlistat eller andre slankemidler (som vil kunne forsinke progressionen af prædiabetes hos fede til DM2) eller i kombination med inkretin-virkende midler i håb om en synergetisk effekt af disse stoffers glukagonsænkende effekt og SGLT2-i's reduktion af visceralt fedt for at opnå mindre insulinresistens og lavere kardiovaskulær risiko og måske også opnå effekt ved leversteatose (Rajeev et al 2016). Forfatterne forventer, at kombination med GLP-1-analoger vil vise sig at have den største effekt. Endelig opridses **behovet for mere viden om den humane metabolisme efter SGLT2-inhibition**: øges madindtaget kompensatorisk?, Skyldes det i så fald SGLT-ekspresion i hypothalamus? Fremmes FFA-oxidation? I så fald vil leverfedt blive oxideret først og fremmest? Og vil det i så fald gavne ved hepatisk steatose? Vil kombination med inkretinbaserede midler begrænse øgningen i endogen glukoseproduktion?

Ferrannini et al (2015) tilstræber en kvantitativ analyse af årsagen til, at vægttabet efter indtag af SGLT2-inhibitor er væsentligt mindre end svarende til den energimængde, der tabes i form af glucoseekskretion via urinen. $N = 86$, HbA1c $7,8 \pm 0,8 \%$ (62 ± 9 mmol/mol); eGFR 89 ± 19 ml $\times$ min⁻¹ $\times$ 1,73 m⁻². Empagliflozin i 90 uger med 11 målinger af kropsvægt, eGFR og FPG. Glukosefiltration som funktion af tid blev beregnet som produktet af eGFR og FPG. Glukosuriens funktion af tiden er tidligere estimeret ved direkte målinger i ? Sammenhæng mellem kalorieindtag og vægtændring er estimeret via en matematisk model for human energimetabolisme, som simulerer forløbet af vægtændringer ved en given ændring i kaloriebalance og beregner følgeændringer i energiindtag: (<http://bwsimulator.niddk.nih.gov>).

Resultater: Ved uge 90 er det faktuelle gns vægttab $3,2 \text{ kg} \pm 4,2 \text{ kg}$ [svarende til et median dagligt kalorieunderskud på 51 kcal/dag. Tabet af glukose i urinen svarer til et energitab på 206 kcal/dag; som ville have givet et vægttab på $11,3 \pm 3,1 \text{ kg}$ (gns af begge køn) under forudsætning af ingen kompensatoriske ændringer i kroppens fysiologi/metabolisme og uændret diæt. Patienterne tabte $29 \pm 41 \%$ af den masse, som teoretisk svarer til energien af deres glukosuri. Modellen estimerer at forskellen forklares af et 13 % øget dagligt kalorieindtag (269 kcal/dag) og et 2 % forøget kalorieforbrug til diætinduceret varmeproduktion (tab ved omsætning af den ekstra mad). Det ekstra kalorieindtag var omvendt associeret med BMI. Kunne man kombinere SGLT2-inhibition med diætrestriktion, ville man kunne

opnå store (enorme) vægttab. Vægttabet for såvel mænd som kvinder ophører ved 30 uger, hvorefter vægten er konstant. FPG og eGFR faldt især i de første 4 uger.

Kommentar: Voldsom stor spredning. Forskel i daglig kalorieunderskud mellem de 25 % laveste responser og de 25 % højeste er 112 kcal/dag. Ud over dette interkvartil-interval er der ikke angivet fraktionsdata. Den store variation viser, at nogle patienter evner kalorierestriktion. Antagelig har de 5 % højeste et dagligt kalorieunderskud på over 300 kcal. Hvad ville perspektivet være, hvis verdens sundhedssystemer brugte ressourcer på udvikling af strategier til information og motivation af DM2-patienter til hensigtsmæssig diætrestriktion i samme grad som til udvikling af ny medicin? Hvordan vil kompetencerne fra de 25 % bedste vægt-tabere kunne overføres til resten af patientgruppen? Et vægttab vil også have positiv indflydelse på den glykæmiske regulering, om end et vist medicinbehov hertil vil forblive nødvendigt på trods af et eventuelt vægttab. Praktisk erfaring er, at et langsomt vægttab giver en blidere ændring af stofskifte, et mindre tab af muskelmasse og frihed for lagunohårvækst og fornemmelse af at fryse.

Scheen & Paquot (2014): SGLT 2-inhibitorer giver glykosuri og flere indirekte metaboliske ændringer: reduktion af kronisk hyperglykæmi og dæmpning af glykotoksicitet forbedrer β -cellernes indulinsekretion og perifere vævs insulinfølsomhed. Canagliflozin er samtidig en lavpotent SGLT1-hæmmer og vil via sin effekt i tyndtarmen bidrage til en forbedret postprandiel kontrol af hyperglykæmi. **Kronisk glukosetab vil lede til fysiologisk adaptation. Øget energiindtag er en af disse kompensatoriske mekanismer, og må forventes at ville begrænse vægttab på længere sigt.** En anden sandsynlig mekanisme er endogen glukoseproduktion, især drevet af øget glukagonsekretion, som delvis vil afsvække reduktionen af plasmaglukose. På trods af disse kompensatoriske effekter og primært pga. den lavere glykotoksicitet har SGLT 2-i en unik 2-sidet effekt blandt orale antidiabetika. Oplagt er kombination med andre orale antidiabetika, som **enten** har anorektisk effekt (de inkretin-baserede) **eller** sænker den endogene glukoseproduktion (metformin), som kan dæmpe de metaboliske kompensationsmekanismer ved brug af SGLT2-hæmmere.

Modeller eller dyreforsøg Se gennemgang af de citerede forsøg i [bilag 7b](#)

Yokono et al (2014): Ved øget FFA-oxidation reducerer Ipragliflozin¹³ kropsfedtmasse og andel af visceralt fedt hos fede rotter uden tab af mager kropsfedtmasse eller knoglevæv og uden ændring af den totale energiforbrænding og med et kun let øget foderindtag og et klart øget vandindtag. **Kommentar:** Stor divergens til andre forsøgs foderindtag. Uheldigt at benytte rotter i vækst. For kortvarigt til at danne basis for en vurdering af den relative fedtsyre- og glukoseoxidation, vævstypfordeling eller knoglepåvirkning på lang sigt. Manglende forsøgsarm med ipragliflozinbehandling af normale rotter. Sammenligning med forsøg med andre fodringsregimer er meningsløs: foderets fiberindhold har stor indflydelse på energiforbrug til nedbrydning, optagelse og omsætning og dermed på varmeproduktionen. (Forsøg med indirekte kalorimetri, CT- og dextra-scanning samt absorptionstomografi).

Devenny et al (2012) eftersøger en kompensatorisk fysiologisk respons på den negative energibalance, som induceres af dapagliflozin og finder et øget indtag af vand og foder og et gennemsnitligt vægttab på 4 %, som øges til 9 % ved samtidig restriktion af foderindtag; Vægttabet stagnerer efter 10 og øges efter 22 døgn. **Kommentar:** Nyrens effektivitet er styret af plasmaglukose. Forløbet af vægtudviklingen tyder på, at vægttabet vil være midlertidigt, hvis energiindtaget ikke begrænses. Endelig ses en langt større effekt af supplerende begrænsning i energiindtag (diæt) end af initial SGLT2-i-behandling. **Vickers et al (2014)** finder faldende kadaverfedtmasse og uændret mængde af protein og vand (af fedtfri masse) og kropsvægttab på 8 % samtidig med reduceret foderindtag. [Hvilket må skyldes forgiftningsdosis af empagliflozin]. 78 % af vægttabet skyldes tab af fedt. Orlistat sænker initialt vægten med 2,4 %; men øger foderindtaget og slutvægten (vækst?); [bekræfter mistanken om forgiftningsdosis af empagliflozin, da orlistat i andre forsøg sænker vægten mere end SGLT2-i].

Peng et al (2015) benytter avancerede metoder til at måle genekspression på mRNA-niveau og direkte vurdering af proteintæthed i børstesømmen via fluorescens i et langvarigt forsøg. Fed diæt øger ekspressionen af genet, *Pdg*, som koder for såvel Glucagon som GLP-1. Fed diæt øger ekspressionen af SGLT-1 i duodenum, 40 % i jejunum og ileum, giver en signifikant lavere ekspression af GLUT-2-mRNA i duodenum, jejunum og ileum, øger fluorescensarealet for SGLT1 stærkt signifikant i jejunum og giver morfologiske forandringer af børstesømmen: ovale, løst og uordentligt arrangerede celler med flere gobletceller. OGTT topper tidligere ved en fed diæt. **Artiklens diskussion:** Hovedparten af

¹³ Ipragliflozin forventes at blive 4. godkendte SGLT2-hæmmer i Danmark

fødens kulhydrater nedbrydes til monosaccharider i øvre gastrointestinalkanal, hvorefter disse absorberes og indgår i cirkulationen. Insulin produceres af β -celler (i pancreas) under stimulation af endogene eller eksogene substanser. Ved en høj plasmaglukosekoncentration kan GLP-1 fremme sekretionen af insulin og hæmme sekretionen af glucagon og spiller en vigtig rolle i at bevare plasmablodsukkerbalancen (Peng et al citerer Hui et al (2005) og Kawai et al. (1985)). Peng et al vurderer, at opreguleringen af *P/g* i tarmen ved fed diæt sandsynligvis skyldes tilpasning af tarmens glukosemetabolisme til udfordringen ved metabolisk stress. GLP-1 secerneret af tarmens L-celler som respons på næringsstofindtag er ansvarlig for op til 70 % af insulinresponsen efter et måltid (Peng (2016) citerer Fan et al 2013). Peng et al (2016) skriver, at glukosehomeostase er en altafgørende komponent af humanfysiologi, er under præcis kontrol og at svigt af kontrolmekanismen fører til metabolisk syndrom, som omfatter fedme, hyperglykæmi, svigtende glukosetolerance, IGT, hypertension og dyslipidæmi. Forfatterne citerer Collino et al (2014) og Sakai et al (2015) for, at en fed diæt inducerer en glykometabolisk forstyrrelse og en forringet insulinfølsomhed. **Den generelle mekanisme for absorption og transport af glukose er kompleks og involverer mange faktors interaktion** (Peng et al 2016). Min hypotese er, at en lignende kompleks regulering sandsynligvis gælder for SGLT2.

Watanabe et al (2015) finder, at tillæg af canagliflozin sænker krops- og fedttilvækst og hyperinsulinæmi hos mus og bedrer insulinfølsomheden hos rotter. **Kommentar:** Hormonsekretion er pulsativ, og punktværdier er et usikkert mål. Data tyder på, at prædiabetes hæmmer β -celleaktivitet og stimulerer foderindtag, som øges lidt ekstra for hver type antidiabetika. Igen konfoundingsrisiko pga mulig fysiologisk vækst. **Langsigtet vægtudvikling estimeres ikke.**

Hamamoto & Noda (2015) refererer en kausistik, hvor en 44-årig mand med DM2, behandlet med metformin og liraglutid (GLP-1-a), skiftes til SGLT2-i pga stagnation i et vægttab på 8 kg over 18 måneder. Efter 3 uger opleves stærk sultfølelse/appetit og efter yderligere 2 uger er vægten øget 9 kg, [hvoraf en del må have været væskeophobning]. Skift tilbage til liraglutid normaliserer vægt og appetit. **Kommentar:** Langtidsvirkende GLP-1-analoger er kendt for at sænke appetitten på CNS-niveau, hvorfor det er misvisende, at SGLT2-hæmmere i titlen angives som årsagsforklaring til en øget appetit 3 uger efter ordination. Forfatteren konkluderer, at hovedårsagen til appetitstimuleringen er ophør af den langtidsvirkende GLP-1-analog; men SGLT2-i tildes en mulig supplerende effekt. Tidsskriftet må have vurderet, at emnet SGLT2-i var i højere kurs på udgivelsestidspunktet.

Delkonklusion 2: Rotter er en glimrende model for humanmetabolisme og lettere håndterbare end svin, som ligner os en smule mere pga. størrelsen. I genetisk og i fysiologisk forstand er GI-kanalen og det neurohormonale system for svin og mennesker meget lig hinanden, og rotter er en god erstatning. Homeostasereguleringen er kompleks, og vores viden er inkomplet på en lang række områder. Der sker uophørligt fund af flere væv, hvori en given mekanisme virker, og kroppen har ekstremt mange niveauer på hvilke regulering kan sættes ind. Ét eksempel er regulering af Tyroxinkinase, hvor der foregår kaskadeforstærkning, som vi kender bedst fra koagulasystemet. Det er arrogant af os at tro, at vi kan narre kroppens regulering på lang sigt. Og vi kender ikke langtidseffekterne eller blot overgangseffekterne ved senere seponering af stofferne. Vil overekspression af SGLT2 som følge af medicinsk hæmning være længere om at normalisere sig, så kroppen når at øge sin vægt endnu mere i efterforløbet efter seponering end det initiale vægttab ved tillæg af SGLT2-i? Sandsynligvis — i betragtning af det faktum, at forsvaret mod negativ energibalance er stærkere end mod positiv energibalance. I det perspektiv kan patienterne blive livslangt bundet til SGLT2-inhibition. Medicinproducenterne vil blive en sikker vinder. Vil patienterne?

Langsigtet vægtkontrol

Montesi et al (2016): Fokus er optimering af vejledning til fede patienter før, under og efter vægttab med henblik på at støtte til fastholdelse af et vægttab. Vægttab kan opnås både ved adfærdssændring (Christian et al 2010 c f Montesi 2016, her-efter forkortet c f M) og via farmaka (Patel, 2015 c f M); men flertallet tager gradvist tabet på igen. Fastholdelsen af vægttab hindres af en kompleks, kun delvist kendt, faktorvekselvirkning mellem miljø, biologi, adfærd og kognition (MacLean et al 2015 c f M). Den individuelle variation er massiv. USA har siden 1994 haft et nationalt vægtkontrolsregister, NWCR¹⁴, og baseret på

¹⁴ National Weight Control Registry, NWCR. Data herfra er beskrevet af Klem et al (1997).

data herfra er faktorerne¹⁵: **1)** Personlighedstræk, **2)** Selvtillid til at mene at kunne tabe vægt uden professionel hjælp, **3)** Lavt niveau af depression eller psykisk hæmning, **4)** Tilfredshed med resultater, **5)** Spiser regelmæssigt morgenmad, **6)** Lavkalorie-/lavfedtdiæt **7)** Fysisk aktivitet, **8)** Behandlingsalliance, **9)** Helbredsbekymring, **10)** Pharmaka, **11)** Langtids-selvhjælpsgrupper, **12)** Fremmødeintervention **13)** Web-baseret intervention (Klem et al 1997 c f M). En telefonundersøgelse i den amerikanske population (om erfaring med vægttab mhp at identificere succesfulde adfærdsstrategier) med data stratificeret efter $\pm$ succes med fastholdelse af vægttab (gns. 18, 5 kg) afslører flere faktorer: **1)** højere grad af anstrengende fysisk aktivitet, **2)** hyppig vejning og **3)** fortsat brug af adfærdsstrategier til kontrol af fedtindtag (McGuire et al 1999 c f M). Hvilke faktorer afgør, om patienter fastholder eller opgiver deres vægtkontrolstrategier? De succesfulde har demonstreret, at det biologiske/fysiologiske pres i en person til at overspise for at nå den oprindelige vægt, 'set-point'-teorien (Keesey et al 1997 c f M), kan overvindes. Kompleks adfærd for at sikre varigt vægttab er påvirket af bevidste kognitive processer, som vist i QUOVADIS¹⁶-forsøget (Melchionada et al 2003 c f M): Øget diæt-kontrol og reduceret psykisk lidelse øger **størrelsen af vægttabet**; mens resultattilfredshed og overbevisning om egne vægttabskompetencer sikrer en **varig effekt** (Dalle et al 2014). En behavioristisk tilgang er ikke nok (Cooper et Fairburn 2001 c f M).

En proportion har succes med langsigtet vægtkontrol. Blandt 2886 selvtilmeldte med vægttab $\geq 13,6$ kg, fastholdt i mindst 1 år, var middelvægttabet ved start 31, 3 kg; efter 5 år 23,8 kg og efter 10 år 23,1 kg. **Kommentar: Ingen information om varighed af forudgående overvægt. (Forudgående hurtig vægtøgning pga livskrise/sorg/ulykke må formodes at være lettere at tabe end en langvarig overvægt betinget af multiple faktorer).** Et review af effekten af livsstilsprogrammer viser, at 30 % har et vægttab > 10 % efter 1 år, 25 % > 5 % og 40 % < 5 % (Christian et al 2010 c f M). Vægttabet toppe efter 6 måneder. Uden opfølgning begynder tilvækst efter de 6 måneder, og 50 % af deltagerne har taget hele vægttabet på efter 5 år (Wing 2002 c f M). De seneste studier baseret på kognitive adfærdsprocedurer, fx Look AHEAD¹⁷, viser, at 68 %, som får intensiv støtte, ILI, taber ≥ 5 % af deres vægt på 1 år mod 13 % i almindelige programmer, DSE (Look Ahead Research Group 2014 c f M) med gns. vægttab i de 2 tilbud på 8,5 % ved ILI og kun 0,6 % i DSE. Et opfølgningsspørgeskema efter 8 år besvares af 88 %. ILI-deltagere har fortsat et gns. vægttab på 4,7 % og DSE- på 2,1 % af basislinievægten. Vægttab > 5 % er nået af 50,3 % ILI-deltagere og af 35,7 % af DSE-deltagere. 26,9 % henholdsvis 17,2 % tabte ≥ 10 % ((Look Ahead Research Group 2014 c f M). Tallene betyder, at 51 % af deltagerne ikke har nået deres mål på trods af et intensivt tilbud. 10 års opfølgning i et diabetesforebyggelsesprogram, DPP¹⁸, med data over den kumulerede incidens af diabetes blandt fede højrisiko-patienter viser, at livsstilsintervention er en bedre beskyttelse end metforminbehandling eller placebo; på trods af at en del af livsstilsinterventionsgruppen tog tabet på igen (DPPRG, Knowler et al 2009 c f M). Der er heldbredsfordele ved livsstilsintervention trods ny vægtøgning. En indre tro på at have kontrol over sit personlige liv, over omgivelserne og at føle sig i stand til at kunne kontrollere stimuli er associeret til større og langvarige vægttab i modsætning til personer, som føler sit liv reguleret af 'noget' uden for egen kontrol (Anastasiou et al 2015 c f M). Endelig er personlighedstræk (habituelle mønstre af tanker, følelser og adfærd) afgørende tilligemed psykologisk velbefindende, kropsopfattelse og spiseadfærd, som vist i QUOVADIS II (Kassin 2003 c f M). Efter justering for spiseforstyrrelser og for generel konfounding er en 'lav trang til at søge nyt' det eneste personlighedstræk, der er associeret til vægttab $\geq 10\%$ (Dalle et al 2015 c f M). (Må kunne oversættes til vedholdenhed og måske suppleret af tålmodighed!)

I en metaanalyse af 45 undersøgte og 21 udvalgte studier findes 42 mulige mediatorer for vægttabssucces: Evne til autonom motivation, selveffektivitet, selvreguleringsevner herunder selvmonitoreringsevner, fleksibel spisebeherskelse, positiv kropsopfattelse og, på den negative side, barrierer. Få mediatorer havde også indflydelse på graden af fysisk aktivitet; men ingen mediatorer relateret til heldbredsstyret diæt havde konsistent effekt på varigheden af

¹⁵ Fundet blandt fede, som deltager i italienske eller amerikanske vægttabsprogrammer. Baseret på fig 1 (Montesi et al. 2016.) Artiklen er fundet via søgning i CDSR (Cochrane). Faktorerne er prioriteret af A Bech.

¹⁶ QUOVADIS (Quality of life in Obesity: eVALuation and Disease Surveillance). Et observationsstudie: 1944 behandlingssøgende obese tilknyttet 25 autoriserede obesity-behandlingscentre i Italiens National Health Service. Formål: Kognitive faktorer associeret med varigt vægttab.

¹⁷ Look AHEAD, Action for Health in Diabetes (Studie, som vurderer effekten af intenderet vægttab på kardiovaskulær sygelig- og dødelighed hos 5145 overvægtige/fede voksne med type 2 diabetes, som tilfældigt allokeres til intensiv livsstilsintervention, ILI, eller til sædvanlig støtte og uddannelse af patienter med diabetes, DSE (Diabetes Support & Education))

¹⁸ DPP, Diabetes Prevention Program

vægttab (Teixeira et al 2015 c f M). Studiet dokumenterer en stor variation i de psykologiske karakteristika hos adipøse, som søger hjælp, hvilket ifølge Montesi et al (2016) kalder på individualiserede tilbud. For at holde et vægttab må individer holde fast i en adfærd, der modvirker den fysiologiske adaptation, som favoriserer re-tilvækst (Greenway 2015 c f M). Fysisk aktivitet har stor betydning for at vedligeholde et vægttab (Santos et al 2015 c f M). Energiforbruget i et moderne liv er ubetydeligt i forhold til det energiforbrug, der skal til for at modvirke ny vægtstigning (Schoeller 1997 c f M) og mange med metabolisk syndrom anser fysisk aktivitet som irrelevant for en sund adfærd (Centis et al 2014 c f M). Tillæg af Orlistat versus placebo øger vægttabet (5,8 kg versus 3,0 kg) og reducerer incidens af diabetes (6,2 % versus 9,0 %) i et 4-årigt forsøg med 3305 patienter (Torgersen et al 2004). **Kommentar:** En kombineret kognitiv og behavioristisk tilgang har stor chance for varig succes og overgår effekten af basal farmakologisk behandling af adipøse DM2-patienter.

Eksemplarisk gennemgang af udvalgte artikler

Statistiske begreber

Numeriske værdier/effektmål og normalfordelingen:

Det relevante effektmål er ændring i kropsvægt over tid for én eller flere ekspositionsgrupper /behandlinger. Effektmålet er en numerisk, kontinuert variabel med en forventet normalfordeling¹⁹ med en sand middelværdi, μ , som kan estimeres som gennemsnittet af udfald, og med en spredning, σ , som kan estimeres ved spredningen, s , der beregnes som kvadratroden af variansen: Varians^{20} , $s^2 = \sum (x - x_{\text{gns}})^2 / (n-1)^{21}$. Af praktiske²² hensyn benyttes kvadratroden af variansen, s , spredningen alias standardafvigelsen (standard deviation, s.d.). μ og σ er sande værdier for populationen. 68 % af observationernes værdi vil ligge inden for én standardafvigelse fra populationens gennemsnit (Kirkwood & Sterne, 2006, modificeret)

For en serie af stikprøver udtaget fra populationen gælder, at de hver især har deres egen stikprøvemiddelværdi og -spredning som varierer mellem stikprøver (kaldet stikprøvevariation); men at fordelingen af disse stikprøvers middelværdi vil være normalfordelt (dette ville også gælde hvis observationerne for populationen som helhed skulle afvige fra en normalfordeling). Gennemsnittet af fordelingen af stikprøvenes gennemsnit vil være lig populationsgennemsnittet, og den tilsvarende standardafvigelse ville være $\sigma/\sqrt{n}$, hvilket på engelsk kaldes "Standard Error of the sample Mean" eller blot standard error, S.E. (Spredningen på N stikprøvegennemsnit). Begrebet udtrykker, hvor præcist populationens middelværdi beskrives eller estimeres ved stikprøvegennemsnittet. S.E. eller s.e. = $s/\sqrt{n}$, hvor n er lig antal stikprøver (Kirkwood & Sterne, 2006, modificeret). En normalfordeling forudsætter en stikprøve ≥ 60 , som både sikrer, at stikprøvegennemsnit vil være normalfordelt omkring populationens gennemsnit, og at s vil være et troværdigt estimat for populationens standardafvigelse, σ (Kirkwood & Sterne, 2006).

S.E. karakteriserer en **stikprøves** præcision i forhold til at estimere populationens sande middelværdi. Spredningen, s , karakteriserer **populationen** samt benyttes til at estimere s.e. På baggrund af s.e. kan et konfidensinterval for en stikprøves middelværdi beregnes.

Et konfidensinterval for stikprøvegennemsnittet kan beregnes på basis af normalfordelingen, hvis n er stort. For små stikprøver, få N , baseres konfidensintervallet på t -fordelingen, som har en lidt tykkere "hale". Ved stærke afvigelser fra normalfordelingen skal data transformeres, fx via logaritmisk transformation (Kirkwood & Sterne, 2006).

Data af ændringer i kropsvægt over tid:

¹⁹ Normalfordelingen kaldes også en Gaussian fordeling

²⁰ $\sum (x - x_{\text{gns}})^2$ kan udtrykkes: $\sum (x^2) - (\sum x)^2/n$ hvilket er hensigtsmæssigt ved computerberegning

²¹ I nævneren står antal frihedsgrader for variansen; med fradrag af én til estimering af μ , eftersom kun $n-1$ af samtlige afvigelser fra middelværdien, $x - x_{\text{gns}}$, er uafhængige af hinanden

²² Så enheder for variation udtrykkes i samme størrelsesorden som gennemsnittet, fx kg i stedet for kg^2

Flere faktorer forventes at kunne påvirke udfaldet for den enkelte forsøgsperson og dermed bidrage til den samlede variation. Flere karakteristika/variable ved starttidspunktet har potentiel indflydelse på effektmålet, såvel kontinuerlige numeriske (vægt) som kategoriske (køn, diabetesvarighed, geografisk center). Der vælges analysemodel og modelkompleksitet ud fra et ønske om at udnytte viden om forventede sammenhænge med det formål at kunne beskrive så stor en del af variationen som muligt **afvejet** over for omkostningen i form af tab af en frihedsgrad for hver modelparameter, som skal estimeres. Jo større en del af variationen, det er muligt at forklare/beskrive en sammenhæng for, des større chance er der for, at det vil blive muligt at påvise en bestemt sammenhæng qua en lille restvariation (uforklaret + tilfældig) under forudsætning af, at n er tilstrækkelig stor.

Ved én ekspositionsgruppe beregnes gennemsnit, spredning og konfidensinterval. Ved 2 ekspositionsgrupper beregnes en differens mellem gennemsnit samt tilhørende konfidensinterval, eller benyttes lineær regression eller, hvis der er tale om parrede observationer, fx tvillingers vægtforskel, benyttes en X^2 -test. Ved ≥ 2 ekspositionsgrupper men kun én inddelingsgrund, fx behandling, benyttes ensidet variansanalyse. Er der flere inddelingsgrunde, fx behandling + strata (startvægt, -højde, laboratorieværdi, køn, alder) benyttes tosidet variansanalyse eller multipel regression (Kirkwood & Sterne, 2006).

I enkelte af de læste artikler indgår angivelse af proportioner, fx andel i %, som har opnået et givet vægttab. Her er der tale om binære udfaldsvariable. Er der kun 2 ekspositionsgrupper kan der beregnes en risikodifferens. Er der mange ekspositionsvariable kan logistisk regression eller Mantel-Haenszel benyttes.

Normalfordelingen er central, fordi den er en god beskrivelse af mange variable, især biologiske, og fordi **fordelingen** af et givet gennemsnit, fx kropsvægt, for en række stikprøver er normal, selvom den enkelte stikprøves udfald skulle afvige fra normalfordelingen og sågar, hvis den bagvedliggende populations værdier skulle afvige fra normalfordelingen. (Central limit theorem) Statistiske metoder til at håndtere proportioner og rater baseres på tilnærmelser til normalfordelingen (Kirkwood & Sterne, 2006).

Ændring af enheder: Addition eller subtraktion af en konstant til/fra observationers værdi ændrer gennemsnittet tilsvarende men påvirker ikke standardafvigelsen/spredningen. Multiplikation eller division ændrer både middelværdi og spredning. Det nye gennemsnit og den nye spredning kan beregnes direkte fra de oprindelige ved brug af disse regler.

Artikelgennemgang

Lawrence Blonde, Kaj Stenlöf, Albert Fung, John Xie, William Canovatchel & Gary Meininger (2016) Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks, Postgraduate Medicine, 128:4, 371-380, DOI: 10.1080/00325481.2016.1169894

Supplerende artikel, hovedforsøg rapporteret i tidligere artikler.

Formål: Evaluering af ændringer i kropsvægt og -sammensætning ved tillæg af canagliflozin til patienter med type 2 diabetes i 2 fase-3-forsøg af en varighed på 104 uger.

Metode:

Forsøg 1: N=1450, alder 18-80 år, randomiseret allokering af behandling (100 mg canagliflozin / 300 mg canagliflozin / glimepirid som tillæg til metforminbehandling) i 52 uger med en forlængelse på yderligere 52 uger.

Forsøg 2: N=714, alder 55 – 80 år, randomiseret allokering af behandling (100 mg canagliflozin / 300 mg canagliflozin / placebo) som tillæg til forskellige antihyperglykæmiske behandlinger af patienter med type 2 diabetes mellitus i 26 uger efterfulgt af 78 ugers forlængelse.

Basislinie-karakteristika: kropsvægt, kg, BMI, kg/m^2 , andel patienter med BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, taljemål, cm, HbA1c, %, køn, alder, år, race, varighed af DM 2, år, eGFR, ml/min/1,73m^2 .

Dataregistrering: Værdier er målt ved basislinie, ved 52 uger (forsøg 1) henholdsvis 26 uger (forsøg 2) samt efter 104 uger.

En delmængde af patienterne blev for begge forsøg **udvalgt i den egentlige forsøgsperiode** til analyse af kropssammensætning. Udvalgelsen afhang af de billeddiagnostiske muligheder i det aktuelle land (**ikke RCT**).

Forud for studiestart har patienterne fået rådgivning om ernæring og fysisk aktivitet i henhold til landets DM type 2-vejledning.

I tilfælde af hyper- eller hypoglykæmi er der sket behandling i henhold til standardvejledning for det relevante anti-glykæmiske præparat, som er patientens baggrundbehandling.

Måleudstyr, fx vægte, er kalibreret ens, instrukser for blæretømning forud for vejning, iklædt undertøj + forsøgskåbe. Talje måles midt ml. hoftekammens overkant og laterale ribbensunderkant.

Inklusionskriterier: I forsøg 2 krav om BMI 20 – 40 kg/m² ved screening.

Eksklusionskriterier: Patienter som har haft vægtændringer $\geq 5\%$ inden for de seneste 12 uger før screening.

Tidligere publiceret: Resultater: At såvel 100 mg som 300 mg Canagliflozin giver en signifikant bedre vægtreduktion efter 52 henholdsvis 26 uger end glimepirid eller placebo, og at vægttabet fastholdes indtil 104 uger, er publiceret i tidligere artikler. Resultater af kropssammensætning af forsøg 1 er også publiceret i tidligere artikler. I denne artikel beskrives ændringerne i vægt og kropssammensætning yderligere.

Effekt mål: Ændring i % fra basislinie for kropsvægt, BMI, taljeomfang, kumuleret fordeling heraf samt fordeling på vægttabs-kvartiler, andel af patienter, som opnår vægttab og andel af patienter som når et 5 %'s henholdsvis et 10 %'s vægttab.

For en subpopulation, n = ? : total fedtmasse, total mager masse, og % total fedt målt ved dual-energy X-ray absorptionsmetri (DXA). Og ved computertomografi, CT, subcutan fedtmængde, SAT, visceral fedtmængde, VAT og SAT/VAT-forholdet efter 52 uger i forsøg 1 samt ved basislinie

I forsøg 2 er ved basislinie og efter 26 uger målt ændringer i total fedtmasse og total ikke-fedtmasse ved DXA.

Kommentar: For begge forsøg er relevante basislinie-karakteristika rapporterede. Forsøgspopulationen kommer fra flere vestlige lande. Dobbeltblindet.

Statistik: RCT, modified intention-to-treat-princip (alle forsøgspersoner som har fået mindst én dosis indgår i den statistiske behandling af data). Har der været behov for håndtering af hyper- eller hypoglykæmi er den seneste måleværdi før indgreb benyttet. (LOCF Last Observation Carried Forward).

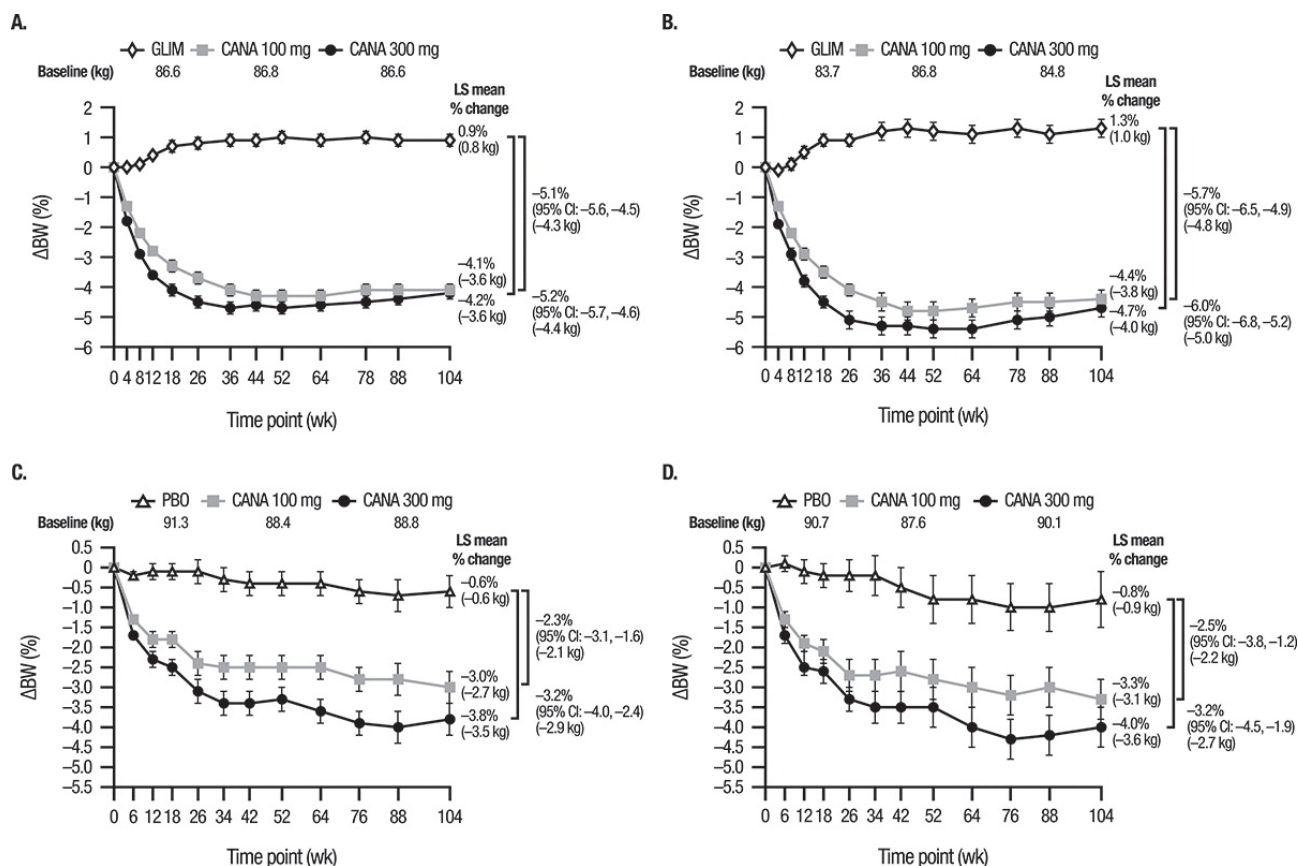
Covariansanalysemodel, (ANCOVA), hvor behandling samt evt. strata indgår som konstanter (fixed effects) og korresponderende basislinie-værdier indgår som kovariater. Der er udført en Least Squares mean differences- analyse for hver dosis Canagliflozin sammenlignet med enten glimepirid eller placebo og der er beregnet tilhørende 2-sidet 95 % konfidensinterval. P-værdier er beregnet for procent ændring i kropsvægt.

Kommentar: Variansanalysen er udvidet til at undersøge forskellen mellem behandlingsgrupper efter justering for effekterne af numeriske eksponeringsvariable, f.eks. kropsvægt ved forsøgsstart, og kaldes da en kovariansanalyse. De numeriske eksponeringsvariable kaldes for kovariater. Alternativt kunne man have udført analysen ved multipel regression.

Hovedresultaterne:

Blandt gennemførere af forsøg 1, hvor gennemsnitsalderen er 56 år og den gennemsnitlige diabetesvarighed er 6-7 år, ses initialt et eksponentielt vægttab på 4 - 5 % efter 36 – 44 ugers behandling med Canagliflozin. Et lidt større og hurtigere vægttab ses på den høje dosis, 300 mg. Kortvarigt plateau før tendens til langsom vægtstigning fra uge 64 til uge 104 med et slutvægttab på 4,4 % (3,8 kg) ved 100 mg og 4,7 % (4,0 kg) ved 300 mg Canagliflozin. Glimepirid forårsager en lille vægttilvækst på 1,3 % (1,0 kg).

Blandt gennemførere af forsøg 2, hvor gennemsnitsalderen er 63-64 år og den gennemsnitlige diabetesvarighed er 11-12 år, og de samme doser Canagliflozin sammenlignes med placebo som tillæg til en række forskellige antiglykæmiske baggrundsbehandlinger, ses et lidt langsommere vægttab til max 4,3 % efter 76 uger og inddelt i 3 vægttabsperioder efterfulgt af stilstand før fornyet vægttab. Efter 76 uger ses vægtøgning for den høje dosis Canagliflozin og for placebo. Efter 104 uger er vægttabet i forhold til basislinie 4,0 %/3,6 kg ved 300 mg og 3,3 %/3,1 kg ved 100 mg Canagliflozin. Vægttabet efter 104 ugers placebotillæg til vanlig antiglykæmisk behandling er 0,9 kg. Mérvægtændringen efter 100 mg Canagliflozin er 2,5 % (95 % CI: -3,8, -1,2). (-2,2 kg). Efter 300 mg: -3,2 % (95 % CI: -4,5, -1,9). (-2,7 kg). Se figur 1.



Figur 5 Procent ændring i kropsvægt over 104 uger

GLIM, glimeperid; CANA, canagliflozin; LS, least squares; BW, kropsvægt; PBO, placebo; LOCF, last observation carried forward; SE, standard error.

A viser LOCF-data og B viser data for gennemførere af Studie 1. C viser LOCF-data og D viser data for gennemførere af Studie 2. Data er LSM (least squares mean) procent ændring af kropsvægt $\pm$ SE. Data fra A er tidligere publiceret i Leiter et al., 2015. Data fra C er tidligere publiceret i Bode et al., 2015.

Figur 5D viser en dalværdi ved 300²³ mg Canagliflozin efter 76 uger, hvorefter vægten er steget lineært ved 2 efterfølgende kontroltidspunkter. Forskerne beskriver selv dette forløb som "sustained" (opretholdt/fortsat) vægttab; hvilket betyder, at der ikke kan påvises en signifikant forskel mellem kropsvægten ved 76 uger og ved 104 uger; hvilket bekræftes direkte af figuren: Middelværdien ved 76 uger ligger i konfidensintervallet for middelværdien ved 104 uger og omvendt. Forskerne angiver, at der ikke er beregnet p-værdier, eftersom denne analyse ikke er anført i forsøgets protokol. Se diskussionsafsnit.

I forsøg 1 er taljemålet reduceret med godt 3 cm efter 52 uger, hvilket fastholdes indtil 104 uger. I forsøg 2 er taljemålet reduceret med ca. 2 cm

Inddeles vægtændringerne i kvartiler har de 25 % med de højeste vægttab i forsøg 1 opnået vægttab på 3,9 kg på glimeperid, 8,9 kg på 100 mg og 8,6 kg på 300 mg Canagliflozin. I forsøg 2 har de 25 % bedste præsteret vægttab på 5,1 kg ved placebo, 7,7 kg ved 100 mg Canagliflozin og 9,1 kg ved 300 mg Canagliflozin.

De 25 % med den uheldigste vægtudvikling har taget 5,1 kg på ved glimepirid, 0,6 kg på ved 100 mg og 0,8 kg ved 300 mg Canagliflozin i forsøg 1. Tilsvarende i forsøg 2 (ældre patienter): 3,1 kg tilvækst ved placebo, 1,7 kg ved 100 mg Canagliflozin og 1,2 kg ved 300 mg Canagliflozin.

Kropssammensætning: Forsøg 1, N = 312, kropssammensætning målt ved basislinie og efter 52 uger. Forsøg 2, N = 211, kropssammensætning målt ved basislinie og efter 26 uger. Samme gennemsnitlige basisliniekarakteristika som baggrundspopulationen for forsøg 1; men færre kvinder i forsøg 2 (32 % mod 45 %). Ca. 2/3 af vægttabet er fedt og 1/3 er tab af ikke-fedt (lean mass) dvs. protein, kulhydrat, mineraler, vand.

²³ For 100 mg canagliflozin er dalværdien muligvis endnu ikke nået.

Deldiskussion/Relevans for mit forskningsspørgsmål:

Figur 1 viser % Δ BW som enhed på y-akse; men anfører information om basisliniekropsvægt i kg over y-aksen, hvilket er kommunikativt uheldigt. Figur 1D viser en dalværdi ved 300²⁴ mg canagliflozin efter 76 uger, hvorefter vægten er steget lineært ved 2 senere kontroltidspunkter. Forskerne beskriver selv dette forløb som "sustained" (opretholdt/-fortsat) vægttab; hvilket er formelt korrekt, da de 2 gennemsnit ikke er signifikant forskellige. Det ville have været rimeligt med et skøn for tidspunkt for signifikant tilvækst og for, hvornår placeboniveauet ville blive nået, dersom den seneste periodes stigningstakt skulle være ved. En simpel udmåling på figuren viser, at de 2 konfidensintervaller ikke længere ville være overlappende efter yderligere 100 uger. Kropsvægten ved 204 uger ville da være signifikant forskellig fra kropsvægten ved 76 uger, og p ville være < 0,05. Forudsat liniaritet og den lidt lavere tilvæksthastighed fra intervallet 76 – 88 uger er tendensen, at patienterne 2 år efter forsøgslutning vil have fået deres initiale middelvægttab reduceret med 1/3 fra 4 til 3,2 %; 2,4 % eller 2,2 kg bedre end placebo. Da vil det initiale væggtab være indhentet efter 10 år; men tilvæksten kan være progressiv ligesom det initiale væggtab. Sandsynligvis vil tilvæksten i sig selv demoralisere patienten, hvilket vil fremskynde vægtøgning. Denne negative adfærd kan muligvis imødegås ved information om værdien af et 2 kg's væggtab og ved formidling af pædagogisk/psykologisk viden om almindelige patientfaldgruber.

Hvis tendensen til vægttilvækst efter 76 uger fremskrives med stigningstakten i perioden 88 – 104 uger, vil der være taget 1,25 % (1,125 kg) på efter yderligere 100 uger (knap 2 år), hvorved vægttabet vil være indhentet efter 6 år. Vægttabet kan alligevel have klinisk værdi, eftersom de ledsagende destruktive effekter af hyperglykæmi på udvikling af insulinresistens og på β -celledestruktion vil kunne forsinkes. Varigheden af forsinkelsen vil afhænge af udgangstilstanden og af, om det midlertidige væggtab vil kunne motivere patienten til bedre glykæmisk egenomsorg i en årrække. Uden intervention må vægten formodes at ville øges frem til 75-års alderen, førend et aldersbetinget væggtab vil sætte ind. Disse **skøn** i intervallet 6 – 10 år før kropsvægten er tilbage ved udgangspunktet er **baseret på en usikker tilvæksthastighed**. Længerevarende forsøg eller afprøvning i klinisk praksis vil kunne give et bedre grundlag for at estimere vægtændringen. Data fra vejning i almen praksis vil være usikre. **Heterogenitet**: grad af blæretømning/tarmfyldning giver dag til dag variation på 1,5 kg; ligeså vil cyklusrelateret væskeretention hos fertile kvinder og vægt af tøj/fodtøj. **Variation** mellem bedste og dårligste **kvartil** fortæller om betydningen af stærk motivation og vilje hos de 25 % 'bedste'. Denne gruppe i forsøg 2 (ældre patienter) taber sig i gennemsnit 5,1 kg alene ved placebobehandling og ekstra 4 kg ved 300 mg Canagliflozin. Der er behov for forsøg med måling af kropssammensætning efter en årelang opfølgningsperiode til afklaring af, om patienter behandlet med SGLT2-i vil genvinde tabt mager masse ved vægtøgning efter det initiale væggtab. Ideelt bør forsøget udvides med en forsøgsarm, hvor behandlingerne suppleres med standardiseret styrketræning. **Tab af muskelmasse er kritisk hos ældre** dels pga. ledsagende reduceret muskelstyrke og dels pga. et nedsat vedligeholdelsesstofskifte qua en reduceret proteinpulje og deraf risiko for øget fedttilvækst.

Begrundelsen for at undlade at udføre statistiske analyser, som ikke er angivet i forsøgsprotokollen, henviser til det etiske forsøgsregelsæt. Formålet er at **forebygge informationsbias** med ensidig publikation af forsøgsresultater, der er i forskerens eller sponsors interesse.

Artikel 2 Henvises til [bilag 8](#), da formålet alene er læring af artikellæsning og –fortolkning.

Diskussion

Konsekvenser af forsøgsresultater

Artikलगennemgang af såvel nyere review som flere nyere NMA og to klassiske MA viser relativt konsistente justerede estimer for væggtab efter 2 års SGLT2-inhibition på ca 2 kg (Rajeev et al 2016, Johnson et al, 2016, Storgaard et al 2016), hvilket er et pauvert resultat. Sidstnævnte tager oven i købet forbehold for, at estimerne kan vise sig for positive, da der er påvist heterogenitet, inkonsistens (som også er påvist under min studiegennemgang) og risiko for publikationsbias. Min studiegennemgang ([tabel 1](#) og [tabel 2](#)) giver lignende estimer. 17-19 % opnår væggtab på 5 % ([Studie 2](#)). Artikler

²⁴ For 100 mg canagliflozin er dalværdien muligvis endnu ikke nået.

baseret på 1-2-årige forsøg viser konsistent opbremsning i vægttabshastighed efter 4-6 måneder med vægtstagnation efter 8-12 måneder og derefter tendens til tilvækst. Kun ét afsluttet forsøg var der 4 år; men det er behæftet med bias pga. stort frafald qua rigide eksklusionskriterier (DelPrato et al 2015). Ledsagende tab af mager masse er 26-30 % (Bolinder et al 2014, bilag 7c). Enkelte forsøg har netop opnået signifikant fald i total fedtprocent (Bolinder et al 2014). Mindre muskelmasse giver både nedsat styrke, proteinturnover og nedsat stofskifte og dermed et lavere energibehov til vedligeholdelse med øget risiko for hurtigere vægtstigning fremover. Stofklassernes effektivitet skal sammenlignes med 'naturforløbet' af vægtudvikling. Flere forsøg tyder på en bedre langtidseffekt ved lavere dosis SGLT2-i (Blonde et al., 2016). Aktuelt bør brug af midlerne ske på forventning om andre gavnlige effekter end vægttab.

Datafremskrivning — Vægtudvikling over tid

Baseret på linær ekstrapolering af vægtudviklingen via figur 5 vil vægten være tilbage ved basislinie efter 5-6 år ved et relativt stort vægttab. Men retilvæksten kan vise sig at være progressiv ligesom det initiale vægttab, hvorfor det er sandsynligt, at basislinieniveauet vil nås tidligere. Ved vægttab på 2 kg vil vægttabet mistes langt hurtigere. Datafremskrivningen er spekulativ. Reel viden herom kræver flere længerevarende studier fri for bias, hvilket bl.a. vil kræve en pragmatisk indstilling til eksklusion under forsøgets afvikling; så patienterne kan bevares i forsøg og indgå i databeregning. Heterogenitet ml grupper ved basislinie bør undgås; men hændelser i løbet af forsøget bør accepteres som naturlig variation (jf DelPrato (2015) og Bailey (2015)). Det aktuelle 4-årige forsøg (DelPrato et al 2015) er ikke troværdigt pga. bias. Ingen af de udvalgte artikler har beskrevet den 'naturlige' vægtudvikling som følge af progression af tilstanden type 2 diabetes; men højere alder eller længere varighed af DM2 medfører typisk højere basislinievægt og -BMI. Vægtstabile DM2-patienter viser, at det biologiske/fysiologiske pres til overspisning kan overvindes (Montesi et al 2016). Forsøg har vist stor spredning på effekt af SGLT2-i, og den bedste kvartil taber sig 5 kg alene på placebo (Blonde et al., 2016). Uanset om vægttab er opnået via adfærdsændring eller farmaka, sker der typisk gradvis retilvækst (Montesi 2016).

Energibalance / -homeostase og grænsen for evidens

Forklaringen på det lille vægttab er kroppens stærke homeostasereguleringsmekanismer. Kortvarige forsøg viser, at kun 29 % af den tabte energi via glukosuri omsættes til vægttab (Ferrannini et al 2015). Ifølge kliniske forsøg er balancen i nyren genoprettet efter 1 år (vægten bliver konstant). SGLT2-i til DM2-patienter giver en **strakseffekt** (plasmaglukose falder, insulinfølsomhed bedres indirekte og glukagonniveau øges), så leverens glukoneogenese øges og begrænser faldet i plasmaglukose (Rajeev et al 2016); og en **langtidseffekt** (faldende glukoseoxidation som følge af et lavt niveau af glukose og insulin og et højt niveau af glukagon); hvilket er årsagen til den øgede lipolyse og skift til FFA-oxidation (Ferrannini et al 2013), som medfører vægttab, som delvist kompenseres ved øget fødeindtag. **Den faldende glukoseoxidation og den øgede lipolyse påvirker ikke proteinoxidationen** (Rajeev c. Ferrannini et al 2014) **hvorfor energibalancen på lang sigt vil blive bevaret** (Rajeev et al 2016). Vægttab øger proportionelt appetitten og øger madindtaget med 100 kcal/dag/kg vægttab over madindtaget ved basislinie (Polidori et al 2016). **Feedback-regulering af appetit/madindtag betyder 3 gange så meget for faldet i vægttabshastighed som kroppens energisparetiltag** (ændring i stofskifte og metabolisme). Derfor er langtidsvedligehold af et vægttab vanskeligt (Polidori et al 2016). Patienterne bør informeres herom. Appetitten kan manipuleres initialt ved et øget fiberindtag, som fylder og giver taktile stimuli; men biokemien vil fortsat overstyre og inducere sultsignaler. Konklusion: Du må **udholde sult**, hvis du vil være slank/optimere din glykæmiske kontrol! Aktuelt ved vi ikke, om der vil være negative langtidseffekter af brug af SGLT2-i fx i form af forsinket nedregulering af mRNA, receptorer eller appetit efter seponering, så retilvæksten overstiger det initiale vægttab. Og vi kender ikke konsekvensen af det ledsagende tab af mager masse på ca 30 % (Bolinder et al 2014) eller retilvækstens vævstypfordeling.

Refleksion og læring ved forskningsprojektet

Ideel forsøgsplanlægning, -afvikling og -rapportering

Databaser tilbyder selektion af studier 'med resultater' ud over selektion for forsøgsstatus. Der er et stigende behov for at kunne frafiltrere artikler, som alene beskriver en påtænkt forsøgsmetodik til belysning af et forskningsspørgsmål, hvor der aktuelt mangler viden. Denne type artikler bør have form af korte, stringente protokoller, hvor valg af statistisk metode kortfattet begrundes og alene forventede reelle forsøgsmetodologiske eller statistiske problemer

påpeges. I den såkaldte meta-analyse af Hemmingsen et al.(2016) listes samtlige principper for god statistisk analyse med påstand om, at dette eller hint princip/kriterium ville være blevet efterlevet, hvis der havde været nogle artikler/ forsøg at inddrage i en MA. Konjunktiv bør ikke være generel modus i en artikeltekst. Krav om reel viden om statistisk teori og forsøgsmetodik samt dokumentation for efterlevelse af disse principper i afrapportering af forsøgsplanlægning og –afvikling giver mening. En artikel bør ikke gengive lange passager af vejledninger i forsøgsmetodik. Henvist til hvilke kriterier, der påtænkes fulgt og nævnt forventede reelle dilemmaer i den praktiske forsøgsplanlægning, -afvikling og –analyse. Databaseselskaber bør sikre, at forskningstræningsartikler kan filtreres fra reelle vidensbærende artikler. Reelle forsøgsplaner bør ligeledes kategoriseres særskilt. Kategorien 'meta-analyse' bør kun kunne tildeles en artikel, der afrapporterer en reel analyse af en række forsøg. Også NMA bør klassificeres særskilt. Gennemgang af 2 studier bør ikke kvalificere til betegnelsen.

Dilemmaer i informationssamfundet

Accept af og publicering af artikler i et anerkendt fagtidsskrift er kernen i karrierepleje inden for en lang række videnskaber. Fysisk deltagelse i arbejdet med at planlægge og afvikle et forsøg samt opsamle, behandle og publicere data burde have en langt større vægt end publikation af et litteraturstudium. Min hypotese er, at det ville give dygtigere forskere, som ville have øje for reel mangel på viden, når de møder den i deres daglige praksis som læger i verdens sundhedssystemer. Indtil da må vi håndtere informationsbombardementet ved at benytte de informationshåndteringssystemer, der bedst formår at tilbyde relevant og effektiv filtrering i en ramme, hvor navigation er overskuelig.

Perspektivering — Praksisrelevans af projektproces og af estimeret vægtændring ved SGLT2-i

Anvendelse af SGLT 2-inhibitorer i Almen Praksis i fremtiden

Forventet kort- og langsigtet effekt på vægtudvikling

Metaanalyser over effekt af SGLT2-i til DM2-patienter angiver et middelvægttab på 1,75 – 2,5 kg i løbet af 6-12 måneder med efterfølgende vægtstagnation og tendens til retilvækst (NS). Generel viden om vægttab forudsiger retilvækst efter vægttab. Opdeling af effektestimater efter behandlingskompleksitet (tabel 2) viser, at den initiale effekt bl.a. afhænger af baggrundsbehandling. Nettoeffekten af SGLT2-i-**monoterapi** (versus placebo), målt som yderpunkter af udvalgte studiers middelværdi, er -1,3 kg; -2,5 kg. 3 studier ligger nær -1,3 kg, 2 studier ligger nær -1,6 kg og 6 studier har en middelværdi nær -2 kg. Som **tillæg til metformin** er effekten af SGLT2-i fra -1,97 kg til -3,22 kg. Kun 2 middelværdier er større eller lig -3 kg, 4 er nær -2 kg og 2 ligger på -2,3 kg henholdsvis – 2,5 kg. Som **tillæg** til kombinationsbehandling med **metformin og saxagliptin** (DPP4-i) versus placebo til den samme baggrundsbehandling er nettoeffekten af SGLT2-i -2,05 kg. Som **tillæg til metformin + SU** er spændet -1,6 kg til -2,0 kg. Forsøgenes varighed er fra (6) 12-76 uger, flest omkring 24-26 uger. Estimatet efter 52 uger er -2,3 kg og efter 76 uger -2,2 kg. Den langsigtede vægtprognose er øgning til basislinieværdi i løbet af 2-3 år primært afhængigt af, om patienten bevarer sin motivation for diæt og motion trods øget sult og begyndende tilvækst. Den langsigtede konsekvens af forsøg på manipulation af energibalancereguleringen via SGLT2-i kendes ikke. De patientudskældte SU-stoffer giver en initial tilvækst, primært fordi cellerne får evne til at optage glukose i plasma; men denne effekt aftager, så vægten skønnes tilbage ved basislinie efter et par år, sandsynligvis pga. en forsinket feedback-regulering udløst af en positiv energibalance.

Patientens perspektiv og den psykologiske effekt på patientens motivation

Vægtøgning er signifikant associeret til lavere behandlingstilfredshed hos DM2-patienter og øgede deres frygt for hypoglykæmi (Marett et al 2009 c.f. Barnett 2013). Et vægttab på 3 kg værdsattes højere end 1 % lavere HbA1c (Bøgelund et al 2011 c.f. Barnett 2013). Et vægttab på 2½ kg øger DM2-patienters psykiske og fysiske velbefindende (Traina et al 2014). Fastholdelsen af vægttab hindres af en kompleks faktorvekselvirkning mellem miljø, biologi, adfærd og kognition (MacLean et al 2015 c.f. Montesi et al 2016). Effektive adfærdsstrategier er: moderat fysisk aktivitet, hyppig vejning og stadig brug af adfærdsstrategier til kontrol af fedtindtag (McGuire et al 1999 c.f. Montesi et al 2016). Kompleks adfærd for at sikre varigt vægttab er påvirket af bevidste kognitive processer (Melchionada et al 2003 c.f. Montesi et al 2016): Øget diætkontrol og reduceret psykisk lidelse øger **størrelsen** af vægttabet; mens resultattilfredshed og overbevisning om egne vægttabskompetencer sikrer en **varig**

effekt (Dalle et al 2014 c.f. Montesi et al 2016). En behavioristisk tilgang er ikke nok (Cooper et Fairburn 2001 c f Montesi et al 2016). Krav om vedvarende tilpasningsevne til ændrede vilkår har marginaliseret mange grupper (intelligens, psykisk sygdom, fysisk handicap, alder) ud af arbejdsmarkedet, med tab af mening, fysisk aktivitet og overskud til at tage vare på sig selv. — Et arbejdsmarked, hvor fysisk arbejde ikke længere er typisk. Det globale politiske problem er en manglende strategi for udvikling. På det taktiske plan er reel sundhedsinformation en national opgave. På det operationelle plan er svaret information, både om betydningen af det komplekse samfund, vi lever i, og om de fysiologiske sammenhænge. Der er behov for kognitiv støtte for at motivere den enkelte patient til at tro på, at det nytter selv at tage ansvar for sin vægt.

Konklusion

SGLT-2-i fjerner glukose (og energi) ved osmotisk diurese og konkurrerer derfor direkte med motion/fysisk aktivitet, der forbrænder glukose (Ferrannini et al 2015). Effekten af SGLT2-i til patienter med DM2 er vurderet på basis af flere NMA, metaanalyser, RCT-artikler og review samt gennemgang af 25 studier primært udført i øst- og vesteuropa, USA, Canada og i Norden. Industriens forsøgsrapporter må være kilde til de største effektestimater. Vægten som funktion af tiden viser et typisk mønster med initial stærk vægttabshastighed, som klinger af efter 12 uger og fører til konstant vægt fra 18 til 52 uger, hvorefter der ses tendens til retilvækst. Det maksimale middelbruttovægttab er 4 – 5 %. De manglende data efter 52/76/102 uger under ClinicalTrials.gov antages at skyldes aftagende effekt. Typisk findes en justeret effekt af vægtreduktion efter 24 uger på godt 2 kg. Principielt er der ikke forsøgsdatagrundlag for at udtale sig om vægtudviklingen i fremtiden. I det eneste afsluttede 4-årige forsøg er den tilsyneladende stabile vægt belastet af bias. Tid før tabt vægt er taget på igen er skønnet til 5 år ved et 5 % vægttab og 2 år ved et justeret vægttab på 2 kg. Metabolisme- og energibalanceforskning afslører delvist ukendte komplekse reguleringssystemer. Glukosuri medfører negativ energibalance, som via feedback-regulering bevirker øget sult og et øget dagligt energiindtag på 100 kcal/kg vægttab, hvilket forklarer, hvorfor kun 1/3 af energitabet via glukosuri fører til vægttab (Ferrannini et al 2015, Polidori et al 2016). SGLT2-i reducerer plasmaglukose ca 0,6; 0,8 % (Storgaard et al 2016); men kan ikke erstatte de antiglykæmiske midler, som virker ved at øge insulinmængde og -virkning i kroppen. Når disse midlers effekt er udspillet pga β -celledestruktion, vil SGLT2-i have en potentiel plads sammen med langtidsvirkende insulin; men i relation til vægtkontrol alene som erstatning for den naturligere diætrestriktion. Teorier om andre gavnlige effekter af SGLT2-i er ikke undersøgt i projektopgaven. Kan et overskud af glukose i blodbanen ikke kan undgå ad den direkte vej, adfærdsregulering, vil SGLT-2-i indirekte kunne bidrage initialt ved at forsinke udvikling af insulinresistens. Eftersom kroppens modregulering ved energibalanceoverskud er langt mindre må man frygte, at forsøg på at manipulere sig fri for ansvaret for at vælge en sundere livsstil vil bevirke en endnu højere vægt, end patienterne ville have nået uden behandling med SGLT2-i. Kombinationen af omlagt metabolisme, øget gen- og receptorekspression i tarm, nyrer, hjerne og pancreas og forsinket normalisering heraf kunne medføre en mere dysreguleret metabolisme på lang sigt. Faktum er, at vi ikke ved det.

Gennemgangen af studier har givet god træning i at fremsøge og læse forsøgsrapporter og afkode statistiske resultater, når grundlaget er basale statistiske modeller. Artikelgennemgangen har givet viden om litteratur om statistisk metode og forsøgsplanlægning, som kunne inspirere til videre selvstudium. Projektopgaven har givet et teoretisk fundament for rådgivning om vægtkontrol, individuelle barrierer og strategier for langsigtet fastholdelse af vægttab, hvor mit vidensgrundlag hidtil har været intuitivt, erfaringsbaseret og fraktioneret.

DM2-patienter er underlagt danske livsvilkår med tilpasningsstress som følge af klimaændring, globalisering, hyppige lovændringer og lav grad af uundgåelig fysisk aktivitet, som vil medføre vægtøgning. Almen Praksis må også fremover rådgive om vægtens sammenhæng med energiindtag, stofskifte og aflejring af energioverskud i fedtdepoter. Kost og motion er de primære faktorer. Overskud af glukose i blodbanen skader kar og organsystemer og øger hastigheden af DM2-progression. Medicin kan forsinke udviklingen. Adfærdsregulering (kognitiv påvirkning), fysisk aktivitet og diæt i nævnte orden er de vigtigste faktorer. Længerevarende forsøg må afklare, om SGLT-2-i bør have en plads som motivationsforstærker i indledningen af et livsstilsomlægningsprojekt. Hovedindikation for ordination af SGLT2-i bør være stoffernes eventuelle øvrige positive effekter, så som den hypotetiske organbeskyttelse. Almen Praksis konkurrerer med medicin, som kan hjælpe 15 – 26 % (Merton et al 2016) af adipøse DM2-patienter til et kortsigtet vægttab på 5 %, og den typiske patient til et vægttab på 2%, som derefter vil udhules i løbet af 2-5 år. Det resultat må Almen Praksis kunne nå uden brug af SGLT2-hæmmere.

Bilag 1a Strategi for fremsøgning af studier/forsøg

Orientering i hjemmesidens funktionaliteter og brugervejledning: Intuitiv, perfekt navigation, overskuelig og logisk placeret information, enkel brug uden krav om særlig terminologi eller syntaks for søgestrengen, hurtig datahåndtering, enkle og detaljerede muligheder for valg af visning, som er uden ventetid ved ændringer, logisk, hierarkisk orden af filtreringselementer (studietype>forsøgsstatus>lokalitet). Søgealgoritmen benytter en hierarkisk klassifikation af søgetermer. En oversigt over termhierarkiet med vejledning om udvidelse/indsnævring af søgefeltet åbner i nyt vindue ved nul fund. Se brugervejledning i [bilag 1d](#).

Valg af søgeterm: Sempel afprøvning. Søgestrengen "sodium glucose transporter 2" giver 379 fund. Fundene er relevante for SGLT2-inhibitorer pga. det hierarkiske termsystem, hvor alle underordnede termer fremsøges; med mindre disse aktivt fravælges ved et klik i søgehierarkiet (bilag 1c). Systematisk søgning: Trinvis opbygning af søgestreng. Målene er dels afgrænsning til SGLT2-inhibitorer, som er godkendte i Danmark, og dels en simpel søgestreng. Teksten "type 2 diabetes" er overflødig som søgeterm, da tilstanden som hovedindikation for SGLT2-inhibitorer indgår implicit. Denne udvidelse af søgefeltet er sket for at undgå at miste viden om vægtudvikling over tid via studier af effekten af cana-, dapa- og empagliflozin ved tilgrænsende tilstande, prædiabetes, fedme eller kombinationen heraf. Stydiotype "Observational" er afprøvet som alternativ til "Interventional".

Søgestreng: (sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain)

Valg af filtrering: En kort projektperiode betinger valg af afsluttede forsøg, hvor der er publiceret resultater. Forskningsspørgsmålet begrænser ikke implicit valget af studietype; men datatype (kontinuerte, normalfordelte data) og flere behandlinger (3 medikamina i 2 styrker + placebo) lægger op til valg af interventionsstudier, som oftest designes som randomiserede, kontrollerede studier og medfører en forenklet statistisk analyse og fortolkning. Observationsstudier designes til vurdering af association mellem tidligere ekspositioner og udfald i fremtiden, hvor tidshorisonten er lang/længere. Af hensyn til læringsaspektet, træning i vurdering af artikelforfatteres håndtering af forsøgsmetodologiske idealer og principper for statistisk analyse og fortolkning, er der også søgt efter observationsstudier. **Alternative** filtre: Open/Closed/Terminated. For definitioner se senere. Supplerende kriterier: lokalisation, Danmark. Filtreringsbetingelser er efterhængt den emneafgrænsende del af søgestrengen. Slutsøgning er udført den 7.12. 2016:

Valgt filtrering: Interventionsforsøg, afsluttede, med resultater, effektmålet kropsvægt:

| Completed | Studies With Results | Interventional Studies | body weight

Oversigt over udførte søgninger efter studier/forsøg

Søgestreng: (sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain) | Completed | Studies With Results | Interventional Studies | body weight
53 fund. Søgning er udført den 7.12. 2016. (Se bilag 6 i arbejdsudgave).

Studier med deltagelse af Danmark

Nedenstående brede søgestreng finder ingen åbne interventionsstudier med canagliflozin, dapagliflozin eller empagliflozin i Danmark; men 51 lukkede. Søgning er udført den 7.12. 2016. [Bilag 1f](#) viser lister over afsluttede/åbne forsøg med dansk deltagelse.

no studies found for: sodium glucose transporter 2 OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin AND Denmark | Open Studies | Studies With Results | Interventional Studies

no studies found for: sodium glucose transporter 2 OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin AND Denmark | Active, not recruiting | Studies With Results | Interventional Studies

51 studies found for: sodium glucose transporter 2 OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin AND Denmark | Completed | Studies With Results | Interventional Studies

Afsluttede studier/forsøg med dansk deltagelse

6 studies found for: (sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain) | Completed²⁵ | Interventional Studies | Denmark

²⁵ Kategorien "Closed" omfatter undergrupperne: Active not recruiting, completed, terminated, suspended, withdrawn, enrolling by invitation, expanded (temporary not available/no longer available/approved for marketing), ukendt status

Igangværende forsøg med dansk deltagelse

1 study found for: (sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain) | Active, not recruiting | Interventional Studies | Denmark

Empagliflozin as Adjunctive to insulin therapy in Type 1 Diabetes Over 52 Weeks (EASE-2)

NCT02414958 720 DM 2 Drug:Empagliflozin; Drug:Placebo

53 studies found for: (sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain) | Completed | Studies With Results | Interventional Studies Udført d 07.12. 2016

8 studies found for: (sodium glucose transporter 2 OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin | Interventional Studies) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain) | Active, not recruiting | Interventional Studies Udført den 05.12. 2016

Af 8 observationsstudier har ingen publiceret resultater og nogle rekrutterer. De ældste studier er startet i 2007. Kun få studier²⁶ anfører vægt/overvægt/kropsvægt/metabolisk syndrom i titlen: (Ref.nr./N): 1/182, 2/376 (tilstand 'obesity', non-DM2), 3/335 (tilstand 'obesity', non-DM2). Én titel rummer termen 'long term' eller 'over 76 weeks': Ref.nr./N: 41/2705. Pga. størrelsen og den lange varighed kunne denne artikel være central for projektet skønt 'vægt' ikke indgår i titlen: 41/2705. De 53 fund vises i [bilag 1e](#).

Søgning i Cochrane Database of Systematic Reviews. Udført den 11.11. 2016

"SGLT 2" OR "SGLT-2" OR "SGLT2" AND "weight" AND "diabetes" AND "type 2"

Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 11 of 12, November 2016

There is 1 result from 9613 records for your search on "'SGLT 2" OR "SGLT-2" OR "SGLT2" AND "weight" AND "diabetes" AND "type 2" in Record Title , Online Publication Date in the last 12 months in Cochrane Reviews'

[Sodium-glucose cotransporter \(SGLT\) 2 inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus](#) Bianca Hemmingsen , Jesper Krogh , Maria-Inti Metzendorf and Bernd Richter Online Publication Date: April 2016

There is 1 result from 9613 records for your search on "'SGLT 2" OR "SGLT-2" OR "SGLT2" OR "sodium glucose transporter 2" AND "weight" AND "diabetes" AND "type 2" in Title, Abstract, Keywords , Online Publication Date from Jan 2012 to Nov 2016 in Cochrane Reviews'

Ingen yderligere fund trods trunkering og udvidelse af tidsperiode fra jan 12 til nov 16:

There is 1 result from 9613 records for your search on "'SGLT 2*" OR "SGLT-2*" OR "SGLT2*" OR "dapagliflozin" OR "canagliflozin" OR "empagliflozin" OR "sodium glucose transporter 2 inhibitor" in Title, Abstract, Keywords , Online Publication Date from Jan 2012 to Nov 2016 in Cochrane Reviews'

[Til top](#)

Kommentar: Søgningen burde have inkluderet præparatnavne

²⁶ Blandt de 80 fund uden krav om resultater indgår vægttermer i følgende: Ref.nr./N: 1/50, (2/182, 3/376) (obesity, non-DM 2) samt 4/335, 5/136, 74/24. Termer for lang varighed indgår i: Ref.nr./N: 26/153, 34/71, (58/2705) og 75/1299. Parenteser markerer, at fundet også indgår blandt de 53.

Bilag 1b Estimer af ændring i kropsvægt i 24 studier fordelt efter behandlingskompleksitet

Monoterapi

(Komparator: Placebo)

[Retur til Indholdsfortegnelse](#)

[Retur til Resultatafsnit](#)

2: Puerto Rico

(MÅLT) ANOVA, LSM,Diff.BW,Placebo _{basislinie-12 uger}	-1,1 % (2,4)
(MÅLT) ANOVA, LSM,Diff.BW,Cana50 _{basislinie-12 uger}	-2 % (3,0)
(MÅLT) ANOVA, LSM,Diff.BW,Cana100 _{basislinie-12 uger}	-2,8 % (2,9)
(MÅLT) ANOVA, LSM,Diff.BW,Cana300 _{basislinie-12 uger}	-2,5 % (3,0) Hvad i kg

ANCOVA: LSMDiff_{Placebo/Cana50}: -0,8 kg (0,4) [-1,58; -0,02]

ANCOVA: LSMDiff_{Placebo/Cana100}: -1,6 kg (0,41) [-2,40; -0,80]

ANCOVA: LSMDiff_{Placebo/Cana300}: -1,3 kg(0,40) [-2,07; -0,51]

3: Population? Adipøse

Multipel linier regression;LSD_{Cana300/Placebo} -1,3 kg (0,9) [-3,1; 0,5] p = 0,153 (NS)

Placebo_26 uger -0,6 kg (0,6)

Cana300_26 uger -1,9 kg (0,7)

7: Tyskland, Frankrig, Nordirland, England, Spanien, Syd-østlige USA,Sydlige stater i Canada,Tjekoslovakiet, Serbien, Den Russiske Føderation, Tyrkiet, Libanon, Sydkorea, Taiwan, Peru, Brasilien, Ægypten
Empa25 -2,38 kg (0,30) N:143

13: Nord- og Mellemamerika samt- sydlige del af Sydamerika, Vesteuropa og Australien

Adjusted Mean Percent Change in Body Weight [Units: Percentage of Body Weight] Least Squares Mean (95% Confidence Interval)

Målt%ΔBW_Dapagliflozin N 482/441/480/480 -2.53 % vægtændring [-2.87; -2.18][≈ 2,39 kg]

Målt%ΔBW_Placebo N 483/428/482/481 -0.61 % vægtændring [-0.96; -0.26][≈ 0,57 kg]

ANCOVA, gns.Diff -1,93 %ΔBW (SE 0,1957) [-2,31; -1,54] 95 % CI p < 0,0001

2-sidet variansanalyse (eller linier regression) med behandlingsgruppe og stratum som effekter og basislinie-værdier som kovariat

14: Drug-naive Nordamerika, Canada, Vesteuropa (Tyskland, Irland, Belgien, Schweiz), Indien, Kina, Japan

Placebo N 228/187/228 -0.33 (SE 0.15)

Empa10 N 224/206/224 -2.26 (SE 0.19)

Empa25 N 224/204/224 -2,48 [SE 0,18]

ANCOVA:Placebo vs. Empagliflozin10 mg Gns.Diff -1,93 kg (SE 0,24) [-2.48 to -1.38] p < 0,0001

ANCOVA: Placebo vs. Empagliflozin 25 mg Gns.Diff -2,15 (SE 0,24) [-2,70; -1,60] p < 0,0001

Modeller: Er justeret for behandling,geografisk region og nyrefunktion ved basislinie (konstante effekter) og for basisliniekropsvægt og -HbA1c (liniære kovariater).

19: Canada (Ontario), USA (5 sydstater + Florida) — 18 - 70 år — 2/3 Hispanic or Latino — KUN 28 dage — inkonsistente resultater.

Change From the Basislinie in the Body Weight at End of 28 Days [Units: Kg] Mean (Standard Deviation)

Placebo N 28/28 0,16 kg (1,5)

EGT0001442_5mg N 24/24 -0,76 kg (1,8)

EGT0001442_10mg N 23/23 -0,64 kg (1,26)

EGT0001442_20mg N28/28 -1,64 kg (1,22)

EGT0001442_50mg N26/26 -1,74 kg (1,60)

27: Verden undtagen Grønland, Afrika, Sydvestasien, Kina og Australien. Flest fra Canada, Mexico og Rumænien

Absolut henholdsvis procentvis ændring i kropsvægt, målte værdier, gns. spredning, (SD)

Placebo: N 65/55/62 -0.78 kg(2.099) -1,1 % (2,4)

Cana50: N 64/59/63 -1,96 kg (2,334) -2,3 % (2,8)

Cana100: N 64/59/64 -2,25 kg (2,145) -2,6 % (2,3)

Cana200: N 65/56/63 -2,32 kg (2,842) -2,7 % (3,0)

Cana300: N 64/56/62 -2,88 kg (2,391) -3,4 % (2,8)

Cana300_x2: N 64/57/62 -2,87 kg (2,344) 3,4 % (2,8)

Sitagliptin100 N 65/60/64 -0,43 kg (2,693) -0,6 % (3,0)

Ingen statistisk analyse er udført vedrørende absolut ΔBW, kg

ANCOVA: Percent Change in Body Weight From Basislinie to Week 12, LSMDiff, SE

Placebo versus Cana50: -1,3 % (0,5) [-2,2; -0,3] p = 0,009

Placebo versus Cana₁₀₀: -1,5 % (0,5) [-2,5; -0,6] p = 0,002
 Placebo versus Cana₂₀₀: -1,6 % (0,5) [-2,6; -0,7] p < 0,001
 Placebo versus Cana₃₀₀: -2,3 % (0,5) [-3,3; -1,4] p < 0,001
 Placebo versus Cana_{300 x 2}: -2,3 % (0,5) [-3,3; -1,4] p < 0,001
 Placebo versus Sitagliptin₁₀₀: 0,4 % (0,5) [-0,5; 1,4] p = 0,371
 ANCOVA model included terms for treatment, basislinie value, and stratification factor (participation in mixed meal tolerance test)

Der er en absolut vægtændring af placebo på -0,8 kg svarende til -1,1 %. Efter fradrag for effekten af at være i forsøg, placeboeffekten, er nettoeffekten af Canagliflozin i intervallet -1,3 % ved 50 mg/døgn til -2,3 % ved 300 mg/døgn.

32: Hele verden undtagen Grønland, Afrika, Indien og dele af Mellemamerika

Treatment Naive: Empa₂₅ N 135/128/ -2,13 kg (SE 0,36)

Treatment Naive: Empa₁₀ N 134/128/ -2,27 kg (SE 0,37)

Metforminbaggrund: ≥1500 mg/dag eller maksimalt tålt dosis i 12 uger før randomisering. Behandlingsnaive: fravær af enhver oral antidiabetica, GLP-1 analog eller insulin i 12 uger før randomisering.

Periode 2, uge 52:

Behandlingsnaive: Empagliflozin 25 mg

Behandlingsnaive: Empagliflozin 10 mg

Desværre endnu ingen resultater for tidsrammen 52 uger i denne database. Seneste opdatering april 2015.

Min fortolkning: Den initiale effekt er formodentlig reduceret efter 52 uger, hvorfor medicinalfirmaet ikke har interesse i at opdatere sidens informationer. Yderligere information må søges i de 2 artikler af Lewin et al., og DeFronzo et al.

33: Nordasien (Den Russiske føderation), De sydlige stater af Nordamerika, Alaska, Canada, Mexico

Gruppe 1, HbA1c ≥7% og ≤10% — Målte værdier: [Metformin gives som supplement ved for høje BS]

Placebo maskeret som Dapagliflozin_AM & PM	N 75	-2,19 kg (SE 0,4297)
Dapagliflozin, 2,5 mg AM	N 65	-3,25 kg (SE 0,4615)
Dapagliflozin, 5 mg AM	N 62	-2,83 kg (SE 0,4731)
Dapagliflozin, 10 mg AM	N 69	-3,16 kg (SE 0,4493)
Dapagliflozin, 2,5 mg PM	N 67	-3,82 kg (SE 0,4548)
Dapagliflozin, 5 mg PM	N 66	-3,55 kg (SE 0,4582)
Dapagliflozin, 10 mg PM	N 74	-3,05 kg (SE 0,4329)

Gruppe 1, HbA1c ≥7% og ≤10% Differens. Dapa versus placebo — Estimerede værdier:

Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 2,5 mg AM	N 65	-1,06 kg (SE 0,6307)	ANOVA
Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 5 mg AM	N 62	-0,65 kg (SE 0,6388) p = 0,3101	ANCOVA
Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 10 mg AM	N 69	-0,97 kg (SE 0,6223) p = 0,1189	ANCOVA, sekventiel test
Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 2,5 mg PM	N 67	-1,63 kg (SE 0,6254) [-2,86; -0,41]	ANOVA
Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 5 mg PM	N 66	-1,36 kg (SE 0,6279) [-2,60; -0,13]	ANOVA, netop S
Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 10 mg PM	N 74	-0,87 kg (SE 0,6103) [-2,06; 0,33]	ANOVA, NS

Inkonsistente resultater: Bedst effekt ved den lave dosis Dapa uanset doseringstidspunkt; men vekselvirkninger. Kun lidt større effekt end placebo hos DM2-patienter med let forhøjet HbA1c. Man kunne have valgt enten morgen- eller aftendosering af Dapagliflozin til alle og således have øget forsøgets styrke qua færre behandlingsarme og større værdi af N.

Gruppe 2, HbA1c ≥10.1% and ≤12% — Målte værdier:

Dapagliflozin, 5 mg AM	N 66	-2,06 kg (3,437)
Dapagliflozin, 10 mg AM	N 74	-1,90 kg (3,539)

Adjusted Mean Change in Total Body Weight at Week 24 (Last Observation Carried Forward [LOCF]): Group 2

Ingen yderligere analyser, da effekten er ringere end af placebo til gruppe 1.

Gruppe 3 basislinie BMI ≥27 kg/m² — Målte værdier:

Placebo maskeret som Dapagliflozin_AM & PM	N 60	-2,43 kg (SE 0,5063)
Dapagliflozin, 2,5 mg AM	N 54	-3,43 kg (SE 0,5341)
Dapagliflozin, 5 mg AM	N 54	-2,91 kg (SE 0,5357)
Dapagliflozin, 10 mg AM	N 63	-3,39 kg (SE 0,4945)
Dapagliflozin, 2,5 mg PM	N 53	-4,30 kg (SE 0,5388)
Dapagliflozin, 5 mg PM	N 57	-3,70 kg (SE 0,5199)
Dapagliflozin, 10 mg PM	N 61	-3,39 kg (SE 0,5027)

Delkonklusion: Der ses effekter af samme størrelsesorden; men en smule højere værdier inklusive for placebo. Den estimerede differens mellem de enkelte behandlingsgennemsnit og gennemsnit for placebo er kun signifikant for 2,5 mg, PM:

Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 2,5 mg PM	N 67	-1,87 kg (SE 0,7394) [-3,33; -0,42]
--	------	-------------------------------------

34: Verden undtagen Grønland, Mellem- og Sydamerika syd for Mexico, Afrika og Australien

For hver behandlingsarm er behandlingsbaggrund anført i parentes. Forsøgsparticipanterne fortsætter fra forsøgene:

NCT01924767 (Multiple Rising Doses, Empa)
NCT01177813 (Empa vs Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks)
NCT01159600 (Empa vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonylurea Over 24 Weeks)
Drug: BI 10773
Drug: Placebo
Drug: Sitagliptin 100mg
Allocation: Non-Randomized

Body Weight (kg) Change From Basislinie After 76 Weeks of Treatment [Units: Kg] Least Squares Mean (Standard Error) — Målte værdier:

Empagliflozin 10 mg (Drug Naive)	N 224/147/224	-2,24 kg (0,20)
Empagliflozin 25 mg (Drug Naive)	N 224/143/224	-2,45 kg (0,20)
Placebo (Drug Naive)	N 228/119/228	-0,43 kg (0,20)

Konsistente resultater. Som forventet lidt øget effekt ved større dosis.

Justeret gennemsnitlig differens, efter 76 uger, (SE); ANCOVA:

Model includes basislinie weight, basislinie HbA1c as covariates, basislinie eGFR, geographic region, and treatment as fixed effects.

Empagliflozin 10 mg (Drug Naive) versus Placebo (Drug Naive): -1,81 kg (0,28) [-2,35; -1,26] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Drug Naive) versus Placebo (Drug Naive) -2,02 kg (0,28) [-2,56; -1,48] p < 0,0001

Status ved 52 og 76 uger viser vægtforøgning i perioden 52—76 uger (undtagen for 10 mg Empa, hvor 52 ugers effekt er ringe).

Hypotese: Der ser ud til at være et vist potentiale for vægttab, som nås efter et tidsinterval, som er dosisafhængigt. Efter en vis tid øges vægten igen enten som følge af kroppens modregulation (energibalancebevarelse) eller som følge af ændret patientadfærd/motivationstab.

Body Weight (kg) Change From Basislinie After 52 Weeks of Treatment [Units: Kg] Least Squares Mean (Standard Error) — Målte værdier:

Empagliflozin 10 mg (Drug Naive)	N 224/147/224	-2,70 kg (0,20)
Empagliflozin 25 mg (Drug Naive)	N 224/143/224	-2,61 kg (0,20)
Placebo (Drug Naive)	N 228/119/228	-0,48 kg (0,20)

Total: 2700

Konsistente resultater: Et lidt højere vægttab ved høj dosis Empagliflozin

Justeret gennemsnitlig differens, efter 52 uger, (SE); ANCOVA:

Model includes basislinie weight, basislinie HbA1c as covariates, basislinie eGFR, geographic region, and treatment as fixed effects.

Empagliflozin 10 mg (Drug Naive) versus Placebo (Drug Naive): -2,22 kg (0,27) [-2,75; -1,69] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Drug Naive) versus Placebo (Drug Naive) -2,14 kg (0,27) [-2,66; -1,61] p < 0,0001

35: Nordamerika (Canada, USA, Alaska), Danmark, Finland, Norge, Sverige, Estland, Tyskland, Frankrig, Holland, Tjekslovakiet, Libanon

Body Weight Change From Basislinie[Units:Kg] Mean (Standard Deviation)

Placebo:	N 272/256	-0,19 kg (1,55)
Empa 10mg:	N 276/265	-1,67kg (2,38)
Empa 25mg:	N 277/266	-2,16 kg (2,38)

Mean Difference (Final Values) Standard Error of the mean 95% Confidence Interval

ANCOVA

Model includes treatment, basislinie renal function, geographical region, basislinie number of antihypertensive med., basislinie HbA1c and basislinie weight

Placebo versus Empa10 mg: -1,49 kg (0,18) [-1,85; -1,13] p < 0,0001

Placebo versus Empa25 mg: -1,98 kg (0,18) [-2,33; -1,62]

Delkonklusion: Effekt nær de 2 kg på trods af kort tid.

Hypotese: Den fulde effekt er ikke nået.

45: Puerto Rico, USA (alle sydlige stater , 1 vestlig nordstat og 5 østlige nordstater

Målte værdier, Gennemsnit (Standard Deviation)

Placebo	N 56/47/56	Basislinie: 91,65 kg (17,525)	Δ 0,14 kg (2,326)
Canagliflozin 100 mg	N 57/54/57	Basislinie: 95,32 kg (22,201)	Δ -0,98 kg (1,964),
Canagliflozin 300 mg	N 56/54/56	Basislinie: 96,06 kg (20,227)	Δ -1,47 kg (2,160)

FastePlasmaGlukose-ændringen efter 6 uger er ubetydelig: -0,38 (2,727), -0,03 (2,702) og -1,27 (2,164).

Delkonklusion: Kun relevant til at påvise, at en stor del af det potentielle vægttab ved SGLT 2-inhibitorer nås i løbet af få uger.

49: Den Russiske føderation, Sydkorea, Indien, ¼ af stater i USA (ikke de centrale nordlige stater), Mexico

The Adjusted Mean Change From Basislinie in Total Body Weight at Week 24 (LOCF) - Randomized, Treated Participants[Units:Kg]Mean (Standard Error)

Dapagliflozin+Placebo _L igner Metformin	N 219/188/219	-2,73 kg (0,2346)
Metformin XR+Placebo _L igner Dapagliflozin	N 208/181/208	-1,36 kg (0,2408)

51: Europa (Norge, Finland,Estland, Letland, Tyskland, Frankrig, Spanien, Østrig, Ungarn, Slovakiet, Rumænien, Tjekiet), Den russiske føderation, Ukraine, USA (østlige stater, Ohio, Californien, Texas , South Carolina) Argentina 18-79 år

Change of Body Weight After 12 Weeks of Treatment [Units:Kg] Mean (Standard Error)

Placebo	N 71/66/71	-1,16 kg (0,31)
Empagliflozin 1 mg	N 71/66/71	-1,55 kg (0,31)
Empagliflozin 5 mg	N 71/70/71	-2,28 kg (0,31)
Empagliflozin 10 mg	N 71/66/71	-2,74 kg (0,31)
Empagliflozin 25 mg	N 70/70/70	-2,56 kg (0,31)
Empagliflozin 50 mg	N 70/65/70	-2,85 kg (0,32)
Sitagliptin Open Label	N 71/70/71	-0,84 kg (0,31)

Basislinje: Uens fordeling af køn mellem grupper.

Tillæg til Metformin (Metformin + Placebo kamoufleret som SGLT 2-inhibitor):

[Retur til Resultatafsnit](#)

1: ANCOVA Placebo + Metformin versus Dapagliflozin + Metformin: Gns.Diff: N 89 -2,08 kg (0,3885) [-2,84; -1,31] p < 0,0001

5: Justeret gns.ΔBW_{Dapagliflozin+Metformin_52uger} -3,22 kg [-3,56; -2,87]

7:

Empa ₂₅	-2,38 kg (0,30)	N:143	
Metformin ₁₀₀₀	-1,27 kg (0,30)		
Empa _{12,5} +Metformin ₁₀₀₀	-3,78 kg (0,29); N = 160		[Positiv vekselvirkning; effekt> additiv , endda ved lav dosis]
Mixed models: Empa ₅ +Metformin ₁₀₀₀ versus Metformin ₁₀₀₀ :	-2,20 (SEM 0,42) [-3,03; -1,37]		
Mixed models: Empa _{12,5} +Metformin ₁₀₀₀ versus Metformin ₁₀₀₀ :	-2,50 (SEM 0,42) [-3,33; -1,68]		

10: Nordamerika, Canada, Alaska, Europa, Tyrkiet, Indien Kina

Metformin+Placebo	N 207/186/207	-0,45 kg (0,17)
Metformin+Empa ₁₀	N 217/209/217	-2,08 kg (0,17)
Metformin+Empa ₂₅	N 214/196/213	-2,46 kg (0,17)

ANCOVA med basislinje-HbA1c og basislinje-kropsvægt som lineære kovariater og basislinje eGFR, geografisk region og behandling som konstanter

ANCOVA: Metformin+Empa₁₀ versus Metformin+Placebo: Diff: -1,63 (SE 0,24) 97,5 % [-2,17; -1,08] p< 0,0001

ANCOVA: Metformin+Empa₂₅ versus Metformin+Placebo: Gns.diff: -2,01 (SE 0,24) 97,5 % [-2,56; -1,46] p< 0,0001

16: Verden undtagen Grønland, Afrika og Australien

Least-squares (LS) mean percent change in body weight from Basislinje to Week 52 for each treatment group (LSM, SE) MÅLTE VÆRDIER

Metformin+Canagliflozin ₁₀₀ Basis→52	N 483/343/483 generelt/479	-4,2 % vægtændring (SE 0,2)
Metformin+Canagliflozin ₃₀₀ Basis→52	N 485/323/485 generelt/480	-4,4 % vægtændring (SE 0,2)
Metformin+Glimeperid _{Basis→52}	N 482/314/482 generelt/478	1,0 % vægtændring (SE 0,2)

Der udføres 2 statistiske analyser baseret på sammenligning med Glimeperid (vægtøger) fra basislinje til uge 52

Behandlingsforskel, LSD, Vægtændring i %

ANCOVA Canagliflozin 100 mg versus Glimeperid: -5.2 % vægtændring (SE 0,3) [-5.7 to -4.7] p < 0,001

ANCOVA Canagliflozin 300 mg versus Glimeperid: -5.7 % vægtændring (SE 0,3) [-6,2; -5,1] p < 0,001

23: Canada, Alaska, Nord- og mellemamerika, Vesteuropa, Polen, Rumænien, Afrika og Kina

Arm 1: Saxagliptin5+Metformin XR 1500-2000 +Placebo

Arm 2: Dapagliflozin10+Metformin XR 1500-2000 +Placebo [Basislinje: BMI 31,46 kg/m² (5,321) — DM2-tid 7.4 år (5.39) — HbA1c 8.87 % (1.16)]

Arm 3: Saxagliptin5+Dapagliflozin10+Metformin XR 1500-2000

Arm 2: Drug: Metformin XR Tablets, Oral, ≥ 1500mg/≤ 2000mg, Once daily, 24 weeks Other Names: Glucophage XR Drug: Dapagliflozin Tablets, Oral, 10mg , Once daily, 24 weeks Other Names: BMS512148 Drug: Placebo matching with Saxagliptin Tablets, Oral, 0mg, Once daily, 24 weeks

Målt_Arm 2_Dapagliflozin+Metformin XR+Placebo: N 179/160/ Målt: -2,39 [- 2,87; -1,91]

Estimeret, arm 1 versus arm 3: (Reelt Dapa₁₀ versus placebo på baggrund af Metformin + Saxagliptin), Diff.: -2,05 kg (SE 0,3151) [-2,73; -1,37]

[Målt arm 1: 0,00 [-0,48; 0,49] Ingen vægtændring (Saxa øger vægten, Metformin sænker vægten)

[Målt arm 3: -2,05 [- 2,52; -1,58] Intermediær effekt (Saxa øger, metformin + Dapa sænker)

31: Nord-,Sydamerika (Argentina, Brasilien) og Mexico

Adjusted Mean Change From Basislinje in Total Body Weight at Week 24 (LOCF) Målte værdier:

Placebo+Metformin: N 137/119/115/136²⁷ -0,89 kg (SE 0,2368)

²⁷ Indrulleres/Fuldfører første periode/Indgår i anden periode/Indgår i analyse

Dapa _{2,5} +Metformin:	N 137/121/120/137	-2,21 kg (SE 0,2357)
Dapa ₅ +Metformin:	N 137/122/122/137	-3,04 kg (SE 0,2358)
Dapa ₁₀ +Metformin:	N 135/122/119/133	-2,86 kg (SE 0,2392)
ANCOVA:		
Placebo+Metformin versus Dapa _{2,5} +Metformin:		-1,32 (SE 0,3344) p< 0,0001
Placebo+Metformin versus Dapa ₅ +Metformin:		-2,16 (SE 0,3344) p< 0,0001
Placebo+Metformin versus Dapa ₁₀ +Metformin:		-1,97 (SE 0,3365) p< 0,0001

Justeret gennemsnitlig ændring fra basislinie i total kropsvægt til uge 24 hos deltagere med en basislinie-BMI ≥ 27 kg/m² [LOCF] Målte værdier:

Placebo+Metformin:	N 115+79/114 ²⁸	-1,01 (SE 0,2630)
Dapa _{2,5} +Metformin:	N 120+77/120	-2,39 (SE 0,2564)
Dapa ₅ +Metformin:	N 111+81/111	-3,21 (SE 0,2661)
Dapa ₁₀ +Metformin:	N 106+75/108	-3,09 (SE 0,2737)
ANCOVA:		
Placebo+Metformin versus Dapa _{2,5} +Metformin:		-1,38 (SE 0,3681) p?
Placebo+Metformin versus Dapa ₅ +Metformin:		-2,19 (SE 0,3745) p< 0,0001
Placebo+Metformin versus Dapa ₁₀ +Metformin:		-2,08 (SE 0,3791) p< 0,0001

32: Hele verden undtagen Grønland, Afrika, Indien og dele af Mellemamerika

Metformin Background: Empa ₂₅	N 141/136/	-3,18 kg (SE 0,30)
Metformin Background: Empa ₁₀	N 140/132/	-2,53 kg (SE 0,30)

Metforminbaggrund: Study population on a stable background of metformin defined as pre-treated with metformin (≥ 1500 mg/day or on the maximum tolerated dose or the maximum dose according to local label) unchanged for 12 weeks prior to randomisation and treatment naive defined as an absence of any oral antidiabetic therapy, GLP-1 analog or insulin for 12 weeks prior to randomisation.

Periode 2, uge 52:

Metformin Background: Empagliflozin 25 mg

Metformin Background: Empagliflozin 10 mg

Desværre endnu ingen resultater for tidsrammen 52 uger i denne database. Seneste opdatering april 2015.

Min fortolkning: Den initiale effekt er formodentlig reduceret efter 52 uger, hvorfor medicinalfirmaet ikke har interesse i at opdatere sidens informationer. Yderligere information må søges i de 2 artikler af Lewin et al., og DeFronzo et al.

34: Verden undtagen Grønland, Mellem- og Sydamerika syd for Mexico, Afrika og Australien

Drug: BI 10773

Drug: Placebo

Drug: Sitagliptin 100mg

Allocation: Non-Randomized

Body Weight (kg) Change From Basislinie After 76 Weeks of Treatment [Units: Kg] Least Squares Mean (Standard Error) — Målte værdier:

Empagliflozin 10 mg (Metforminbaggrund)	N 217/162/217	-2,39 kg (0,21)
Empagliflozin 25 mg (Metforminbaggrund)	N 214/139/213	-2,65 kg (0,22)
Placebo (Metforminbaggrund)	N 207/121/207	-0,46 kg (0,22)
Total: 2700		

Konsistente resultater. Lidt øget effekt ved større dosis.

Justeret gennemsnitlig differens, efter 76 uger, (SE); ANCOVA:

Model includes basislinie weight, basislinie HbA1c as covariates, basislinie eGFR, geographic region, and treatment as fixed effects.

Empagliflozin 10 mg (Metforminbg) versus Placebo (Metforminbg) -1,93 kg (0,30) [-2,52; -1,34] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Metforminbg) versus Placebo (Metforminbg) -2,19 kg (0,30) [-2,79; -1,60] p < 0,0001

Status ved 52 og 76 uger viser vægtforøgning i perioden 52—76 uger (undtagen for 10 mg Empa, hvor 52 ugers effekt er ringe).

Hypotese: Der ser ud til at være et vist potentiale for vægttab, som nås efter et tidsinterval, som er dosisafhængigt. Efter en vis tid øges vægten igen enten som følge af kroppens modregulation (energibalancebevarelse) eller som følge af ændret patientadfærd/motivationstab.

Body Weight (kg) Change From Basislinie After 52 Weeks of Treatment [Units: Kg] Least Squares Mean (Standard Error) — Målte værdier:

Empagliflozin 10 mg (Metforminbg)	N 217/162/217	-2,27 kg (0,19)
Empagliflozin 25 mg (Metforminbg)	N 213/139/213	-2,84 kg (0,19)
Placebo (Metformin)	N 207/121/207	-0,54 kg (0,20)
Total: 2700		

Konsistente resultater: Et lidt højere vægttab ved høj dosis Empagliflozin

²⁸ N med BMI ≥ 27 kg/m² + N med BMI ≥ 30 kg/m²/N som indgår i delforsøget

Justeret gennemsnitlig differens, efter 52 uger, (SE); ANCOVA:

Model includes basislinie weight, basislinie HbA1c as covariates, basislinie eGFR, geographic region, and treatment as fixed effects.

Empagliflozin 10 mg (Metformin) versus Placebo (Metformin) -1,73 kg (0,28) [-2,27; -1,19] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Metformin) versus Placebo (Metformin) -2,30 kg (0,28) [-2,85; -1,76] p < 0,0001

37: Centralamerika, Argentina, Columbia, Peru, Sverige, Estland, Litauen, Polen, Bulgarien, Slovakiet, Tjekslovakiet, Portugal, Grækenland, Tyrkiet, Indien, Malaysia, Singapore, Thailand, Den Russiske Føderation, Ukraine. Flest fra USA,

mange fra Mexico, Peru, Indien, Rusland og Slovakiet (Tillæg til Metformin-monoterapi)

Fra basislinie til uge 26, MÅLTE

Placebo _{_1_26} /Sitagliptin _{_26_52}	N 153/138	-1,2 kg (0,3)
Canagliflozin100	N 316/298	-3,7 kg (0,2)
Canagliflozin300	N 321/299	-4,2 kg (0,2)
ANCOVA, Least square mean difference, ESTIMATER		
Placebo _{_1_26} /Sitagliptin _{_26_52} versus Canagliflozin100:		-2,5 kg (0,3) [-3,1; -1,9]
Placebo _{_1_26} /Sitagliptin _{_26_52} versus Canagliflozin300:		-2,9 kg (0,3) [-3,5; -2,3]

Uge 26 til uge 52, MÅLTE

Canagliflozin100	N 368/322/365	-3,8 kg (0,2)
Canagliflozin300	N 367/323/360	-4,2 kg (0,2)

40: Sydafrika, Argentina, Brasilien, Puerto Rico, Nordamerika inkl. Alaska, Tjekslovakiet, Ungarn, Rumænien, Slovakiet, Den Russiske Føderation, Ukraine, Sydkorea.— Flest fra USA, Rusland, Ukraine og Rumænien

Percent Change in Body Weight From Basislinie to Week 26; MÅLTE VÆRDIER [Kombi Metformin + Canagliflozin]

[Units:Percent change] Least Squares Mean (Standard Error)

Metformin XR	N 237/205/237	-2,1 % (0,3)
Canagliflozin 100 mg	N 237/211/236	-3,0 % (0,3)
Canagliflozin 300 mg	N238/216/236	-3,9 % (0,3)
Canagliflozin 100 mg + Metformin XR	N 237/225/237	-3,5 % (0,3)
Canagliflozin 300 mg + Metformin XR	N 237/212/236	-4,2 % (0,3)

Least-Squares Mean Difference, SE, CI, 95 % — Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) ESTIMEREDE VÆRDIER

Metformin XR versus Canagliflozin 100 mg	-0,9 % (0,4) [-1,6; -0,2] p = 0,016
Metformin XR versus Canagliflozin 300 mg	-1,8 % (0,4) [-2,6; -1,1] p = 0,002
Metformin XR versus Canagliflozin 100 mg + Metformin XR	-1,4 % (0,4) [-2,1; -0,6] p = 0,001
Metformin XR versus Canagliflozin 300 mg + Metformin XR	-2,1 % (0,4) [-2,9; -1,4] p = 0,001

Delkonklusion: Metformin i monoterapi reducerer vægten 2,1 %. 300 mg Canagliflozin som monoterapi reducerer vægten 3,9 %. De 2 i kombination giver som forventet en effekt, der er mindre end den additive effekt (6,0), men bedre end hvert stof i monoterapi, 4,2 %. Kombinationen Metformin + 300 mg Canagliflozin giver 2,1 % højere vægttab end Metformin i monoterapi; kun 0,3 % bedre end Canagliflozin i monoterapi og hele 2,1 % bedre end Metformin i monoterapi. (Canagliflozin ændrer ikke procent triglycerider eller HDL-kolesterol).

41: Sydafrika, Hongkong, Taiwan, Østrig, Tjekslovakiet, Finland, Italien, Holland, Norge, Portugal, Spanien, Sverige, Schweiz, England og Nord-Irland, Sydlige dele af Canada, Nordamerika, Mexico, Indien, Malaysia, Philipinerne, Thailand

The Change in Body Weight From Basislinie After 104 Weeks of Treatment [Units: Kilograms] Mean (Standard Error) MÅLTE VÆRDIER

Empa 25	N 769/ 95_2år/515_4år (610)/765	-3,11 (0,13)
---------	---------------------------------	--------------

The Change in Body Weight From Basislinie After 52 Weeks of Treatment [Units: Kilograms] Mean (Standard Error) MÅLTE VÆRDIER

Empa 25	N 769/ 95_2år/515_4år (610)/765	-3,21 (0,12)
---------	---------------------------------	--------------

Delkonklusion: Vægttab på 3,11 kg efter 104 uger og 3,21 kg efter 52 uger. Konsistent med tidligere resultater om tab af initial effekt med tiden – dog her et mindre tab end i andre studier.

49: Den Russiske føderation, Sydkorea, Indien, ¼ af stater i USA (ikke de centrale nordlige stater), Mexico

The Adjusted Mean Change From Basislinie in Total Body Weight at Week 24 (LOCF) - Randomized, Treated Participants [Units:Kg] Mean (Standard Error)

Dapagliflozin + Metformin XR	N 211/183/209	-3,33 kg (0,2401)
Dapagliflozin+Placebo _{Ligner Metformin}	N 219/188/219	-2,73 kg (0,2346)
Metformin XR+Placebo _{Ligner Dapagliflozin}	N 208/181/208	-1,36 kg (0,2408)

The Adjusted Mean Change From Basislinie in Total Body Weight at Week 24 (LOCF) ESTIMEREDE VÆRDIER

ANCOVA: Mean Difference (final values) i kg Standard Error 95 % CI

Dapagliflozin + Metformin XR versus Metformin XR	-1,97 kg (0,3401) [-2,64; -1,30] p < 0,0001
Dapagliflozin versus Metformin XR	-1,37 kg (0,3362) [-2,03; -0,71] p < 0,0001

Delkonklusion: -2,73 kg i vægttab på Dapagliflozin-monoterapi, -0,6 kg ekstra ved tillæg af Metformin. Placeboeffekten estimeres ikke.

23: Canada, Alaska, Nord- og mellemamerika, Vesteuropa, Polen, Rumænien, Afrika og Kina

Arm 1: Saxagliptin5+Metformin XR 1500-2000 +Placebo 0,00 kg [-0,48; 0,49]

Arm 3: Saxagliptin5+Dapagliflozin10+Metformin XR 1500-2000 -2,05 [- 2,52; -1,58]

Estimeret, arm 1 versus arm 3: (Reelt Dapa₁₀ versus placebo på baggrund af Metformin + Saxagliptin), Diff.: -2,05 kg (SE 0,3151) [-2,73; -1,37]

[Målt arm 1: 0,00 [-0,48; 0,49] Ingen vægtændring (Saxa øger vægten, Metformin sænker vægten)

[Målt arm 3: - 2,05 [- 2,52; -1,58] Intermediær effekt (Saxa øger, Metformin + Dapa sænker)

34: Verden undtagen Grønland, Mellem- og Sydamerika syd for Mexico, Afrika og Australien

Body Weight (kg) Change From Basislinie After 76 Weeks of Treatment [Units: Kg] Least Squares Mean (Standard Error) — Målte værdier:

Empagliflozin 10 mg (Metformin+Sulfonylurea) N 226/150/225 -2,44 kg (0,19)

Empagliflozin 25 mg (Metformin+Sulfonylurea) N 218/150/216 -2,28 kg (0,20)

Placebo (Metformin+Sulfonylurea) N 225/127/225 -0,63 kg (0,19)

Total: 2700

Konsistente resultater. Som forventet lidt lavere vægttab ved kombination med SulfonylUrinstof og lidt øget effekt ved større dosis Empagliflozin.

Justeret gennemsnitlig differens, efter 76 uger, (SE); ANCOVA:

Model includes basislinie weight, basislinie HbA1c as covariates, basislinie eGFR, geographic region, and treatment as fixed effects.

Empagliflozin 10 mg (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -1,81 kg (0,27) [-2,34; -1,27] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -1,64 kg (0,27) [-2,18; -1,11] p < 0,0001

Status ved 52 og 76 uger viser vægtforøgning i perioden 52—76 uger (undtagen for 10 mg Empa, hvor 52 ugers effekt er ringe)

Body Weight (kg) Change From Basislinie After 52 Weeks of Treatment [Units: Kg] Least Squares Mean (Standard Error) — Målte værdier:

Empagliflozin 10 mg (Metformin+Sulfonylurea) N 225/150/225 -2,28 kg (0,18)

Empagliflozin 25 mg (Metformin+Sulfonylurea) N 216/150/216 -2,32 kg (0,19)

Placebo (Metformin+Sulfonylurea) N 225/127/225 -0,31 kg (0,18)

Total: 2700

Konsistente resultater: Et lidt lavere vægttab ved kombination med SulfonylUrinstof og et lidt højere ved høj dosis Empagliflozin

Justeret gennemsnitlig differens, efter 52 uger, (SE); ANCOVA:

Model includes basislinie weight, basislinie HbA1c as covariates, basislinie eGFR, geographic region, and treatment as fixed effects.

Empagliflozin 10 mg (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -1,97 kg (0,26) [-2,48; -1,47] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -2,01 kg (0,26) [-2,52; -1,50] p < 0,0001

Hypotese: Der ser ud til at være et vist potentiale for vægttab, som nås efter et tidsinterval, som er dosisafhængigt. Efter en vis tid øges vægten igen enten som følge af kroppens modregulation (energibalancebevarelse) eller som følge af ændret patientadfærd (motivationstab?).

37: Centralamerika, Argentina, Columbia, Peru, Sverige, Estland, Litauen, Polen, Bulgarien, Slovakiet, Tjekslovakiet, Portugal, Grækenland, Tyrkiet, Indien, Malaysia, Singapore, Thailand, Den Russiske Føderation, Ukraine.

Flest fra USA, mange fra Mexico, Peru, Indien, Rusland og Slovakiet (Tillæg til Metformin per protokol i monoterapi)

Fra basislinie til uge 26, MÅLTE

Placebo_{1_26}/Sitagliptin_{26_52} N 153/138 -1,2 % (0,3)

Canagliflozin100 N 316/298 -3,7 % (0,2)

Canagliflozin300 N 321/299 -4,2 % (0,2)

Sitagliptin100 N 313/285 -1,2 % (0,2)²⁹

ANCOVA, Least square mean difference, ESTIMATER

Placebo_{1_26}/Sitagliptin_{26_52} versus Canagliflozin100: -2,5 % (0,3) [-3,1; -1,9]

Placebo_{1_26}/Sitagliptin_{26_52} versus Canagliflozin300: -2,9 % (0,3) [-3,5; -2,3]

Placebo_{1_26}/Sitagliptin_{26_52} versus Sitagliptin100 0 % (0,3) [-0,6; 0,6]³⁰

Uge 26 til uge 52, MÅLTE

Placebo_{1_26}/Sitagliptin_{26_52} N 183/155 —

Canagliflozin100 N 368/322/365 -3,8 % (0,2)

Canagliflozin300 N 367/323/360 -4,2 % (0,2)

Sitagliptin100 N 366/319/355 -1,3 % (0,2)

²⁹ Effekten skyldes baggrundsbehandlingen med Metformin. Tillæg af 100 mg Sitagliptin har ingen mér-effekt.

³⁰ Se forrige note.

Canagliflozin100 versus Sitagliptin100:	-2,4 % (0,3) [-3,0; -1,8]
Canagliflozin300 versus Sitagliptin100	-2,9 % (0,3) [-3,4; -2,3]

41: Sydafrika, Hongkong, Taiwan, Østrig, Tjekslovakiet, Finland, Italien, Holland, Norge, Portugal, Spanien, Sverige, Schweiz, England og Nord-Irland, Sydlige dele af Canada, Nordamerika, Mexico, Indien, Malaysia, Philipinerne, Thailand

The Change in Body Weight From Basislinie After 104 Weeks of Treatment [Units: Kilograms] Mean (Standard Error) MÅLTE VÆRDIER

Empa 25	N 769/ 95_2år/515_4år (610)/765	-3,11 (0,13)
Glimeperide	N 780/127_2år/462_4år (589)/780	1,33 (0,13)

The Change in Body Weight From Basislinie After 104 Weeks of Treatment [Units: Kilograms] Mean (Standard Error) ESTIMEREDE VÆRDIER

ANCOVA: Mean Difference, kg, SE 97,5 % CI

DiffEmpa 25_Glimeperid N 769/ 95_2år/515_4år (610)/765 -4,46 (0,18) [-4,87; -4,05] p < 0,0001

The Change in Body Weight From Basislinie After 52 Weeks of Treatment [Units: Kilograms] Mean (Standard Error) MÅLTE VÆRDIER

Empa 25	N 769/ 95_2år/515_4år (610)/765	-3,21 (0,12)
Glimeperide	N 780/127_2år/462_4år (589)/780	1,59 (0,11)

The Change in Body Weight From Basislinie After 104 Weeks of Treatment [Units: Kilograms] Mean (Standard Error) ESTIMEREDE VÆRDIER

ANCOVA: Mean Difference, kg, SE 97,5 % CI

DiffEmpa 25_Glimeperid N 769/ 95_2år/515_4år (610)/765 -4,81 (0,16) [-5,16; -4,46] p < 0,0001

Delkonklusion: Vægttab på 3,11 kg efter 104 uger og 3,21 kg efter 52 uger. Konsistent med tidligere resultater om tab af initial effekt med tiden – dog her et mindre tab end i andre studier. Sammenligningen med Glimeperid er konsistent med andre studier. Glimeperid er et SulfonylUrinstof, kendt for vægtforøgelse. Interessant er det, at Glimeperid giver en større tilvækst ved 52 uger end ved 104 uger; dvs. reelt et vægttab i perioden 52 til 104 uger på Glimeperid. Tilpasser kroppens energibalanceregulering sig til indtag af SU med tiden?

Tillæg til et alternativ til Metformin

[Retur til resultatafsnit](#)

10: Nordamerika, Canada, Alaska, Europa, Tyrkiet, Indien Kina

SulfonylUrinstof+Empa₂₅ versus SulfonylUrinstof+Placebo: -1,99 (SE 0,22) 97,5 % [-2,48; -1,50] p<0,0001, 97,5 % CI]

29: Nordlig halvkugle undtagen Grønland

Insulin +Placebo:	N 196/178/194/188	BMI _{Basislinie} 33,14 (5,862)	Justeret gns. ΔBW 0,02 kg [-0,34; 0,38]
Insulin +Dapa _{2,5} :	N 197/168/193/198	BMI _{Basislinie} 32,95 (5,032)	Justeret gns. ΔBW -0,98 kg [-1,33; -0,63]
Insulin +Dapa ₅ :	N 202/180/202/210	BMI _{Basislinie} 32,97 (5,261)	Justeret gns. ΔBW -0,98 kg [-1,32; -0,64]
Insulin +Dapa ₁₀ :	N 212/186/211/192	BMI _{Basislinie} 33,41 (5,061)	Justeret gns. ΔBW -1,67 [-2,02; -1,31]

ANCOVA, Justeret gns. ændring i kropsvægt, kg (Alle på insulinbaggrund)

Placebo versus Dapa_{2,5}: Diff.: -1,0 (0,2560) [-1,50; -0,49] p < 0,0001

Placebo versus Dapa₅: Diff.: -1,0 (0,2523) [-1,5; -0,50] p < 0,0001

Placebo versus Dapa₁₀: Diff.: -1,68 (0,2578) [-2,19; -1,18] p < 0,0001

Analysemetode with treatment group (all treatment groups included) and stratum (other oral anti-diabetic med use) as effect and baseisline value as covariate

Mindre vægttab på baggrund af insulinbehandling. Insulin er kendt for at øge vægten. Højest vægttab på 10 mg Dapagliflozin.

Bedste med pioglitazon som baggrundsbehandling: Empa, 10 mg: -2,09 kg (0,34) [-2,76; -1,41] p < 0,0001 Pioglitazondosis?

Tillæg til andet stof end anti-hyperglykæmia [uden for projektopgavens afgrænsning]

3: Adipøse Slankemidlet Phentermin

Absolut ændring i kropsvægt efter 26 uger:

Placebo -0,6 kg (0,6)

Phentermin -4,1 kg (0,6)

Cana300 -1,9 kg (0,7)

Kombi_{CanaPher} -7,3 kg (0,6)

Least-squares mean of Difference, LSD_{KombiCana/Phen versus Placebo} -6,7 kg (0,9) [-8,5; 4,9] p < 0,0001

(Positiv vekselvirkning ml. Canagliflozin og Phentermin)

Fortsættes

Eksempler på konsekvenser af tillæg til et andet antidiabetisk stof end metformin findes i studie 10 (SulfonylUrinstof) og i studie 29 (insulin):

10: SulfonylUrinstof+Empa₂₅ versus SulfonylUrinstof+Placebo: -1,99 (SE 0,22) 97,5 % [-2,48; -1,50] p < 0,0001, 97,5 % CI]

29: Insulin +Dapa₁₀: N 212/186/211/192 BMI_{Basislinie} 33,41 (5,061) Justeret gns. ΔBW -1,67 [-2,02; -1,31]

Insulin +Placebo: N 196/178/194/188 BMI_{Basislinie} 33,14 (5,862) Justeret gns. ΔBW 0,02 kg [-0,34; 0,38]

Dosis sammenhængen er konsistent. Der er tilsyneladende ingen placeboeffekt af oral behandling, når man i forvejen injicerer insulin. Mindre vægttab på baggrund af insulinbehandling. Insulin er kendt for at øge vægten. Højest vægttab ses ved 10 mg Dapagliflozin.

Bedste med pioglitazon som baggrundsbehandling: Empa, 10 mg: -2,09 kg (0,34) [-2,76; -1,41] p < 0,0001 Pioglitazondosis?

Et eksempel på tillæg til en anden stofgruppe end anti-hyperglykæmia (uden for opgavens afgrænsning) er kombination af canagliflozin med slankemidlet Phentermin:

3: Adipøse, Phentermin Absolut ændring i kropsvægt efter 26 uger:

Placebo -0,6 kg (0,6)

Phentermin -4,1 kg (0,6)

Cana300 -1,9 kg (0,7)

Kombi_{CanaPhen} -7,3 kg (0,6)

Least-squares mean of Difference, LSD_{KombiCana/Phen versus Placebo} -6,7 kg (0,9) [-8,5; 4,9] p < 0,001

Der ses en positiv vekselvirkning mellem Canagliflozin og Phentermin. Effekten af kombinationen overstiger summen af effekten af hvert stof for sig.

Alternative effektmål er beskrevet i [bilag 1c](#) under studierne 3, 13 og 51. Sidstnævnte afprøver en homeostasemodel for β-cellefunktion.

13: Logistisk regression RD_{Dapa versus Placebo} N = 428 13,6 [SE 2,149] [9,4; 17,8], 95 % CI, p < 0,0001,

Kun knap 14 % flere patienter med BMI ved basislinie $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ opnår vægttab $\geq 5 \%$ via 10 mg Dapagliflozin x 1 end ved placebo!!

Resultater fra de detaljerede studier: Se under studie nr. 19 og nr. 45. Ingen af disse levede op til forventningerne.

Bilag 1c Karakteristika for udvalgte studier herunder estimer for ændring i kropsvægt, sammenligningsgrundlag og vurdering af resultaternes troværdighed

Kilde: ClinicalTrials.gov

Tilbage til Resultatafsnit

Tilbage til bilag 1c (Søgestrategi)

Studie 2 Studie 3 Studie 5 Studie 6 Studie 7 Studie 10 Studie 13 Studie 14 Studie 16 Studie 19 Studie 23 Studie 27 Studie 29
Studie 31 Studie 32 Studie 33 Studie 34 Studie 35 Studie 37 Studie 40 Studie 41 Studie 47 Studie 49 Studie 50 Studie 51

Studie 1, NCT00855166:

Til tabel 4

Population: Sverige, Polen, Ungarn, Bulgarien og Tjekslovakiet.

Fase 3 — Feb 2009 – Dec 2011

Sponsor: AstraZeneca Collaborator: Bristol-Myers Squibb

Intervention:

Drug: Dapagliflozin

Drug: Metformin

Drug: Sitagliptin

Drug: Placebo

Studiedesign: Allocation: Randomized — Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study — Intervention Model: Parallel Assignment — Masking: Double Blind (Subject, Investigator) — Primary Purpose: Treatment
Titel: A 24-week, Multi-centre, Int., Double-blind, Rand., Parallel-group, Plac.-Controlled, Phase III Study With a 78-week Ext.Per. to Evaluate the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone

Relevante effektmål:

Adjusted Mean Change in Total Body Weight [Time Frame: Baseline to Week 24]

To evaluate the effect of dapagliflozin 10 mg daily in combination with metformin compared to placebo in combination with metformin on total body weight after 24 weeks of oral administration of double-blind treatment

Adjusted Mean Change in Body Fat Mass [Time Frame: Baseline to Week 24]

To assess the effect of dapagliflozin 10 mg daily in combination with metformin compared to placebo in combination with metformin after 24 weeks of double-blind treatment on total body fat mass measured by dual energy X-ray absorptiometry.

Proportion of Participants With Body Weight Decrease $\geq 5\%$ [Time Frame: Baseline to Week 24]

To assess the effect of dapagliflozin 10 mg daily in combination with metformin compared to placebo in combination with metformin after 24 weeks of double-blind treatment on body weight decrease $\geq 5\%$. Least Squares Mean represents the percent of participants adjusted for body weight baseline value.

Inklusionskriterier:

Type 2 diabetes, 30 – 75 år

Ongoing treatment with metformin on a stable dose of ≥ 1500 mg/day for at least 12 weeks prior to enrolment

Inadequate glycemic control, defined as HbA1c $\geq 6.5\%$ and $\leq 8.5\%$

≥ 30 years for males

≥ 55 years for females

Eksklusionskriterier:

Type 1 Diabetes

Body weight change $> 5\%$ within 3 months prior to enrolment

Renal and liver impairment

Experimental A: Dapagliflozin 10 mg + Metformin: [Drug: Dapagliflozin (Tablet oral 10 mg total daily dose once daily 102 weeks) — Drug: Metformin (Tablet oral 1500 - 2500 mg total daily dose 1-3 times a day 104 weeks)]

— Drug: Sitagliptin (Tablet oral 100 mg total daily dose once daily rescue medication)

Placebo Comparator: B Placebo plus Metformin: [Drug: Metformin Tablet oral 1500 - 2500 mg total daily dose 1-3 times a day 104 weeks — Drug: Placebo (Matching placebo for dapagliflozin, tablet, oral, once daily, 102 weeks)]

— Drug: Sitagliptin (Tablet oral 100 mg total daily dose once daily rescue medication)

Basislinje velbeskrevet; eksperimentel gruppe + 2 kg kropsvægt og + 0,03 højere HbA1c. Alder og køn jævnt fordelt.

Adjusted Mean Change in Total Body Weight [Units:Kg] Least Squares Mean (95% Confidence Interval) MÅLTE VÆRDIER

Placebo Plus Metformin N 91/86/?? -0,88 kg [-1,43; -0,34]

Dapagliflozin Plus Metformin N 91/83/89 -2,96 kg [-3,51; -2,41]

ANCOVA with treatment group and stratum (gender) as effects and baseline value as covariate Mean Difference (final Values) Standard Error of the mean 95 % confidence Interval

Mean Difference: N 89 -2,08 kg (0,3885) [-2,84; -1,31] p < 0,0001

Delkonklusion: 10 mg Dapagliflozin givet som tillæg til Metformin giver et vægttab på 2,08 kg mere end tillæg af placebo til metformin. Dette estimat gælder ikke for Dapagliflozin som monoterapi, da der kan være (er) såvel positive som negative vekselvirkninger mellem Metformin og Dapagliflozin og da den psykologiske effekt (en del af placeboeffekten) af at tro sig behandlet med 2 midler formodentlig afviger fra effekten af at tro sig behandlet med ét stof.

Adjusted Mean Change in Body Fat Mass [Time Frame: Baseline to Week 24]

Adjusted Mean Change in Total Body Fat Mass [Units:Kg] Least Squares Mean (95% Confidence Interval) MÅLTE VÆRDIER

Placebo + Metformin 24 uger N = 79 -0,74 kg [-1,27; -0,22]

Dapagliflozin 10 + Metformin 24 uger N = 82 -2,22 kg [-2,74; -1,70]

Statistical Analysis 1 for Adjusted Mean Change in Body Fat Mass

Groups [1] All groups

Method [2] ANCOVA with treatment group and stratum (gender) as effects and baseline value as covariate

P Value [3] 0.0001 Significant at alpha=0.05 (2-sided). Results of key secondary endpoints are interpreted using Hochberg's method

Mean Difference (Final Values) -1.48 kg SE (0.3731) 95% CI [-2.22; -0.74]

Proportion of Participants With Body Weight Decrease $\geq 5\%$ [Time Frame: Baseline to Week 24] Least Squares Mean (95% Confidence Interval)

Placebo + Metformin 24 uger N = 91 4,3 [0,1; 8,6]

Dapagliflozin 10 + Metformin 24 uger N = 89 30,6 [-21,1; 40,2]

Statistical Analysis 1 for Proportion of Participants With Body Weight Decrease $\geq 5\%$

Groups [1] All groups

Method [2] Regression, Logistic Based on methodology of Zhang, Tsiatis & Davidian and Davidian, Tsiatis, Zhang & Lu, with adjustment for baseline value and stratum (gender).

P Value [3] <0.0001 Significant at alpha=0.05 (2-sided). Results of key secondary endpoints are interpreted using Hochberg's method

Risk Difference (RD) 26.3 % SE (5.309) 95% CI [15.9 to 36.7

Supplerende: Taljemål: Selve målingen vurderes at være stærkt usikker.

Adjusted Mean Change in Waist Circumference [Units: Cm] Least Squares Mean (95% Confidence Interval)

Placebo + Metformin 24 uger N = 91 -0,99 cm [-1,84; -0,13]

Dapagliflozin 10 + Metformin 24 uger N = 89 -2,51 cm [-3,38; -1,64]

Statistical Analysis 1 for Adjusted Mean Change in Waist Circumference [Units: Cm]

Groups [1] All groups

Method [2] ANCOVA with treatment group and stratum (gender) as effects and baseline value as covariate

P Value, Significant at alpha=0.05 (2-sided). Results of key secondary endpoints are interpreted using Hochberg's method]

0.0143

Mean Difference (Final Values) -1.52 cm SE (0.6162) 95% CI [-2.74; -0.31]

Kommentarer:

[Tilbage til artikelgennemgang](#)

DM 2, N = 182, Komparator³¹: placebo + Metformin (M ikke blindet). Dapagliflozin/Sitagliptin. 24 uger. Ingen data for Sitagliptin.

Flere relevante effektmål. Basislinje velbeskrevet

BW_{basislinjeKomparator(Placebo+Metformin)} 90,91 kg (13,76)

BW_{basislinjeDapa} 92,06 kg (14,128)

BMI_{basislinjeKomparator(Placebo+Metformin)} 31,68 kg/m² (3,890)

BMI_{basislinjeDapa} 32,06 kg/m² (3,887)

Om behandlingsgrupper: Nulhypotesen, H₀, er, at den gennemsnitlige behandlingseffekt minus den gennemsnitlige placeboeffekt er lig 0. Hvilket kan udtrykkes i den alternative hypotese, H_A, at den gennemsnitlige behandlingseffekt minus den gennemsnitlige placeboeffekt er 0 under forudsætning af, at der ikke er forskel mellem behandlinger, [H_A: Gns.(behandling) – Gns.(placebo) $\neq$ 0].

På basis af de målte værdier beregnes for begge behandlingsgrupper middelværdi, spredning, SE for middelværdien og på basis af denne et konfidensinterval for middelværdien:

~~Diff~~BW_{Komparator_24 uger} -0,88 kg (-1,43; -0,34)

~~Diff~~ DapaMet_24 uger -2,96 kg (-3,51; -2,41).

Forskellen mellem de estimerede gruppegennemsnit af vægtændringen på 24 uger for Dapa og komparator er: -2,96 kg - -0,88 kg = -2,08 kg. Dette estimat kan også få direkte via en ANCOVA-model, som tillader behandlingsgruppe og stratum (køn) at indgå som effekter og basislinjeværdier at indgå som kovariater; dvs. at modellen tager hensyn til, at basislinjeværdier vil påvirke estimatet af middelværdierne. Estimatet kaldes justeret, hvis man har tilstræbt at estimere en nettoeffekt. Her er effekten af såvel baggrundsbehandling som placebo søgt fjernet. Modellen er ikke perfekt, eftersom den ikke tager hensyn til/giver plads til den forventede/erkendte vekselvirkning mellem Dapagliflozin og Metformin.

ANCOVA, Gns. Differens, Standard error af gns. og 95 % konfidensinterval: -2,08 kg (0,3885) [-2,84; 1,31] p <0,0001.

Justeret gennemsnitlig ændring af taljeomfang, ANCOVA:

~~Diff~~_{taljeomfang} -1,52 cm (0,6162) [-2,74; -0,31] p = 0,0143. (Ændringen på 1,5 cm er fundet signifikant; men må være på niveau med måleusikkerheden!

Justeret gns. ændring af kropsfedtmasse i kg. Metode ANCOVA med samme effekter og kovariater som ovenfor. Placebo + Metformin: - 0,74 kg kropsfedt [1,27; 0,22]. Dapa + Met: -2,22 kg kropsfedt [-2,74; -1,70]. Least squares mean af differencen i kropsfedtmasse mellem grupper, ~~Diff~~_{grupper} -1,48 kg kropsfedt (0,3731) [-2,22; -0,74] p = 0,0001.

Andel af forsøgspersoner i % med vægttab > 5%: Placebo: 4,3% [0,1; 8,6] — Dapa+Met: 30,6 % [21,1; 40,2]. Spredningen er ikke angivet. 31 % har succes med et vægttab større end 5 %, og méreffekten (også kaldet risikodifferencen, RD) i forhold til komparator er mindre, 26 % (30,6 % - 4,3 % = 26,3 %). RD: 26,3 (5,309) [15,9; 36,7]. Analysemetoden er logistic regression. Supplerende information om grupper: H₀ proportion for behandling minus proportion for placebo $\neq$ 0 (dvs at testvariablen (som estimerer en vægtning af den sande spredning inden for grupper i forhold til den samlede restvariation), testes mod 0-hypotesen, som antager, at der ikke er en forskel mellem grupper (behandlinger). Forudsætningen er en normalfordelt variabel med middelværdi, μ , og spredning, σ , hvilket antages at gælde med tilnærmelse for mange fysiologiske data vedrørende kontinuerte variable. Supple-rende information om analysemetoden: man har justeret for basislinje-værdi og for strata (køn) efter en metode beskrevet af Zhang,

³¹ Uautoriseret fordanskning af de engelsprogede termer, "comparator" og "baseline" til komparator henholdsvis basislinje.

Tsiatis & Davidian and Davidian, Tsiatis, Zhang & Lu. (Et eksempel på en anden fordeling er poissonfordelingen, som gælder for eksponentiel vækst og bruges til beskrivelse af bakteriers vækst.)

2 artikler:

Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. 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. doi: 10.1111/dom.12189.

Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. 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. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x.

Studie 2, NCT00650806:

[Til top](#)

A Study of the Safety and Effectiveness of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Promoting Weight Loss in Overweight and Obese Patients Who do Not Have Diabetes

Enrollment: 376

Study Start Date: May 2008

Study Completion Date: September 2008

Primary Completion Date: September 2008 (Final data collection date for primary outcome measure)

Study Type: Interventional

Study Design: Allocation: Randomized

Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)

Primary Purpose: Treatment

Studiearme:

Placebo Each patient received matching placebo once daily for 12 weeks

Canagliflozin 50 mg once daily for 12 weeks

Canagliflozin 100 mg once daily for 12 weeks

Canagliflozin 300 mg once daily for 12 weeks

Official Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Investigate the Safety and Efficacy of JNJ-28431754 in Nondiabetic Overweight and Obese Subjects

Sponsor: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C

Kun 12 uger, afsluttet 2008, ingen referencer til artikler, mange effektmål.

Frafald: 18/89 — 21/98 — 29/93 og 26/96. Baselinevægt i grupperne: Population: USA, Puerto Rico

Statistiske metoder: ANOVA, ANCOVA, Cochran-Mantel-Haenszel (håndtering af OR).

Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 12 [Units: Percent change] Mean (Standard Deviation) Measured Values

Placebo BW _{baseline — 12 uger}	N = 86	-1.1 % (2.4)	-1,1 kg (2,46)
Canagliflozin 50 mg BW _{baseline — 12 uger}	N = 95	-2.0 % (3.0)	-1,9 kg (2,90)
Canagliflozin 100 mg BW _{baseline — 12 uger}	N = 85	-2.8 % (2.9)	-2,8 kg (2,90)
Canagliflozin 300 mg BW _{baseline — 12 uger}	N = 93	-2.5 % (3.0)	-2,4 kg (2,90)

Statistical Analysis 1 for Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 12 [unit %] Least-Squares Mean Difference Standard Error of the mean P Value

Groups: Placebo versus Canagliflozin (50 mg / 100 mg / 300 mg)

Method: ANOVA, Cofactors were treatment, run-in weight loss stratum, and pooled center

Least-Squares Mean Difference Placebo versus Canagliflozin 50 mg	-0,9 % (0,4) [-1,6; -0,1] p = 0,031
Least-Squares Mean Difference Placebo versus Canagliflozin 100 mg	-1,6 % (0,4) [-2,4; -0,8] p < 0,001
Least-Squares Mean Difference Placebo versus Canagliflozin 300 mg	-1,4 % (0,4) [-2,1; -0,6] p < 0,001

For alle doser er der significant effect.

Kommentar: ANOVA, ensidet variansanalyse, én effekt, gennemsnit af effekt for behandlingsgruppe. Testvariablen vægter/ vurderer spredning inden for gruppe i forhold til totalvariationen³². Analysemodellen forudsætter, at kofaktorerne påvirker estimatet af middelværdien med en fast (konstant) værdi.

³² Man taler om restvariation, hvis der indgår mindst 2 grupper, således at en del af spredningen forklares af gruppeeffekt, en anden del af en anden faktors effekt, fx strata (køn/højde/land). Effekten af faktoren "gruppe/behandling" vil da skulle sammenholdes med en restvariation, der ikke er forklaret af hverken faktoren selv eller af den anden faktor, her strata.

Af uvis grund vælger man at estimere absolut ændring i kg, men ikke ændring i procent, via en ANCOVA-model:

Grupper: ses også ovenfor: Placebo: -1,1 % (2,46) — Cana50: -1,9 % (2,90) — Cana100: -2,8 % (2,90) — Cana300: -2,4 % (2,90)
Statistisk analyse 2 for Absolut Ændring i kropsvægt fra basislinie til uge 12 [kg] Least-Squares Mean Difference Standard Error of the mean P Value
Groups: Placebo versus Canagliflozin (50 mg / 100 mg / 300 mg)
Method: ANCOVA, Kofaktorer: behandling, stratum (indkøringsvægttab, Center). Kovariat: Basislinie-kropsvægt
Least-Squares Mean Difference Placebo versus Canagliflozin 50 mg -0,8 kg SE (0,40) [-1,58; -0,02] p = 0,045
Least-Squares Mean Difference Placebo versus Canagliflozin 100 mg -1,6 kg SE (0,41) [-2,40; -0,80] p < 0,001
Least-Squares Mean Difference Placebo versus Canagliflozin 300 mg -1,3 kg SE (0,40) [-2,07; -0,51] p < 0,001
Kommentar: ANCOVA, variansanalyse med kovariater: Modellen tillader at en eller flere kovariater påvirker effekttestimatet på variabel vis, fx liniært eller normalfordelt; men efter en estimerbar funktion, dvs. hverken via tilfældige eller konstante effekter.

ΔBMI, kg/m²: Placebo: -0,4 (0,86) — Cana50: -0,7 (1,05) — Cana100: -1,0 (1,05) — Cana300: -0,9 (1,07). (ANOVA).

ANCOVA:

LSM,Diff _{p/Cana50}	-0,31 (0,14) [0,59; -0,03]
LSM,Diff _{p/Cana100}	-0,6 (0,15) [-0,9; -0,32]
LSM,Diff _{p/Cana300}	-0,48 (0,14) [-0,76; -0,20]

Andel af forsøgspersoner i % med vægttab > 5 %:

Placebo: 8,1 % N = 86 — Cana50: 12,6 % N = 95 — Cana100: 18,8 % N = 85 — Cana300: 17,2 % N = 93

Cochran-Mantel-Haenszel, C-M-H. OddsRatio:

C-M-H,OR _{p/Cana50}	1,7 % [0,6; 5,6]	p = 0,317 (NS)
C-M-H,OR _{p/Cana100}	2,9 % [0,9; 1,11]	p = 0,0517 (nær signifikansniveau)
C-M-H,OR _{p/Cana300}	3,1 % [1,0; 10]	p = 0,027 (S).

Andel af forsøgspersoner i % med vægttab > 10 %:

Placebo 0 % — Cana50 3,2 % — Cana100 2,4 % — Cana300 1,1 %

Method, Cochran-Mantel-Haenszel, Cochran-Mantel-Haenszel test controlled for run-in weight loss stratum and pooled center
P værdi for de 3 estimater: Cana50vsPlacebo 0,117; Cana100vsPlacebo 0,225 og Cana300vsPlacebo: 0,317. Ingen signifikante.

Absolut ændring i taljeomfang i cm:

(10,06) — Cana50 -1,4 cm (4,99) — Cana100 -2,9 (10,32) — Cana300 -2,6 (7,22) Placebo -1,2 cm

ANCOVA:

LSMDiff _{Cana50}	-0,26 cm (1,23) [-2,68; 2,17] p = 0,83
LSMDiff _{Cana100}	-0,94 cm (1,29) [-3,47; 1,59] p = 0,466
LSMDiff _{Cana300}	-1,37 cm (1,25) [-3,87; 1,09] p = 0,273 — Alle 3 NS

Absolut ændring i hofteomfang i cm:

cm (10,38) — Cana50 -2,0 cm (3,97) — Cana100 -2,1cm (10,62) — Cana300 -3,0 cm (7,95) : Placebo 0,1
72 – 86

deltagere pr. gruppe

ANCOVA:

LSMDiff _{Cana50}	-1,63 cm (1,13) [-3,85; 0,59] p = 0,149
LSMDiff _{Cana100}	-0,72 cm (1,18) [-3,05; 1,6] p = 0,41
LSMDiff _{Cana300}	-1,78 cm (1,15) [-4,03; 0,47] p = 0,121 — Alle 3 NS.

Faktorer: behandling, strata.

Stratificering: vægttab efter forbehandling, såkaldt "run-in" og center. Basisliniemål indgik som kovariater.

Studie 3, NCT02243202:

[Til top](#)

Fedme, non-DM 2, N = 335, basislinie velbeskrevet, mange effektmål, behandlingsarme: placebo/canagliflozin/phentermin. Kilde: ClinicalTrials.gov. Ingen henvisning til artikler. Udvalgt pga nøgleord, mange supplerende vægtrelaterede effektmål (ændring i talje-/hofteomfang, talje-hofte-ratio og ændring i BMI), grænsefeltet til fedme samt af læringshensyn (andre statistiske modeller end variansanalyse eller liniær regression). Forsøgene er kortvarige og kan ikke bidrage til mit estimat for en langsigtet vægtudvikling ved indtag af SLGT 2-inhibitorer. En kort opsummering: Slankemiddel (15 mg Phentermin) virker på fede (101 – 104 kg v basislinie), 4 % vægttab på 26 uger, effekten potenseres ved kombination med 300 mg Canagliflozin til 7,5 %. Placebo øger vægten NS, 0,6%.

Andelen af patienter, som når et vægttab ≥ 5 %, er 18 % ved 300 mg canagliflozin (lig placebo-virkning), 42 % ved slankemiddel og 67 % ved kombinationen slankemiddel + canagliflozin. For de 3 behandlinger er **OR beregnet i forhold til placebo:**

OR_{Cana300} 1,2 [0,41; 3,06] og p = 0,825 — OR_{Phentermin15} 4,15 [1,70; 10,4] og p = 0,002 — OR_{KombiCanaPhentermin} 10,2 [4,15; 25,05], p < 0,001. Statistisk model: "Generalised liniar Mixed Model".

Absolut ændring i kropsvægt efter 26 uger: Hver behandlings nettoeffekt estimeres på basis af målte værdier ved liniær regression::

Placebo -0,6 kg (0,6)

Phentermin	-4,1 kg (0,6)
Cana300	-1,9 kg (0,7)
KombiCanaPher	-7,3 kg (0,6).

Hvorefter der justeres for den basale effekt af blindet forsøgsdeltagelse, placeboeffekten ved simpel subtraktion:

Least-squares Mean of Difference, LSD:

LSD _{Phentermine/Placebo}	-3,5 kg (0,9) [5,3; 1,7] p<0,001
LSD _{Cana300/Placebo}	-1,3 (0,9) [3,1; 0,5] p = 0,153 (NS)
LSD _{KombiCana/Phentermin}	-6,7 kg (0,9) [-8,5; 4,9] p <0,001.

Eller

begge processer kan ske samtidig ved at bruge en model for multipel linier regression; der søger at minimere den samlede afstand fra datapunkter til regressionslinie i flere intervaller med hver sin regressionslinie og estimerer middelværdien for hver regressionslinie for sig. Resultatet bliver det samme med de forskellige metoder.

Resultater fra de store studier

Ofte er der mange forsøgsarme i de større studier, hvorfor antal N pr arm ofte bliver lavere end i studierne 1 til 3

[Til top](#)

Studie 5. NCT00660907: N =1217, 816 randomiserede, 2 arme: Dapa+Metformin, N_{start}/N_{slut} 406/322; (Glipzid + Metformin).

Basislinje velbeskrevet, effektmål: $\Delta BW_{52\text{uger}}$ og Andel i % med $\Delta BW_{52\text{uger}} > 5\%$. Population: verden, amerikanere, asiater, sorte, hvide. 2 artikler.

Justeret gns. $\Delta BW_{\text{Dapa+Metformin}}$	-3,22 kg [-3,56; -2,87]
Andel i % i $\Delta BW_{52\text{uger}} > 5\%$:	33,3 % [28,1; 37,9]

NCT00660907 Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients

Sponsor: AstraZeneca Collaborator: Bristol-Myers Squibb
 Study Type: Interventional
 Study Design: Allocation: Randomized
 Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
 Intervention Model: Parallel Assignment
 Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
 Primary Purpose: Treatment

Official Title: A 52-Week International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III Study With a 156-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin Compared With Sulphonylurea in Combination With Metformin in Adult Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone.

Enrollment: 1217 (Final data collection date for primary outcome measure)	Study Start Date: March 2008	Study Completion Date: January 2013	Primary Completion Date: December 2009
--	------------------------------	-------------------------------------	--

Drug: dapagliflozin
 Drug: glipizide
 Drug: metformin hydrochloride

Secondary Outcome Measures:

1 Adjusted Mean Change in Body Weight [Time Frame: Baseline to Week 52] [To assess the effect of dapagliflozin plus metformin compared to glipizide plus metformin on body weight after 52 weeks double-blind treatment]

3 Proportion of Participants With Body Weight Reduction of at Least 5% [Time Frame: Baseline to Week 52] [To evaluate the effect of dapagliflozin plus metformin compared to glipizide plus metformin on body weight assessed by a reduction after 52 weeks of at least 5% compared to baseline. Least Squares Mean represents the percent of participants adjusted for baseline value].

Experimental: dapagliflozin plus metformin: [Tablet Dapa 2.5, 5, or 10 mg total daily dose once daily 208 weeks] + [Metformin hydrochlorid 1500, 2000, or 2500 mg total daily dose split/twice daily 218 weeks]

Active Comparator: 2 glipizide plus metformin [Kapsel Glipzid 5, 10, or 20 mg total daily dose once or split/twice daily 208 weeks + [Metformin som ovenfor]

Resultater

1 Mål: Adjusted Mean Change in Body Weight [Units: Kg] Least Squares Mean (95% Confidence Interval)

Dapagliflozin Plus Metformin	N = 400	-3.22 kg [-3.56; -2.87]
Glipizide Plus Metformin	N = 401	+1.44 kg [1.09; 1.78]

Statistical Analysis 1 for Adjusted Mean Change in Body Weight

Groups [1] All groups

Method [2] ANCOVA with treatment group as effect and baseline value as covariate

P Value [3] <0.0001 Significant at alpha=0.05 (2-sided). Key secondary endpoints are tested following a hierarchical closed testing procedure

Mean Difference (Final Values) -4.65 kg (SE 0.2483) 95% CI [-5.14; -4.17]

3: Mål: Proportion of Participants With Body Weight Reduction of at Least 5% [Units: Percentage of participants] Least Squares Mean (95% Confidence Interval)

Dapagliflozin Plus Metformin	N = 400	33.3 % [28,7; 37,9]
Glipizide Plus Metformin	N = 401	2,5 % [1,0; 4,0]

Statistical Analysis 1 for Proportion of Participants With Body Weight Reduction of at Least 5%

Groups [1] All groups

Method [2] Regression, Logistic Based on methodology of Zhang, Tsiatis & Davidian and Davidian, Tsiatis, Zhang & Lu, with adjustment for baseline value.
P Value [3] <0.0001 Significant at alpha=0.05 (2-sided). Key secondary endpoints are tested following a hierarchical closed testing procedure

Risk Difference (RD) 30.8 SE (2.480) 95% CI [26.0 to 35.7]

Referencer:

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. doi: 10.2337/dc11-0606.

Nauck M, 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]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Apr;138 Suppl 1:S6-15. doi: 10.1055/s-0032-1305283. German.

Studie 6 NCT01031680

N 922 (Fravalgt initialt pga < 1000; men få arme, så N ≈ 500 pr. arm)

[Til top](#)

Sponsor: AstraZeneca Collaborator: Bristol-Myers Squibb Fase III

Titel: Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension

Official Title: A 24-week, Multicentre, Randomized, Double-blind, Age-stratified, Placebo Controlled, Phase III Study With a 80-week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin 10 mg Once Daily in Pts With T2DM, CV Disease and Hypertension Who Exhibit Inadequate Glycaemic Control on Usual Care

Study Type: Interventional

Study Design: Allocation: Randomized

Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)

Primary Purpose: Treatment

Drug: Dapagliflozin 10 mg

Drug: Placebo

Primary Outcome Measures:

*Adjusted Mean Change in HbA1c Levels [Time Frame: Baseline to Week 24] [Designated as safety issue: No]

[To compare the glycemic efficacy of dapagliflozin 10 mg versus placebo when added to usual care in type 2 diabetes patients with cardiovascular disease and hypertension, measured as the mean change in HbA1c from baseline to week 24]. Ikke vist

*Proportion of Responders Meeting All Criteria of a 3-item Endpoint of Clinical Benefit [Time Frame: Baseline to week 24] [Designated as safety issue: No]

[To compare the clinical benefit of dapagliflozin 10 mg versus placebo when added to usual care in type 2 diabetes patients with cardiovascular disease and hypertension at week 24, measured as the proportion of responders for a 3-item endpoint of clinical benefit, defined as an absolute drop of 0.5% or more from baseline HbA1c, and a relative drop of 3% or more from baseline for total body weight, and an absolute drop of 3 mmHg or more from baseline in seated systolic blood pressure]

Proportion of Responders Meeting All Criteria of a 3-item Endpoint of Clinical Benefit [Units: Percentage of participants] (95% Confidence Interval)

Dapa N = 444 11,7 % [8,7; 14,7%]

Placebo N = 451 0,9 % [0,0; 1,8 %]

Statistical Analysis 1 for Proportion of Responders Meeting All Criteria of a 3-item Endpoint of Clinical Benefit

Groups [1] All groups

Method [2] Cochran-Mantel-Haenszel with age-by-insulin use-by-time from most recent qualifying CV event as stratum

P Value [3] <0.0001 Significant at alpha=0.025 (2-sided). A hierarchical closed testing procedure was used to control Type I error across the primary & key secondary objectives

Risk Difference (RD) 9.9 % 95% CI [7.0; 12.9] P < 0,0001

Sekundært mål, nr. 4 Adjusted Mean Percent Change in Body Weight

Experimental: Dapagliflozin, 10 mg tablet, oral, once daily, målt: N = 455 -2.56 % (-2.88 to -2.24)

Placebo Comparator: Placebo, Matching placebo tablet, oral, once daily, målt: N = 459 -0.30 % (-0.62 to 0.03)

Adjusted Mean Percent Change in Body Weight [Units: Percentage of Body Weight] Least Squares Mean (95% Confidence Interval)

Groups [1] All groups

Method [2] ANCOVA with treatment group and stratum as effects and baseline value as covariate

P Value [3] <0.0001 Significant at alpha=0.05 (2-sided). Primary and key secondary endpoints are tested following a hierarchical closed testing procedure

Mean Difference (Final Values) [4] -2.27 % SE (0.1910) 95% CI [-2.64 %; -1.89 %]

Ad 4 with stratum = age-by-insulin use-by-time from most recent qualifying CV event

Sekundært effektmål, nr. 6 Proportion of Participants, BMI ≥27 kg/m², reduction in body weight > 5 %

Statistical Analysis 1 for Proportion of Participants With a Reduction From Baseline of 5% or More in Body Weight in Participants With Baseline BMI ≥27 kg/m²

Dapa10 N = 388 Placebo N = 397

Groups [1] All groups

Method [2] Regression, Logistic (Based on methodology of Zhang, Tsiatis & Davidian and Davidian, Tsiatis, Zhang & Lu, with adjustment for baseline value and stratum (gender)

P Value [3] <0.0001 (Significant at alpha=0.05 (2-sided). Primary and key secondary endpoints are tested following a hierarchical closed testing procedure

Risk Difference (RD) [4] 12.5 % SE (2.126) 95% CI [8.3; 16.6]

Kun 12,5 % af patienter med BMI ≥ 27 kg/m² opnår et vægttab ≥ 5 %

Referencer: Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. 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 Jul;38(7):1218-27. doi: 10.2337/dc14-0315.

Studie 7 NCT01719003: N = 1413 1327

[Til top](#)

Population: Tyskland, Frankrig, Nordirland, England, Spanien, Syd-østlige USA, Sydlige stater i Canada, Tjekslovakiet, Serbien, Den Russiske Føderation, Tyrkiet, Libanon, Sydkorea, Taiwan, Peru, Brasilien, Ægypten.

Randomiseres til 9 arme. Empa₂₅, (N 167/150/143); Empa₁₀ (N 172/160/155); Ingen artikler.

Metformin 1000 mg (eller 500mg) + kombinationer med stigende dosis Empa fra 5 – 12,5 mg i kombi med stigende dosis metformin

Gennemsnit og spredning for udvalgte behandlingsgrupper/-arme:

Empa₂₅ -2,38 kg (0,30) N:143

Metformin₁₀₀₀ -1,27 kg (0,30)

Empa_{12,5}+Metformin₁₀₀₀ -3,78 kg (0,29); N = 160

Mixed models analyser:

Empa₅ +Metformin₁₀₀₀ versus Metformin₁₀₀₀ : -2,20 (SEM 0,42) [-3,03; -1,37]

Empa_{12,5}+Metformin₁₀₀₀ versus Metformin₁₀₀₀ : -2,50 (SEM 0,42) [-3,33; -1,68].

Min fortolkning: Modellen estimerer fælleseffekten (Empa +metformin +vekselvirkning) i forhold til effekten af metformin alene. Der er beregnet et justeret gennemsnit. I modellen indgår baselinieværdien af HbA1c som en linær kovariat; mens behandling, baselinie-nyrefunktion, region, besøg og vekselvirkning mellem besøg og behandling indgår som faste effekter (konstanter). Der beregnes det bedste estimat for middelværdien baseret på modellens funktionsudtryk. Må være beregnet som en art multipel linær regression. Hvilke faktorer/effekter, der skal inddrages i modellen/funktionsudtrykket vurderes ved inddeling af alle data i grupper efter faktor og undersøgelse af, om der er signifikant forskel på gruppegennemsnit. Optimeringen er en afvejning af muligheden for at forklare en del af variationen (hvorved restvariationen reduceres, hvilket vil øge sandsynligheden for at påvise signifikans) og konsekvensen af at inddrage endnu en variabel, som skal estimeres, hvilket koster frihedsgrader. Frihedsgrader indgår med størst vægt i testvariablen nævner, hvorfor en mere kompliceret/detaljeret model medfører en numerisk større testvariabel, hvilket vil mindske sandsynligheden for at påvise signifikans ved det givne N.

Studie 10 NCT01159600

N 1504 Population: Nordamerika, Canada, Alaska, Europa, Tyrkiet, Indien Kina. Forventet stor

heterogenicitet pga. race. Sponsor: Boehringer Ingelheim Collaborator: Eli Lilly and Company Start 2010

[Til top](#)

Drug: Placebo identical to BI 10773 high dose
Drug: Placebo identical to BI 10773 low dose
Drug: BI 10773 (Empagliflozin)

8 arme: Empa i lav eller høj dosis eller placebo som tillæg til baggrundsbehandling Metformin eller SU.(6 arme) + 2 uden blinding, såkaldt "Open label).

Placebo N 207/186/207 -0,45 kg (0,17)

Empa₁₀ N 217/209/217 -2,08 kg (0,17)

Empa₂₅ N 214/196/213 -2,46 kg (0,17)

ANCOVA med baselinie-HbA1c og baselinie-kropsvægt som lineære kovariater og baselinie eGFR, geografisk region og behandling som konstanter

Empa₁₀ versus placebo: Diff: -1,63 (SE 0,24) [-2,17; -1,08] p< 0,0001

Empa₂₅ versus placebo: Gns.diff: -2,01 (SE 0,24) [-2,56; -1,46] p< 0,0001

Begge: (2-sidet, signifikansniveau 0,025; 97,5 % konfidensinterval, CI).

[Samme vægttab på baggrund af SulfunylUrinstof, selvom SU er kendt for at give vægtforøgelse:

Empa₂₅ + SU versus placebo: -1,99 (SE 0,22) [-2,48; -1,50] p< 0,0001, 97,5 % CI]

Studie 13 NCT01042977

N 964 Pop: Nord- og mellemamerika samt- sydlige del af sydamerika, Vesteuropa og Australien.

Sponsor

[Til top](#)

Drug: Dapagliflozin
Drug: Placebo

Phase 3

Type 2 Diabetes Mellitus
Cardiovascular Disease
Inadequate Glycaemic Control

24 uger, multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, aldersstratificeret, placebokontrolleret fase 3 studie med en 80 ugers forlængelsesperiode for at vurdere effektivitet og sikkerhed af 10 mg Dapagliflozin en gang dagligt til patienter med T2DM og kardiovaskulær sygdom, som har utilstrækkelig glykæmisk kontrol ved vanlig behandling. ≥ 45 år.

Relevante effektmål:

Justeret gns. procent ændring i kropsvægt,

Andel af forsøgspersoner med BMI ved baseline ≥ 27 kg/m² som opnår en vægtreduktion fra baseline på mindst 5 %.

Statistiske metoder:

2-sidet variansanalyse; sammenligning, 10 mg dapagliflozin versus placebo, gns. procent ændring i kropsvægt fra baseline til 24 uger

Logistisk regression efter en metode beskrevet af Zhang, Tsiatis & Davidian and Davidian, Tsiatis, Zhang & Lu, med justering for total kropsvægt ved baseline og justering for aldersstratum

Sponsor/samarbejdspartner: AstraZeneca/Bristol Myers Squibb
Michael's Hospital

Forsker: Dr. Lawrence A Leiter, MD, Division of Endocrinology & Metabolism, St

BW _{baselineDapa}	94,53 (17,804)
BW _{baselinePlacebo}	93,23 (16,842)
BW _{baselineTotal}	93,88 (17,332)

Dapagliflozin	N 482/441/480/428 _{BMI$\geq$27 kg/m²}	-2.53 % vægtændring [-2.87; -2.18]	[$\approx$ 2,39 kg]
Placebo	N 483/428/482/416 _{BMI$\geq$27 kg/m²}	-0.61 % vægtændring [-0.96; -0.26]	[$\approx$ 0,57 kg]

ANCOVA, gns.Diff -1,93 (SE 0,1957) [-2,31; -1,54] 95 % CI p < 0,0001

2-sidet variansanalyse (eller linær regression) med behandlingsgruppe og stratum som effekter og baseline-værdier som kovariat

Andel af forsøgspersoner i procent med BMI ved baseline ≥ 27 kg/m² som opnår en vægtreduktion fra baseline på mindst 5 %, LSM, 95 % CI
Least Squares Mean repræsenterer procent forsøgspersoner justeret for kropsvægt ved baseline og aldersstratum.

Dapagliflozin	N 482/441/480/428 _{BMI$\geq$27 kg/m²}	18,4 % [14,8; 22,1]
Placebo	N 483/428/482/416 _{BMI$\geq$27 kg/m²}	4,8 % [2,8; 6,9]

Logistisk regression RD 13,6 [SE 2,149] [9,4; 17,8], 95 % CI, p < 0,0001,

Kun knap 14 % flere patienter opnår vægttab ≥ 5 % via 10 mg Dapagliflozin x 1 end via placebo!!

Studie 14 NCT01177813

N 986

Pop: Nordamerika, Canada, Vesteuropa (Tyskland, Irland, Belgien, Schweiz), Indien, Kina, Japan

[Til top](#)

Drug: Placebo identical to BI10773 high dose
Drug: BI 10773
Drug: BI 10773 open label
Drug: Placebo identical to BI10773 low dose
Drug: Placebo identical to Sitagliptin 100mg
Drug: BI10773
Drug: Sitagliptin

5 behandlingsarme

Placebo
Empa₁₀
Empa₂₅
Sitagliptin₁₀₀
Empagliflozin₂₅_ikke-blindet

A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Efficacy and Safety Study of BI 10773 and Sitagliptin Administered Orally Over 24 Weeks, in Drug naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Insufficient Glycaemic Control Despite Diet and Exercise

Change From Basislinie to Week 24 in Body Weight [Time Frame: Basislinie and day 169] juli 2010 — marts 2012 ≥ 18 år

Inklusionskriterier:

Diagnosis of type 2 diabetes mellitus prior to informed consent;

Male and female patients on diet and exercise regimen who are drug-naïve;

HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$ at Visit 1 (screening) for randomized treatment; HbA1c $> 10.0\%$ at visit 1 (screening) for the open-label BI 10773 arm;

Age ≥ 20 (Japan); Age ≥ 18 (countries other than Japan);

BMI ≤ 45 kg/m² at Visit 1 (screening);

Sponsor/samarbejdspartner: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company

Målte værdier:

Placebo	N 228/187/228	-0.33 (SE 0.15)
---------	---------------	-----------------

Empa10	N 224/206/224	-2.26 (SE 0.19)
Empa25	N 224/204/224	-2,48 [SE 0,18]

ANCOVA: Placebo vs. Empagliflozin 10 mg Gns. Diff -1,93 kg (SE 0,24) [-2.48 to -1.38] p < 0,0001
ANCOVA: Placebo vs. Empagliflozin 25 mg Gns.Diff -2,15 (SE 0,24) [-2,70; -1,60] p < 0,0001
Modeller: Er justeret for behandling, geografisk region og nyrefunktion ved basislinje (konstante effekter) og for basislinjekropsvægt og -HbA1c (liniære kovariater).

Studie 16 NCT00968812 N 1451 Population: Verden undtagen Grønland, Afrika og Australien,

[Til top](#)

Periode: 28 August 2009 — 25 January 2013 — 157 studiecentre — 19 lande — 18 – 80 år

Intervention: Drug: Glimepiride — Drug: Canagliflozin (JNJ-28431754) — Drug: Metformin

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC

Titel: A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ28431754 Compared With Glimepiride in the Treatment of S With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy

Relevant effektmål: Percent Change in Body Weight From Basislinje to Week 52 [Time Frame: Day 1 (Basislinje) and Week 52]

Inklusionskriterier:

Patients must have a diagnosis of type 2 diabetes.
Body mass index (BMI) ≥ 22 to ≤ 45 kg/m², at screening
Patients must be taking a stable dosage of metformin as monotherapy at screening
Patients must have a HbA1c between $\geq 7\%$ and $\leq 9.5\%$ at Week 2
Patients must have a fasting plasma glucose (FPG) ≤ 270 mg/dL (15 mmol/L) at Week -2

Behandlingsgrupper, målte værdier:

Least-squares (LS) mean percent change in body weight from Basislinje to Week 52 for each treatment group			
Metformin+Canagliflozin 100 mg Basislinje → 52	N 483/343/483 generelt/479	-4,2 % vægtændring (SE 0,2)	LSM SE
Metformin+Canagliflozin 300 mg Basislinje → 52	N 485/323/485 generelt/480	-4,4 5 vægtændring (SE 0,2)	
Metformin+Glimepiride Basislinje → 52	N 482/314/482 generelt/478	1,0 % vægtændring (SE 0,2)	

Der udføres 2 statistiske analyser baseret på sammenligning med Glimeperid (vægtøger) fra basislinje til uge 52

Behandlingsforskel, LSM, Vægtændring i %
ANCOVA Canagliflozin 100 mg versus Glimepiride: -5.2 % vægtændring (SE 0,3) [-5.7 to -4.7] p < 0,001
ANCOVA Canagliflozin 300 mg versus Glimepiride: -5.7 % vægtændring (SE 0,3) [-6,2; -5,1] p < 0,001

Desværre er der ikke rapporteret vægtangivelse efter 104 uger!! For HbA1c er der værdier efter 104 uger: (Δ HbA1c: - 0,74 % (SE 0,042))

5 artikler:

Watts NB, et al., doi: 10.1210/jc.2015-3167 — Lavallo-González FJ, et al., doi: 10.1185/03007995.2015.1121865 —
Leiter LA, et al., doi: 10.2337/dc13-2762 — Nyirjesy P, et al., doi: 10.1185/03007995.2014.890925 —
Cefalu WT et al. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60683-2

Studie 19 NCT 01029704 N 129 Population: Canada (Ontario), USA (5 sydstater + Florida)

[Til top](#)

18 – 70 år — 2/3 Hispanic or Latino

Titel: A Phase II, Four-week, Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of EGT0001442 in Type 2 Diabetic Subjects

Sponsor: Theracos

Relevant effektmål: Change From the Basislinje in the Body Weight at End of 28 Days [Time Frame: basislinje (day 1) and 28 days]

Varighed: 28 dage

Behandlingsarme:

Change From the Basislinje in the Body Weight at End of 28 Days [Units: Kg] Mean (Standard Deviation)

Placebo	N 28/28	0,16 kg (1,5)
EGT0001442_5mg	N 24/24	-0,76 kg (1,8)
EGT0001442_10mg	N 23/23	-0,64 kg (1,26)
EGT0001442_20mg	N 28/28	-1,64 kg (1,22)
EGT0001442_50mg	N 26/26	-1,74 kg (1,60)

Inkonsistente effekter på HbA1c fra -0,21 (0,49) til 0,19 (0,52) og ens effekt af 5, 20 og 50 mg; mens 10 mg stort set ingen virkning har (0,02 (0,41) ved 5 mg og -0,2 (0,5) ved 50 mg, 0,19 (0,52). [Gns. og SD]

Resultaterne er lidt mindre inkonsistente for glukoseudskillelse i urinen: Fra 0,2 g/24 timer (14,98) for placebo til 26,8 g/24 t (19,36) ved 50 g. På de mellemliggende doser er udskillelsen højest på 5 mg og lavest på 10 mg, hvor spredningen er lidt større.

Forsøget er for lille og bidrager ikke med ny viden. Når resultaterne for de basale mål er så inkonsistente, vil det ikke være relevant at måle på den detaljerede omsætning.

FastePlasmaGlukose ser umiddelbart ud til at falde linært med stigende dosis EGT0001442:

Placebo: -6,63 (33,51);

5 mg 24,25 mg/dL (41,03)

10 mg -29 mg/dL (38,3)

20 mg -36,14 mg/dL (47,13)

50 mg -41,64 mg/dL (41,95) Der er ikke anført yderligere resultater

Delkonklusion: Inkonsistente resultater pga. lille undersøgelse og måske stor racemæssig heterogenitet. En stor del af det mulige vægttab opstår efter kort behandlingstid

Studie 23 NCT 01606007 N 1282

[Til top](#)

Population: Canada, Alaska, Nord- og mellemamerika, Vesteuropa, Polen, Rumænien, Afrika og Kina.

Maj 2012 — ? Fase 3 ≥ 18 år

Sponsor: AstraZeneca

Intervention:

Drug: Saxagliptin, 5 mg — Drug: Metformin XR, 1500 – 2000 mg — Drug: Dapagliflozin, 10 mg — Drug: Placebo matching with Dapagliflozin — Drug: Placebo matching with Saxagliptin

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Add-On Therapy With Saxagliptin and Dapagliflozin Added to Metformin Compared to Add-On Therapy With Saxagliptin in Combination With Metformin or Dapagliflozin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone

Relevant effektmål: Adjusted Mean Change From Baseline in Body Weight at Week 24 [TimeFrame:Baseline (Week 0) and at Week 24]
Forsøgsarme:

Arm 1: Saxagliptin+Metformin XR+Placebo

Arm 2: Dapagliflozin+Metformin XR+Placebo [Baseline: BMI 31,46 kg/m² (5,321) — DM2-tid 7.4 år (5.39) — HbA1c 8.87 % (1.16)]

Arm 3: Saxagliptin+Dapagliflozin+Metformin XR

Arm 2: Drug: Metformin XR Tablets, Oral, ≥ 1500mg/≤ 2000mg, Once daily, 24 weeks Other Names: Glucophage XR Drug: Dapagliflozin Tablets, Oral, 10mg, Once daily, 24 weeks Other Names: BMS512148 Drug: Placebo matching with Saxagliptin Tablets, Oral, 0mg, Once daily, 24 weeks

Målt_Arm 2_Dapagliflozin+Metformin XR+Placebo: N 179/160/ Målt: -2,39 [- 2,87; -1,91]

Estimeret, arm 1 versus arm 3: (Reelt Dapa₁₀ versus placebo på baggrund af Metformin + Saxagliptin), Diff.: -2,05 kg (SE 0,3151) [-2,73; -1,37]

[Målt arm 1: 0,00 [-0,48; 0,49] Ingen vægtændring (Saxa øger vægten, Metformin sænker vægten)

[Målt arm 3: - 2,05 [- 2,52; -1,58] Intermediær effekt (Saxa øger, metformin + Dapa sænker)

1 artikel: [Rosenstock J,et al., doi: 10.2337/dc14-1142.](#)

[Til top](#)

Studie 27 NCT 00642278

N 451

Pop: Verden undtagen Grønland, Afrika, Syd-vestasien, Kina og Australien. Flest fra

Canada, Mexico og Rumænien

85 studiecentre i 13 lande 7 March 2008 and 28 January 2009

Fase 2

Ens kønsfordeling og alder

Sponsor: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.

Intervention:

Drug: Canagliflozin (JNJ-28431754)

Drug: Sitagliptin

Drug: Placebo

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Double-Dummy, Parallel Group, Multicenter, Dose-Ranging Study in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Orally Administered SGLT2 Inhibitor JNJ-28431754 With Sitagliptin as a Reference Arm

Relevante effektmål:

Absolute Change in Body Weight From Baseline to Week 12 [Time Frame: Day 1 (Baseline) and Week 12]

Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 12 [Time Frame: Day 1 (Baseline) and Week 12]

7 Behandlingsarme (Målte værdier, Gns. (SD)):

Placebo: N 65/55/62 -0,78 (2,099)

Canag₅₀: N 64/59/63 -1,96 (2,334)

Canag₁₀₀: N 64/59/64 -2,25 (2,145)

Canag₂₀₀: N 65/56/63 -2,32 (2,842)

Canag₃₀₀: N 64/56/62 -2,88 (2,391)

Cana_{300,x2}: N 64/57/62 -2,87 (2,344)
Sitagliptin₁₀₀ N 65/60/64 -0,43 (2,693)
Ingen statistisk analyse er udført vedrørende absolut ΔBW, kg

Percent Change in Body Weight, målte værdier, gns. spredning, (SD)

Placebo: N 65/55/62 -1,1 (2,4)
Cana₅₀: N 64/59/63 -2,3 (2,8)
Cana₁₀₀: N 64/59/64 -2,6 (2,3)
Cana₂₀₀: N 65/56/63 -2,7 (3,0)
Cana₃₀₀: N 64/56/62 -3,4 (2,8)
Cana_{300,x2}: N 64/57/62 -3,4 (2,6)
Sitagliptin₁₀₀ N 65/60/64 -0,6 (3,0)

ANCOVA: Percent Change in Body Weight From Basislinie to Week 12

Placebo versus Cana₅₀: -1,3 % (SE 0,5) [-2,2; -0,3] p = 0,009 LSMDiff
Placebo versus Cana₁₀₀: -1,5 % (SE 0,5) [-2,5; -0,6] p = 0,002
Placebo versus Cana₂₀₀: -1,6 % (SE 0,5) [-2,6; -0,7] p < 0,001
Placebo versus Cana₃₀₀: -2,3 % (SE 0,5) [-3,3; -1,4] p < 0,001
Placebo versus Cana_{300,x2}: -2,3 % (SE 0,5) [-3,3; -1,4] p < 0,001
Placebo versus Sitagliptin₁₀₀: 0,4 % (SE 0,5) [-0,5; 1,4] p = 0,371

ANCOVA model included terms for treatment, basislinie value, and stratification factor (participation in mixed meal tolerance test)

Der er en absolut vægtforøgelse af placebo på -0,8 kg svarende til -1,1 %. Efter fradrag for effekten af at være i forsøg, placeboeffekten, bliver nettoeffekten af Canagliflozin -1,3 % ved 50 mg/døgn til -2,3 % ved 300 mg/døgn.

Studie 29 NCT00673231

N 1240/800

Pop: Nordlig halvkugle undtagen Grønland. Fase 3

[Til top](#)

Sponsor: AstraZeneca — Collaborator: Bristol-Myers Squibb

A 24-week International, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study With a 80-week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin Therapy When Added to the Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycaemic Control on Insulin

Adjusted Mean Change in Body Weight [TimeFrame:Basislinie to Week 24]

To examine whether treatment with dapagliflozin in combination with insulin is superior in reducing body weight or causing less weight gain as compared to placebo added to insulin treatment after 24 weeks of treatment (LOCF), excluding data after insulin up-titration.

First participant enrolled: 30 April 2008, Last participant completed 24 week period: 19 May 2009. 1240 enrolled at 126 centres in 13 countries.

Inkluderingskriterier: Men and women aged ≥18-≤80 years at time of consenting who have inadequate glycaemic control (HbA1c ≥7.5% and ≤10.5%) and are on a stable insulin regimen (≥30 IU of injectable insulin per day for 8 weeks).

Intervention:

Drug: Dapagliflozin

Drug: Placebo

4 behandlingsarme:

Placebo:	N 196/178/194/188	BMI _{Basislinie} 33,14 (5,862)	Justeret gns. ΔBW 0,02 kg [-0,34; 0,38]
Dapa _{2,5} :	N 197/168/193/198	BMI _{Basislinie} 32,95 (5,032)	Justeret gns. ΔBW -0,98 kg [-1,33; -0,63]
Dapa ₅ :	N 202/180/202/210	BMI _{Basislinie} 32,97 (5,261)	Justeret gns. ΔBW -0,98 kg [-1,32; -0,64]
Dapa ₁₀ :	N 212/186/211/192	BMI _{Basislinie} 33,41 (5,061)	Justeret gns. ΔBW -1,67 [-2,02; -1,31]

ANCOVA, Justeret gns. ændring i kropsvægt, kg

Placebo versus Dapa_{2,5}: Diff.: -1,0 (0,2560) [-1,50; -0,49] p < 0,0001

Placebo versus Dapa₅: Diff.: -1,0 (0,2523) [-1,5; -0,50] p < 0,0001

Placebo versus Dapa₁₀: Diff.: -1,68 (0,2578) [-2,19; -1,18] p < 0,0001

Analysemetode with treatment group (all treatment groups included) and stratum (other oral anti-diabetic med use) as effect and basislinie value as covariate

Mindre vægttab på baggrund af insulinbehandling. Insulin er kendt for at øge vægten. Højest vægttab på 10 mg Dapagliflozin.

[Til top](#)

Studie 31 NCT00528879

N 915/

Pop: Alaska, Nord-,Sydamerika (Argentina, Brasilien) og Mexico. Fase 3

[Til tabel 4](#)

Sponsor: AstraZeneca Collaborator: Bristol-Myers Squibb

A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone

Intervention:

Drug: Dapagliflozin

Drug: Placebo

Drug: Metformin

Relevante effektmål:

Adjusted Mean Change From Basislinie in Total Body Weight at Week 24 (Last Observation Carried Forward [LOCF]) [Time Frame: From Basislinie to Week 24]

Adjusted Mean Change From Basislinie in Total Body Weight at Week 24 in Participants With Basislinie Body Mass Index (BMI) ≥ 27 kg/m² (Last Observation Carried Forward [LOCF]) [Time Frame: From Basislinie to Week 24]

Sekundære effektmål, sekventiel testprocedure i rækkefølgehierarki. Kropsvægt blev målt i kvalifikations- og indkøringsperioderne samt på dag 1, og i ugerne 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, and 24 i den dobbeltblinde behandlingsperiode.

4 behandlingsgrupper:

Kort tidsperiode, uge 1-24

Adjusted Mean Change From Basislinie in Total Body Weight at Week 24 (Last Observation Carried Forward [LOCF])

Målte værdier:

Placebo+Metformin:	N 137/119/115/136 ³³	-0,89 (SE 0,2368)
Dapa _{2,5} +Metformin:	N 137/121/120/137	-2,21 (SE 0,2357)
Dapa ₅ +Metformin:	N 137/122/122/137	-3,04 (SE 0,2358)
Dapa ₁₀ +Metformin:	N 135/122/119/133	-2,86 (SE 0,2392)

ANCOVA:

Placebo+Metformin versus Dapa_{2,5}+Metformin: -1,32 (SE 0,3344) p< 0,0001

Placebo+Metformin versus Dapa₅+Metformin: -2,16 (SE 0,3344) p< 0,0001

Placebo+Metformin versus Dapa₁₀+Metformin: -1,97 (SE 0,3365) p< 0,0001

Kort tidsperiode, uge 1 – 24

Justeret gennemsnitlig ændring fra basislinie i total kropsvægt uge 24 hos deltagere med en basislinie-BMI ≥ 27 kg/m² [LOCF]

Målte værdier:

Placebo+Metformin:	N 115+79/114 ³⁴	-1,01 (SE 0,2630)
Dapa _{2,5} +Metformin:	N 120+77/120	-2,39 (SE 0,2564)
Dapa ₅ +Metformin:	N 111+81/111	-3,21 (SE 0,2661)
Dapa ₁₀ +Metformin:	N 106+75/108	-3,09 (SE 0,2737)

ANCOVA:

Placebo+Metformin versus Dapa_{2,5}+Metformin: -1,38 (SE 0,3681) p?

Placebo+Metformin versus Dapa₅+Metformin: -2,19 (SE 0,3745) p< 0,0001

Placebo+Metformin versus Dapa₁₀+Metformin: -2,08 (SE 0,3791) p< 0,0001

Desværre ENDNU ingen data for følgende (Ikke opdateret siden september 2015):

Lang tidsperiode, uge 24-102

Placebo+Metformin:	N 115/73
Dapa _{2,5} +Metformin:	N 120/82
Dapa ₅ +Metformin:	N 122/89
Dapa ₁₀ +Metformin:	N 119/95

Hele forsøget: Lille overvægt af mænd, flest hvide, flest yngre end 65, ret ens grupper også vedrørende BMI

Of 915 participants enrolled, 562 completed a qualification period. Of these 562 participants, 546 were randomized and received treatment and 16 were excluded due to adverse events (1), no longer meeting study criteria (7), poor compliance or noncompliance (3), withdrawn consent (4), and lost to follow-up (1).

2 artikler:

[Bailey CJ et al., doi: 10.1186/1741-7015-11-43. Erratum in: BMC Med. 2013;11:193.](#)

[Bailey CJ et al., doi: 10.1016/S0140-6736\(10\)60407-2.](#)

³³ Indrulleres/Fuldfører første periode/Indgår i anden periode/Indgår i analyse

³⁴ N med BMI ≥ 27 kg/m² + N med BMI ≥ 30 kg/m²/N som indgår i delforsøget

Studie 32 NCT01422876 N 1405 Population: Hele verden undtagen Grønland, Afrika, Indien og dele af Mellemamerika.

Fase 3 Resultater modtaget januar 2015

[Til top](#)

Sponsor: Boehringer Ingelheim Collaborator: Eli Lilly and Company

August 2011 – September 2013

2 flow-perioder

A Phase III Randomized, Double-blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Daily Oral Administration of BI 10773 25 mg/Linagliptin 5 mg and BI 10773 10 mg/Linagliptin 5 mg Fixed Dose Combination Tablets Compared With the Individual Components (BI 10773 25 mg, BI 10773 10 mg, and Linagliptin 5 mg) for 52 Weeks in Treatment naïve and Metformin Treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Insufficient Glycaemic Control

Of the 1405 patients enrolled and randomized the data for 42 randomized patients were excluded from all analyses due to serious non-compliance. Therefore, 1363 patients were included in the analyses.

Relevante sekundære effektmål:

Change From Baseline in Body Weight for Metformin Background Patients [Time Frame: Baseline and 24 Weeks] [Designated as safety issue: No]

Change from baseline in body weight for Metformin Background patients.

Change From Baseline in Body Weight for Treatment Naïve Patients [Time Frame: Baseline and 24 Weeks] [Designated as safety issue: No]

Change from baseline in body weight for Treatment Naïve patients.

11 interventioner, 10 behandlingsarme, heraf især 4 relevante, 2 perioder, 24 og 52 uger:

Periode 1, uge 24, målte værdier:

Metformin Background: Empa ₂₅	N 141/136/	-3,18 kg (SE 0,30)
Metformin Background: Empa ₁₀	N 140/132/	-2,53 kg (SE 0,30)
Treatment Naïve: Empa ₂₅	N 135/128/	-2,13 kg (SE 0,36)
Treatment Naïve: Empa ₁₀	N 134/128/	-2,27 kg (SE 0,37)

Metforminbaggrund: Study population on a stable background of metformin defined as pre-treated with metformin (≥ 1500 mg/day or on the maximum tolerated dose or the maximum dose according to local label) unchanged for 12 weeks prior to randomisation and treatment naïve defined as an absence of any oral antidiabetic therapy, GLP-1 analog or insulin for 12 weeks prior to randomisation.

Periode 2, uge 52:

Metformin Background: Empagliflozin 25 mg

Metformin Background: Empagliflozin 10 mg

Treatment Naïve: Empagliflozin 25 mg

Treatment Naïve: Empagliflozin 10 mg

Desværre endnu ingen resultater for tidsrammen 52 uger i denne database. Seneste opdatering april 2015.

Min fortolkning: Den initiale effekt er formodentlig reduceret efter 52 uger, hvorfor medicinalfirmaet ikke har interesse i at opdatere sidens informationer. Yderligere information må søges i de 2 artikler af Lewin et al., og DeFronzo et al.

[Lewin A et al., doi: 10.2337/dc14-2365. Erratum in: Diabetes Care. 2015 Jun;38\(6\):1173.](#)

[DeFronzo RA et al., doi: 10.2337/dc14-2364. Erratum in: Diabetes Care. 2015 Jun;38\(6\):1173.](#)

[Til top](#)

Studie 33 NCT00528372 N 1067

[Til tabel 4](#)

Population: Nordasien (Den Russiske føderation) , De sydlige stater af Nordamerika, Alaska, Canada, Mexico

Sponsor: AstraZeneca Collaborator: Bristol-Myers Squibb Fase 3

Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise

Basislinje er velbeskrevet, overvejende hvide, relativ ens alders- og kønsfordeling mellem behandlingsarme.

Officiel titel: protokolParticipants with hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 7\%$ and $\leq 10\%$ at enrollment received dapagliflozin placebo once each morning and evening for up to 102 weeks. Participants also received metformin tablets, 500-2000 mg, orally as needed for rescue based on protocol specific criteria. During the long-term treatment period, participants received metformin, 500 mg, with the morning meal.

9 behandlingsarme: Gruppe: 1 HbA1c $\geq 7\%$ og $\leq 10\%$. Gruppe 2: HbA1c $\geq 10.1\%$ og $\leq 12\%$. Gruppe 2 får enten 5 eller 10 mg Dapagliflozin om morgenen. Gruppe 1 får enten 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg enten morgen eller aften; dvs 6 behandlingsarme. Den sidste behandlingsarm er placebo, maskeret som dapagliflozin, som gives både morgen og aften. Baggrundsbehandlingen er oral metformin, 500-2000 mg efter kriterier beskrevet i protokol.

Den planlagte langvarige registrering gælder kun såkaldte sikkerhedsaspekter, laboratorieværdier, ekg mm. Kropsvægt er kun angivet for 24 uger Her vises kun resultater for den høje dosis Dapagliflozin.

Relevante effektmål:

Adjusted Mean Change in Total Body Weight at Week 24 (LOCF): Group 1 [Time Frame: From Baseline to Week 24 (end of Short-term Period)]

Adjusted Mean Change in Total Body Weight at Week 24 (LOCF): Group 2 [Time Frame: From Baseline to Week 24 (end of Short-term Period)]

Adjusted Mean Change From Baseline to Week 24 in Total Body Weight in Patients With Baseline Body Mass Index ≥ 27 kg/m² (LOCF) [Time Frame: Baseline to Week 24 (end of Short-term Period)]

Gruppe 1, HbA1c $\geq 7\%$ og $\leq 10\%$ — Målte værdier:

Dapagliflozin_Placebo AM & PM	N 75	-2,19 kg (SE 0,4297)
Dapagliflozin, 2.5 mg AM	N 65	-3,25 kg (SE 0,4615)
Dapagliflozin, 5 mg AM	N 62	-2,83 kg (SE 0,4731)

Dapagliflozin, 10 mg AM	N 69	-3,16 kg (SE 0,4493)
Dapagliflozin, 2.5 mg PM	N 67	-3,82 kg (SE 0,4548)
Dapagliflozin, 5 mg PM	N 66	-3,55 kg (SE 0,4582)
Dapagliflozin, 10 mg PM	N 74	-3,05 kg (SE 0,4329)

Gruppe 1, HbA1c $\geq 7\%$ og $\leq 10\%$ Differens. Dapa versus placebo — Estimerede værdier:

Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 2.5 mg AM	N 65	-1,06 kg (SE 0,6307)	ANOVA
Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 5 mg AM	N 62	-0,65 kg (SE 0,6388) p = 0,3101	ANCOVA
Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 10 mg AM	N 69	-0,97 kg (SE 0,6223) p = 0,1189	ANCOVA, sekventiel test
Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 2.5 mg PM	N 67	-1,63 kg (SE 0,6254) [-2,86; -0,41]	ANOVA
Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 5 mg PM	N 66	-1,36 kg (SE 0,6279) [-2,60; -0,13]	ANOVA, netop S
Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 10 mg PM	N 74	-0,87 kg (SE 0,6103) [-2,06; 0,33]	ANOVA, NS

Inkonsistente resultater: Bedst effekt ved den lave dosis Dapa uanset doseringstidspunkt; men vekselvirkninger. Måske med Metformin? Kun lidt større effekt end placebo på en baggrundsbehandling med varieret Metforminindtag hos DM2-patienter med let forhøjet HbA1c. Ved mistanke om nedsat effekt ved samtidig metforminindtag kunne man have valgt aftendoseret af Dapagliflozin til alle og således have øget forsøgets styrke qua færre behandlingsarme og større N-værdi.

Gruppe 2, HbA1c $\geq 10.1\%$ and $\leq 12\%$ — Målte værdier:

Dapagliflozin, 5 mg AM	N 66	-2,06 kg (3,437)
Dapagliflozin, 10 mg AM	N 74	-1,90 kg (3,539)

Adjusted Mean Change in Total Body Weight at Week 24 (Last Observation Carried Forward [LOCF]): Group 2
Ingen yderligere analyser, da effekten er ringere end af placebo til gruppe 1.

Gruppe 3 basislinie BMI ≥ 27 kg/m² — Målte værdier:

Dapagliflozin_Placebo AM & PM	N 60	-2,43 kg (SE 0,5063)
Dapagliflozin, 2.5 mg AM	N 54	-3,43 kg (SE 0,5341)
Dapagliflozin, 5 mg AM	N 54	-2,91 kg (SE 0,5357)
Dapagliflozin, 10 mg AM	N 63	-3,39 kg (SE 0,4945)
Dapagliflozin, 2.5 mg PM	N 53	-4,30 kg (SE 0,5388)
Dapagliflozin, 5 mg PM	N 57	-3,70 kg (SE 0,5199)
Dapagliflozin, 10 mg PM	N 61	-3,39 kg (SE 0,5027)

Delkonklusion: Der ses effekter af samme størrelsesorden; men en smule højere værdier inklusive for placebo. Den estimerede differens mellem de enkelte behandlingsgennemsnit og gennemsnit for placebo er kun signifikant for 2,5 mg, PM:

Placebo _{DapaAM & PM} versus Dapagliflozin, 2.5 mg PM	N 67	-1,87 kg (SE 0,7394) [-3,33; -0,42]
--	------	-------------------------------------

2 artikler: [Ferrannini E. et al., doi: 10.2337/dc10-0612](https://doi.org/10.2337/dc10-0612). — [Bailey CJ et al., doi: 10.1111/dme.12624](https://doi.org/10.1111/dme.12624).

[Til top](#)

Studie 34 NCT01289990 N 2705 Pop: Verden undtagen Grønland, Mellem- og Sydamerika syd for Mexico, Afrika og Australien.

Sponsor: Boehringer Ingelheim Collaborator: Eli Lilly and Company

Titel: A Phase III Double-blind, Extension, Placebo-controlled Parallel Group Safety and Efficacy Trial of BI 10773 (10 and 25mg Once Daily) and Sitagliptin (100mg Once Daily) Given for Minimum 76 Weeks (Incl. 24 Weeks of Preceding Trial) as Monotherapy or With Different Back-ground Therapies in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Completing Trial 1245.19, 1245.20 or 1245.23

Relevante effektmål:

Body Weight (kg) - Change From Basislinie After 52 Weeks of Treatment
Body Weight (kg) - Change From Basislinie After 76 Weeks of Treatment
Waist circumference (cm) - Change from basislinie after 52 weeks of treatment
Waist circumference (cm) - change from basislinie after 76 weeks of treatment

Forsøgsdeltagerne fortsætter fra forsøgene:

NCT01924767 (Multiple Rising Doses, Empa)
NCT01177813 (Empa vs Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks)
NCT01159600 (Empa vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonylurea Over 24 Weeks)
Drug: BI 10773
Drug: Placebo
Drug: Sitagliptin 100mg
Allocation: Non-Randomized

13 behandlingsarme (9 vises). Arme med Sitagliptin-/Pioglitazon-baggrundsbehandling udelades. Behandlingsbaggrund anført i parentes

Body Weight (kg) Change From Basislinie After 76 Weeks of Treatment [Units: Kg] Least Squares Mean (Standard Error) — Målte værdier:

Empagliflozin 10 mg (Drug Naive)	N 224/147/224	-2,24 kg (0,20)
Empagliflozin 25 mg (Drug Naive)	N 224/143/224	-2,45 kg (0,20)
Placebo (Drug Naive)	N 228/119/228	-0,43 kg (0,20)
Empagliflozin 10 mg (Metformin)	N 217/162/217	-2,39 kg (0,21)

Empagliflozin 25 mg (Metformin)	N 214/139/213	-2,65 kg (0,22)
Placebo (Metformin)	N 207/121/207	-0,46 kg (0,22)
Empagliflozin 10 mg (Metformin+Sulfonylurea)	N 226/150/225	-2,44 kg (0,19)
Empagliflozin 25 mg (Metformin+Sulfonylurea)	N 218/150/216	-2,28 kg (0,20)
Placebo (Metformin+Sulfonylurea)	N 225/127/225	-0,63 kg (0,19)

Total: 2700

Konsistente resultater. Som forventet lidt lavere vægttab ved kombination med SulfonylUrinstof og lidt øget effekt ved større dosis.

Justeret gennemsnitlig differens, efter 76 uger, (SE); ANCOVA:

Model includes basislinie weight, basislinie HbA1c as covariates, basislinie eGFR, geographic region, and treatment as fixed effects.

Empagliflozin 10 mg (Drug Naive) versus Placebo (Drug Naive): -1,81 kg (0,28) [-2,35; -1,26] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Drug Naive) versus Placebo (Drug Naive): -2,02 kg (0,28) [-2,56; -1,48] p < 0,0001

Empagliflozin 10 mg (Metformin) versus Placebo (Metformin): -1,93 kg (0,30) [-2,52; -1,34] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Metformin) versus Placebo (Metformin): -2,19 kg (0,30) [-2,79; -1,60] p < 0,0001

Empagliflozin 10 mg (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -1,81 kg (0,27) [-2,34; -1,27] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -1,64 kg (0,27) [-2,18; -1,11] p < 0,0001

Status ved 52 og 76 uger viser vægtforøgning i perioden 52—76 uger (undtagen for 10 mg Empa, m ringe 52 ugers effekt)

Body Weight (kg) Change From Basislinie After 52 Weeks of Treatment [Units: Kg] Least Squares Mean (Standard Error) — Målte værdier:

Empagliflozin 10 mg (Drug Naive)	N 224/147/224	-2,70 kg (0,20)
Empagliflozin 25 mg (Drug Naive)	N 224/143/224	-2,61 kg (0,20)
Placebo (Drug Naive)	N 228/119/228	-0,48 kg (0,20)
Empagliflozin 10 mg (Metformin)	N 217/162/217	-2,27 kg (0,19)
Empagliflozin 25 mg (Metformin)	N 213/139/213	-2,84 kg (0,19)
Placebo (Metformin)	N 207/121/207	-0,54 kg (0,20)
Empagliflozin 10 mg (Metformin+Sulfonylurea)	N 225/150/225	-2,28 kg (0,18)
Empagliflozin 25 mg (Metformin+Sulfonylurea)	N 216/150/216	-2,32 kg (0,19)
Placebo (Metformin+Sulfonylurea)	N 225/127/225	-0,31 kg (0,18)

Total: 2700

Konsistente resultater: Et lidt lavere vægttab ved kombination med SulfonylUrinstof og et lidt højere ved høj dosis Empagliflozin

Justeret gennemsnitlig differens, efter 52 uger, (SE); ANCOVA:

Model includes basislinie weight, basislinie HbA1c as covariates, basislinie eGFR, geographic region, and treatment as fixed effects.

Empagliflozin 10 mg (Drug Naive) versus Placebo (Drug Naive): -2,22 kg (0,27) [-2,75; -1,69] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Drug Naive) versus Placebo (Drug Naive): -2,14 kg (0,27) [-2,66; -1,61] p < 0,0001

Empagliflozin 10 mg (Metformin) versus Placebo (Metformin): -1,73 kg (0,28) [-2,27; -1,19] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Metformin) versus Placebo (Metformin): -2,30 kg (0,28) [-2,85; -1,76] p < 0,0001

Empagliflozin 10 mg (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -1,97 kg (0,26) [-2,48; -1,47] p < 0,0001

Empagliflozin 25 mg (Metformin+Sulfonylurea) versus Placebo (Metformin+Sulfonylurea): -2,01 kg (0,26) [-2,52; -1,50] p < 0,0001

Bedste med pioglitazon som baggrundsbehandling: Empa, 10 mg: -2,09 kg (0,34) [-2,76; -1,41] p < 0,0001 Pioglitazondosis?

2 Artikler : [Ferrannini E et al.. doi: 10.2337/dc10-0612.](#) — [Bailey CJ et al.. doi: 10.1111/dme.12624.](#)

Hypotese: Der ser ud til at være et vist potentiale for vægttab, som nås efter et tidsinterval, som er dosisafhængigt. Efter en vis tid øges vægten igen enten som følge af kroppens modregulation (energilancebevarelse) eller som følge af ændret patientadfærd/motivationstab.

[Til top](#)

Studie 35 NCT01370005 N 825 Pop: Nordamerika (Canada, USA, Alaska), Danmark, Finland, Norge, Sverige, Estland, Tyskland, Frankrig, Holland, Tjekslovakiet, Libanon.

Relevans: Perfekt population. Hypertension ud over DM2 accepteres, da en del diabetikere har denne tilstand; skønt denne tilstand ligger uden for mit fokus. Varighed kun 12 uger; mindre relevant!

Sponsor: Boehringer Ingelheim **Collaborator:** Eli Lilly and Company

[Til tabel 4](#)

Titel: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Efficacy and Safety Study of BI 10773 (10 mg, 25 mg) Administered Orally, Once Daily Over 12 Weeks in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Study Design: Allocation: Randomized — **Endpoint Classification:** Safety/Efficacy Study — **Intervention Model:** Parallel Assignment — **Masking:** Double-Blind — **Primary Purpose:** Treatment

Relevant effektmål: Body Weight Change From Basislinie [Time Frame:Basislinie and 12 weeks] Change from basislinie in body weight after 12 weeks of treatment

3 behandlingsarme:

Body Weight Change From Basislinie[Units:Kg] Mean (Standard Deviation)

Placebo:	N 272/256	-0,19 kg (1,55)
Empa 10mg:	N 276/265	-1,67kg (2,38)
Empa 25mg:	N 277/266	-2,16 kg (2,38)

Mean Difference (Final Values) Standard Error of the mean 95% Confidence Interval

ANCOVA

Model includes treatment, basislinie renal function, geographical region, basislinie number of antihypertensive med., basislinie HbA1c and basislinie weight

Placebo versus Empa10 mg: -1,49 kg (0,18) [-1,85; -1,13] p < 0,0001

Placebo versus Empa25 mg: -1,98 kg (0,18) [-2,33; -1,62]

Delkonklusion: Effekt nær de 2 kg på trods af kort tid.

Hypotese: Den fulde effekt er endnu ikke nået.

[Til top](#)

Studie 37 NCT01106677 N 1284

[Til tabel 4](#)

Population: Centralamerika, Argentina, Columbia, Peru, Sverige, Estland, Litauen, Polen, Bulgarien, Slovakiet, Tjecoslovakiet, Portugal, Grækenland, Tyrkiet, Indien, Malaysia, Singapore, Thailand, Den Russiske Føderation, Ukraine.

Flest fra USA, mange fra Mexico, Peru, Indien, Rusland og Slovakiet

Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy

Studiedesign: Randomized — **Endpoint Classification:** Safety/Efficacy — **Study Intervention** — **Model:** Parallel Assignment — **Masking:** Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator) — **Primary Purpose:** Treatment

Inklusionskriterier: Inclusion Criteria: All patients must have a diagnosis of T2DM and be currently treated with metformin IR. Patients in the study must have a HbA1c between ≥ 7 and $\leq 10.5\%$. Patients must have a fasting plasma glucose (FPG) < 270 mg/dL (15 mmol/L)

Relevante effektmål:

Percent Change in Body Weight From Basislinie to Week 26 [Time Frame: Day 1 (Basislinie) and Week 26]

Least-squares (LS) mean percent change in body weight from Basislinie to Week 26 for each treatment group.

The statistical analyses show the treatment differences (ie, each canagliflozin or sitagliptin group minus placebo) in the LS mean percent change.

Percent Change in Triglycerides From Basislinie to Week 26 [Time Frame: Day 1 (Basislinie) and Week 26]

Least-squares (LS) mean percent change in triglycerides from Basislinie to Week 26 for each active treatment group.

The statistical analyses show the treatment differences (ie, each canagliflozin group minus sitagliptin) in the LS mean percent change.

Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinie to Week 26 [Time Frame: Day 1 (Basislinie) and Week 26]

Least-squares (LS) mean percent change in HDL-C from Basislinie to Week 26 for each treatment group

The statistical analyses show the treatment differences (ie, each canagliflozin group minus sitagliptin) in the LS mean percent change.

Percent Change in Body Weight From Basislinie to Week 52 [Time Frame: Day 1 (Basislinie) and Week 52]

Percent Change in Triglycerides From Basislinie to Week 52 [Time Frame: Day 1 (Basislinie) and Week 52]

Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinie to Week 52 [Time Frame: Day 1 (Basislinie) and Week 52]

4 (5) behandlingsarme:

Alle grupper får desuden protocol-specificerede doser af metformin IR. Placebo til uge 26 Sitagliptin fra uge 26

Fra basislinie til uge 26, MÅLTE

Placebo _{1_26} /Sitagliptin _{26_52}	N 153/138	-1,2 kg (0,3)
Canagliflozin100	N 316/298	-3,7 kg (0,2)
Canagliflozin300	N 321/299	-4,2 kg (0,2)
Sitagliptin100	N 313/285	-1,2 kg (0,2) ³⁵

ANCOVA, Least square mean difference, ESTIMATER

Placebo_{1_26}/Sitagliptin_{26_52} versus Canagliflozin100: -2,5 kg (0,3) [-3,1; -1,9]

Placebo_{1_26}/Sitagliptin_{26_52} versus Canagliflozin300: -2,9 kg (0,3) [-3,5; -2,3]

Placebo_{1_26}/Sitagliptin_{26_52} versus Sitagliptin100: 0 kg (0,3) [-0,6; 0,6]³⁶

Uge 26 til uge 52, MÅLTE

Placebo _{1_26} /Sitagliptin _{26_52}	N 183/155	—
Canagliflozin100	N 368/322/365	-3,8 kg (0,2)
Canagliflozin300	N 367/323/360	-4,2 kg (0,2)
Sitagliptin100	N 366/319/355	-1,3 kg (0,2)

Canagliflozin100 versus Sitagliptin100: -2,4 kg (0,3) [-3,0; -1,8]

Canagliflozin300 versus Sitagliptin100: -2,9 kg (0,3) [-3,4; -2,3]

Triglycerider, uge 52: NS:

Percent Change in Triglycerides From Basislinie to Week 52 [Units: Percent change] Least Squares Mean (Standard Error)

MÅLTE VÆRDIER

Canagliflozin100 N 359 1,9 % (2,4)

³⁵ Effekten skyldes baggrundsbehandlingen med Metformin. Tillæg af 100 mg Sitagliptin har ingen mér-effekt.

³⁶ Se forrige note.

Canagliflozin300	N 343	2,7 % (2,4)
Sitagliptin100	N 339	-0,4 % (2,5)

ANCOVA; Least-Squares Mean Difference (Standard Error) 95 % CI

Canagliflozin100 versus Sitagliptin100: 2,3 % (3,2) [-3,9; 8,5] p = 0,466

Canagliflozin300 versus Sitagliptin100: 3,2 % (3,2) [-3,1; 9,4] p = 0,323

Triglycerider, uge 26: NS:

Percent Change in Triglycerides From Basislinie to Week 26 [Units: Percent change] Least Squares Mean (Standard Error) MÅLTE VÆRDIER

Placebo _{1_26} /Sitagliptin1 _{26_52}	N 171	3,2 % (3,6)
Canagliflozin100	N 358	1,6 % (2,6)
Canagliflozin300	N 341	-1,4 % (2,4)
Sitagliptin100	N 338	1,0 % (2,7)

ANCOVA; Least-Squares Mean Difference (Standard Error) 95 % CI ESTIMEREDE VÆRDIER

Placebo_{1_26}/Sitagliptin1_{26_52} versus Canagliflozin100 -1,6 % (4,2) [-9,9; 6,7]

Placebo_{1_26}/Sitagliptin1_{26_52} versus Canagliflozin300 -4,7 % (4,3) [-13,0; 3,7] p = 0,272

Placebo_{1_26}/Sitagliptin1_{26_52} versus Sitagliptin100: -2,3 % (4,3) [-10,6; 6,1]

Delkonklusion: Den manglende signifikans kan skyldes stor racemæssig heterogenitet. Fx er østasiater genetisk disponerede for en høj energiudnyttelse pga. årtusinders selektion under livsbetingelser med næringsstofmangel.

HDL-kolesterol; uge 52:

Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinie to Week 52 MÅLTE VÆRDIER

Canagliflozin100	N 359	11,2 % (1,0)
Canagliflozin300	N 343	13,3 % (1,1)
Sitagliptin100	N 339	6,0 % (1,1)

ANCOVA; Least-Squares Mean Difference (Standard Error) 95 % CI ESTIMEREDE VÆRDIER

Canagliflozin100 versus Sitagliptin100: 5,2 % (1,4) [2,5; 8,0] p < 0,001

Canagliflozin300 versus Sitagliptin100: 7,3 % (1,4) [4,5; 10,1] p < 0,001

Delkonklusion: Canagliflozin øger HDL; men lidt af effekten forsvinder fra uge 26 til uge 52. Resultatet følger tendensen for kropsvægtudviklingen

HDL-kolesterol; uge 26:

Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinie to Week 26

Placebo _{1_26} /Sitagliptin1 _{26_52}	N 171	3,7 % (1,3)
Canagliflozin100	N 357	10,4 % (0,9)
Canagliflozin300	N 336	12,1 % (1,0)
Sitagliptin100	N 336	5,0 % (1,0)

ANCOVA; Least-Squares Mean Difference (Standard Error) 95 % CI ESTIMEREDE VÆRDIER

Canagliflozin100 versus Sitagliptin100: 6,7 % (1,6) [3,6; 9,7] p < 0,001

Canagliflozin300 versus Sitagliptin100: 8,5 % (1,6) [5,4; 11,5] p < 0,001

Delkonklusion: Canagliflozin øger HDL; effekten er større efter 26 end efter 52 uger

12 artikler:

[Watts NB et al., doi: 10.1210/ic.2015-3167.](#) — [Lavalle-González FJ et al., doi: 10.1185/03007995.2015.1121865.](#) — [Blonde L. et al., doi: 10.1185/03007995.2015.1082991.](#) — [Gavin JR et al., doi: 10.1185/03007995.2015.1067192.](#) — [Cefalu WT et al., doi: 10.1007/s00125-015-3547-2.](#) — [Bailey RA et al., doi: 10.1016/j.clinthera.2015.02.020.](#) — [Weir MR et al., doi: 10.1111/ich.12425.](#) — [Usiskin K et al., doi: 10.3810/pgm.2014.05.2753.](#) — [Weir MR et al., doi: 10.1185/03007995.2014.919907.](#) — [Sinclair A. et al., doi: 10.1186/1472-6823-14-37.](#) — [Nyirjesy P et al., doi: 10.1185/03007995.2014.890925.](#) — [Lavalle-González FJ et al., doi: 10.1007/s00125-013-3039-1.](#)

Studie 40 NCT01809327

N 1186

Pop: Sydafrika, Argentina, Brasilien, Puerto Rico, Nordamerika inkl. Alaska, Tjekslovakiet, Ungarn, Rumænien, Slovakiet, Den Russiske Føderation, Ukraine, Sydkorea. — Flest fra USA, Rusland, Ukraine og Rumænien.

[Til top](#)

Juni 2013 — December 2014 — 18 – 75 år — Fase 3 — Varighed 26 uger

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC

Allocation: Randomized — Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study — Intervention Model: Parallel Assignment — Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) — Primary Purpose: Treatment

Titel: Randomized, Double-Blind, 5-Arm, Parallel-Group, 26-Week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin as Initial Combination Therapy in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise

Relevante effektmål:

Percent Change in Body Weight From Basislinie to Week 26 [TimeFrame:Day 1 (Basislinie) and Week 2]

Percent Change in Fasting High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinie to Week 26 [Time Frame: Day 1 (Basislinie) and Week 26]

Percent Change in Triglycerides From Basislinie to Week 26 [Time Frame: Day 1 (Basislinie) and Week 26]

Basislinje: Lidt skæv kønsfordeling mellem grupper

Behandlingsgrupper (5):

Percent Change in Body Weight From Basislinje to Week 26; MÅLTE VÆRDIER

[Units:Percent change] Least Squares Mean (Standard Error)

Metformin XR	N 237/205/237	-2,1 % (0,3)
Canagliflozin 100 mg	N 237/211/236	-3,0 % (0,3)
Canagliflozin 300 mg	N238/216/236	-3,9 % (0,3)
Canagliflozin 100 mg + Metformin XR	N 237/225/237	-3,5 % (0,3)
Canagliflozin 300 mg + Metformin XR	N 237/212/236	-4,2 % (0,3)

Least-Squares Mean Difference, SE, CI, 95 % — Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) ESTIMEREDE VÆRDIER

Metformin XR versus Canagliflozin 100 mg	-0,9 % (0,4) [-1,6; -0,2] p = 0,016
Metformin XR versus Canagliflozin 300 mg	-1,8 % (0,4) [-2,6; -1,1] p = 0,002
Metformin XR versus Canagliflozin 100 mg + Metformin XR	-1,4 % (0,4) [-2,1; -0,6] p = 0,001
Metformin XR versus Canagliflozin 300 mg + Metformin XR	-2,1 % (0,4) [-2,9; -1,4] p = 0,001

Percent Change in Fasting High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinje to Week 26

[Units:Percentchange]Least Squares Mean (Standard Error) MÅLTE VÆRDIER

Metformin XR	N 237/205/222	10,2 % (1,5)
Canagliflozin 100 mg	N 237/211/225	17,6 % (1,5)
Canagliflozin 300 mg	N238/216/228	16,6 % (1,5)
Canagliflozin 100 mg + Metformin XR	N 237/225/227	15,5 % (1,5)
Canagliflozin 300 mg + Metformin XR	N 237/212/225	14,5 % (1,5)

Percent Change in Fasting High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinje to Week 26

ANCOVA — Least-Squares Mean Difference — Standard Error — 95 % CI ESTIMEREDE VÆRDIER

Metformin XR versus Canagliflozin 100 mg + Metformin XR	5,3 % (2,1) [1,2; 9,5] p = 0,147
Metformin XR versus Canagliflozin 300 mg + Metformin XR	4,3 % (2,1) [0,2; 8,5] p = 0,147

Percent Change in Triglycerides From Basislinje to Week 26 MÅLTE VÆRDIER

Metformin XR	N 237/205/223	13,6 % (51,8)
Canagliflozin 100 mg	N 237/211/225	1,7 % (50,5)
Canagliflozin 300 mg	N238/216/229	2,8 % (60,3)
Canagliflozin 100 mg + Metformin XR	N 237/225/229	13,0 % (81,9)
Canagliflozin 300 mg + Metformin XR	N 237/212/225	21,2 % (71,1)

Analysemodel: Wilcoxon (Mann-Whitney) —Hodges-Lehman Estimat — 95 % CI ESTIMEREDE VÆRDIER

Metformin XR versus Canagliflozin 100 mg + Metformin XR	-3,7 % [-11,1; 3,4] p = 0,608
Metformin XR versus Canagliflozin 300 mg + Metformin XR	1,3 % [-7,3; 10,0] p = 0,806

Delkonklusion: Metformin alene reducerer vægten 2,1 %. 300 mg Canagliflozin som monoterapi reducerer vægten 3,9 %. De 2 i kombination giver som forventet en effekt, der er mindre end den additive effekt (6,0), men bedre end hvert stof i monoterapi, 4,2 %. Kombinationen Metformin + 300 mg Canagliflozin giver 2,1 % højere vægttab end Metformin i monoterapi; kun 0,3 % bedre end Canagliflozin i monoterapi og hele 2,1 % bedre end Metformin i monoterapi.

Canagliflozin ændrer ikke procent triglycerider eller HDL-kolesterol.

1 artikel: [Rosenstock J et al. doi: 10.2337/dc15-1736.](#)

[Til top](#)

Studie 41 NCT01167881 N 1549

[Til tabel 4](#)

Population: Sydafrika,Hongkong, Taiwan, Østrig, Tjekslovakiet, Finland, Italien, Holland, Norge, Portugal, Spanien, Sverige, Schweiz, England og Nord-Irland, Sydlige dele af Canada, Nordamerika, Mexico, Indien, Malaysia, Philipinerne, Thailand.

Sponsor: Boehringer Ingelheim **Collaborator:** Eli Lilly and Company

Juli 2010, afsluttet august 2015, senest opdateret juli 2016

Titel: A Phase III Randomized, Double-blind, Active-controlled Parallel Group Efficacy and Safety Study of BI 10773 Compared to Glimepiride Administered Orally During 104 Weeks With a 104 Week Extension Period in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Insufficient Glycaemic Control Despite Metformin Treatment

Studietype: Intervention. — Allocation: Randomized — Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study — Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Double-Blind — Primary Purpose: Treatment

Inklusionskriterier:

Diagnosis type 2 diabetes mellitus

Male and female on diet and exercise regimen, pre-treated with metformin 12 weeks prior to randomisation

HbA1c equal or greater than 7.0% and less than or equal to 10% at visit 1

18 years or more

BMI equal or less than 45 Kg/m²

Eksklusionskriterier:Uncontrolled hyperglycemia defined as glucose more that 13.3 mmol/L after overnight fast during placebo run-in

Any other antidiabetic drug within 12 weeks prior to randomisation except metformin

Acute coronary syndrome (non-STEMI, STEMI unstable angina pectoris), stroke or transient ischemic attack within 12 weeks of informed consent

Indication of liver disease Moderate to severe renal impairment

Bariatric surgery within past 2 years

Medical history of cancer or treatment for cancer within last 5 years

Blood dyscrasias or any disorders causing haemolysis or unstable red blood cell

Contraindications hypersensitivity to concomitant drugs
Treatment with anti-obesity drugs

Relevante effektmål:

The Change in Body Weight From Baseline After 104 Weeks of Treatment. [Time Frame: baseline and 104 weeks]
The Change in Body Weight From Baseline After 52 Weeks of Treatment. [Time Frame: baseline and 52 weeks]

2 behandlingsarme:

Drug: BI 10773 (Empagliflozin) Medium dose once daily Drug:
Placebo Placebo matching Glimepiride

The Change in Body Weight From Baseline After 104 Weeks of Treatment [Units: Kilograms] Mean (Standard Error) MÅLTE VÆRDIER
Empa 25 N 769/ 95_2år/515_4år (610)/765 -3,11 (0,13)
Glimeperide N 780/127_2år/462_4år (589)/780 1,33 (0,13)

The Change in Body Weight From Baseline After 104 Weeks of Treatment [Units: Kilograms] Mean (Standard Error) ESTIMEREDE VÆRDIER
ANCOVA: Mean Difference, kg, SE 97,5 % CI
DiffEmpa 25_Glimeperid N 769/ 95_2år/515_4år (610)/765 -4,46 (0,18) [-4,87; -4,05] p < 0,0001

Analysemodel:

Testing Hierarchy for main analysis (104 weeks):
Non-inferiority in HbA1c change from baseline at 104 weeks
Superiority in body weight change from baseline at 104 weeks
Superiority in occurrence of confirmed hypoglycaemic adverse events at 104 weeks
Superiority in HbA1c change from baseline at 104 weeks
Superiority in systolic blood pressure change from baseline at 104 weeks
ANCOVA with treatment, geographical region, renal function at baseline as fixed effects and baseline weight, baseline HbA1c as linear covariates.

The Change in Body Weight From Baseline After 52 Weeks of Treatment [Units: Kilograms] Mean (Standard Error) MÅLTE VÆRDIER
Empa 25 N 769/ 95_2år/515_4år (610)/765 -3,21 (0,12)
Glimeperide N 780/127_2år/462_4år (589)/780 1,59 (0,11)

The Change in Body Weight From Baseline After 104 Weeks of Treatment [Units: Kilograms] Mean (Standard Error) ESTIMEREDE VÆRDIER
ANCOVA: Mean Difference, kg, SE 97,5 % CI
DiffEmpa 25_Glimeperid N 769/ 95_2år/515_4år (610)/765 -4,81 (0,16) [-5,16; -4,46] p < 0,0001

Analysemodel: Som ovenfor

Delkonklusion: Vægttab på 3,11 kg efter 104 uger og 3,21 kg efter 52 uger. Konsistent med tidligere resultater om tab af initial effekt med tiden – dog her et mindre tab end i andre studier. Sammenligningen med Glimeperid er konsistent med andre studier. Glimeperid er et SulfonylUrinstof, kendt for vægtforøgelse.

2 artikler:

[Ridderstråle M, et al., doi: 10.1016/S2213-8587\(14\)70120-2. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Sept;3\(9\):e7.](#)
[Ridderstråle M et al., doi: 10.1186/1475-2840-12-129.](#)

Studie 45 NCT01939496 N 171 Population: Puerto Rico, USA (alle sydlige stater , 1 vestlig nordstat og 5 østlige nordstater

18 – 75 år, — Fase 4 — Fokus: Hypertension — September 2013, senest opdateret marts 2016

[Til top](#)

Varighed: Kun 6 uger! — Baselinekarakteristika velbeskrevne og tilfredsstillende.

Sponsor: Janssen Scientific Affairs, LLC

Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Blood Pressure Reduction With Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM), Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus

Studiotype: Intervention. Studiedesign: Allocation: Randomized — Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study — Intervention Model: Parallel Assignment — Masking: Double Blind (Subject, — Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) — Primary Purpose: Treatment

Relevante effektmål: Change From Baseline in Body Weight to Week 6 [Time Frame: Baseline and Week 6] Body weight was evaluated.

3 behandlingsarme:

Målte værdier, Gennemsnit (Standard Deviation)			
Placebo	N 56/47/56	Baseline: 91,65 kg (17,525)	Δ 0,14 kg (2,326)
Canagliflozin 100 mg	N 57/54/57	Baseline: 95,32 kg (22,201)	Δ -0,98 kg (1,964),
Canagliflozin 300 mg	N 56/54/56	Baseline: 96,06 kg (20,227)	Δ -1,47 kg (2,160)

FastePlasmaGlukose er for de tilsvarende grupper 9,84 (2,435); 9,69 (2,085) og 9,38 (2,000) ved baseline. Ændringen efter 6 uger er ubetydelig: -0,38 (2,727), -0,03 (2,702) og -1,27 (2,164).

Ingen artikler

Delkonklusion: Kun relevant til at påvise, at en stor del af det potentielle vægttab ved SGLT 2-inhibitorer nås i løbet af få uger.

Titel: An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability and Efficacy of TA-7284 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus

Studie 47 NCT01387737 N 1299 Population: Japan, ikke opdateret, ingen resultater for effektmål BW

[Til top](#)

Sponsor: Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Udgår — Juni 2011, senest opdateret maj 2014 —Fase 3 —

Relevante effektmål: Change in Body Weight [Time Frame: Week 52]

Behandlingsarme:

TA-7284-Low

(Canagliflozin) 52 uger N 584/532

TA-7284-High (Canagliflozin) 52 uger N 715/641

Der er alene rapporteret resultater vedrørende bivirkninger herunder hypoglykæmitilfælde: 81,8 henholdsvis 82,8 bivirkninger, hvoraf 14,9 henholdsvis 13,3 er hypoglykæmitilfælde. Hvordan en decimalværdi er opstået er mystisk!

Studie 49 NCT00859898 N 1093

[Til top](#)

Population: Den Russiske føderation, Sydkorea, Indien, ¼ af stater i USA (ikke de centrale nordlige stater), Mexico

Sponsor: AstraZeneca **Collaborator:** Bristol-Myers Squibb

Studietype: Intervention.

Studiedesign: Allocation: Randomized — **Endpoint Classification:** Efficacy Study — **Intervention Model:** Parallel Assignment — **Masking:** Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) — **Primary Purpose:** Treatment

Studietitel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in Combination With Metformin as Initial Therapy as Compared With Dapagliflozin 10 mg Monotherapy and Metformin Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control

Interventioner: Drug: Dapagliflozin — Drug: Metformin XR — Drug: dapagliflozin matching Placebo — Drug: metformin HCl Modified Release matching Placebo

Varighed: 24 uger

Relevante effektmål: The Adjusted Mean Change From Basislinie in Total Body Weight at Week 24 (LOCF) - Randomized, Treated Participants [Time Frame: Week 24]

Behandlinger:

Dapagliflozin + Metformin XR: 10 mg Dapagliflozin oralt 1 gang dagligt + Metformin XR op til 2000 mg dagligt

Dapagliflozin: 10 mg Dapagliflozin oralt 1 gang dagligt + Placebo maskeret som Metformin-HCl, Modified Release

Metformin XR: 500 – 2000 mg Metformin XR 1 gang dagligt + Placebo maskeret som Dapagliflozin

3 behandlingsarme:

MÅLTE VÆRDIER

The Adjusted Mean Change From Basislinie in Total Body Weight at Week 24 (LOCF) - Randomized, Treated Participants[Units:Kg]Mean (Standard Error)

Dapagliflozin + Metformin XR N 211/183/209 -3,33 kg (0,2401)

Dapagliflozin N 219/188/219 -2,73 kg (0,2346)

Metformin XR N 208/181/208 -1,36 kg (0,2408)

The Adjusted Mean Change From Basislinie in Total Body Weight at Week 24 (LOCF) **ESTIMEREDE VÆRDIER**

ANCOVA: Mean Difference (final values) i kg Standard Error 95 % CI

Dapagliflozin + Metformin XR versus Metformin XR -1,97 kg (0,3401) [-2,64; -1,30] p < 0,0001

Dapagliflozin versus Metformin XR -1,37 kg (0,3362) [-2,03; -0,71] p < 0,0001

Analysemodel: A hierarchical closed testing procedure was implemented to control the familywise type I error rate related to this endpoint at the two-sided 0.05 level. Statistical testing was only performed if the dapagliflozin 10 mg plus metformin XR group was statistically significantly superior to both control groups for the primary efficacy endpoint. Tests were only performed for a given secondary endpoint if all previous sequential tests versus that treatment group were also significant

Statistical tests were only performed for a given secondary endpoint if all previous sequential tests versus that treatment group were also significant.

Basislinie velbeskrevet: Flot jævn fordeling i alder, køn og race. Overvejende hvide (166-174). Sorte (8 - 13), asiater (24 – 31). Og:

Taljemål: 104,33 (13,678) — 103,86 (12,805) — 103,03 (13,224)

HbA1c: 9,09 (1,258) — 9,05 (1,279) — 9,05 (1,308)

Total kropsvægt: 88,43 kg (19,668) — 88,53 (19,334) — 87,24 (19,423)

Delkonklusion: 2-stof-behandling med Dapagliflozin + Metformin giver et ekstra vægttab på 0,6 kg i forhold til monoterapi med Dapagliflozin.

Valg af Dapagliflozin i stedet for Metformin giver et øget vægttab på 1,37 kg

Studie 51 NCT00749190 N 495

[Til top](#)

Population: Europa (Norge, Finland, Estland, Letland, Tyskland, Frankrig, Spanien, Østrig, Ungarn, Slovakiet, Rumænien, Tjekiet), Den russiske føderation, Ukraine, USA (østlige stater, Ohio, Californien, Texas, South Carolina) Argentina.

Sponsor: Boehringer Ingelheim Fase 2 — Varighed — 12 uger — 18 – 79 år

Titel: A Phase II, Randomized, Parallel Group Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics Study of BI 10773 (1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, and 50 mg) Administered Orally Once Daily Over 12 Weeks Compared Double Blind to Placebo With an Additional Open-label Sitagliptin Arm in Type 2 Diabetic Patients With Insufficient Glycemic Control Despite Metformin Therapy

Intervention: Drug: BI 10773 — Drug: placebo — Drug: sitagliptin

Relevante effektmål: Change of Body Weight After 12 Weeks of Treatment [Time Frame: Basislinje and 12 weeks]

Desuden forskellige homeostasemodeller:

Change in Homeostasis Model Assessment Index for Insulin Resistance (HOMA-IR)

Change in Homeostasis Model Assessment Index for Beta Cell Function (HOMA-%B)

7 behandlingsarme:

Change of Body Weight After 12 Weeks of Treatment [Units:Kg] Mean (Standard Error)

Placebo	N 71/66/71	-1,16 kg (0,31)
Empagliflozin 1 mg	N 71/66/71	-1,55 kg (0,31)
Empagliflozin 5 mg	N 71/70/71	-2,28 kg (0,31)
Empagliflozin 10 mg	N 71/66/71	-2,74 kg (0,31)
Empagliflozin 25 mg	N 70/70/70	-2,56 kg (0,31)
Empagliflozin 50 mg	N 70/65/70	-2,85 kg (0,32)
Sitagliptin Open Label	N 71/70/71	-0,84 kg (0,31)

Basislinje: Uens fordeling af køn mellem grupper.

Delkonklusion: Effekten af 10 mg Empagliflozin er næsten lige så god som af 50 mg. Fratrækkes effekten af at være i forsøg (placeboeffekten) er nettoeffekten af 10 mg empagliflozin 1,58 kg efter 12 uger

Index for Insulin Resistance (HOMA-IR) = (FPI x FPG)/22.5

Change in Homeostasis Model Assessment Index for Insulin Resistance (HOMA-IR) [Units:mU/L x mmol/L] Mean (Standard Error)

Placebo	N 71/66/71	0,23 kg (0,26)
Empagliflozin 1 mg	N 71/66/71	-0,11 kg (0,27)
Empagliflozin 5 mg	N 71/70/71	-0,60 kg (0,26)
Empagliflozin 10 mg	N 71/66/71	-1,04 kg (0,26)
Empagliflozin 25 mg	N 70/70/70	-0,52 kg (0,27)
Empagliflozin 50 mg	N 70/65/70	-1,10 kg (0,27)
Sitagliptin Open Label	N 71/70/71	-0,48 kg (0,26)

Delkonklusion: Inkonsistente resultater. Effekten er størst af 50 mg tæt fulgt af 10 mg; mens 25 mg kun giver halvt så stor effekt.

Index for Beta Cell Function (HOMA-%B) = (20 x FPI)/(FPG-3.5), FPG in mg/dl.³⁷

Change in Homeostasis Model Assessment Index for Beta Cell Function (HOMA-%B) [Units: mU/mmol] Mean (Standard Error)

Placebo	N 71/66/71	0,30 kg (2,70)
Empagliflozin 1 mg	N 71/66/71	0,08 kg (2,77)
Empagliflozin 5 mg	N 71/70/71	0,36 kg (2,76)
Empagliflozin 10 mg	N 71/66/71	1,55 kg (2,72)
Empagliflozin 25 mg	N 70/70/70	6,68 kg (2,78)
Empagliflozin 50 mg	N 70/65/70	4,01 kg (2,76)
Sitagliptin Open Label	N 71/70/71	12,38 kg (2,75)

Delkonklusion: Denne model for β -cellefunktion vurderer, at 25 mg Empagliflozin er mere effektiv end både 10 mg og 50 mg; men Sitagliptin er dobbelt så beskyttende som den bedste dosis Empagliflozin. Igen er der **manglende konsistens** i resultater: Manglende association mellem indekssværdi og dosis af Empagliflozin.

Der foreligger ingen dokumentation eller henvisning til dokumentation for, at de angivne indeks er en egnet metode til at vurdere insulinresistens henholdsvis β -cellefunktion.

[Til top](#)

[Tilbage til Resultatafsnit](#)

³⁷ Enhed for FastePlasmaInsulin er ikke anført

Bilag 1d Brugervejledning til og -evaluering af ClinicalTrials.gov

Søgning sker direkte fra startside ved indtastning af søgetekststreng i søgefeltet. Klik 'search'.

[Tilbage til tekst](#)

Søgestrengen, (sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain) giver 146 fund (07.12. 2016).

Et klik på knappen, "Modify this search", åbner et nyt 2-siders document, hvori man via valgmuligheder i rullegardiner eller via skrivning i tekstfelter kan tilføje filtreringsbetingelser:

- 1) Studietype (alle, interventions-, observations-, udvidet adgang) — +/- krav om resultater — rekruttering — alder — køn — +/- accept af frivillige forsøgspartnere
- 2) Måltrettet søgning: patienttilstand — interventioner — titel — effektmål — samarbejdspartnere — sponsor — studieID
- 3) Stat — land
- 4) Supplerende kriterier: fase 0 – 4 — finansierende instans — sikkerhedsaspekt — anmeldelsestidspunkt — seneste opdateringstidspunkt

Af de 146 studier er 8 observationsstudier, hvoraf flere rekrutterer aktuelt og ingen endnu har publiceret resultater. 138 studier er interventionsstudier. For 53 af disse foreligger der resultater ([bilag 1e](#)). Ingen af disse studier har indrullet børn eller unge.

Automatisk ordnes fund efter relevans. Flere steder i et skærmbillede er der adgang til hjælp. Et klik på 'help' åbner et nyt vindue med en logisk opbygget, enkel oversigtstekst med fyldestgørende indhold. Eksempel: Ved behov for definition af termen 'Expanded Access' i rullegardinet, 'Studietype', vil et klik på 'help' åbne et nyt vindue med titlen 'How to Use Advanced Search'. Scroll ned til 'Advanced Search Fields', som indeholder 19 link til relevante søgetermer opstillet i 2 kolonner. Et klik på 'Study Types' leder (via bogmærke) til det relevante sted i dokumentet:

Study Type—Use this field to limit your search to one of the following clinical study types:

[Tilbage til afsnit om søgning af studier](#)

- All Studies
- Interventional Studies (or Clinical Trials): Clinical studies in which participants are assigned to receive one or more interventions (or no intervention) so that researchers can evaluate the effects of the interventions on biomedical or health-related outcomes. The assignments are determined by the study protocol. Participants may receive diagnostic, therapeutic, or other types of interventions.
- Observational Studies: Clinical studies in which participants identified as belonging to study groups are assessed for biomedical or health outcomes. Participants may receive diagnostic, therapeutic, or other types of interventions, but the investigator does not assign participants to specific interventions (as in an interventional study).
- Patient Registries: A type of Observational Study that collects uniform data prospectively for a population defined by a particular disorder/disease, condition, or exposure and that serves a predetermined scientific, clinical, or policy purpose.
- Expanded Access Studies: A process regulated by the Food and Drug Administration (FDA) that allows manufacturers to provide investigational new drugs to patients with serious diseases or conditions who cannot participate in a clinical trial.

For more information on Expanded Access programs, visit the [FDA Web site](#).

Outcome Measures—Use this field to specify a measurement, decided on in advance, that is used to determine the effect of interventions on participants in a clinical trial. For observational studies, specify a measurement or observation that is used to describe patterns of diseases or traits, or associations with exposures, risk factors, or treatment. Types of outcome measures include [primary outcome measure](#) and [secondary outcome measure](#)

- Examples: weight loss, ejection fraction, muscle strength

Bilag 1e

Oversigt over afsluttede interventionsforsøg

Søgestreng: (sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain) | Completed | Studies With Results | Interventional Studies | body weight Søgning er udført den 7.02. 2016 via ClinicalTrials.gov.
Studiepopulationen har DM2, hvis ingen tilstand er nævnt. Studier vist med lysegrå skrift er fravalgt [Tilbage til Resultatafsnit](#)

Tabel 1 Titel, N, studie-ID, patienttilstand, behandlings-arme samt effektmål af afsluttede interventionsforsøg med SGLT2 inhibitorer		
1	Evaluation of the Effect of Dapagliflozin in Combination With Metformin on Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes	
182	NCT00855166 DM II	Adjusted Mean Change in Total Body Weight;
		Adjusted Mean Change in Waist Circumference;
		Adjusted Mean Change in Body Fat Mass;
		Proportion of Participants With Body Weight Decrease ≥5%
2	A Study of the Safety and Effectiveness of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Promoting Weight Loss in Overweight and Obese Patients Who do Not Have Diabetes	
376	NCT00650806 Obesity	Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 12;
		Absolute Change in Body Weight From Baseline to Week 12;
		Change in Body Mass Index (BMI) From Baseline to Week 12;
		Percentage of Patients Who Lost at Least 5% of Their Initial Body Weight by Week 12
		Percentage of Patients Who Lost at Least 10% of Their Initial Body Weight by Week 12
		Change in Waist Circumference From Baseline to Week 12
		Change in Hip Circumference From Baseline to Week 12
		Change in Waist/Hip Ratio From Baseline to Week 12
3	Effects of Co-administration of Canagliflozin 300 mg and Phentermine 15 mg With Placebo in the Treatment of Non-Diabetic Overweight and Obese Participants	
335	NCT02243202	Percent Change From Baseline in Body Weight at Week 26
		Percentage of Participants With Weight Loss More Than Equal to (≥) 5Percent at Week 26
		Change From Baseline in Systolic Blood Pressure at Week 26
		Absolute Change From Baseline in Body Weight at Week
4	A Study of Effects of Canagliflozin as Add-on Therapy to Insulin in the Treatment of Participants With Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM)	
352	NCT02139943	Percentage of Participants With Hemoglobin A1c (HbA1c) Reduction
		Greater Than or Equal to (≥) 0.4 Percent (%) and no Increase in Body Weight;
		Percentage of Participants With Adverse Events
5	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients	
1217	NCT00660907	Adjusted Mean Change in HbA1c Levels;
		Adjusted Mean Change in Body Weight;
		Proportion of Participants With at Least One Episode of Hypoglycemia;
		Proportion of Participants With Body Weight Reduction of at Least 5%
6	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Hypertension	
NCT01031680	922 Type 2 Diabetes Mellitus Cardiovascular Hypertension Hyperglycaemia	Adjusted Mean Change in HbA1c Levels
		Proportion of Responders Meeting All Criteria of a 3-item Endpoint of Clinical Benefit
		Adjusted Mean Change in Seated Systolic Blood Pressure (SBP);
		Adjusted Mean Percent Change in Body Weight
		Adjusted Mean Change in Seated Systolic Blood Pressure (SBP) at Week 24 (LOCF)
		Proportion of Participants With a Reduction From Baseline of 5% or More in Body Weight in Participants With Baseline BMI ≥27 kg/m ²
7	Safety and Efficacy Study of Empagliflozin and Metformin for 24 Weeks in Treatment Naive Patients With Type 2 Diabetes	
NCT01719003	1413 Diabetes Mellitus Type 2 Hyperglycemia	HbA1c (Glycosylated Haemoglobin) Change From Baseline at Week 24
		FPG (Fasting Plasma Glucose) Change From Baseline at Week 24
		Body Weight Change From Baseline at Week 24
		Drug: Metformin 500 mg bid; Drug: Metformin 1000 mg bid
		Drug: Empagliflozin low dose qd; Drug: Empagliflozin high dose qd
		Drug: Empagliflozin low dose bid; Drug: Empagliflozin high dose bid
8	Safety and Efficacy of the Combination of Empagliflozin and Linagliptin Compared to Linagliptin Alone Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes	
NCT01734785	607	HbA1c Change From Baseline After 24 Weeks Double-blind Randomized Treatment
		Fasting Plasma Glucose (FPG) Change From Baseline After 24 Weeks of Double-blind Treatment
		Body Weight Change From Baseline After 24 Weeks of Double-blind Treatment
9	Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus	
NCT01294423	261	Adjusted Mean Change in HbA1c Levels
		Adjusted Mean Change in Fasting
		Plasma Glucose (FPG)
		Adjusted Mean Change in Body Weight
10	Efficacy and Safety Study With Empagliflozin (BI 10773) vs. Placebo as add-on to Metformin or Metformin Plus Sulfonylurea Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes	
NCT01159600	1504	HbA1c Change From Baseline
		Body Weight Change From Baseline
		Mean Daily Plasma Glucose (MDG) Change From Baseline
11	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Empagliflozin in Chinese Female and Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	

NCT01316341	Fasting Plasma Glucose (FPG) Change From Baseline	Mindst 30 farmakodynamiske og –kinetiske effektmål er udeladt!
24	Clinical Relevant Abnormalities for Protocol-Specified Significant Adverse Events, Hypoglycaemic Events, Vital Signs, Blood Chemistry, Rescue Therapy, Body Weight and Waist Circumference	
12	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Type 2 Diabetes Patients on a Background of Pioglitazone Alone or With Metformin	
NCT01210001	HbA1c Change From Baseline	
499	HbA1c Change From Baseline for Pio and Metionin Background Medication Patients	
	Fasting Plasma Glucose (FPG) Change From Baseline	
	Body Weight Change From Baseline	
13	Efficacy and Safety in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease	
NCT01042977	Adjusted Mean Change in HbA1c Levels	
964	Proportion of Responders Meeting All Criteria of a 3-item Endpoint of Clinical Benefit	
DM 2; Cardiovascular; HyperGlycaemia	Adjusted Mean Percent Change in Body Weight	
Dapagliflozin	Proportion of Participants With a Reduction From Baseline of 5% or More in Body Weight in Participants With Baseline BMI ≥ 27 kg/m ²	
Placebo	Adjusted Mean Change in Systolic Blood Pressure at Week 8 (LOCF)	
	Adjusted Mean Change in Seated Systolic Blood Pressure at Week 24 (LOCF)	
	Adjusted Mean Change in Seated Systolic Blood Pressure (SBP) at Week 8 (LOCF) in Participants With Baseline SBP ≥ 130 mmHg	
14	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) Versus Placebo and Sitagliptin Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes	
NCT01177813	Change From Baseline in Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) After 24 Weeks;	
986	Change From Baseline to Week 24 in Body Weight;	
Empa (høj/lav)/ Placebo	Change From Baseline to Week 24 in Systolic and Diastolic Blood Pressure (SBP and DBP)	
15	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy	
NCT01340664	Change in HbA1c From Baseline to Week 18;	
279	Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Baseline to Week 18;	
Cana (50/150)/P/Metf	Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 18;	
	Percentage of Patients With HbA1c $< 7\%$ at Week 18	
16	CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimepiride	
NCT00968812	Change in HbA1c From Baseline to Week 52;	
1451	Percentage of Patients Experiencing at Least 1 Hypoglycemic Event From Baseline to Week 52	
Cana/Glimeperid/Metformin	Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 52	
	Change in HbA1c From Baseline to Week 104	
17	Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	
NCT01306214	Change From Baseline in HbA1c After 18 Weeks of Treatment	
566	Change From Baseline in Insulin Dose After 52 Weeks of Treatment	
Empa/Placebo	Change From Baseline in Body Weight After 52 Weeks of Treatment	
	Change From Baseline in HbA1c After 52 Weeks of Treatment	
18	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study for TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes	
NCT01022112	Change in Hemoglobin A1c (A1C) From Baseline (NGSP Value)	
383	Fasting Blood Glucose	
TA-7284-Low/high/Placebo	Body Weight	
19	Safety and Efficacy Study of EGT0001442 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus	
NCT01029704	Changes From Baseline in the Fasting Plasma Glucose at End of 28 Days	
129	Change From the Baseline in the Body Weight at End of 28 Days;	
EGT0001442	Changes From Baseline in the Hemoglobin A1c (HbA1c) at End of 28 Days	
/Placebo	Changes From the Baseline in the Urinary Glucose Excretion at End of 28 Days	
20	Phase IV Study With a 36-week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin Therapy When Added to the Therapy of Japanese Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin	
NCT02157298	Adjusted Mean Change in HbA1c Levels	
266	Fasting Plasma Glucose	
Dapa 5 mg /Placebo	Total Body Weight	
	Total Mean Daily Insulin Dose	
	Proportion of Participants With Mean Daily Insulin Dose Reduction of Greater Than or Equal 10%	
21	Dapagliflozin DPP4 Inhibitor add-on Study	
NCT00984867	Adjusted Mean Change in HbA1c Levels	
833	Adjusted Mean Change in Body Weight	
Dapa/Placebo	Adjusted Mean Change in HbA1c in Participants With Baseline HbA1c $\geq 8\%$	
	Adjusted Mean Change in Fasting Plasma Glucose (FPG)	
	Adjusted Mean Change in Seated Systolic Blood Pressure (SBP) in Participants With Baseline SBP ≥ 130 mmHg	
	Adjusted Mean Change in 2-hour Post Liquid Meal Glucose Rise	
	Proportion of Participants Achieving a Therapeutic Glycemic Response Defined as a Reduction in HbA1c of $\geq 0.7\%$ Compared to Baseline	
22	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Glimepiride (a Sulphonylurea) in Type 2 Diabetes Patients	
NCT00680745	Adjusted Mean Change in HbA1c Levels	
597	Adjusted Mean Change in Body Weight	
Dapagliflozin/	Adjusted Mean Change in 2-h Post-challenge Plasma Glucose Rise	

Glimepiride /Metformin... /Pioglitazone.... /Rosiglitazone	Proportion of Participants Achieving Glycemic Response Defined as HbA1c<7% Adjusted Mean Change in Body Weight for Participants With Baseline Body Mass Index (BMI)≥27 kg/m2 Adjusted Mean Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) ... hydrochloride
23	Safety and Efficacy of Combination Saxagliptin & Dapagliflozin Added to Metformin to Treat Subjects With Type 2 Diabetes
NCT01606007	Adjusted Mean Change From Baseline in Hemoglobin A1C (HbA1c) at Week 24
1282	Adjusted Mean Change From Baseline in 2-hour Post Prandial Glucose (PPG) From a Liquid Meal Tolerance Test (MTT) at Week 24 (Last Observation Carried Forward [LOCF])
Saxagliptin /Metformin XR /Dapagliflozin Matching placebo	Adjusted Mean Change From Baseline in Fasting Plasma Glucose (FPG) at Week 24 Percentage of Participants Achieving a Therapeutic Glycemic Response (Hemoglobin A1c [HbA1C]) <7.0% at Week 24 (Last Observation Carried Forward [LOCF]) Adjusted Mean Change From Baseline in Body Weight at Week 24
24	A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea
NCT01381900	Change in Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) From Baseline to Week 18
678	Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Baseline to Week 18
Placebo /Canagliflozin 100/300 /Metformin/SU	Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 18 Percentage of Patients With Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) <7% at Week 18 Percentage of Patients With Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) <6.5% at Week 18
25	Evaluation of Dapagliflozin Taken Twice-daily
NCT01217892	Adjusted Mean Change in HbA1c Levels
400	Adjusted Percent Change in Body Weight
Dapa/Metformin /Placebo	Adjusted Mean Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Baseline to Week 18 Adjusted Mean Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Baseline to Week 16 Proportion of Participants With HbA1c<7.0% at Week 16, in Participants Who Had HbA1c≥7.0% at Baseline
26	Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Background Combination of Metformin and Sulfonylurea
NCT01392677	Adjusted Mean Change From Baseline in HbA1c Levels
311	Adjusted Mean Change From Baseline in FPG
Dapa/Placebo	Adjusted Mean Change From Baseline in Total Body Weight Proportion of Participants With HbA1c Value <7.0% at Week 24 (LOCF) Adjusted Mean Change From Baseline in Seated Systolic Blood Pressure
27	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes
NCT00642278	Adjusted Mean Change From Baseline in Hemoglobin A1C (HbA1c) at Week 24
451	Adjusted Mean Change From Baseline in Fasting Plasma Glucose at Week 24
Drug: Canagliflozin / Drug: Sitagliptin/ Drug: Placebo	Adjusted Mean Change From Baseline in 120-minute Postprandial Glucose (PPG) at Week 24 Adjusted Mean Change From Baseline in Body Weight at Week 24 Percentage of Subjects Achieving a Therapeutic Glycemic Response (Hemoglobin A1c [HbA1C]) <7.0% at Week 24 (Last Observation Carried Forward [LOCF])
28	Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Triple Therapy to Treat Subjects With Type 2 Diabetes
NCT01646320	Change in HbA1c From Baseline to Week 12
320	Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Baseline to Week 12
Dapagliflozin /Placebo	Percentage of Patients With Symptoms of Hypoglycemia Change in Overnight Urine Glucose/Creatinine Ratio From Baseline to Week 12
Saxagliptin/ Metformin (IR)	Absolute Change in Body Weight From Baseline to Week 12 Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 12
29	Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin
NCT00673231	Adjusted Mean Change in HbA1c Levels
1240	Adjusted Mean Change in Body Weight
Dapagliflozin / Placebo	Adjusted Mean Change in Calculated Mean Daily Insulin Dose Proportion of Participants With Calculated Mean Daily Insulin Dose Reduction Adjusted Mean Change in Fasting Plasma Glucose (FPG)
30	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin
NCT02025907	Change From Baseline in Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) at Week 26 Change From Baseline in Fasting Plasma Glucose (FPG) at Week 26
218	Percent Change From Baseline in Body Weight at Week 26 Percentage of Participants With HbA1c Less Than (<) 7.0 Percent at Week 26 Change From Baseline in Systolic Blood Pressure (SBP) at Week 26
31	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone
NCT00528879	Adjusted Mean Change From Baseline in Hemoglobin A1C (HbA1c) at Week 24 (Last Observation Carried Forward)
915	Adjusted Mean Change From Baseline in Fasting Plasma Glucose at Week 24 (Last Observation Carried Forward)
Dapagliflozin /Placebo /Metformin	Adjusted Mean Change From Baseline in Total Body Weight at Week [LOCF] Percentage of Participants Achieving a Therapeutic Glycemic Response (Hemoglobin A1c [HbA1C]) <7.0% at Week 24 [LOCF] Adjusted Mean Change From Baseline in Hemoglobin A1c (HbA1c) in Participants with Baseline HbA1c ≥9.0% at Week 24 [LOCF] Adjusted Mean Change From Baseline in Total Body Weight at Week 24 in Participants with Baseline Body Mass Index (BMI) ≥27 kg/m² [LOCF]

		Adjusted Mean Change From Baseline in Hemoglobin A1c (HbA1c) in Participants With Baseline Body Mass Index (BMI) ≥ 27 kg/m ² at Week 24 [LOCF] Adjusted Mean Change From Baseline in Fasting Plasma Glucose at Week 1 [LOCF] Adjusted Percentage of Participants Achieving Hemoglobin A1c (HbA1c) $\leq 6.5\%$ at Week 24 [LOCF]
32	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naïve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients	
NCT01422876		Change From Baseline in Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) for Metformin Background Patients
1405		Change From Baseline in Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) for Treatment Naïve Patients
Empa (høj/lav)		Change From Baseline in Fasting Plasma Glucose at Week 24 for Metformin Background Patients
/Linagliptin;		Change From Baseline in Fasting Plasma Glucose at Week 24 for Treatment Naïve Patients
Fixed Dose Combination		Change From Baseline in Body Weight for Metformin Background Patients
/Placebo		Change From Baseline in Body Weight for Treatment Naïve Patients
		Occurrence of Treat to Target Efficacy Response for Metformin Background Patients
		Occurrence of Treat to Target Efficacy Response for Treatment Naïve Patients
33	A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled With Diet and Exercise	
NCT00528372		2/3 effektmål om HbA1c, sikkerhed og bivirkninger er udeladt!
1067		Group 2: Adjusted Mean Change in Total Body Weight at Week 24 (Last Observation Carried Forward [LOCF]):
Dapagliflozin/		Group 1; Adjusted Mean Change in Total Body Weight at Week 24 (Last Observation Carried Forward [LOCF]):
Dapa-Placebo/		Group 2, Adjusted Mean Change From Baseline in Fasting Plasma Glucose Levels at Week 1 (LOCF):
Metformin		Adjusted Mean Change From Baseline to Week 24 in Total Body Weight in Patients With Baseline Body Mass Index ≥ 27 kg/m ² (LOCF)
34	Safety and Efficacy of Empagliflozin (BI 10773) and Sitagliptin Versus Placebo Over 76 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes	
NCT01289990		Changes From Baseline in Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) (%) After 52 Weeks of Treatment
2705		Changes From Baseline in HbA1c (%) After 76 Weeks of Treatment;
Empagliflozin		Systolic Blood Pressure: Change From Baseline After 52 Weeks of Treatment
/Sitagliptin 100 mg		Systolic Blood Pressure: Change From Baseline After 76 Weeks of Treatment
/Placebo		Diastolic Blood Pressure: Change From Baseline After 52 Weeks of Treatment
		Diastolic Blood Pressure: Change From Baseline After 76 Weeks of Treatment
		Body Weight (kg) Change From Baseline After 52 Weeks of Treatment;
		Body Weight (kg) Change From Baseline After 76 Weeks of Treatment
		Waist Circumference (cm) Change From Baseline After 52 Weeks of Treatment
		Waist Circumference (cm) Change From Baseline After 76 Weeks of Treatment
		Fasting Plasma Glucose Change From Baseline After 52 Weeks of Treatment
		Fasting Plasma Glucose Change From Baseline After 76 Weeks of Treatment
35	12 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	
NCT01370005		HbA1c Change From Baseline;
825		Mean 24-hour Systolic Blood Pressure Change From Baseline
Empagliflozin		Mean 24-hour Diastolic Blood Pressure Change From Baseline
/Placebo		Proportion of Patients With HbA1c $<7\%$
		Fasting Plasma Glucose (FPG) Change From Baseline
		Body Weight Change From Baseline
		Daytime Mean Systolic Blood Pressure (SBP) Change From Baseline
		Daytime Mean Diastolic Blood Pressure (DBP) Change From Baseline
		Nighttime Mean Systolic Blood Pressure (SBP) Change From Baseline
		Nighttime Mean Diastolic Blood Pressure (DBP) Change From Baseline
		Trough Mean Seated Systolic Blood Pressure (SBP) Change From Baseline
		Trough Mean Seated Diastolic Blood Pressure (DBP) Change From Baseline
		Proportion of Patients Reaching Blood Pressure $<130/80$ mmHg
		Composite Endpoint of Change From Baseline of HbA1c, Systolic Blood Pressure and Body Weight Orthostatic Blood Pressure
36	The CANTATA-M (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial	
NCT01081834		Change in HbA1c From Baseline to Week 26 (Main Study);
		Change in HbA1c From Baseline to Week 26 (High Glycemic Substudy)
		Percentage of Patients With HbA1c $<7\%$ at Week 26 (Main Study)
		Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Baseline to Week 26 (Main Study)
		Change in 2-hour Post-prandial Glucose From Baseline to Week 26 (Main Study)
		Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 26 (Main Study)
678		Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Baseline to Week 26 (Main Study)
		Percent Change in Triglycerides From Baseline to Week 26 (Main Study)
Drug: Canagliflozin		Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Baseline to Week 26 (Main Study);
Drug: Placebo		Percentage of Patients With HbA1c $<7\%$ at Week 26 (High Glycemic Substudy)
Drug: Sitagliptin		Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Baseline to Week 26 (High Glycemic Substudy)
		Change in 2-hour Post-prandial Glucose From Baseline to Week 26 (High Glycemic Substudy)
		Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 26 (High Glycemic Substudy)
		Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Baseline to Week 26 (High Glycemic Substudy)
		Percent Change in Triglycerides From Baseline to Week 26 (High Glycemic Substudy)
		Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Baseline to Week 26 (High Glycemic Substudy)
37	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial)	

NCT01106677	Change in HbA1c From Baseline to Week 26
1284	Percentage of Patients With HbA1c <7% at Week 26
Placebo	Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Baseline to Week 26
Canagliflozin	Change in 2-hour Post-prandial Glucose From Baseline to Week 26
Sitagliptin	Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 26
Metformin	Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Baseline to Week 26
Immediate release	Percent Change in Triglycerides From Baseline to Week 26
	Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Baseline to Week 26
	Change in HbA1c From Baseline to Week 52
	Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Baseline to Week 52
	Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 52
	Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Baseline to Week 52
	Percent Change in Triglycerides From Baseline to Week 52
	Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Baseline to Week 52
38	Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Empagliflozin and Torasemide in Patients With Type 2 Diabetes
NCT01276288	Hovedparten af effektmål er udeladt!
23	Change in Clearance of Sodium, Potassium, Creatinine, Magnesium, Chloride, Calcium, Phosphate and Uric Acid From Baseline
Drug: BI 10773	Change in Urinary Excretion in a 24-hour Period of Sodium, Potassium, Magnesium, Chloride, Calcium, Phosphate, Creatinine, Uric Acid, Glucose From Baseline
Drug: hydrochlorothiazide;	Change in Serum Osmolality From Baseline, Change in Serum Concentration of Sodium, Potassium, Magnesium, Calcium, Chloride, Phosphate, Glucose and Urea From Baseline;
Drug: torasemide	Change in Urine Osmolality From Baseline;
	Changes in Bicarbonate Concentrations of Calcium, Bicarbonate Ions and Base Excess in Capillary or Arterialised Blood From Baseline
	Change in Body Weight From Baseline
	Change in Urinary Weight From Baseline
	The Change in Micturition Frequency From the Baseline
	The Change in Total Muscle Sympathetic Nerve Activity (MSNA) From Off- Treatment;
39	Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes
NCT01011868	Change From Baseline in Glycosylated Haemoglobin A1c (HbA1c) After 18 Weeks of Treatment
494	Occurrence of Relative Efficacy Response (HbA1c Lowering by at Least 0.5%) After 18, 54 and 78 Weeks of Treatment
Drug: BI 10773-placebo;	Change From Baseline in Fasting Plasma Glucose (FPG) After 18, 54 and 78 Weeks of Treatment;
Drug: BI 10773 low dose;	Percent Change From Baseline in Fasting Plasma Glucose (FPG) After 18, 54 and 78 Weeks of Treatment
Drug: BI 10773 high dose	Change From Baseline in Basal Insulin Dose/Day After 54 and 78 Weeks of Treatment;
	Change From Baseline in Body Weight After 18, 54 and 78 Weeks of Treatment
	Change From Baseline in Body Weight at Follow-up
	Change From Baseline in HbA1c After 54 and 78 Weeks of Treatment;
	The Occurrence of Treat to Target Efficacy Response, That is an HbA1c Under Treatment of <7.0% After 18, 54, and 78 Weeks of Treatment
40	A Study to Evaluate the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise
NCT01809327	Change in Glycated Hemoglobin (HbA1c) From Baseline at Week 26
1186	Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 26
Canagliflozin 100 mg;	Percentage of Participants With Glycated Hemoglobin (HbA1c) Less Than 7 Percent at Week 26
Canagliflozin 300 mg;	Change in Systolic Blood Pressure From Baseline at Week 26
Metformin XR	Percent Change in Fasting High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Baseline to Week 26
	Percent Change in Triglycerides From Baseline to Week 26
	Number of Participants With Treatment Emergent Adverse Events (AEs)
41	Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) With Metformin in Patients With Type 2 Diabetes
NCNCT01167881	Change From Baseline in Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) After 104 Weeks of Treatment
1549	Change in Body Weight From Baseline After 104 Weeks of Treatment)
Drug: BI 10773; Drug: Glimepiride; Drug: Placebo	The Occurrence of Confirmed Hypoglycaemic Events During 104 Weeks of Treatment
	The Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Baseline After 104 Weeks of Treatment
	The Change in Diastolic Blood Pressure (DBP) From Baseline After 104 Weeks of Treatment
	The Change From Baseline in HbA1c After 52 Weeks of Treatment
	The Change in Body Weight From Baseline After 52 Weeks of Treatment
	The Occurrence of Confirmed Hypoglycaemic Events During 52 Weeks of Treatment
	The Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Baseline After 52 Weeks of Treatment
	The Change in Diastolic Blood Pressure (DBP) From Baseline After 52 Weeks of Treatment
42	The CANTATA-MSU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Metformin and Sulphonylurea)
NCT01106625	Change in HbA1c From Baseline to Week 26
469	Percentage of Patients With HbA1c <7% at Week 26
Drug: Canagliflozin; Drug: Placebo; Drug: Metformin; Drug: Sulphonylurea	Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Baseline to Week 26
	Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 26
	Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Baseline to Week 26
	Percent Change in Triglycerides From Baseline to Week 26
	Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Baseline to Week 26
43	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial)
NCT01137812	Change in HbA1c From Baseline to Week 52

756		Percentage of Patients With HbA1c <7% at Week 52
Sitagliptin 100 mg; Canagliflozin 300 mg; Metformin Sulphonylurea		Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Basislinie to Week 52 Percent Change in Body Weight From Basislinie to Week 52 Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Basislinie to Week 52 Percent Change in Triglycerides From Basislinie to Week 52 Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinie to Week 52
44	Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes	
NCT00736879		Change From Basislinie in Fasting Plasma Glucose (FPG) to Week 6 En del effektmål for blodtryk er udeladt!!
497		Change From Basislinie in Body Weight to Week 6
		Change From Basislinie in the Difference in Seated Heart Rate (HR) and Standing HR to Day 2, to Week 3, and to Week 6
45	Evaluation of Blood Pressure Reduction, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Doses of Anti-hyperglycemic and Anti-hypertensive Agents	
NCT01939496		Change in HbA1c From Basislinie to Week 26
171		Percentage of Patients With HbA1c <7% at Week 26
Canagliflozin 100 mg; Canagliflozin 300 mg; Antihyperglycemic agent(s) Placebo		Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Body Weight From Basislinie to Week 26 Change in Total Fat From Basislinie to Week 26 in a Subset of Patients Undergoing Specific Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) Analysis for Body Composition Change in Region Percent Total Fat From Basislinie to Week 26 in a Sub-set of Patients Undergoing Specific Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) Analysis for Body Composition Change in Tissue Percent Total Fat From Basislinie to Week 26 in a Subset of Patients Undergoing Specific Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) Analysis for Body Composition Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Triglycerides From Basislinie to Week 26 Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Lumbar Spine Bone Mineral Density (BMD) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Distal Forearm Bone Mineral Density (BMD) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Femoral Neck Bone Mineral Density (BMD) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Total Hip Bone Mineral Density (BMD) From Basislinie to Week 26
46	A Safety and Efficacy Study of Canagliflozin in Older Patients (55 to 80 Years of Age) With Type 2 Diabetes Mellitus	
NCT01106651		Change in HbA1c From Basislinie to Week 26 Percentage of Patients With HbA1c <7% at Week 26 Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Body Weight From Basislinie to Week 26 Change in Total Fat From Basislinie to Week 26 in a Subset of Patients Undergoing Specific Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) Analysis for Body Composition Change in Region Percent Total Fat From Basislinie to Week 26 in a Sub-set of Patients Undergoing Specific Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) Analysis for Body Composition Change in Tissue Percent Total Fat From Basislinie to Week 26 in a Subset of Patients Undergoing Specific Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) Analysis for body composition Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Basislinie to Week 26
716		Percent Change in Triglycerides From Basislinie to Week 26 Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Lumbar Spine Bone Mineral Density (BMD) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Distal Forearm Bone Mineral Density (BMD) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Femoral Neck Bone Mineral Density (BMD) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Total Hip Bone Mineral Density (BMD) From Basislinie to Week 26
Canagliflozin 100 mg Canagliflozin 300 mg Antihyperglycemic agent(s) Placebo		
47	Long-Term Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	
NCT01387737		Safety and Tolerability Assessed by Adverse Events
1299		Hypoglycemic Events
Drug: TA-7284-Low		Change in HbA1c
Drug: TA-7284-High		Change in Fasting Plasma Glucose Change in Body Weight Change in Blood Pressure
48	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone)	
NCT01106690		Change in HbA1c From Basislinie to Week 26
344		Percentage of Patients With HbA1c <7% at Week 26
Drug: Placebo Drug: Canagliflozin Sitagliptin Metformin Pioglitazone		Change in Fasting Plasma Glucose (FPG) From Basislinie to Week 26 Change in Homeostasis Model Assessment (HOMA2-%B) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Body Weight From Basislinie to Week 26 Change in Systolic Blood Pressure (SBP) From Basislinie to Week 26 Percent Change in Triglycerides From Basislinie to Week 26 Percent Change in High-density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) From Basislinie to Week 26
49	Study of Dapagliflozin in Combination With Metformin XR to Initiate the Treatment of Type 2 Diabetes	
NCT00859898		Manglende data er håndteret via metoden, Last Observation Carried Forward, LOCF.
1093		Adjusted Mean Change From Basislinie in Hemoglobin A1c (HbA1c) at Week 24 (LOCF)
Drug: Dapagliflozin Metformin XR		Adjusted Mean Change From Basislinie in Fasting Plasma Glucose (FPG) at Week 24 Percent Adjusted for Basislinie HbA1c of Participants Achieving a Therapeutic Glycemic Response at Week 24 (LOCF, RCT)
Dapagliflozin matching		Adjusted Mean Change From Basislinie in HbA1C at Week 24 (LOCF) in Participants Whose Basislinie HbA1C Category ≥9.0% The Adjusted Mean Change From Basislinie in Total Body Weight at Week 24 (LOCF, RCT) Number of Participants With Adverse Events (AEs), Serious AEs (SAEs), Discontinuation Due to AEs, During the 12 Week Double

Placebo Metformin HCl Modified Release matching Placebo	Blind Period, Including Data After Rescue Number of Participants With Adverse Events of Special Interest During the 12 WeekDouble Blind Period Mean Change From Basislinie in Seated Systolic and Diastolic Blood Pressure at Week 24 Mean Change From Basislinie in Seated Heart Rate at Week 24, RCT Number of Participants With Normal or Abnormal Electrocardiogram Summary Tracing at Week 24 (LOCF, RCT) Number of Participants With Marked Laboratory Abnormalities (Not Including Liver Function) in 24 Week Double Blind Treatment Period, Including Data After Rescue, RCT Number of Participants With Marked Laboratory Abnormalities in Liver Function in 24 Week Double Blind Treatment Period, Including Data After Rescue, RCT
50	12 Weeks Treatment With 3 Different Doses of BI 10773 in Type 2 Diabetic Patients
NCT00789035	Change From Basislinie in HbA1c After 12 Weeks of Treatment
408	Change of FPG From Basislinie After 12 Weeks of Treatment
Empagliflozin Placebo Metformin	Change of HbA1c From Basislinie Over Time Proportion of Patients Who Achieve an HbA1c $\leq 7.0\%$ After 12 Weeks of Treatment Proportion of Patients Who Achieve an HbA1c Lowering of at Least 0.5% After 12 Weeks of Treatment Change From Basislinie to Week 12 in Fasting Plasma Insulin (FPI) Change in Homeostasis Model Assessment Index for Insulin Resistance (HOMA-IR) Change in Homeostasis Model Assessment Index for Beta Cell Function (HOMA-%B) Change of Body Weight After 12 Weeks of Treatment Trough Concentrations of Empagliflozin in Plasma
51	BI 10773 add-on to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes
NCT00749190	Change From Basislinie in HbA1c After 12 Weeks of Treatment
495	Change of FPG From Basislinie After 12 Weeks of Treatment
Drug: TA-7284 Low; Drug: TA-7284 High; Drug: Placebo	Change of HbA1c From Basislinie Over Time Proportion of Patients Who Achieve an HbA1c $\leq 7.0\%$ After 12 Weeks of Treatment Proportion of Patients Who Achieve an HbA1c Lowering of at Least 0.5% After 12 Weeks of Treatment Change From Basislinie to Week 12 in Fasting Plasma Insulin (FPI) Change in Homeostasis Model Assessment Index for Insulin Resistance(HOMA-IR) Change in Homeostasis Model Assessment Index for Beta Cell Function(HOMA-%B) Change of Body Weight After 12 Weeks of Treatment Trough Concentrations of Empagliflozin in Plasma
52	Efficacy and Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes
NCT01413204	Change in Hemoglobin A1c (A1C) From Basislinie (NGSP Value)
272	Change in Fasting Plasma Glucose
	Change in Body Weight
	Change in Blood Pressure
	Change in Postprandial Plasma Glucose, Insulin and Urinary Glucose Excretion After a 75 g Oral Glucose Tolerance Test
	Safety and Tolerability Assessed by Adverse Events, Hypoglycemic Events, Laboratory Tests and 12-lead ECG and Vital Signs
53	Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies With Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus
NCT01294436	Proportion of Participants With Adverse Events
728	Proportion of Participants With Serious Adverse Events
Drug: Dapagliflozin	Proportion of Participants With At Least One Episode of Hypoglycemia Mean Change in Hematocrit; Mean Change in Alanine Aminotransferase (ALT), Mean Change in Aspartate Aminotransferase (AST) Mean Change in Blood Urea Nitrogen (BUN), Mean Change in Magnesium, Mean Change in Serum Uric Acid, Mean Change in Seated Heart Rate Mean Change in Seated Diastolic Blood Pressure, Mean Change in Seated Systolic Blood Pressure

Til top af bilag

Til resultatafsnit

Indholdsfortegnelse

Bilag 1f Studier/forsøg med dansk deltagelse

Afsluttede forsøg med dansk deltagelse

6 studies found for: (sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain) | Completed | Interventional Studies | Denmark

16 CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimepiride
NCT00968812 1451 DM 2 Drug: Glimepiride; Drug: Canagliflozin (JNJ-28431754); Drug: Metformin

? Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment
NCT00663260 202 DM 2 Drug: Dapagliflozin; Drug: Placebo

35 12 Week Efficacy and Safety Study of Empagliflozin (BI 10773) in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
NCT01370005 825 DM 2/HT Drug: Placebo; Drug: BI 10773 [\[Findes ikke blandt de 53\]](#)

32 Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) / Linagliptin (BI 1356) Fixed Dose Combination in Treatment naïve and Metformin Treated Type 2 Diabetes Patients

NCT01422876 1405 DM 2
Drug: high dose FDC; Drug: BI 10773 high dose; Drug: high dose FDC placebo; Drug: low dose FDC placebo; Drug : high dose BI 10773 placebo; Drug: low dose FDC; Drug: BI 10773 low dose; Drug: linagliptin; Drug: linagliptin placebo; Drug: BI 10773 low dose placebo; Drug: low dose BI 10773 placebo

39 Efficacy and Safety of BI 10773 in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes
NCT01011868 494 DM 2 Drug: BI 10773 placebo; Drug: BI 10773 low dose; Drug: BI 10773 high dose

43 The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial)

NCT01137812 756 DM 2 Drug: Sitagliptin 100 mg; Drug: Canagliflozin 300 mg; Drug: Metformin; Drug: Sulphonylurea Det angivne nummer henviser til

Tabellen i bilag 6, hvor supplerende oplysninger om effektmål er opført.

Danske åbne studier — rekrutterende

3 studies found for: (sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain) | Open Studies | Interventional Studies | Denmark

1 The PRE-D Trial: Effect of Dapagliflozin, Metformin and Physical Activity in Pre-diabetes

NCT02695810 120 Prediabetic State; Obesity Drug: Dapagliflozin; Drug: Metformin; Behavioral: Exercise

2 24-week Open-Label, Phase 3b Trial With a 28-week Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Co-administered With Dapagliflozin Compared to Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Glycemic Control on Metformin

NCT02551874 598 DM 2
Drug: Saxagliptin, Onglyza; Drug: Dapagliflozin, Farxiga; Drug: Glargine insulin; Drug: Metformin XR
Drug: Glargine insulin; Drug: Metformin XR

3 Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes

CT02268214 768 DM 2 Drug: Dapagliflozin; Drug: Placebo for Dapagliflozin

Danske igangværende forsøg — ikke rekrutterende

1 study found for: (sodium glucose transporter 2 inhibitor OR dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin) AND (BW OR body weight OR weight loss OR weight gain) | Active, not recruiting | Interventional Studies | Denmark

Empagliflozin as Adjunctive to insulin therapy in Type 1 Diabetes Over 52 Weeks (EASE-2)

NCT02414958 720 DM 2 Drug: Empagliflozin; Drug: Placebo

[Tilbage til hovedtekst](#)

Bilag 2a Søgestrategi og identifikation af relevante søgetermer, PubMed

Søgestrategi

Identifikation af nøgleord, dvs. faktorer og effektmål, i titel/formål:

Faktorer:

Behandling:

Stofgruppe

Præparater

(Dosis)

Population:

Patienter diagnosticeret med Diabetes Mellitus, Type 2

Kaukasisk

Tidsperspektiv

Effektmål:

Vægtændring

(Endogen glucoseproduktion)

Materiale:

Videnskabelige artikler fra anerkendte medicinske databaser

PubMed

Embase, inkl. Medline

Cochrane

Artikeltype

Cochrane systematiske review og meta-analyser (CSRMA)

Meta-analyser

Clinical Trial (Randomiserede kontrollerede forsøg, RCT)

Review

Identifikation af relevante søgetermer

Behandling, stofgruppe, præparater:

Dapagliflozin OR Forxiga OR Farxiga (stavefejl set i enkelte artikler)

Canagliflozin OR Invokana

Empagliflozin OR Jardiance

(alle 3 generiske navne er MeSH-termer, Se evt. appendiks 6)

"SGLT-2-inhibitor(s)" er ikke en MeSH-term uanset brug af bindestreg eller undladelse heraf; men SGLT 2 og sodium-glucose cotransporter 2 er MeSH-termer. I PubMed ligestilles 'sodium-glucose transporter' og 'sodium glucose transporter'. Følgende termer forekommer ikke i PubMed: SGLT-2-inhibi*, SGLT2-inhibi*, cotransporter-2-inhibi*, co-transporter-2-inhibi*.

"SGLT-2 inhibitor" — "SGLT2 inhibitor" — "SGLT 2 inhibitor" — "(SGLT) 2 inhibitor" + flertalsform

"sodium-glucose cotransport*" (Ville inddrage SGLT 1, som fungerer mere distalt i nyretubulus)

"sodium-glucose co-transport*" (Disse to former fravælges for at undgå SGLT1).

"sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor"

"sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor"

"sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT) inhibitor"

"sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor"

"sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor"

"sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT) inhibitor"

"sodium-glucose cotransporter 2 inhibition"

"sodium-glucose cotransporter-2 inhibition"

"sodium-glucose co-transporter 2 inhibition"

"sodium-glucose co-transporter-2 inhibition"

Desuden ovenstående kombinationer stavet uden bindestreg i 'sodium glucose', som burde være uden praktisk betydning i PubMed. Betydning i andre databaser er ikke undersøgt. Skift af stavemåde fra 'cotransporter' til 'co-transporter' fører til forskellige artikler. Ovenstående opstilling er valgt for at lette overblik. Der er valgt trunkering af endelsen i inhibitor(s)/inhibition: "inhibit*"

Population

"Diabetes Mellitus Type 2"

"Diabetes Mellitus, Type 2"

"Type 2 Diabetes Mellitus"

"Diabetes Type 2"

"Type 2 Diabetes" 'Type' stavet med udelukkende små bogstaver, vil være uden praktisk betydning i PubMed.

"T2DM"

"(T2DM)" (Denne form forekommer i titelfelt kun som en tilføjelse).

Tidsperspektiv

Long-term — Long term — Year — Years — 52 weeks — 74 weeks — 78 weeks — 104 weeks — [4-year m.fl.]³⁸

Effektmål

"Body weight reduction"

"Weight changes" (MeSH-term)

"Body mass reduction"

"Body weight"

"(BW)"

"Weight" (De øvrige søgetermer vil sikre en relevant sammenhæng)

Reduces weight

Reduced weight

Reduce weight

Weight loss-related (Vægt eller vægtændring indgår typisk som et sammensat mål, 'composite endpoint(s)' eller sekundært mål)

Supplerende effektmål

Nonglycemic benefit(s) — Endogen glucose production

Materiale

Meta-analysis

Metaanalyse

Clinical trial

Fase 3 trial

Real life trial)

Bilag 2b angiver MeSH-søgetermer og beskriver arbejdsmetoden, afprøvning af søgning af enkelt-termer i PubMed.

³⁸ "4-year" unddrog sig min søgealgoritme. 1-year, 2-year, 3-year, 5-year... bør også indgå i søgealgoritmen

Bilag 2b Arbejdsmetode ved valg af søgetermer til PubMed

Relevante MeSH-termer:

2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol [Supplementary Concept]
dapagliflozin is the (2S,3R,4R,5S,6R)-isomer; an SGLT2 inhibitor; structure in first source Date introduced: May 21, 2008

MeSH Unique ID: C529054 Heading Mapped to: [Benzhydryl Compounds](#) [Glucosides](#) Entry Terms:
Dapagliflozin (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol forxiga BMS 512148 BMS512148
BMS-512148

Empagliflozin [Supplementary concept]
inhibits sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2); structure in first source Date introduced: February 23, 2012

MeSH Unique ID: C570240 Registry Number: HDC1R2M35U Heading Mapped to: [Benzhydryl Compounds](#) [Glucosides](#)
Entry Terms: 1-chloro-4-(glucopyranos-1-yl)-2-(4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl)benzene BI 10773 BI10773 BI-10773 Jardiance
Pharmacologic Action: [Hypoglycemic Agents](#) (lang liste med generiske navne)

Canagliflozin
A glucoside-derived SODIUM-GLUCOSE TRANSPORTER 2 inhibitor that stimulates urinary excretion of glucose by suppressing renal glucose reabsorption. It is used to manage BLOOD GLUCOSE levels in patients with TYPE 2 DIABETES.

Year introduced: 2016 (2014) Tree Number(s): D02.886.778.075, D03.383.903.075, D09.408.348.113 MeSH Unique ID: D000068896
Registry Number: 0SAC974Z85

Entry Terms: Canagliflozin Hemihydrate Hemihydrate, Canagliflozin 1-(Glucopyranosyl)-4-methyl-3-(5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl)benzene - T777973 Invokana

Pharmacologic Action: [Hypoglycemic Agents](#)

Sodium-Glucose Transporter 2
A sodium-glucose transporter that is expressed in the luminal membrane of the PROXIMAL KIDNEY TUBULES

Year introduced: 2006 Tree Number(s): D12.776.157.530.450.625.437.750, D12.776.157.530.500.750.750, D12.776.543.585.450.625.562.750,
D12.776.543.585.500.750.750 MeSH Unique ID: D051297

Entry Terms: Sodium Glucose Transporter 2 SGLT2 Protein SLC5A2 Protein

Sodium-Glucose Transporter 2 SLC5A2 protein, human [Supplementary Concept]
a low affinity sodium/glucose cotransporter and not an amino acid transporter; RefSeq NM_003041 Date introduced: September 30, 1994 MeSH Unique ID:
C089180 Heading Mapped to: [Sodium-Glucose Transporter 2](#)

Entry Terms: sodium-glucose cotransporter 2 protein, human SGLT2 protein, human solute carrier family 5 (sodium-glucose cotransporter), member
2 protein, human; Previous Indexing: [CARRIER PROTEINS \(1994-1996\)](#) [MEMBRANE PROTEINS \(1994-1996\)](#) [Monosaccharide Transport Proteins \(1997-2005\)](#)

Vægttab: Tree Number(s): C23.888.144.243.963, G07.700.320.249.314.120.200.963 MeSH Unique ID: D015431

Entry Terms: Loss, Weight Losses, Weight Weight Losses Weight Reduction Reduction, Weight Reductions, Weight
Weight Reductions Previous Indexing: [Body Weight \(1966-1988\)](#)

MeSH-termer for diabetes (26 indgangstermer), for obesity og for appetitreducerende midler er gennemgået på samme måde. Hierarkiet er vist for diabetes:

[All MeSH Categories](#)
[Diseases Category](#)
[Nutritional and Metabolic Diseases](#)
[Metabolic Diseases](#)
[Glucose Metabolism Disorders](#)
[Diabetes Mellitus](#)
[Diabetes Mellitus, Type 2](#)
[Diabetes Mellitus, Lipotrophic](#)

[All MeSH Categories](#)
[Diseases Category](#)
[Endocrine System Diseases](#)
[Diabetes Mellitus](#)
[Diabetes Mellitus, Type 2](#)

Afprøvning af enkelttermer

The following term was not found in PubMed: SGLT-2-inhibit*.

"SGLT-2 inhibit*" 189

The following term was not found in PubMed: SGLT2-inhibit*

"SGLT2 inhibit*" 946

"SGLT 2 inhibit*" 366

"(SGLT) 2 inhibit*" 366

"SGLT-2 inhibit*" OR "SGLT2 inhibit*" OR "SGLT 2 inhibit*" 1199

"(SGLT) 2 inhibit*" OR "SGLT-2 inhibit*" OR "SGLT2 inhibit*" OR "SGLT 2 inhibit*" (humans 628)

"sodium-glucose transporter 2"[MeSH Terms] 757

"sodium-glucose transporter 2"[MeSH Terms] AND "inhibit"[Text Word] 24

("sodium-glucose transporter 2"[Mesh Terms] OR "sodium-glucose transporter 2"[Text Word]) AND "inhibit"[Text Word] 26

("sodium-glucose transporter 2"[Mesh Terms] OR "sodium-glucose transporter 2"[Text Word] OR "sodium glucose transporter 2"[Text Word]) AND "inhibit"[Text Word] 26

"sodium-glucose transporter 2"[Text Word] = "sodium glucose transporter 2"[Text Word])

"canagliflozin"[MeSH Terms] OR canagliflozin[Text Word] OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"[All Fields] OR dapagliflozin[Text Word] OR empagliflozin[All Fields] OR empagliflozin[Text Word] 993

Behandling (substans/præparat)

("(SGLT) 2 inhibit*" OR "SGLT-2 inhibit*" OR "SGLT2 inhibit*" OR "SGLT 2 inhibit*" OR ("sodium-glucose transporter 2"[Mesh Terms] OR "sodium-glucose transporter 2"[Text Word]) AND "inhibit"[Text Word]) OR "canagliflozin"[MeSH Terms] OR canagliflozin[Text Word] OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"[All Fields] OR dapagliflozin[Text Word] OR empagliflozin[All Fields] OR empagliflozin[Text Word] 1022

Population

"diabetes mellitus, type 2"[MeSH-terms] OR "diabetes mellitus, type 2"[Text Word] OR "type 2 diabetes mellitus"[Text Word] OR "NIDDM"[Text Word] OR "type 2 DM"[Text Word] 113115

Fejlmelding: Unknown field was ignored: [MeSH-terms]. [MeSH-Terms] giver samme resultat. Kontrol i MeSH-database: "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] 101035

Korrigeret søgestreng:

"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "diabetes mellitus, type 2"[Text Word] OR "type 2 diabetes mellitus"[Text Word] OR "NIDDM"[Text Word] OR "type 2 DM"[Text Word] 113170

Effektmål

((("body weight changes"[MeSH-terms] OR "body weight change"[Text Word] OR "weight loss"[Text Word] OR "loss of body mass"[Text Word] OR "weight reduction"[Text Word] OR "reduction of weight"[Text Word] OR "anti-obesity agents"[Text Word])) 84690

Unknown field was ignored: [MeSH-terms]. Korrigeret streng:

((("body weight changes"[MeSH] OR "body weight change"[Text Word] OR "weight loss"[Text Word] OR "loss of body mass"[Text Word] OR "weight reduction"[Text Word] OR "reduction of weight"[Text Word] OR "anti-obesity agents"[Text Word])) (Quoted phrase not found). 110747

Fjernelse af "anti-obesity agents" Quoted phrase not found 108579

Fjernelse af "loss of body mass" "Quoted frase not found" 110047

Ovenstående frase har betydning for det aktuelle antal fund. Endelig søgestreng:

((("body weight changes"[MeSH] OR "body weight change"[Text Word] OR "weight loss"[Text Word] OR "loss of body mass"[Text Word] OR "weight reduction"[Text Word] OR "reduction of weight"[Text Word] OR "anti-obesity agents"[Text Word])) 110747

Varighed

("long term" OR "long-term" OR "year" OR "years") 447468

"long term"[Text word] OR "long-term"[Text word] OR "year"[Text word] OR "years" OR "weeks"[Text word] 3760252

(søgning i forfatter, titel, abstract) human: 2843713
human + søgefelt titel (Forbløffende mange! Analyse af detaljer viser, at "Title" kun er knyttet til "years") 1805455

("long term"[Text word] OR "long-term"[Text word] OR "year"[Text word] OR "years"[Title] OR "weeks"[Text word]) AND "humans"[MeSH Terms]

Korrigeret søgestreng: ("long term"[Title] OR "long-term"[Title] OR "year"[Title] OR "years"[Title] OR "weeks"[Title]) AND "humans"[MeSH Terms] 358136

((("SGLT) 2 inhibit*" OR "SGLT-2 inhibit*" OR "SGLT2 inhibit*" OR "SGLT 2 inhibit*" OR ("sodium-glucose transporter 2"[Mesh Terms] OR "sodium-glucose transporter 2"[Text Word]) AND "inhibit"[Text Word]) OR "canagliflozin"[MeSH Terms] OR canagliflozin[Text Word] OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"[All Fields] OR dapagliflozin[Text Word] OR empagliflozin[All Fields] OR empagliflozin[Text Word]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "diabetes mellitus, type 2"[Text Word] OR "type 2 diabetes mellitus"[Text Word] OR "NIDDM"[Text Word] OR "type 2 DM"[Text Word]) AND (((("body weight changes"[MeSH] OR "body weight change"[Text Word] OR "weight loss"[Text Word] OR "loss of body mass"[Text Word] OR "weight reduction"[Text Word] OR "reduction of weight"[Text Word] OR "anti-obesity agents"[Text Word])) AND ((("long term"[Title] OR "long-term"[Title] OR "year"[Title] OR "years"[Title] OR "weeks"[Title]) AND "humans"[MeSH Terms])) No items found. Forkert syntaks! Ubalancerede parenteser?! Benyt Search Builder!

Bilag 2c Embase-søgeproces

Tilbage til Litteratursøgestrategi

Baseret på PubMed-søgestreng
Forenklet søgestreng, 3 kriterier
Forenklet søgestreng, 2 kriterier
Søgning, forfattere
Operatorer i Embase

PubMed-søgestrengen kan ikke anvendes direkte i Embase. Kantede parenteser med MeSH-information og visse bindestreger forhindrer processering. Tilsvarende Embasekoder(/exp henholdsvis /de; ± undergrupper) anvendes og problematiske bindestreger erstattes af mellemrum.

Filtrering: Dato: 2015-2017; Begrænset til foretrukken term i Emtree; Hurtiggrænser: Human, Animals, Clinical Studies; Evidenstyper: Alle; Publikationstype: Artikler; Søgningen er senest udført d 23.01. 2017 kl 18 – 21.

"body weight changes"/de OR "body weight change" OR "weight loss" OR "loss of body mass" OR "weight reduction" OR "reduction of weight" OR "anti-obesity agents" AND (Diabetes Mellitus, Type 2"/de OR "diabetes mellitus, type 2" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "NIDDM" OR "type 2 DM" OR "diabetes type 2" OR "type 2 diabetes" OR "metabolism" OR "energy balance") AND ("SGLT 2 inhibit*" OR "SGLT-2 inhibit*" OR "SGLT2 inhibit*" OR "SGLT 2 inhibit*" OR ("sodium-glucose transporter 2"/de OR "sodium-glucose transporter 2") AND ("inhibit*")) OR "sodium glucose cotransporter 2 inhibitor" OR "canagliflozin"/de OR canagliflozin OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" OR dapagliflozin OR empagliflozin OR empagliflozin)

Glemte i PubMed-søgning: "energy balance" samt "sodium glucose cotransporter 2 inhibitor" er indføjet i søgestrengen efter nedenstående søgning

#1

'body weight changes'/de OR 'body weight change'/de OR 'weight loss'/de OR 'loss of body mass' OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' OR 'anti-obesity agents'/de AND ('diabetes mellitus, type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'metabolism'/de) AND ('sgl2 2 inhibit*' OR 'sglt-2 inhibit*' OR 'sglt2 inhibit*' OR 'sglt 2 inhibit*' OR 'sodium-glucose transporter 2'/de AND 'inhibit*') OR 'canagliflozin'/de OR '2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol' OR 'dapagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de AND [article]/lim AND [humans]/lim AND [animals]/lim AND [clinical study]/lim AND [2015-2017]/py

0 fund!

Når filtrering "Clinical Studies" fjernes fås 2874 fund i den første og 2868 fund i den anden streng. En vurdering af de første 100 viser ikke-centrale artikler om vidt forskellige fagområder. Undladt filtrering for "field" kan være en delårsag. Forsøgsvist blev henvisninger til Emtree fjernet; men relevansen af fund forblev utilfredsstillende. Når algoritmen fjerner "sodium-glucose transporter 2" bliver de røde parenteser overflødige. (Vurderes af algoritmen at blive dækket af den samme frase med indeks '/de')

En enklere søgestreng blev dannet med ændring af håndtering af sgl2 som følge af problemer med bindestreg og systemets manglende accept af manuel indsætning af parenteser til sikring af hierarki/orden samt med inddragelse af termerne "energy balance" samt "long term" sideordnet med tilstand (diabetes), hvorved der kun kræves 3 kriterier opfyldt samtidig (vægt, SGLT 2 og enten DM2, energibalance eller lang tid). Som vist er der filteret for år og human:

Til top

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py OR 'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' GLEMT!

1171

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [meta analysis]/lim

83 MA

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [cochrane review]/lim

1

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [systematic review]/lim

61

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [randomized controlled trial]/lim

135 RCT

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [controlled clinical trial]/lim 190

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [article]/lim 402

Følgende søgninger er baseret på de 402 artikler af de 1171 fund

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [article]/lim AND [meta analysis]/lim 23 MA

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [article]/lim AND [randomized controlled trial]/lim 84 RCT

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [article]/lim AND [controlled clinical trial]/lim 99 CT

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [article]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) 126 SR/MA/CT/RCT

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND [article]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) 126 CR/SR/MA/CT/RCT

Undladelse af filtrering for "artikel":

'body weight'/de OR 'weight loss'/de OR 'weight reduction'/de OR 'reduction of weight' AND 'diabetes mellitus type 2'/de OR 'type 2 diabetes mellitus'/de OR 'type 2 diabetes'/de OR 'niddm'/de OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2'/de OR 'metabolism'/de OR 'energy balance'/de OR 'long term' AND 'dapagliflozin'/de OR 'canagliflozin'/de OR 'empagliflozin'/de OR 'sodium glucose transporter inhibitor' OR 'sglt 2 inhibitor' OR 'sglt 2 inhibition' AND [humans]/lim AND [2015-2017]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) 280

D 23.01. 2016 kl. 21 var basissøgningen øget til 1173 fund og antal meta-analyser var 84.

Supplerende søgning den 26.01. 2017

[Til top](#)

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' OR 'dapagliflozin' OR 'canagliflozin' OR 'empagliflozin' AND 'energy balance':ti 3

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' OR 'sglt 2' OR 'dapagliflozin' OR 'canagliflozin' OR 'empagliflozin' AND 'energy balance':ti 3

Ingen ændring af at inkludere 'sglt 2' (burde også have inkluderet 'sglt2')

[Referenceliste](#)

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' OR 'dapagliflozin' OR 'canagliflozin' OR 'empagliflozin' AND 'weight':ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) 28

[Referenceliste](#)

Uden filtrering af nogen art er der 159 fund, (gemt); tekster tilbage til år 2010.

Udskiftning af 'weight' med 'energy balance': 0 fund

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' OR 'dapagliflozin' OR 'canagliflozin' OR 'empagliflozin' AND 'energy balance':ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

0

Søgning på forfattere:

[Til top](#)

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' OR 'sglt 2' OR 'dapagliflozin' OR 'canagliflozin' OR 'empagliflozin' OR 'energy balance' OR 'metabolism' OR 'weight' AND ('leiter':au OR 'bode':au OR 'blonde':au OR 'wilding':au OR 'del prato':au OR 'delprato':au OR 'bailey':au OR 'ridderstråle':au OR 'nauck':au OR 'polidori':au OR 'scheen':au OR 'ferranini':au OR 'defronzo':au OR 'cecalu':au OR 'roden':au OR 'rodenstock':au OR 'scherthner':au OR 'bolinder':au)

7740

Artikler: 5048. Heraf er 14 'Clinical Studies', som er gemt

Søgning på forfattere kombineret med nøgleord:

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' OR 'sglt 2' OR 'dapagliflozin' OR 'canagliflozin' OR 'empagliflozin' OR 'energy balance' OR 'metabolism' OR 'weight' AND ('leiter':au OR 'bode':au OR 'blonde':au OR 'wilding':au OR 'del prato':au OR 'delprato':au OR 'bailey':au OR 'ridderstråle':au OR 'nauck':au OR 'polidori':au OR 'scheen':au OR 'ferranini':au OR 'defronzo':au OR 'cecalu':au OR 'roden':au OR 'rodenstock':au OR 'scherthner':au OR 'bolinder':au) AND [article]/lim AND [clinical study]/lim

?

Filtrering: Humans + EvidensBasedMedicine (gemt)

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' OR 'sglt 2' OR 'sglt2' OR 'dapagliflozin' OR 'canagliflozin' OR 'empagliflozin' OR 'energy balance' OR 'metabolism' OR 'weight' AND ('leiter':au OR 'bode':au OR 'blonde':au OR 'wilding':au OR 'del prato':au OR 'delprato':au OR 'bailey c j':au OR 'ridderstråle':au OR 'nauck':au OR 'polidori':au OR 'scheen':au OR 'ferranini':au OR 'defronzo':au OR 'cecalu':au OR 'roden':au OR 'rodenstock':au OR 'scherthner':au OR 'bolinder':au) AND [article]/lim AND [humans]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

466

Filtrering: 2015-2017 (gemt)

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' OR 'sglt 2' OR 'sglt2' OR 'dapagliflozin' OR 'canagliflozin' OR 'empagliflozin' OR 'energy balance' OR 'metabolism' OR 'weight' AND ('leiter':au OR 'bode':au OR 'blonde':au OR 'wilding':au OR 'del prato':au OR 'delprato':au OR 'bailey c j':au OR 'ridderstråle':au OR 'nauck':au OR 'polidori':au OR 'scheen':au OR 'ferranini':au OR 'defronzo':au OR 'cecalu':au OR 'roden':au OR 'rodenstock':au OR 'scherthner':au OR 'bolinder':au) AND [article]/lim AND [humans]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2015-2017]/py

90

Link til operatorer findes yderst til højre under søgefeltet

[Til top](#)

Operatorer i Embase:

* Erstatte ét eller flere bogstaver og kan placeres midt i et ord. Uanset lokalisation erstatter et ? ét bogstav.

de/ Anvender den foretrukne indeksterm i Embase's hierarkiske system, Emtree, uden udvidelse til underordnede termer

/exp (explosion) medfører søgning i Embases hierarkiske system, Emtree, for mest benyttede indeks-term samt nærmeste underordnede term

" " eller ' ' Benyttes for at angive et sammenhængende udtryk eller en sætning. Uden denne markering i tekststrengen vil

søgealgoritmen indsætte operatoren AND mellem de enkelte ord

NEAR/n Angiver at forrige eller efterfølgende ord skal være inden for n ord (hinanden inklusive) fra hinanden i det potentielle funds aktuelle felt. Enten i normal læseretning eller bagud

NEXT/n Som ovenfor; men læseretningen i søgestrengen respekteres og angiver retningen (fremad)

"Kropsvægt":ab,ti eller 'kropsvægt':ab,ti indskrænker søgefelterne til abstrakt og titel.(ab, ti benævnes "feltkoder")

NOT: Forudgående ordfrase skal indgå og efterfølgende ord eller frase/sætning må ikke indgå.

Bilag 2d Supplerende søgestreng

Supplerende søgning i PubMed d. 5.12. 2016 begrænset til titelfelt og kun 2 kriterier (vægtændring og inhibitor):

((("BW"[Title] OR "body weight"[Title] OR "weight gain"[Title] OR "weight loss"[Title] OR "weight reduction"[Title] OR "body weight changes"[Title])) AND (("sodium glucose cotransporter 2 inhibit*"[Title] OR canagliflozin[Title] OR dapagliflozin[Title] OR empagliflozin[Title]))

22

[Bilag 4b](#)

22 fund, hvoraf én omhandler rotter (12), én (3) har en forsøgspopulation, som ikke lever op til kriterierne for type 2 diabetes (fedme og prædiabetes), to baserer sig på en dyremodel (19, 20). To er praksisstudier (1,2). To angiver lang varighed i titlen (5,11), én angiver moderat længde, 48 uger (14). Der er bevidst undladt filtrering for "human" pga formålets grænsefelt til metabolisme, energibalance og -homeostase. Se [bilag 4b](#). Hovedparten af artiklerne er gengangere fra tidligere søgninger. Det gør ingen væsentlig forskel, om feltangivelse anvendes for hver term, eller en filtreringsindstilling i "Search Builder" med begrænsning til titelfelt benyttes!

Supplerende søgninger i PubMed d. 19.01. 2017

Søgestreng 1

Filtrering: Titel + abstract.

Sortering: Publikationstidspunkt

Fund: 65

[Bilag 4b](#):

("canagliflozin" OR "dapagliflozin" OR "empagliflozin" OR "sodium-glucose cotransporter inhibitor") AND ("52 weeks" OR "78 weeks" OR "104 weeks" OR "4-years" OR "52 week" OR "78 week" OR "104 week" OR "4-year") AND ("body weight" OR "metabolism" OR "energy balance")

Søgestreng 2

Filtrering: Titel + Abstract

Sortering: Publikationstidspunkt

Fund: 8

[Bilag 4b](#):

"energy balance" AND ("canagliflozin" OR "dapagliflozin" OR "empagliflozin" OR "sodium glucose cotransporter inhibitor" OR "sodium-glucose cotransporter inhibitor" OR "sodium glucose co-transporter inhibitor" OR "sodium-glucose co-transporter inhibitor" OR "SGLT2 inhibitor" OR "SGLT 2 inhibitor" OR "SGLT2-inhibitor")

Søgestreng 3

Filtrering: Titel, Abstract

Sortering: Publikationstidspunkt

Fund 360:

"energy balance" OR "metabolism" AND ("canagliflozin" OR "dapagliflozin" OR "empagliflozin" OR "sodium glucose cotransporter inhibitor" OR "sodium-glucose cotransporter inhibitor" OR "sodium glucose co-transporter inhibitor" OR "sodium-glucose co-transporter inhibitor" OR "SGLT2 inhibitor" OR "SGLT 2 inhibitor" OR "SGLT2-inhibitor")

Bilag 3

Artikelreferencer via udvalgte studier, ClinicalTrial.gov

◇ Fundet i PubMed-søgning (222 artikler)

◇◇ Haves, via central artikels referenceliste

** Bør fremskaffes

[Til Resultater](#)

[Til Indholdsfortegnelse](#)

1

◇Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. 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. doi: 10.1111/dom.12189.

Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. 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. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x.

2 Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. 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 Jul;38(7):1218-27. doi: 10.2337/dc14-0315.

5

◇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. doi: 10.2337/dc11-0606.

Nauck M, 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. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Apr;138 Suppl 1:S6-15. doi: 10.1055/s-0032-1305283. German.

7 Ingen

14

Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):157-66. doi: 10.1210/jc.2015-3167.

Lavalle-González FJ, Eliaschewitz FG, Cerdas S, Chacon Mdel P, Tong C, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus from Latin America. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(3):427-39. doi: 10.1185/03007995.2015.1121865.

◇Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, Millington D, Vercruysse F, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):355-64. doi: 10.2337/dc13-2762.

Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, Usiskin K. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jun;30(6):1109-19. doi: 10.1185/03007995.2014.890925.

**◇◇Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):941-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60683-2.

17

Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):157-66. doi: 10.1210/jc.2015-3167.

Lavalle-González FJ, Eliaschewitz FG, Cerdas S, Chacon Mdel P, Tong C, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus from Latin America. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(3):427-39. doi: 10.1185/03007995.2015.1121865.

◇Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, Millington D, Vercruysse F, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):355-64. doi: 10.2337/dc13-2762.

Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, Usiskin K. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jun;30(6):1109-19. doi: 10.1185/03007995.2014.890925.

Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):941-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60683-2.

Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract (1995)*. 2013 Apr;41(2):72-84. doi: 10.3810/hp.2013.04.1020.

[Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, Rosenthal N. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):44-51. doi: 10.1210/jc.2015-1860.] [Også fundet via PubMed]

23

**Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, Iqbal N. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):376-83. doi: 10.2337/dc14-1142.

31

**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. doi: 10.1186/1741-7015-11-43. Erratum in: *BMC Med*. 2013;11:193.

**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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2223-33. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2.

32

Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):394-402. doi: 10.2337/dc14-2365. Erratum in: *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):1173.

◊DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):384-93. doi: 10.2337/dc14-2364. Erratum in: *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):1173.

33

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. doi: 10.2337/dc10-0612.

**Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med*. 2015 Apr;32(4):531-41. doi: 10.1111/dme.12624.

34

◊Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG EXTEND™ MONO investigators.. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Dec 23;14:154. doi: 10.1186/s12933-015-0314-0.

Haering HU, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG EXTEND™ METSU investigators.. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Oct;110(1):82-90. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.044.

35

Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):157-66. doi: 10.1210/jc.2015-3167.

Lavalle-González FJ, Eliaschewitz FG, Cerdas S, Chacon Mdel P, Tong C, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus from Latin America. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(3):427-39. doi: 10.1185/03007995.2015.1121865.

◊Blonde L, Woo V, Mathieu C, Yee J, Vijapurkar U, Canovatchel W, Meininger G. Achievement of treatment goals with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov;31(11):1993-2000. doi: 10.1185/03007995.2015.1082991.

Gavin JR 3rd, Davies MJ, Davies M, Vijapurkar U, Alba M, Meininger G. The efficacy and safety of canagliflozin across racial groups in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(9):1693-702. doi: 10.1185/03007995.2015.1067192.

◊Cefalu WT, Stenlöf K, Leiter LA, Wilding JP, Blonde L, Polidori D, Xie J, Sullivan D, Usiskin K, Canovatchel W, Meininger G. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015 Jun;58(6):1183-7. doi: 10.1007/s00125-015-3547-2.

**Bailey RA, Vijapurkar U, Meininger G, Rupnow MF, Blonde L. Diabetes-Related Composite Quality End Point Attainment: Canagliflozin Versus Sitagliptin Based on a Pooled Analysis of 2 Clinical Trials. *Clin Ther*. 2015 May 1;37(5):1045-54. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.02.020.

Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, Meininger G. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Dec;16(12):875-82. doi: 10.1111/jch.12425.

Usiskin K, Kline I, Fung A, Mayer C, Meininger G. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase 3 study results. *Postgrad Med*. 2014 May;126(3):16-34. doi: 10.3810/pgm.2014.05.2753.

Weir MR, Kline I, Xie J, Edwards R, Usiskin K. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin*. 2014 Sep;30(9):1759-68. doi: 10.1185/03007995.2014.919907.

**Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A, Shaw W, Usiskin K, Desai M, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord*. 2014 Apr 18;14:37. doi: 10.1186/1472-6823-14-37.

Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, Usiskin K. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jun;30(6):1109-19. doi: 10.1185/03007995.2014.890925.

Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia*. 2013 Dec;56(12):2582-92. doi: 10.1007/s00125-013-3039-1.

37

Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):157-66. doi: 10.1210/jc.2015-3167.

Lavalle-González FJ, Eliaschewitz FG, Cerdas S, Chacon Mdel P, Tong C, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus from Latin America. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(3):427-39. doi: 10.1185/03007995.2015.1121865.

◇Blonde L, Woo V, Mathieu C, Yee J, Vijapurkar U, Canovatchel W, Meininger G. Achievement of treatment goals with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov;31(11):1993-2000. doi: 10.1185/03007995.2015.1082991.

Gavin JR 3rd, Davies MJ, Davies M, Vijapurkar U, Alba M, Meininger G. The efficacy and safety of canagliflozin across racial groups in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(9):1693-702. doi: 10.1185/03007995.2015.1067192.

◇Cefalu WT, Stenlöf K, Leiter LA, Wilding JP, Blonde L, Polidori D, Xie J, Sullivan D, Usiskin K, Canovatchel W, Meininger G. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015 Jun;58(6):1183-7. doi: 10.1007/s00125-015-3547-2.

**Bailey RA, Vijapurkar U, Meininger G, Rupnow MF, Blonde L. Diabetes-Related Composite Quality End Point Attainment: Canagliflozin Versus Sitagliptin Based on a Pooled Analysis of 2 Clinical Trials. *Clin Ther*. 2015 May 1;37(5):1045-54. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.02.020.

Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, Meininger G. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Dec;16(12):875-82. doi: 10.1111/jch.12425.

Usiskin K, Kline I, Fung A, Mayer C, Meininger G. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase 3 study results. *Postgrad Med*. 2014 May;126(3):16-34. doi: 10.3810/pgm.2014.05.2753.

Weir MR, Kline I, Xie J, Edwards R, Usiskin K. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin*. 2014 Sep;30(9):1759-68. doi: 10.1185/03007995.2014.919907.

**Sinclair A, Bode B, Harris S, Vijapurkar U, Mayer C, Fung A, Shaw W, Usiskin K, Desai M, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord*. 2014 Apr 18;14:37. doi: 10.1186/1472-6823-14-37.

Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, Mayer C, Capuano G, Ways K, Usiskin K. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jun;30(6):1109-19. doi: 10.1185/03007995.2014.890925.

Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia*. 2013 Dec;56(12):2582-92. doi: 10.1007/s00125-013-3039-1.

40

◇Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, Qiu R. Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naïve Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Mar;39(3):353-62. doi: 10.2337/dc15-1736.

41

**Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators.. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Sept;3(9):e7.

**Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators.. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Sep 5;12:129. doi: 10.1186/1475-2840-12-129.

47

Inagaki N, Goda M, Yokota S, Maruyama N, Iijima H. Effects of Baseline Blood Pressure and Low-Density Lipoprotein Cholesterol on Safety and Efficacy of Canagliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther*. 2015 Nov;32(11):1085-103. doi: 10.1007/s12325-015-0255-8.[This is a randomized, 2-arm, parallel group, open-label study to evaluate the safety and efficacy of TA-7284 in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus, who are not optimally controlled on diet and exercise or with oral anti-hyperglycaemic agent. The patients will receive either TA-7284-Low or TA-7284-High orally alone or in combination with oral anti-hyperglycaemic agent for 52 weeks]

49 Ingen

51

Riggs MM, Staab A, Seman L, MacGregor TR, Bergsma TT, Gastonguay MR, Macha S. Population pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol*. 2013 Oct;53(10):1028-38. doi: 10.1002/jcph.147.

Bilag 4a Artikelreferencer fra hovedsøgning i PubMed — 222 artikler

Search results

Items: 222.

(Tilføjet 2 via NCBI-opdatering af søgning den 30.12. 2016, a , b samt c – e fra PubMed_229)

[Fed nr]: Nummer på reference i Embase-søgningen (bilag 5).

[Nr.] Nummer i PubMed_229-søgning, ordnet efter forfatter, (ikke vist).

Kun udvalgte artikler vist.

a: Lorenzi M, Ploug UJ, Langer J, Skovgaard R, Zoratti M, Jansen J. Liraglutide Versus SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2016 Dec 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27995594.

b: Vallianou NG, Geladari E, Kazakis CE. SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. *Diabetes Metab Syndr.* 2016 Dec 9. pii: S1871-4021(16)30226-0. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.003. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28011230 [205]

c: Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2016 Mar;13(2):119-26. doi: 10.1177/1479164115616901. PMID: 26873905 [0] [132] [0]

d: Traina SB, Slee A, Woo S, Canovatchel W. The Importance of Weight Change Experiences for Performance of Diabetes Self-Care: A patient-Centered Approach to Evaluating Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2015 Dec;6 (4):611-625 [13] [204]

e: Traina S, Guthrie R, Slee A. The impact of weight loss on Weight-related quality of life and health satisfaction: results from a trial comparing canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes. *Postgrad. Med.* 2014 May; 126 (3):7-15. Doi: 10.3819/pgm.2014.05.2752.

3: Sosale B, Sosale AR, Kumar PM, Joshi SR.

A Prospective Analysis of the Efficacy and Safety of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: **Real World Evidence** from Clinical Practice in India. *J Assoc Physicians India.* 2016 Sep;64(9):40-44. PubMed PMID: 27762514. [183]

7: Johnson JF, Parsa R, Bailey R.

Real world clinical outcomes and patient characteristics for canagliflozin treated patients in a specialty diabetes clinic. *Curr Med Res Opin.* 2016 Oct 5:1-8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27646315. [83]

89: Patel CA, Bailey RA, Vijapurkar U, Meininger G, Blonde L.

A post-hoc analysis of the comparative efficacy of canagliflozin and glimepiride in the attainment of type 2 diabetes-related quality measures. *BMC Health Serv Res.* 2016 Aug 5;16(a):356. doi: 10.1186/s12913-016-1607-z. PubMed PMID: 27495291; PubMed Central PMCID: PMC4974722.

11: 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887. PubMed PMID: 27470878. [72]

13: Wilding JP, Rajeev SP, DeFronzo RA.

Positioning SGLT2 Inhibitors/Incretin-Based Therapies in the Treatment Algorithm.

Diabetes Care. 2016 Aug;39 Suppl 2:S154-64. doi: 10.2337/dcS15-3005. Review. PubMed PMID: 27440828. [214]

14: Scherthaner G, Lavallo-González FJ, Davidson JA, Jodon H, Vijapurkar U, Qiu R, Canovatchel W.

Canagliflozin provides greater attainment of both HbA1c and body weight reduction versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2016 Nov;128(8):725-730. PubMed PMID: 27391951. [168]

18: Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM.

Comparison between SGLT2 Inhibitors and DPP4 Inhibitors Added to Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review with Indirect Comparison Meta-analysis.

Diabetes Metab Res Rev. 2016 May 7. doi: 10.1002/dmrr.2818. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27155214. [124]

20: Lefebvre P, Pilon D, Robitaille MN, Lefeuille MH, Chow W, Pfeifer M, Duh MS.

Real-world glycemic, blood pressure, and weight control in patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin-an **electronic health-record-based** study.

Curr Med Res Opin. 2016 Jun;32(6):1151-9. doi: 10.1080/03007995.2016.1183604. PubMed PMID: 27115475. [101]

21: Iemitsu K, Iizuka T, Takihata M, Takai M, Nakajima S, Minami N, Umezawa S, Kanamori A, Takeda H, Kawata T, Ito S, Kikuchi T, Amemiya H, Kaneshiro M, Mokubo A, Takuma T, Machimura H, Tanaka K, Asakura T, Kubota A, Aoyagi S, Hoshino K, Ishikawa M, Obana M, Sasai N, Kaneshige H, Miyakawa M, Tanaka Y, Terauchi Y, Matsuba I.

Factors Influencing Changes in Hemoglobin A1c and Body Weight During Treatment of Type 2 Diabetes With Ipragliflozin: Interim Analysis of the ASSIGN-K

Study. *J Clin Med Res.* 2016 May;8(5):373-8. doi: 10.14740/jocmr2492w. PubMed PMID: 27081422; PubMed Central PMCID: PMC4817576. [75]

22: Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ.

Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and **network meta-analysis**. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Aug;18(8):783-94. doi: 10.1111/dom.12670. PubMed PMID: 27059700. [226]

24: Blonde L, Stenlöf K, Fung A, Xie J, Canovatchel W, Meininger G.

Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over **104 weeks**.

Postgrad Med. 2016 May;128(4):371-80. doi: 10.1080/00325481.2016.1169894. PubMed PMID: 27002421. [26]

27: Kuecker CM, Vivian EM.

Patient considerations in type 2 diabetes - role of combination dapagliflozin-metformin XR.

Diabetes Metab Syndr Obes. 2016 Feb 23;9:25-35. doi: 10.2147/DMSO.S81565. Review. PubMed PMID: 26966383; PubMed Central PMCID: PMC4770010. [95]

28: Chiba Y, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Munakata Y, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Uno K, Sawada S, Imai J, Nakamura K, Katagiri H. Dapagliflozin, a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, **Acutely Reduces Energy Expenditure** in BAT via Neural Signals in Mice.

PLoS One. 2016 Mar 10;11(3):e0150756. doi: 10.1371/journal.pone.0150756. PubMed PMID: 26963613; PubMed Central PMCID: PMC4786146.[38]

29: de Wit HM, Te Groen M, Rovers MM, Tack CJ.

The **placebo response** of injectable GLP-1 receptor agonists vs. oral DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors: a systematic review and **meta-analysis**.

Br J Clin Pharmacol. 2016 Jul;82(1):301-14. doi: 10.1111/bcp.12925. Review. PubMed PMID: 26935973; PubMed Central PMCID: PMC4917794. [44]

32: Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N.

SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and **network meta-analysis**.

BMJ Open. 2016 Feb 24;6(2):e009417. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009417. Review. PubMed PMID: 26911584; PubMed Central PMCID: PMC4769433.

35: Miller K, Miller EM.

Hot Topics in Primary Care: Role of the Kidney and SGLT-2 Inhibition in Type 2 Diabetes Mellitus.

J Fam Pract. 2015 Dec;64(12 Suppl):S54-8. Review. PubMed PMID: 26845015.

337: Zhong X, Lai D, Ye Y, Yang X, Yu B, Huang Y.

Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: a systematic review and **meta-analysis**.

Eur J Clin Pharmacol. 2016 Jun;72(6):655-63. doi: 10.1007/s00228-016-2010-8. Review. PubMed PMID: 26832915.

40: Rosenstock J, Chuck L, González-Ortiz M, Merton K, Craig J, Capuano G, Qiu R.

Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naïve Type 2 Diabetes.

Diabetes Care. 2016 Mar;39(3):353-62. doi: 10.2337/dc15-1736. PubMed PMID: 26786577. [151]

41: Peng BJ, Zhu Q, Zhong YL, Xu SH, Wang Z.

Chlorogenic Acid Maintains **Glucose Homeostasis** through Modulating the **Expression of SGLT-1, GLUT-2**, and PLG in Different Intestinal Segments of Sprague-Dawley Rats Fed a High-Fat Diet.

Biomed Environ Sci. 2015 Dec;28(12):894-903. doi: 10.3967/bes2015.123. PubMed PMID: 26777909. [141]

42: Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle HJ, Broedl UC;

EMPA-REG EXTEND™ MONO investigators.. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind **extension** of a Phase III randomized controlled trial.

Cardiovasc Diabetol. 2015 Dec 23;14:154. doi: 10.1186/s12933-015-0314-0. PubMed PMID: 26701110; PubMed Central PMCID: PMC4690334. [1] [150]

43: Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J.

Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea.

Curr Med Res Opin. 2016 May;32(5):807-16. doi: 10.1185/03007995.2015.1135110. PubMed PMID: 26700585.

48: Hamamoto H, Noda M.

Body Weight Gain and **Hyperphagia** After Administration of SGLT-2 Inhibitor: A **Case Report**.

Am J Case Rep. 2015 Dec 7;16:863-7. PubMed PMID: 26638727; PubMed Central PMCID: PMC4675553. [4] [68]

51: Traina SB, Slee A, Woo S, Canovatchel W.

The Importance of **Weight Change Experiences** for Performance of Diabetes **Self-Care**: A **Patient-Centered Approach** to Evaluating Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes.

Diabetes Ther. 2015 Dec;6(4):611-625. PubMed PMID: 26608510; PubMed Central PMCID: PMC4674477.

58: Syed SH, Gosavi S, Shami W, Bustamante M, Farah Z, Teleb M, Abbas A, Said S, Mukherjee D.

A **Review** of Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin.

Cardiovasc Hematol Agents **Med Chem**. 2015;13(2):105-12. Review. PubMed PMID: 26549321. [7] [192]

60: Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JP.

Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition.

Diabetes Obes Metab. 2016 Feb;18(2):125-34. doi: 10.1111/dom.12578. Review. PubMed PMID: 26403227.

61: Blonde L, Woo V, Mathieu C, Yee J, Vijapurkar U, Canovatchel W, Meininger G. Achievement of treatment goals with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a **pooled** analysis of randomized controlled trials.

Curr Med Res Opin. 2015 Nov;31(11):1993-2000. doi: 10.1185/03007995.2015.1082991. PubMed PMID: 26373629. [17] [27]

65: Yang T, Lu M, Ma L, Zhou Y, Cui Y.

Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a **meta-analysis**.

Eur J Clin Pharmacol. 2015 Nov;71(11):1325-32. doi: 10.1007/s00228-015-1923-y. PubMed PMID: 26282731. [43] [222]

67: Saulsberry WJ, Coleman CI, Mearns ES, Zaccaro E, Doleh Y, Sobieraj DM. Comparative efficacy and safety of **antidiabetic drug regimens** added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes.

Int J Clin Pract. 2015 Nov;69(11):1221-35. doi: 10.1111/ijcp.12698. Review. PubMed PMID: 26215321. [94] [160]

68: Fath R.

[Positive experience with SGLT-2 inhibitor in **general practice**]. MMW

Fortschr Med. 2015 Jul 23;157(13):83. doi: 10.1007/s15006-015-3375-9. German. PubMed PMID: 26206058. [47] [51]

- 69: **Ferrannini G**, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. **Energy Balance** After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1730-5. doi: 10.2337/dc15-0355. PubMed PMID: 26180105; PubMed Central PMCID: PMC4542276. **[41]** [54]
- 71: Handelsman Y. POTENTIAL PLACE OF SGLT2 INHIBITORS IN TREATMENT PARADIGMS FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *Endocr Pract*. 2015 Sep;21(9):1054-65. doi: 10.4158/EP15703.RA. Review. PubMed PMID: 26132997. **[38]** [69]
- 74: **Rosenstock J**, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BASAL TM trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a **78-week** randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Oct;17(10):936-48. doi: 10.1111/dom.12503. PubMed PMID: 26040302; PubMed Central PMCID: PMC5034797.
- 77: **Liakos A**, Karagiannis T, Bekiari E, Boura P, Tsapas A. Update on **long-term** efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015 Apr;6(2):61-7. doi: 10.1177/2042018814560735. Review. PubMed PMID: 25941564; PubMed Central PMCID: PMC4406879. **[89]** [105]
- 83: **Cefalu WT**, Stenlöf K, Leiter LA, Wilding JP, Blonde L, Polidori D, Xie J, Sullivan D, Usiskin K, Canovatchel W, Meininger G. Effects of canagliflozin on **body weight** and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015 Jun;58(6):1183-7. doi:10.1007/s00125-015-3547-2. PubMed PMID: 25813214; PubMed Central PMCID: PMC4800739.
- 84: **Scheen AJ**. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jul;54(7):691-708. doi: 10.1007/s40262-015-0264-4. Review. PubMed PMID: 25805666. **[66]** [162]
- 88: **Wilding J**. Managing patients with type 2 diabetes and **obesity**. *Practitioner*. 2015 Jan;259(1778):25-8, 3. PubMed PMID: 25726618.
- 89: **Cornell S**. Review of empagliflozin monotherapy for **previously untreated** patients with type 2 diabetes mellitus: Comparison with sitagliptin. *Postgrad Med*. 2015 Apr;127(3):277-81. doi: 10.1080/00325481.2015.1018798. Review. PubMed PMID: 25724655. **[84]** [41]
- 91: Mikhail N. Use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in **older** adults with type 2 diabetes mellitus. *South Med J*. 2015 Feb;108(2):91-6. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000235. Review. PubMed PMID: 25688893.
- 93: Watanabe Y, Nakayama K, Taniuchi N, Horai Y, Kuriyama C, Ueta K, Arakawa K, Senbonmatsu T, Shiotani M. Beneficial effects of canagliflozin in combination with pioglitazone on insulin sensitivity in **rodent models** of obese type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015 Jan 23;10(1):e0116851. doi: 10.1371/journal.pone.0116851. PubMed PMID: 25615826; PubMed Central PMCID: PMC4304810. **[76]** [212]
- 96: DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):384-93. doi: 10.2337/dc14-2364. Erratum in: *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):1173. PubMed PMID: 25583754.
- 97: **Scheen AJ**, Paquot N. **Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond** increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabetes Metab*. 2014 Dec;40(6 Suppl 1):S4-S11. doi: 10.1016/S1262-3636(14)72689-8. Review. PubMed PMID: 25554070. [165]
- 100: **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 Jan;75(1):33-59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y. Review. PubMed PMID: 25488697. [163]
- 101: Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, Desai M, Shaw W, Capuano G, Alba M, Jiang J, Vercruysse F, Meininger G, Matthews D; CANVAS Trial Collaborative Group.. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):403-11. doi: 10.2337/dc14-1237. PubMed PMID: 25468945.
- 105: **Haas B**, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Hass MD. Efficacy, safety and **regulatory status** of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin. *Nutr Diabetes*. 2014 Nov 3;4:e143. doi: 10.1038/nutd.2014.40. PubMed PMID: 25365416; PubMed Central PMCID: PMC4259905.
- 114: Rosenstock J, Cefalu WT, Lapuerta P, Zambrowicz B, Ogbaa I, Banks P, Sands A. Greater dose-ranging effects on A1C levels than on glucosuria with LX4211, a dual inhibitor of SGLT1 and SGLT2, in patients with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):431-8. doi: 10.2337/dc14-0890. PubMed PMID: 25216510. [153]
- 115: **Leiter LA**, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, Millington D, Vercruysse F, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and **body weight reduction** over **104 weeks** versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):355-64. doi: 10.2337/dc13-2762. PubMed PMID: 25205142. **[68]** [103]
- 117: Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and **meta-analysis**. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 ct;70(10):1149-58. doi: 10.1007/s00228-014-1730-x. Review. PubMed PMID: 25124541.

118: Vickers SP, Cheetham SC, Headland KR, Dickinson K, Grempler R, Mayoux E, Mark M, Klein T. Combination of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin with orlistat or sibutramine **further improves the body-weight reduction and glucose homeostasis of obese rats** fed a cafeteria diet. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014 Jul 1;7:265-75. doi: 10.2147/DMSO.S58786. PubMed PMID: 25061325; PubMed Central PMCID: PMC4085306.

126: Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MDI Trial Investigators.. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in **obese inadequately controlled** type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1815-23. doi: 10.2337/dc13-3055. PubMed PMID: 24929430.

127: **Strojek** K, Yoon KH, Hrubá V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S. Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus **sustains** glycemic control and **weight loss over 48 weeks**: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Diabetes Ther. 2014 Jun;5(1):267-83. doi: 10.1007/s13300-014-0072-0. PubMed PMID: 24920277; PubMed Central PMCID: PMC4065289.

128: **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. doi: 10.1111/dom.12327. PubMed PMID: 24919526.

129: **Traina** S, Guthrie R, Slee A. The impact of **weight loss on weight-related quality of life** and health satisfaction: results from a trial comparing canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes. Postgrad Med. 2014 May;126(3):7-15. doi: 10.3810/pgm.2014.05.2752. PubMed PMID: 24918788. [13] [204]

132: Powell DR, DaCosta CM, Smith M, Doree D, Harris A, Buhning L, Heydorn W, Nouraldean A, Xiong W, Yalamanchili P, Mseeh F, Wilson A, Shadoan M, Zambrowicz B, Ding ZM. Effect of LX4211 on **glucose homeostasis and body composition in preclinical models**. J Pharmacol Exp Ther. 2014 Aug;350(2):232-42. doi: 10.1124/jpet.114.214304. PubMed PMID: 24849925.

138: **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 randomized controlled trials. BMJ Open. 2014 Apr 7;4(4):e004619. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004619. Review. PubMed PMID: 24710132; PubMed Central PMCID: PMC3987716.

144: **Tahrani** AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 Oct;1(2):140-51. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70050-0. **Review**. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Apr;3(4):e3. PubMed PMID: 24622320.

146: Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over **52 weeks** in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. Diabetes Obes Metab. **2014** May;16(5):467-77. doi: 10.1111/dom.12273. PubMed PMID: 24528605; PubMed Central PMCID: PMC4237547.

147: Bailey RA, Damaraju CV, Martin SC, Meininger GE, Rupnow MF, Blonde L. Attainment of diabetes-related **quality measures** with canagliflozin versus sitagliptin. Am J Manag Care. 2014 Jan; 20(1 Suppl):s16-24. PubMed PMID: 24512193.

148: Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, Mitsuoaka K, Kihara R, Muramatsu Y, Miyoshi S, Tahara A, Kurosaki E, Li Q, Tomiyama H, Sasamata M, Shibasaki M, Uchiyama Y. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin **reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation** in high-fat diet-induced **obese rats**. Eur J Pharmacol. 2014 Mar 15;727:66-74. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.040. PubMed PMID: 24486393.

152: Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. Changes in **weight loss-related quality of life** among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. Diabetes Obes Metab. 2014 Jul;16(7):645-50. doi: 10.1111/dom.12263. PubMed PMID: 24443876.

154: **Scheen** AJ. **Drug-drug interactions** with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacokinet. 2014 Apr;53(4):295-304. doi: 10.1007/s40262-013-0128-8. Review. PubMed PMID: 24420910.

158: 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** May;16(5):457-66. doi: 10.1111/dom.12244. PubMed PMID: 24320621.

162: Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and **obese subjects** without diabetes mellitus. Obesity (Silver Spring). 2014 Apr;22(4):1042-9. doi: 10.1002/oby.20663. PubMed PMID: 24227660; PubMed Central PMCID: PMC4285787.

167: Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruysse F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomized trial. Int J Clin Pract. 2013 Dec;67(12):1267-82. doi: 10.1111/ijcp.12322. PubMed PMID: 24118688; PubMed Central PMCID: PMC4282288.

168: Barnett AH. **Impact** of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on **weight** in patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. **2013** Sep;125(5):92-100. doi: 10.3810/pgm.2013.09.2698. Review. PubMed PMID: 24113667.

- 169: Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, Tong C, Canovatchel W, Meininger G.
Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the **52-week CANTATA-M study**.
Curr Med Res Opin. 2014 Feb;30(2):163-75. doi: 10.1185/03007995.2013.850066. PubMed PMID: 24073995.
- 172: Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A.
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and **meta-analysis**.
Ann Intern Med. 2013 Aug 20;159(4):262-74. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007. Review. PubMed PMID: 24026259.
- 174: 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. doi: 10.1111/dom.12187. PubMed PMID: 23911013.
- 175: Bolinder J, Ljunggren  , Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, S  str  m CD, Sugg J, Parikh S.
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. doi: 10.1111/dom.12189. PubMed PMID: 23906445.
- 182: Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G.
Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a **52-week randomized trial**.
Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2508-15. doi: 10.2337/dc12-2491. Erratum in: Diabetes Care. 2013 Dec;36(12):4172. PubMed PMID: 23564919; PubMed Central PMCID: PMC3747923.
- 185: Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ.
A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013 Aug;15(8):721-8. doi: 10.1111/dom.12081. PubMed PMID: 23398530.
- 188: Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G.
Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with **diet and exercise**. Diabetes Obes Metab. 2013 Apr;15(4):372-82. doi: 10.1111/dom.12054. PubMed PMID: 23279307; PubMed Central PMCID: PMC3593184.
- 191: Elvert R, Wille A, Wandschneider J, Werner U, Glombik H, Herling AW.
Energy loss via urine and faeces--a combustive analysis in diabetic **rats** and the impact of antidiabetic treatment on **body weight**.
Diabetes Obes Metab. 2013 Apr;15(4):324-34. doi: 10.1111/dom.12030. PubMed PMID: 23121319.
- 198: Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, List JF.
Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. Diabetes Obes Metab. 2012 Oct;14(10):951-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01659.x. PubMed PMID: 22776824.
- 204: 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. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003. PubMed PMID: 22431673.
- 206: Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pelleymounter MA.
Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated **by compensatory hyperphagia** in diet-induced **obese (DIO) rats**. Obesity (Silver Spring). 2012 Aug;20(8):1645-52. doi: 10.1038/oby.2012.59. PubMed PMID: 22402735.
- 207: Liang Y, Arakawa K, Ueta K, Matsushita Y, Kuriyama C, Martin T, Du F, Liu Y, Xu J, Conway B, Conway J, Polidori D, Ways K, Demarest K.
Effect of canagliflozin on **renal threshold** for glucose, glycemia, and **body weight** in normal and diabetic **animal models**. PLoS One. 2012;7(2):e30555. doi: 10.1371/journal.pone.0030555. PubMed PMID: 22355316; PubMed Central PMCID: PMC3280264.
- 210: Bolinder J, Ljunggren  , Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S.
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 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260. PubMed PMID: 22238392.
- 213: 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. doi: 10.2337/dc11-0606. PubMed PMID: 21816980; PubMed Central PMCID: PMC3161265.
- 218: Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M.
Dapagliflozin treatment in patients with **different stages of type 2 diabetes** mellitus: effects on glycaemic control and **body weight**.
Diabetes Obes Metab. 2010 Jun;12(6):510-6. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01216.x. PubMed PMID: 20518806.

Bilag 4b Artikelreferencer fra supplerende søgning i PubMed

Tilbage til tekstafsnit Litteratursøgning

Til kontrolsøgning

Søgestreng, PubMed, Titel:

Search (("BW"[Title] OR "body weight"[Title] OR "weight gain"[Title] OR "weight loss"[Title] OR "weight reduction"[Title] OR "body weight changes"[Title])) AND (("sodium glucose cotransporter 2 inhibit*"[Title] OR canagliflozin[Title] OR dapagliflozin[Title] OR empagliflozin[Title]))

Kommentar: 7 nye artikler i PubMed_22, titel som følge af udeladelse af krav om varighed kombineret med krav om at søgetermer skal forekomme i titelfelt. Ingen af disse 7 artikler er Markering: [Embase] [PubMed_229] [PubMed 222]. PubMed_222 er sorteret efter relevans; _229 efter forfatter; E efter publikationstidspunkt

Search results

Items: 1 to 20 of 22.

1 Changes in HbA1c, body weight, and systolic blood pressure in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin therapy: a primary care database study. Scheerer MF, Rist R, Proske O, Meng A, Kostev K. Diabetes Metab Syndr Obes. 2016 Oct 31;9:337-345. PMID: 27822077 [0] [0] [0]

2 Glycated Hemoglobin, Body Weight and Blood Pressure in Type 2 Diabetes Patients Initiating Dapagliflozin Treatment in Primary Care: A Retrospective Study. Wilding J, Bailey C, Rigney U, Blak B, Beekman W, Emmas C. Diabetes Ther. 2016 Dec;7(4):695-711. PMID: 27585582 [0] [0] [0]

3 Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. Lundkvist P, Sjöström CD, Amini S, Pereira MJ, Johnsson E, Eriksson JW. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug 23. doi: 10.1111/dom.12779. [Epub ahead of print] PMID:27550386 [0] [0] [0]

4 Canagliflozin provides greater attainment of both HbA1c and body weight reduction versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes. Schernthaner G, Lavalley-González FJ, Davidson JA, Jodon H, Vijapurkar U, Qiu R, Canovatchel W. Postgrad Med. 2016 Nov;128(8):725-730. PMID: 27391951 [0] [168] [14]

5 Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. Blonde L, Stenlöf K, Fung A, Xie J, Canovatchel W, Meininger G. Postgrad Med. 2016 May;128(4):371-80. doi: 10.1080/00325481.2016.1169894. PMID: 27002421 [0] [26] [24]

6 Simultaneous Reduction in Both HbA1c and Body Weight with Canagliflozin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin. Leiter LA, Langslet G, Vijapurkar U, Davies MJ, Canovatchel W. Diabetes Ther. 2016 Jun;7(2):269-78. doi: 10.1007/s13300-016-0163-1. PMID: 26984361 [0]

7 Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Diab Vasc Dis Res. 2016 Mar;13(2):119-26. doi: 10.1177/1479164115616901. PMID: 26873905 [0] [132] [0]

8 Dapagliflozin-induced weight loss affects 24-week glycated haemoglobin and blood pressure levels. Sjöström CD, Hashemi M, Sugg J, Ptaszynska A, Johnsson E. Diabetes Obes Metab. 2015 Aug;17(8):809-12. doi: 10.1111/dom.12500. PMID: 25997813 [179] [76]

9 Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. Cefalu WT, Stenlöf K, Leiter LA, Wilding JP, Blonde L, Polidori D, Xie J, Sullivan D, Usiskin K, Canovatchel W, Meininger G. Diabetologia. 2015 Jun;58(6):1183-7. doi: 10.1007/s00125-015-3547-2. PMID: 25813214 [0] [34] [83]

10 Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. Matthaai S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S; Study 05 Group. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):365-72. doi: 10.2337/dc14-0666. PMID: 25592197 [0] [0] [0]

11 Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, Millington D, Vercruysse F, Canovatchel W, Mininger G. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):355-64. doi: 10.2337/dc13-2762. PMID: 25205142 [68] [103] [115]

12 Combination of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin with orlistat or sibutramine further improves the body-weight reduction and glucose homeostasis of obese rats fed a cafeteria diet. Vickers SP, Cheetham SC, Headland KR, Dickinson K, Grempler R, Mayoux E, Mark M, Klein T. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014 Jul 1;7:265-75. doi: 10.2147/DMSO.S58786. PMID: 25061325 [0] [207] [118]

13 Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1815-23. doi: 10.2337/dc13-3055. PMID: 24929430 [0] [154] [126]

- 14 Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S. *Diabetes Ther.* 2014 Jun;5(1):267-83. doi: 10.1007/s13300-014-0072-0. PMID: 24920277 [0] [185] [127]
- 15 The impact of weight loss on weight-related quality of life and health satisfaction: results from a trial comparing canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes. Traina S, Guthrie R, Slee A. *Postgrad Med.* 2014 May;126(3):7-15. doi: 10.3810/pgm.2014.05.2752. PMID: 24918788 [0] [203] [129]
- 16 The potent synergistic effects of the combination of liraglutide and canagliflozin on glycemic control and weight loss. Bell DS. *Am J Case Rep.* 2014 Apr 14;15:152-4. doi: 10.12659/AJCR.890626. PMID: 24753783 [0] [0] [0]
- 17 Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jul;16(7):645-50. doi: 10.1111/dom.12263. PMID: 24443876 [0] [64] [152]
- 18 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. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. *Diabetes Care.* 2012 Jul;35(7):1473-8. doi: 10.2337/dc11-1693. PMID: 22446170 [0] [0] [0]
- 19 Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pellemounter MA. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Aug;20(8):1645-52. doi: 10.1038/oby.2012.59. PMID: 22402735 [0] [46] [206]
- 20 Effect of canagliflozin on renal threshold for glucose, glycemia, and body weight in normal and diabetic animal models. Liang Y, Arakawa K, Ueta K, Matsushita Y, Kuriyama C, Martin T, Du F, Liu Y, Xu J, Conway B, Conway J, Polidori D, Ways K, Demarest K. *PLoS One.* 2012;7(2):e30555. doi: 10.1371/journal.pone.0030555. PMID: 22355316 [0] [107] [207]
- 21 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. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260. PMID: 22238392 [0] [29] [210]
- 22 Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Jun;12(6):510-6. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01216.x. PMID: 20518806 [0] [227] [218]

Supplerende søgning med fokus på energibalance

[Til top](#)

"energy balance" AND ("canagliflozin" OR "dapagliflozin" OR "empagliflozin" OR "sodium glucose cotransporter inhibitor" OR "sodium-glucose cotransporter inhibitor" OR "sodium glucose co-transporter inhibitor" OR "sodium-glucose co-transporter inhibitor" OR "SGLT2 inhibitor" OR "SGLT 2 inhibitor" OR "SGLT2-inhibitor")

Filtrering: Titel + abstract. Sortering: Publikationstidspunkt

Vurdering: Nr 1 fundet ved automatisk opdatering af PubMed-hovedsøgning. Nr 2 til nr 6 er fundet i hovedsøgning. Nr 7 og nr. 8 er ekskluderet via kriterium for interval af publikationstidspunkt.

- 1: Polidori D, Sanghvi A, Seeley RJ, Hall KD. How Strongly Does Appetite Counter Weight Loss? Quantification of the Feedback Control of Human Energy Intake. *Obesity (Silver Spring).* 2016 Nov;24(11):2289-2295. doi: 10.1002/oby.21653. PubMed PMID: 27804272; PubMed Central PMCID: PMC5108589.
- 2: Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Feb;18(2):125-34. doi: 10.1111/dom.12578. Review. PubMed PMID: 26403227. [147_229; 60_222]
- 3: Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1730-5. doi: 10.2337/dc15-0355. PubMed PMID: 26180105; PubMed Central PMCID: PMC4542276. [54_229; 69_222; 41_E]
- 4: Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of the clinical evidence. *Diabetes Metab.* 2014 Dec;40(6 Suppl 1):S4-S11. doi: 10.1016/S1262-3636(14)72689-8. Review. PubMed PMID: 25554070. [165_229; 97_222]
- 5: Elvert R, Wille A, Wandschneider J, Werner U, Glombik H, Herling AW. Energy loss via urine and faeces--a combustive analysis in diabetic rats and the impact of antidiabetic treatment on body weight. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Apr;15(4):324-34. doi: 10.1111/dom.12030. PubMed PMID: 23121319. [50_229; 191_222]
- 6: Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pellemounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Aug;20(8):1645-52. doi: 10.1038/oby.2012.59. PubMed PMID: 22402735. [46_229; 206_222]
- 7: Salvatore T, Carbonara O, Cozzolino D, Torella R, Nasti R, Lascar N, Sasso FC. Kidney in diabetes: from organ damage target to therapeutic target. *Curr Drug Metab.* 2011 Sep;12(7):658-66. Review. PubMed PMID: 21495978. [Overskrider 5-års grænse for publikationstidspunkt]
- 8: Katsuno K, Fujimori Y, Ishikawa-Takemura Y, Isaji M. Long-term treatment with sergliflozin etabonate improves disturbed glucose metabolism in KK-A(y) mice. *Eur J Pharmacol.* 2009 Sep 15;618(1-3):98-104. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.07.001. PubMed PMID: 19615995. [Ekskluderet af publikationskriterium]

Resultat af kontrolsøgning i PubMed 19.01. 2017

Til top

("canagliflozin" OR "dapagliflozin" OR "empagliflozin" OR "sodium-glucose cotransporter inhibitor") AND ("52 weeks" OR "78 weeks" OR "104 weeks" OR "4-years" OR "52 week" OR "78 week" OR "104 week" OR "4-year") AND ("body weight" OR "metabolism" OR "energy balance") FILTERING: Titel + abstract 65

Vurdering af søgningens værdi: Udført som kontrol af, at væsentlig litteratur ikke er overset via hovedsøgninger. Først mulig med kendskab til typiske forsøgsvarigheder, fokusområder og deraf afledte nøgleord samt syntaks. 29/64 er "nye", heraf 4 pga senere publikation. 13 er vurderet ikke-relevante (6, varmt klima; 8, sitagliptin-fokus; 18, Latin-Amerika; 20, Japan, BT, LDL; 21, 37 og 63 er for generelle; 27, hjerte-kar-risiko, kun 24 uger; 38, Japan, åben; 39, ikke-klinisk sikkerhed; 41, kronisk nyresyge; 55, moderat nyresyge; 25, BMI, Japan). Centrale nye: 30-33, 52; som alle var fundet via referencer i andre artikler. Potentielt vigtige: 36, sygdomsspektrum; 42; Erratum; 62; Erratum; 46, β -cellefunktionens betydning for energibalance. Konklusion 5 centrale, 4 potentielt væsentlige samt 4 kun fundet via studier (50, 56, 62, 64) er ikke fundet via hovedsøgninger. Disse 13 vises herunder
Som yderligere kontrol kunne man have søgt på hovedforfattere: Bailey RA, Blonde, Bode, Bolinder, Cefalu, deFronto, del-Prato, Ferrannini, Leiter, Nauck, Polidori, Ridderstråle, Roden, Scherthaner, Scheen, Wilding. Er gjort via Embase. Se Bilag 5c.

30: Bailey RA, Vijapurkar U, Meininger G, Rupnow MF, Blonde L. Diabetes-Related Composite Quality End Point Attainment: Canagliflozin Versus Sitagliptin Based on a Pooled Analysis of 2 Clinical Trials. Clin Ther. 2015 May 1;37(5):1045-54. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.02.020. PubMed PMID: 25795432.

31: 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. doi: 10.1111/dom.12459. PubMed PMID: 25735400.

32: Bailey RA, Vijapurkar U, Meininger GE, Rupnow MF, Blonde L. Diabetes-related quality measure attainment: canagliflozin versus sitagliptin based on a pooled analysis of 2 clinical trials. Am J Manag Care. 2014 Dec;20(13 Suppl):s296-305. PubMed PMID: 25734218.

33: Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015 Mar;17(3):294-303. doi: 10.1111/dom.12428. PubMed PMID: 25495720.

36: Parikh S, Wilding J, Jabbour S, Hardy E. Dapagliflozin in type 2 diabetes: effectiveness across the spectrum of disease and over time. Int J Clin Pract. 2015 Feb;69(2):186-98. doi: 10.1111/ijcp.12531. PubMed PMID: 25438821.

37: Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes. Drugs. 2014 Dec;74(18):2191-209. doi: 10.1007/s40265-014-0324-3.Review. PubMed PMID: 25389049. [For general]

42: Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Sep;3(9):e7. PubMed PMID: 24948511. [Studie 41? Erratum]

46: Polidori D, Mari A, Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2014 May;57(5):891-901. doi: 10.1007/s00125-014-3196-x. PubMed PMID: 24585202; PubMed Central PMCID: PMC3980039. [Ikke central]

50: Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. Diabetes Obes Metab. 2014 Jul;16(7):645-50. doi: 10.1111/dom.12263. PubMed PMID: 24443876. [64_229]

52: Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013 Dec;36(12):4015-21. doi: 10.2337/dci13-0663. PubMed PMID: 24186878; PubMed Central PMCID: PMC3836134.

56: Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. Cardiovasc Diabetol. 2013 Sep 5;12:129. doi: 10.1186/1475-2840-12-129. PubMed PMID: 24007456; PubMed Central PMCID: PMC3844307. [Studie 41]

62: 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. doi: 10.1186/1741-7015-11-43. Erratum in: BMC Med. 2013;11:193. PubMed PMID: 23425012; PubMed Central PMCID: PMC3606470. [Studie 31]

64: Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. 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. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x. PubMed PMID: 22651373. [Studie 1]

Forenkling af oprindelig PubMed-søgestreng med udeladelse af DM2-tilstand og inddragelse af 'metabolic', 'energi balance' og 'long-term'

Tilbage til tekst

"body weight changes"[MeSH Terms] OR "body weight change"[Text Word] OR "weight loss"[Text Word] OR "loss of body mass"[Text Word] OR "weight reduction"[Text Word] OR "reduction of weight"[Text Word] AND ("metabolism"[Text Word] OR "metabolic"[Text Word] OR "energy balance"[Text Word] OR "long term"[Text Word] OR "long-term"[Text Word]) AND ("(SGLT) 2 inhibit*"[Text Word] OR "SGLT-2 inhibit*"[Text Word] OR "SGLT2 inhibit*"[Text Word] OR "SGLT 2 inhibit*"[Text Word] OR "sodium glucose cotransporter 2 inhibit*"[Text Word] OR "sodium-glucose cotransporter 2 inhibit*"[Text Word] OR "sodium-glucose co-transporter 2 inhibit*"[Text Word] OR "canagliflozin"[MeSH Terms] OR canagliflozin[Text Word] OR dapagliflozin[Text Word] OR empagliflozin[All Fields] OR empagliflozin[Text Word] OR ("sodium-glucose transporter 2"[Mesh Terms] OR "sodium-glucose transporter 2"[Text Word]) AND ("inhibit*"[Text Word]))

102 fund (5 år) 50 Review, 23 Clinical trial (29.01.17)

Bilag 5a Artikelreferencer fra hovedsøgning i Embase

(via Emtree med den mest præcise indeksering, /de, tilpasning og udvidelse af PubMed-søgstring):

'body weight changes'/de OR 'body weight change' OR 'weight loss' OR 'loss of body mass' OR 'weight reduction' OR 'reduction of weight' OR 'anti-obesity agents' AND ('diabetes mellitus, type 2'/de OR 'diabetes mellitus, type 2' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'niddm' OR 'type 2 dm' OR 'diabetes type 2' OR 'type 2 diabetes' OR 'metabolism' OR 'metabolic') AND (('sglit 2 inhibit*' OR 'sglt-2 inhibit*' OR 'sglt2 inhibit*' OR 'sglt 2 inhibit*' OR 'sodium glucose cotransporter 2 inhibit*' OR 'sodium-glucose cotransporter 2 inhibit*' OR 'sodium glucose co-transporter 2 inhibit*' OR 'sodium-glucose co-transporter 2 inhibit*' OR 'canagliflozin'/de OR 'canagliflozin' OR '2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol' OR 'dapagliflozin'/de OR 'dapagliflozin' OR 'empagliflozin'/de OR 'empagliflozin' OR ('sodium glucose transporter 2'/de OR 'sodium-glucose transporter 2' AND 'inhibit*')) AND [2015-2017]/py AND ((embase)/lim OR (medline)/lim) AND ((systematic review)/lim OR (meta analysis)/lim) 44

Fravalgte er vist med lys farve

1. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin versus glimepiride as monotherapy in a Chinese population with type 2 diabetes mellitus. Shao H. Zhai S. Zou D. Mir M.U. Zawadzki N.K. Shi Q. Liu S. Shi L. Current Medical Research and Opinion (2017) 33:2 (359-369). Date of Publication: 1 Feb 2017
2. Safe and pragmatic use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: South Asian Federation of Endocrine Societies consensus statement. Kalra S. Ghosh S. Aamir A. Ahmed M.T. Amin M. Bajaj S. Baruah M. Bulugahapitiya U. Das A. Giri M. Gunatilake S. Mahar S. Pathan M.F. Qureshi N. Raza S. Sahay R. Shakya S. Shreshta D. Somasundaram N. Sumanatilleke M. Unnikrishnan A. Wijesinghe A. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism (2017) 21:1 (210-230). Date of Publication: 1 Jan 2017
3. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. Min S.H. Yoon J.-H. Hahn S. Cho Y.M. Diabetes/Metabolism Research and Reviews (2017) 33:1 Article Number: e2818. Date of Publication: 1 Jan 2017
4. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. Artunc F. Schleicher E. Weigert C. Fritsche A. Stefan N. Häring H.-U. Nature Reviews Nephrology (2016) 12:12 (721-737). Date of Publication: 1 Dec 2016
5. Network meta-analysis to assess the relative efficacy of empagliflozin monotherapy over 24, 52, and 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Daacke I. Batson S. Burton H.E. Tebbboth A. Value in Health (2016) 19:7 (A667). Date of Publication: 1 Nov 2016
6. Effect of DPP-4 inhibitors on body weight in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Shanshan W. Jun Y. Ting C. Zhirong Y. Yuan Z. Sanbao C. Feng S. Siyan Z. Diabetes/Metabolism Research and Reviews (2016) 32 Supplement 2 (53). Date of Publication: 1 Nov 2016
7. Spotlight on empagliflozin/metformin fixed-dose combination for the treatment of type 2 diabetes: A systematic review. Kedia R. Kulkarni S. Ross M. Shivaswamy V. Patient Preference and Adherence (2016) 10 (1999-2006). Date of Publication: 30 Sep 2016
8. Clinical Effectiveness of Liraglutide in Type 2 Diabetes Treatment in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. Ostawal A. Mocevic E. Kragh N. Xu W. Diabetes Therapy (2016) 7:3 (411-438). Date of Publication: 1 Sep 2016 9. A systematic review on effect of canagliflozin in special population Patel S. Gohel K. Patel B.G. Current Diabetes Reviews (2016) 12:3 (211-222). Date of Publication: 1 Sep 2016
10. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Zaccardi F. Webb D.R. Htike Z.Z. Youssef D. Khunti K. Davies M.J. Diabetes, Obesity and Metabolism (2016) 18:8 (783-794). Date of Publication: 1 Aug 2016
11. DPP-4/iSGLT-2i combination as add-on to metformin for type 2 diabetes mellitus: Comparison to OADs, GLP-1RAs or basal insulin. Qin L. Orme M.E. Varol N. Kalkan A. Erdmann M. Bell K. Mukherjee J. Diabetologia (2016) 59:1 Supplement 1 (S94). Date of Publication: 1 Aug 2016
12. Achieving composite endpoint of HbA(1c), body weight, and systolic blood pressure reduction with canagliflozin in patients with type 2 diabetes. Merton K. Davies M.J. Vijapurkar U. Inman D. Meininger G. Diabetologia (2016) 59:1 Supplement 1 (S345). Date of Publication: 1 Aug 2016
13. An overview of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical laboratory parameters in type 2 diabetes patients. Wang Y. Hu X. Li X. Wang Z. Therapeutics and Clinical Risk Management (2016) 12 (1113-1131). Date of Publication: 15 Jul 2016
14. Precision Obesity Treatments Including Pharmacogenetic and Nutrigenetic Approaches. Solas M. Milagro F.I. Martínez-Urbistondo D. Ramirez M.J. Martínez J.A. Trends in Pharmacological Sciences (2016) 37:7 (575-593). Date of Publication: 1 Jul 2016
15. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis. Lee C.M.Y. Woodward M. Colagiuri S. Diabetes Research and Clinical Practice (2016) 116 (149-158). Date of Publication: 1 Jun 2016
16. Therapeutic effect of canagliflozin on type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Zhong M. Yang L. Chen X. Shen X. International Journal of Clinical and Experimental Medicine (2016) 9:5 (7807-7817). Date of Publication: 30 May 2016
17. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: An evidence-based practice approach to their use in the natural history of type 2 diabetes. Schwartz S.S. Ahmed I. Current Medical Research and Opinion (2016) 32:5 (907-919). Date of Publication: 3 May 2016
18. SGLT 2 inhibitors compared with sitagliptin as add-on therapy to metformin in type 2 diabetes: A systematic review and metaanalysis. Sevald C.A. Jackson J.D. McAna J.F. Value in Health (2016) 19:3 (A197). Date of Publication: May 2016
19. Time until insulin initiation for canagliflozin versus dapagliflozin and empagliflozin in dual and triple therapy for type 2 diabetes mellitus in the United Kingdom Schroeder M. Chan E. Willis M. Johansen P. Nilsson A. Schubert A. Neslusan C. Value in Health (2016) 19:3 (A198). Date of Publication: May 2016
20. Efficacy of canagliflozin combined with antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized control trials. Meng Q. Shen Y. Liu D. Jiang F. Journal of Diabetes Investigation (2016) 7:3 (359-365). Date of Publication: 1 May 2016
21. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to insulin: Rationale and evidences. Singh A.K. Singh R. Expert Review of Clinical Pharmacology (2016) 9:4 (605-616). Date of Publication: 2 Apr 2016
22. Polypharmacy in the aging patient a review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Lipska K.J. Krumholz H. Soones T. Lee S.J. JAMA - Journal of the American Medical Association (2016) 315:10 (1034-1045). Date of Publication: 8 Mar 2016

23. SGLT2 inhibitors. Dardi I. Kouvatso T. Jabbour S.A. *Biochemical Pharmacology* (2016) 101 (27-39). Date of Publication: 1 Feb 2016
24. The placebo response of injectable GLP-1 receptor agonists vs. oral DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. de Wit H.M. te Groen M. Rovers M.M. Tack C.J. *British Journal of Clinical Pharmacology* (2016) (301-314). Date of Publication: 2016
25. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. Shyangdan D.S. Uthman O.A. Waugh N. *BMJ Open* (2016) 6:2 Article Number: e009417. Date of Publication: 2016
26. Effectiveness and Safety of Newer Antidiabetic Medications for Ramadan Fasting Diabetic Patients. Mudher Mikhael E. *Journal of Diabetes Research* (2016) 2016 Article Number: 6962574. Date of Publication: 2016
27. Diabetes drugs show no significant difference in risk of death. Wise J. *BMJ (Online)* (2016) 354 Article Number: i4010. Date of Publication: 2016
28. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Xiong W. Xiao M.Y. Zhang M. Chang F. *Medicine (United States)* (2016) 95:48 (e5473). Date of Publication: 2016
29. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Zhong X. Lai D. Ye Y. Yang X. Yu B. Huang Y. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2016) 72:6 (655-663). Date of Publication: 2016
30. A network meta-analysis (NMA) to assess the longer-term relative efficacy of canagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Taieb V. Pacou M. Schroeder M. Nielsen A.T. Schubert A. Neslusan C. *Value in Health* (2015) 18:7 (A598). Date of Publication: November 2015
31. Bayesian network meta-analysis (NMA) to assess the relative efficacy of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled with insulin. Taieb V. Pacou M. Schroeder M. Nielsen A.T. Neslusan C. Schubert A. *Value in Health* (2015) 18:7 (A598). Date of Publication: November 2015
32. Dapagliflozin versus a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP4) both added to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): Impact on health, quality of life and costs in the Turkish clinical setting. Malhan S. Guler S. Yetkin I. Ignacio T.J. Verheggen B. Charokopou M. *Value in Health* (2015) 18:7 (A607). Date of Publication: November 2015
33. A network meta-analysis to assess options for treatment intensification for patients with type 2 diabetes inadequately controlled on dual therapy. Schroeder M. Taieb V. Pacou M. Ho S. Nielsen A.T. Schubert A. Neslusan C. *Diabetologia* (2015) 58:1 SUPPL. 1 (S347). Date of Publication: September 2015
34. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Tang W. Bi Y. Shen S. Zhu D. *Diabetologia* (2015) 58:1 SUPPL. 1 (S346). Date of Publication: September 2015
35. Dapagliflozin as add-on to metformin; network meta-analysis and budget impact analysis. Mannucci E. Torre E. Berto P. *Global and Regional Health Technology Assessment* (2015) 2:3 (125-134). Date of Publication: 1 Sep 2015
36. Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis Yang T. Lu M. Ma L. Zhou Y. Cui Y. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2015) 71:11 (1325-1332). Date of Publication: 19 Aug 2015
37. Network meta-analysis of diabetes drug classes as add-on to metformin for T2D. Orme M.E. Bell K. Dhankhar P. *Diabetes* (2015) 64 SUPPL. 1 (A310). Date of Publication: June 2015
38. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin + sulfonylurea. Lozano-Ortega G. Goring S. Bennett H. Sternhufvud C. Mukherjee J. Bergenheim K. *Diabetes* (2015) 64 SUPPL. 1 (A329). Date of Publication: June 2015
39. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. Saulsberry W.J. Mearns E.S. Zaccaro E. Doleh Y. Coleman C.I. *Value in Health* (2015) 18:3 (A55). Date of Publication: May 2015
40. Bayesian network meta-analysis (NMA) to assess the relative efficacy of canagliflozin monotherapy over 26 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Schroeder M. Taieb V. Belhadi D. Seyla-Hammer C. Hemels M. Nielsen A.T. *Value in Health* (2015) 18:3 (A56). Date of Publication: May 2015
41. A systematic review and network meta-analysis of anti-diabetes treatments for adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on insulin and oral anti-diabetes drugs. Orme M. Mukherjee J. Sternhufvud C. Smith N. Fenici P. *Value in Health* (2015) 18:3 (A56). Date of Publication: May 2015
42. Cost-Effectiveness (CE) analysis of empagliflozin 25mg versus sitagliptin 100mg in the treatment of patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) when added to metformin (MET) from a Mexican public institutional context. Huicochea-Bartelt J.L. Vargas-Valencia J.J. Herran S. *Value in Health* (2015) 18:3 (A61). Date of Publication: May 2015
43. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. Scheen A.J. *Clinical Pharmacokinetics* (2015) 54:7 (691-708). Date of Publication: 25 Mar 2015
44. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. Saulsberry W.J. Coleman C.I. Mearns E.S. Zaccaro E. Doleh Y. Sobieraj D.M. *International Journal of Clinical Practice* (2015) 69:11 (1221-1235). Date of Publication: 1 Nov 2015

Bilag 5b Artikelreferencer fra forenklet søgning i Embase

"body weight changes" OR "body weight change" OR "weight loss" OR "loss of body mass" OR "weight reduction" OR "reduction of weight" OR "Weight":ti,ab AND ("metabolism" OR "metabolic" OR "energy balance" OR "long term" OR "long-term") AND ("(SGLT) 2 inhibit*" OR "SGLT-2 inhibit*" OR "SGLT2 inhibit*" OR "SGLT 2 inhibit*" OR "sodium glucose cotransporter 2 inhibit*" OR "sodium-glucose cotransporter 2 inhibit*" OR "sodium-glucose co-transporter 2 inhibit*" OR "sodium-glucose co-transporter 2 inhibit*" OR "sodium-glucose transporter 2"NEAR/4"inhibit*" OR "sodium-glucose transporter 2"NEAR/4"inhibit*") AND [2015-2017]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) 24

587 fund uden filtrering, 294 fund (2015-17), EBV 70, RCT 38, SR + MA 24. De øvrige referencer vises ikke

Til tekst

1. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin versus glimepiride as monotherapy in a Chinese population with type 2 diabetes mellitus. Shao H. Zhai S. Zou D. Mir M.U. Zawadzki N.K. Shi Q. Liu S. Shi L. Current Medical Research and Opinion (2017) 33:2 (359-369). Date of Publication: 1 Feb 2017
2. Safe and pragmatic use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: South Asian Federation of Endocrine Societies consensus statement Kalra S. Ghosh S. Aamir A. Ahmed M.T. Amin M. Bajaj S. Baruah M. Bulugahapitiya U. Das A. Giri M. Gunatilake S. Mahar S. Pathan M.F. Qureshi N. Raza S. Sahay R. Shakya S. Shreshta D. Somasundaram N. Sumanatilleke M. Unnikrishnan A. Wijesinghe A. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism (2017) 21:1 (210-230). Date of Publication: 1 Jan 2017
3. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Tang H. Cui W. Li D. Wang T. Zhang J. Zhai S. Song Y. Diabetes, Obesity and Metabolism (2017) 19:1 (142-147). Date of Publication: 1 Jan 2017
4. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis Min S.H. Yoon J.-H. Hahn S. Cho Y.M. Diabetes/Metabolism Research and Reviews (2017) 33:1 Article Number: e2818. Date of Publication: 1 Jan 2017.
5. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. Artunc F. Schleicher E. Weigert C. Fritsche A. Stefan N. Häring H.-U. Nature Reviews Nephrology (2016) 12:12 (721-737). Date of Publication: 1 Dec 2016
6. Baseline body mass index and the efficacy of hypoglycemic treatment in type 2 diabetes: A meta-analysis Cai X. Yang W. Gao X. Zhou L. Han X. Ji L. PLoS ONE (2016) 11:12 Article Number: e0166625. Date of Publication: 1 Dec 2016.
7. Benefits and harms of Sodium-Glucose co-Transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and Meta-Analysis. Storgaard H. Gluud L.L. Bennett C. Grøndahl M.F. Christensen M.B. Knop F.K. Vilsbøll T. PLoS ONE (2016) 11:11 Article Number: e0166125. Date of Publication: 1 Nov 2016
8. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus acarbose as a monotherapy in type 2 diabetes in China. Gu S. Dong H. Value in Health (2016) 19:7 (A898). Date of Publication: 1 Nov 2016.
9. Spotlight on empagliflozin/metformin fixed-dose combination for the treatment of type 2 diabetes: A systematic review. Kedia R. Kulkarni S. Ross M. Shivaswamy V. Patient Preference and Adherence (2016) 10 (1999-2006). Date of Publication: 30 Sep 2016
10. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Zaccardi F. Webb D.R. Hike Z.Z. Youssef D. Khunti K. Davies M.J. Diabetes, Obesity and Metabolism (2016) 18:8 (783-794). Date of Publication: 1 Aug 2016
11. Precision Obesity Treatments Including Pharmacogenetic and Nutrigenetic Approaches. Solas M. Milagro F.I. Martínez-Urbistondo D. Ramirez M.J. Martínez J.A. Trends in Pharmacological Sciences (2016) 37:7 (575-593). Date of Publication: 1 Jul 2016.
12. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Maruthur N.M. Tseng E. Hutfless S. Wilson L.M. Suarez-Cuervo C. Berger Z. Chu Y. Lyoha E. Segal J.B. Bolen S. Annals of Internal Medicine (2016) 164:11 (740-751). Date of Publication: 7 Jun 2016
13. Recent development of single preparations and fixed-dose combination tablets for the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus: A comprehensive summary for antidiabetic drugs. Li J. Lian H. Archives of Pharmacal Research (2016) 39:6 (731-746). Date of Publication: 1 Jun 2016
14. Therapeutic effect of canagliflozin on type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Zhong M. Yang L. Chen X. Shen X. International Journal of Clinical and Experimental Medicine (2016) 9:5 (7807-7817). Date of Publication: 30 May 2016.
15. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: An evidence-based practice approach to their use in the natural history of type 2 diabetes. Schwartz S.S. Ahmed I. Current Medical Research and Opinion (2016) 32:5 (907-919). Date of Publication: 3 May 2016.
16. 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. Wu J.H.Y. Foote C. Blomster J. Toyama T. Perkovic V. Sundström J. Neal B. The Lancet Diabetes and Endocrinology (2016) 4:5 (411-419). Date of Publication: 1 May 2016
17. Time until insulin initiation for canagliflozin versus dapagliflozin and empagliflozin in dual and triple therapy for type 2 diabetes mellitus in the United Kingdom Schroeder M. Chan E. Willis M. Johansen P. Nilsson A. Schubert A. Neslusan C. Value in Health (2016) 19:3 (A198). Date of Publication: May 2016.
18. SGLT2 inhibitors. Dardi I. Kouvatso S. Jabbour S.A. Biochemical Pharmacology (2016) 101 (27-39). Date of Publication: 1 Feb 2016
19. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus: Systematic review of randomized controlled trials. Parveen R. Agarwal N.B. Kaushal N. Mali G. Raisuddin S. Expert Opinion on Pharmacotherapy (2016) 17:1 (105-115). Date of Publication: 2 Jan 2016.
20. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Zhong X. Lai D. Ye Y. Yang X. Yu B. Huang Y. European Journal of Clinical Pharmacology (2016) 72:6 (655-663). Date of Publication: 2016
21. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. Liu X.-Y. Zhang N. Chen R. Zhao J.-G. Yu P. Journal of Diabetes and its Complications (2015) 29:8 (1295-1303). Date of Publication: 1 Nov 2015.
22. Dapagliflozin versus a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP4) both added to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): Impact on health, quality of life and costs in the Turkish clinical setting. Malhan S. Güler S. Yetkin I. Ignacio T.J. Verheggen B. Charokopou M. Value in Health (2015) 18:7 (A607). Date of Publication: November 2015.
23. Cardiometabolic Effects of a New Class of Antidiabetic Agents. Desouza C.V. Gupta N. Patel A. Clinical Therapeutics (2015) 37:6 (1178-1194). Date of Publication: 18 Jun 2015.
24. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. Scheen A.J. Clinical Pharmacokinetics (2015) 54:7 (691-708). Date of Publication: 25 Mar 2015

Til top

Bilag 5c Artikelreferencer fra supplerende søgninger i Embase

Artikelliste:

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' OR 'sglt 2' OR 'dapagliflozin' OR 'canagliflozin' OR 'empagliflozin' AND 'energy balance':ti

3

Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. Rajeev S.P. Cuthbertson D.J. Wilding J.P.H. Diabetes, Obesity and Metabolism (2016) 18:2 (125-134). Date of Publication: 1 Feb 2016

Energy balance after sodium- glucose cotransporter 2 inhibition. Ferrannini G. Hach T. Crowe S. Sanghvi A. Hall K.D. Ferrannini E. Diabetes Care (2015) 38:9 (1730-1735). Date of Publication: 1 Sep 2015

Energy balance following sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibition Ferrannini G. Hach T. Crowe S. Ferrannini E. Diabetologia (2014) 57:1 SUPPL. 1 (S8). Date of Publication: September 2014

Artikelliste:

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor' OR 'dapagliflozin' OR 'canagliflozin' OR 'empagliflozin' AND 'weight':ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

28

1. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes Lundkvist P. Sjöström C.D. Amini S. Pereira M.J. Johnsson E. Eriksson J.W. Diabetes, Obesity and Metabolism (2017) 19:1 (49-60). Date of Publication: 1 Jan 2017

2. Achieving composite endpoint of HbA(1c), body weight, and systolic blood pressure reduction with canagliflozin in patients with type 2 diabetes Merton K. Davies M.J. Vijapurkar U. Inman D. Meininger G. Diabetologia (2016) 59:1 Supplement 1 (S345). Date of Publication: 1 Aug 2016

3. Effects of dapagliflozin on weight loss and metabolic changes in type 2 diabetes patients fasting in the month of Ramadan Wan Seman W. Rajoo S. Mohd Noor N. Kori N. Sukor N. Wahab N.A. Mustafa N. Kamaruddin N. Diabetologia (2016) 59:1 Supplement 1 (S346). Date of Publication: 1 Aug 2016

4. Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese adults Erond N. Hollander P.A. Bays H. Rosenstock J. Frustaci M. Fung A. Vercruysse F. Diabetologia (2016) 59:1 Supplement 1 (S40). Date of Publication: 1 Aug 2016

5. Effect of dapagliflozin on HbA(1c) and weight after its addition to various combinations of other diabetes medications: ABCD nationwide dapagliflozin audit Yadagiri M. Sen Gupta P. Pang T. Balmuri L. Robinson T. Bain S. Gallen I.W. Adamson K. Ryder R.E.J. Diabetologia (2016) 59:1 Supplement 1 (S338). Date of Publication: 1 Aug 2016

6. Simultaneous Reduction in Both HbA1c and Body Weight with Canagliflozin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Leiter L.A. Langslet G. Vijapurkar U. Davies M.J. Canovatchel W. Diabetes Therapy (2016) 7:2 (269-278). Date of Publication: 1 Jun 2016

7. Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks Blonde L. Stenlöf K. Fung A. Xie J. Canovatchel W. Meininger G. Postgraduate Medicine (2016) 128:4 (371-380). Date of Publication: 18 May 2016

8. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus Neeland I.J. McGuire D.K. Chilton R. Crowe S. Lund S. Woerle H.J. Broedl U.C. Johansen O.E. Diabetes and Vascular Disease Research (2016) 13:2 (119-126). Date of Publication: 1 Mar 2016

9. The Importance of Weight Change Experiences for Performance of Diabetes Self-Care: A Patient-Centered Approach to Evaluating Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Traina S.B. Slee A. Woo S. Canovatchel W. Diabetes Therapy (2015) 6:4 (611-625). Date of Publication: 1 Dec 2015

10. A novel and selective sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, tofogliflozin, improves glycaemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes mellitus Ikeda S. Takano Y. Cynshi O. Tanaka R. Christ A.D. Boerlin V. Beyer U. Beck A. Ciorciaro C. Meyer M. Kadowaki T. Diabetes, Obesity and Metabolism (2015) 17:10 (984-993). Date of Publication: 1 Oct 2015

11. Canagliflozin provides reductions in HbA(1c), body weight, and blood

pressure in patients with type 2 diabetes on metformin with or without other antihyperglycaemic agents Hollander P. Mathieu C. Tong C. Canovatchel W. Meininger G. Diabetologia (2015) 58:1 SUPPL. 1 (S352). Date of Publication: September 2015

12. Canaglif lozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: A randomized, double-blind, phase 3 study Leiter L.A. Yoon K.-H. Arias P. Langslet G. Xie J. Balis D.A. Millington D. Vercruysse F. Canovatchel W. Meininger G. Diabetes Care (2015) 38:3 (355-364). Date of Publication: 1 Mar 2015

13. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: A 24-Week randomized, double-blind clinical trial Matthaei S. Bowering K. Rohwedder K. Grohl A. Parikh S. Diabetes Care (2015) 38:3 (365-372). Date of Publication: 1 Mar 2015

14. New drug design and therapeutic development for weight reduction: Preclinical studies and clinical trials Vickers S.P. Jackson H.C. Cheetham S.C. RSC Drug Discovery Series (2015) 2015-January:45 (90-116). Date of Publication: 2015

15. Canagliflozin is superior to sitagliptin in reducing both a1c and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus Davidson J.A. Scherthaner G. Hieronymus L. Jodon H. Vijapurkar U. Meininger G. Canovatchel W. Endocrine Reviews (2015) 36 Supplement 2. Date of Publication: 2015

16. Dapagliflozin Added to Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Sustains Glycemic Control and Weight Loss Over 48 Weeks: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial Strojek K. Yoon K.-H. Hrubá V. Sugg J. Langkilde A.M. Parikh S. *Diabetes Therapy* (2014) 5:1 (267-283). Date of Publication: 1 Jun 2014
17. 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 Kohan D.E. *Kidney International* (2014) 85:4 (962-971). Date of Publication: 1 Apr 2014
18. Achievement of weight loss with canagliflozin, sitagliptin and glimepiride in combination with metformin or metformin+sulfonylurea in patients with Type 2 diabetes Stein L. Thompson G. Diels J. Thilakarathne P. Girod I. *Diabetic Medicine* (2014) 31 SUPPL. 1 (145). Date of Publication: March 2014
19. 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 Bolinder J. Ljunggren O. Johansson L. Wilding J. Langkilde A.M. Sjöström C.D. Sugg J. Parikh S. *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2014) 16:2 (159-169). Date of Publication: February 2014
20. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, placebo-controlled trial Kovacs C.S. Seshiah V. Swallow R. Jones R. Rattunde H. Woerle H.J. Broedl U.C. *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2014) 16:2 (147-158). Date of Publication: February 2014
21. 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 Kohan D.E. Fioretto P. Tang W. List J.F. *Kidney International* (2014) 85:4 (962-971). Date of Publication: April 2014
22. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes Rosenstock J. Jelaska A. Frappin G. Salsali A. Kim G. Woerle H.J. Broedl U.C. *Diabetes Care* (2014) 37:7 (1815-1823). Date of Publication: July 2014
23. The impact of weight loss on weight-related quality of life and health satisfaction: Results from a trial comparing canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes Traina S. Guthrie R. Slee A. *Postgraduate Medicine* (2014) 126:3 (7-15). Date of Publication: 1 Jan 2014
24. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin Grandy S. Hashemi M. Langkilde A.-M. Parikh S. Sjöström C.D. *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2014) 16:7 (645-650). Date of Publication: July 2014
25. Changes in body weight after 24 weeks of vildagliptin therapy as a function of fasting glucose levels in patients with type 2 diabetes Blüher M. Schweizer A. Bader G. Foley J.E. *Vascular health and risk management* (2014) 10 (661-664). Date of Publication: 2014
26. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces body weight mainly through loss of fat mass in subjects with type 2 diabetes Toubro S. Cefalu W.T. Xie J. Sullivan D. Usiskin K. Canovatchel W. Meininger G. *Diabetologia* (2012) 55 SUPPL. 1 (S313-S314). Date of Publication: October 2012
27. 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 Rosenstock J. Vico M. Wei L. Salsali A. List J.F. *Diabetes Care* (2012) 35:7 (1473-1478). Date of Publication: July 2012
28. 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 Bolinder J. Ljunggren Ö. Kullberg J. Johansson L. Wilding J. Langkilde A.M. Sugg J. Parikh S. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2012) 97:3 (1020-1031). Date of Publication: March 2012

Bilag 6a Supplerende resultater fra gennemgang af studier

Bilag 7 Supplerende resultater af artikelgennemgang

Bilag 7a Fravalgte artikler

Aspiranter blandt resterende artikler i 222_søgningen: 10 MA, 12 (Canada); 13 (Behandlingsalgoritme) 20 (Real World ElectronicHealthRecord) 21 (Faktorer som påvirker vægt) 22 (NMA) 27 (Patientbetragtninger) 30 (Practical considerations) 35 (Family Practice) 41 (Genekspression) 43 (NMA, 2. linie) 48 (Case Report Hyperfagi) 71 (Behandlingsalgoritme/plads for SGLT2/praksis) 74 (Behandlingseffekt, lang, 78 uger insulinbaggrund) 77 (long-term)..79 (Nyremekanismer) 84 (Pharmakin + dyn + praksis, Baggrund) 89 (Rev effekt empa mono) 126 (Vægttab på insulin + empa hos fede) 127 (Dapa + SU, 48 uger) 134 (MA-2014) 138 (MA-2014) 147 (kvalitetsmål) 152 (vægttab og livskvalitet) 154 (medicininteraktioner) 158 (MA) 161 (Dapa + metformin, MA) 167 (tillæg til Metformin + SU) 172 (MA, 13, grundig) 174 (Tillæg til insulin, 2 år) 183 (Dapa oven i metformin) 191 (Forbrænding efter antidiabetika, rotter) 204 (Tillæg til insulin, Dapa, Long-term) 210 (regional fedtfordeling, ældre udgave af 175_222?). 213 (Dapa, tillæg til metformin, 52 uger) 218 (DM-sværhedsgrad, Dapa til metformin).

Aspiranter blandt de 131 artikler i Embase-søgningen, som ikke allerede er udvalgt i tabel 4: 20 (52 uger), 24 (Dapa som tillæg til saxagliptin), 30 (Empa tillæg til metformin+SU), 34 (fokus vægttab), 42 (NMA, Dapa tillæg metformin), 43 (MA), 46 (52 uger, Japan), 53 + 57 (farmakokinetik og – dynamik), 57 (præparat-interaktioner), 58 (vægtmanagement), 64 (patofysiologi), 72 (Dapa, vægtfokus), 79 (individrettet algoritme til Almen Praksis), 80 og 90 (fokus vægt), 91 (Fysiologi og konsekvenser), 98 (SGLT2-i-økonomi i Norden), 103 (Cana-monoterpi, 52 uger),

Tabel 1 Fravalg af kandidatartikler til tabel 4 eller andre fravalg af ellers lovende artikler		
Ref.nr	Begrundelse	Forfatter og titel
Studie 17	ΔVÆGT KUN 26 UGER Fortsat interessant pga. ClinicalTrial.gov's fravalg + lipid-effektmål	**Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. 2013. Efficacy and Safety of Canagliflozin Treatment in Older Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. Hospital Practice, Volume 41, Issue 2, April 2013 ISSN-2154-8331 [IKKE _229, + LIPIDER]
Studie 41 4 år	Planlægning. Resultater efter 4 år ventes i 2017	**Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. Cardiovasc Diabetol. 2013 Sep 5;12:129.
a_229	Kun udvalgt 16 studier. 1 ukendt. Resultattabel svær at læse. Bekræfter fundne estimater	Lorenzi M, Ploug UJ, Langer J, Skovgaard R, Zoratti M, Jansen J. Liraglutide Versus SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. Diabetes Ther. 2016 Dec 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27995594
182_222	2013, fokus på glykæmisk kontrol Formodentligt dækket af artikel 169_222 52 uger Cana versus. Metformin + SU	Schemthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2508-15. Erratum in: Diabetes Care. 2013 Dec;36(12):4172. PMID: 23564919; PMCID: PMC3747923
146_222 Effekt 52 u	Kun komparator i 26 uger. N kun 115 pr. arm	Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. Diabetes Obes Metab. 2014 May;16(5):467-77. PMCID: PMC4237547
128_222 Behandlings-effect, 2 år	Tidligere opgørelse af samme forsøg som Del Prato	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. PMID: 24919526 [BW-værdier for 2 år ? — ellers tabel 5!!!]
Anvendt i baggrundsafsnit og ikke specifikt for at besvare forskningsspørgsmålet om varighed af vægttab		
Embase 63 NMA	Brugt i afsnit Behandlingsfelt	Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, Salamucha I & Coleman CI. Systematic Review or Meta-analysis. Efficacy and Safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabet. Med. 32, 1530-1540 (2015)
11_222	Figurene 3 + 5	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 R. PMID: 27470878.
67_222	Behandlingsfelt. Generel, ikke varighed eller vægt i titel	Saulsberry WJ, Coleman CI, Mearns ES, Zaccaro E, Doleh Y, Sobieraj DM. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2015 Nov;69(11):1221-35. R. PMID: 26215321
83_222	Behandlingseffekt	Cefalu WT, Stenlöf K, Leiter LA, Wilding JP, Blonde L, Polidori D, Xie J, Sullivan D, Usiskin K, Canovatchel W, Meininger G. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2015 Jun;58(6):1183-7. PMID: 25813214; PMCID: PMC4800739
144_222	Baggrund	Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 Oct;1(2):140-51. doi:10.1016/S2213-8587(13)70050-0. Review. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Apr;3(4):e3. PMID: 24622320.
b_229	Baggrund	Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE. SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. Diabetes Metab Syndr. 2016 Dec 9. pii: S1871-4021(16)30226-0. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.003. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28011230.

Ad 146: Indeholder begrundelse for hierarkisk teststruktur (for at kontrollere for/undgå type 1 fejl som følge af mange test)

Bilag 7b Gennemgang af dyremodeller og dyreforsøg

Viden via dyremodeller og dyreforsøg

I et omhyggeligt forsøg med indirekte kalorimetri, CT- og dexascanning samt absorptionstomografi finder **Yokono et al** (2014), at 10 mg/kg ipragliflozin til diætforårsagede fede rotter relativt til ubehandlede fede rotter reducerer rotternes kropsfedtmasse via øget fedtsyreoxidation og reducerer andelen af visceralt fedt med let øgning af foderindtag. Der ses ikke tab af mager kropsmasse eller af knoglevæv. Kroppens samlede energiforbrænding er uændret, vandindtaget er øget som kompensation for øget osmotisk diurese. Hæmatokrit er uændret, så vægtforskellen mellem grupper skyldes ikke dehydratio. Forfatterne henviser til Devenny (2012), som angiver et 30 % øget foderindtag efter 34 dages behandling med dapagliflozin til rotter på fedtrig foder og foreslår forskellige forsøgsbetingelser (dyremodel, foderplan eller basislinievægt) som årsag. **Kommentar:** Uheldigt at benytte rotter i vækst (hormoner). Manglende forsøgsarm med ipragliflozinbehandling af normale rotter. Sammenligning med forsøg med andre fodringsregimer er meningsløs pga. heterogenitet; alene foderets fiberindhold har stor indflydelse på energiforbrug til nedbrydning, optagelse og omsætning og dermed på varmeproduktionen. Endelig er forsøget for kortvarigt til at danne basis for en vurdering af den relative fedtsyre- og glukoseoxidation, vævstypefordeling eller knoglepåvirkning på lang sigt.

Devenny et al (2012) eftersøger et kompensatorisk fysiologisk respons på den negative energibalance, som induceres af dapagliflozin. 38 dages behandling af fodringsinducerede fede rotter med dapagliflozin udløser et øget indtag af vand og foder og et gennemsnitligt vægttab på 4 %, som øges til 9 % ved samtidig restriktion af foderindtag (portionsfodring versus foder ad libitum). * For den højeste dosis ved fodring ad libitum ses initielt et vægttab til ca 5 %, hvorefter vægten stagnerer fra dag 10 til 22, og øges fra dag 22 til dag 34 til en slutvægt 4 % under basislinievægten. Portionsfodrede rotter producerer mindre urin og udskiller mindre glukose via urinen end rotter fodret ad libitum. **Kommentar:** Nyrens effektivitet er ikke styret af koncentrationen af glukose i tubulus; men af plasmaglukose. Og forløbet af vægtudviklingen tyder på, at vægttabet vil være midlertidigt, hvis energiindtaget ikke begrænses. Endelig ses en langt større effekt af at begrænse energiindtag end af at øge glukoseudskillelsen via urinen.

Vickers et al (2014) finder at den højeste dosis empagliflozin reducerer kropsvægten 8,2 % hos diætinducerede fede rotter i forhold til placebo (tilvækst ca 1½ %) og reducerer foderindtaget moderat i hele forsøgsperioden (forgiftningsdosis?). De lavere doser påvirker ikke foderindtaget. Med stigende dosis øges vandindtaget. Kadaver-fedtmassen falder; mens massen af protein og vand er uændret (må være af fedtfri masse). 78 % af vægttabet skyldes tab af fedt. Orlistat reducerer vægten 2,4 % relativt til placebo, hvilket øges til et vægttab på 6,7 % ved tillæg af empagliflozin i højest dosis. Orlistat giver et øget foderindtag og efter 29 dage er vægten lidt højere end ved start. Empagliflozin har en bedre toleranceprofil for såvel plasmaglukose som –insulin end orlistat.

Peng et al (2015) giver i 12 uger rotter 4 forskellige diæter, Normal, Fed, Fed_{HCl-lav}, Fed_{HCl-høj}, hvor HCl er en bioaktiv polyphenol (kendt fra kaffe og fra en lang række almindelige frugter og grøntsager), en ester dannet af kininsyre og kanelsyre, med antioxidant, antibakteriel og antiinflammatorisk virkning og som antages at ville kunne bidrage til behandlingen af metabolisk syndrom. * Der benyttes avancerede metoder til at måle genekspression på mRNA-niveau og direkte vurdering af proteintæthed i børstesømmen via fluorescens. Fed diæt øger ekspressionen af genet, *Ptg*, som koder for såvel Glucagon som GLP-1. Fed diæt øger ekspressionen af SGLT-1 i duodenum, jejunum og ileum (men ikke i colon) 40 % i såvel jejunum som i ileum. Og giver en signifikant lavere ekspression af GLUT-2 mRNA i duodenum, jejunum og ileum end den normale diæt. Fed diæt øger fluorescensarealet for SGLT1 stærkt signifikant i jejunum (og netop ikke signifikant for duodenum). Der blev også fundet morfologiske forandringer af børstesømmen på den fede diæt ved mikroskopi. Ved normal diæt var tarmens epitelceller velordnede i en tæt struktur; mens fed diæt gav ovale, løst og uordentligt arrangerede celler med flere gobletceller. OGTT topper tidligere ved en fed diæt. Artiklens ærinde er, at polyfenol begrænser skaderne efter "fedtforgiftning". Mit ærinde er **forskernes generelle udsagn om glukosemetabolisme i artiklens diskussion:** Hovedparten af fødens kulhydrater nedbrydes til monosaccharider i øvre gastrointestinalkanal, hvorefter disse absorberes og indgår i cirkulationen. Insulin er et hormon, som produceres af β-celler (i pancreas) under stimulation af endogene eller eksogene substans og har rollen som kroppens aktør ved hypoglykæmi. Ved en høj plasmaglukosekoncentration kan GLP-1 fremme sekretionen af insulin og hæmme sekretionen af glucagon og spiller en vigtig rolle i at bevare plasmablodsukkerbalancen (Peng et al citerer Hui et al (2005) og Kawai et al. (1985). Peng et al vurderer, at opreguleringen af *Ptg* i tarmen ved fed diæt sandsynligvis skyldes tilpasning af tarmens glukosemetabolisme til udfordringen ved metabolisk stress. GLP-1 secerneret af tarmens L-celler som respons på næringsstofindtag er ansvarlig for op til 70 % af insulinresponsen efter et måltid (Peng (2016) citerer Fan et al (2013). Artiklen citerer Kellet et al (2000) for at tarmglukosetransporten varetages af SGLT-1 og GLUT-2. Peng et al (2016) skriver i introduktionen, at glukosehomeostase er en altafgørende komponent af humanfysiologi, er under spræcis kontrol og at svigt af kontrolmekanismerne fører til metabolisk syndrom, som omfatter fedme, hyperglykæmi, svigtende glukosetolerance, IGT, hypertension og dyslipidæmi. Forfatterne citerer Collino et al (2014) og Sakai et al (2015) for, at en fed diæt inducerer en glykometabolisk forstyrrelse og en forringet insulinfølsomhed. I konklusionen skriver forskerne, at **den generelle mekanisme for absorption og transport af glukose er kompleks og involverer mange faktors interaktion**. Min hypotese er, at en lignende kompleks regulering sandsynligvis gælder for SGLT2. [Forsøgets afvikling](#)

Watanabe et al 2015 undersøger kombinationen af Pioglitazon og canagliflozin på kontrol af kropsvægt og på insulinsensitiviteten via en gnavermodel (geninducerede 13 uger gamle diabetiske mus og 7 uger gamle prædiabetiske hanrotter samt slanke hanrotter). N? Nettobehandlingstid for mus kun 2 uger og 6 uger for rotter.

[Forsøgets afvikling](#)

Resultater: Tillæg af Canagliflozin til Pioglitazonbehandlede mus reducerer krops- og fedttilvækst og hyperinsulinæmi. Til rotter kunne Pioglitazon alene forhindre hyperglykæmi; og tillæg af Canagliflozin reducerede den glitazoninducerede tilvækst og adipositas og forbedrede et såkaldt Matsuda-indeks, hvilket tolkes som tegn på forbedret insulinfølsomhed. **Kommentar:** Varigheden af museforsøget er nok til at påvise effekt af tillæg af Canagliflozin; men trods den relativt høje alder, 13 uger, er der fortsat tilvækst ved Canagliflozinmonoterapi, hvorfor delforsøget er uinteressant pga. formodning om normal fysiologisk vækst.

[Detaljerede forsøgsresultater](#)

Canagliflozin monoterapi til rotter medfører øget kropsvægt efter 2, 4 og 6 uger. Pioglitazonmonoterapi øger vægten 16 – 23 % mere og kombinationsbehandling giver intermediære værdier. Det interessante er, at prædiabetiske rotters tilvækst på en standardbehandling uden antidiabetika er langt lavere, og efter 6 uger har de en 11 % lavere kropsvægt end canagliflozinmonoterapi-behandlede rotter. Disse ubehandlede prædiabetiske rotter har dog 29 % højere 6-ugers vægt end de slanke rotter. Og de har udviklet dysglykæmi, hvilket forklarer den begrænsede tilvækst. HbA1c er ved start 2,7 for alle prædiabetiske grupper og 2,6 for de slanke rotter. Prædiabetiske rotter uden antidiabetika udvikler en jævnt stigende værdi over de 6 uger med en slutværdi på 8,1 % mod de behandlede værdi på 3,4 – 3,8. Foderindtaget har næsten været ens i forsøgsperioden for standard- og canagliflozinbehandlede rotter.

Kommentar: Hormonsekretion er pulsativ, og punktværdier er et usikkert mål. Tvivl om $T_{\frac{1}{2}}$ for røde blodlegemer hos rotter og dermed af værdien af HbA1c. Data tyder på, at prædiabetes hæmmer β -celleaktivitet og stimulerer **foderindtag, som øges lidt ekstra for hver type antidiabetika**, rotterne får. Kombinationsbehandling med glitazon plus SGLT2-inhibitor giver en bedre OGTT end monoterapi og reducerer plasmainsulin til under niveauet for de slanke rotter. Prædiabetiske rotter uden antidiabetika har en ringe insulinrespons på OGTT, hvilket tyder på nedsat β -cellefunktion. Det er usikkert, om tilvæksten hos de slanke rotter skyldes ung alder eller indhentningsvækst hos undervægtige rotter. Antal rotter er ikke angivet. **Langsigtet vægtudvikling estimeres ikke.**

Hamamoto& Noda (2015) refererer en kausistik: 44-årig mand med DM2 i behandling med metformin har det foregående år haft en vægtøgning på 10 kg og skiftes til liraglutid. I løbet af 18 måneder tabes 8 kg (7 %), hvorefter vægten bliver konstant, og behandlingen skiftes fra GLP-1, liraglutid, til Tofogliflozin, en SGLT 2-hæmmer. Efter 3 ugers behandling rapporterer patienten om sultfølelse og overdreven appetit. Vægten øges 9 kg inden for 2 uger og HbA1c tenderer til at øges. Tilbagevenden til liraglutid reducerede sultfølelse, vægt og HbA1c. **Kommentar:** Langtidsvirkende GLP-1-analoger er kendt for at sænke appetitten på CNS-niveau, hvorfor det er misvisende, at SGLT2-hæmmere i titlen angives som årsagsforklaring til en øget appetit 3 uger efter ordination. Forfatteren konkluderer, at hovedårsagen til appetitstimuleringen er ophør af den langtidsvirkende GLP-1-analog; men SGLT2 tildeles en mulig supplerende effekt.

Detaljer vedrørende dyremodeller og dyreforsøg

Yokono et al., 2014. Omhyggeligt metabolismeforsøg med indirekte kalorimetri (inklusive individuel urinopsamling) til bestemmelse af respirationskvotient og dermed varmeproduktion, CT- og dexta-scanning samt dual-energy X-ray-absorptionsmetri til vurdering af subkutan og visceralt fedt ud over de sædvanlige parakliniske mål hos 7 – 11 uger gamle rotter. Normal diæt (3,45 kcal/g) til normalvægtige rotter (startvægt ca 330 g) versus fed diæt (4,73 kcal/g) til fede rotter ± ipragliflozin (startvægt ca 370 g). Fri adgang til foder og vand, kropsvægt og foderindtag måles hver uge, blodprøver tages i uge 3, dels fastende og efter fodring 14 timer efter seneste indgivelse af ipragliflozin. Efter 3 uger initial gruppeinddeling til sikring af ens basislinieværdier for plasmaglukose, insuliniveau og kropsvægt (ikke RCT). Resultater: Fede rotter på ipragliflozin har en tilvækst parallel med normale rotter og forbliver ca 40 g tungere i hele perioden. De fede rotter **uden** ipragliflozin øger deres vægt i hele perioden, dog med faldende væksthastighed som forventet med stigende alder, men vægtforskellen til normalgruppen og til fede på ipragliflozin øges mere og mere med tiden og denne forskel er signifikant efter 2 ugers indtag af ipragliflozin. Indirekte kalorimetri-delforsøget i 3. ipragliflozin uge viser et uændret O_2 -forbrug og tendens til en lavere CO_2 -produktion og en signifikant lavere respirationsratio/-kvotient. Total varmeproduktion var næsten ens mellem grupper. Andelen som følge af forbrænding af glukose faldt; mens den steg som følge af fedtforbrænding. Normale rotter har et signifikant lavere foderindtag. Tendens til øget foderindtag hos fede rotter med ipragliflozin (4 %, NS). I slutningen af 4. behandlingsuge aflives rotterne og de forskellige fedtvæv, lever og nyrer fridissekeres manuelt og vejes. Konklusion: Trods et minimalt øget foderindtag forhindrer ipragliflozin vægtøgning på en fed diæt og der ses ikke tab af mager kropsmasse eller knoglevæv. Kroppens samlede energiforbrænding er uændret og hæmatokritværdien forblev konstant, så det relative vægttab³⁹ skyldes ikke dehydrering som følge af osmotisk diurese, som i øvrigt blev kompenseret ved et øget vandindtag hos ipragliflozin-behandlede rotter. Nettoenergiebalancen (energi i indtag minus energi i tab) i gns pr dag var 91,0 kcal hos ubehandlede og 77,9 kcal/dag hos behandlede rotter. Forfatterne henviser til andre forskergrupper, hvoraf Liang et al (2012) (via 4 forskellige typer genmanipulerede gnavere) fandt tilsvarende øgning i foderindtag; mens Devenny et al (2012) fandt et 30 % forøget foderindtag.

[Tilbage til tekst](#)

Devenny et al (2012): Dapagliflozin påvirker hverken gennemsnitlig O_2 -forbrug eller respirationskvotient. Supplerende foderrestriktion medfører en lavere respirationskvotient, en øget plasma- β -hydroxybutyrat-værdi hos både fastende og ikke-fastende, en lavere plasmainsulin og en uændret plasmaglukose hos ikke-fastende og endelig en lavere plasmaglukose og en uændret plasmainsulin hos fastende dapagliflozin-behandlede rotter, som udsættes for foderrestriktion. Der er interaktion/vekselvirkning mellem behandling og tid, dvs at effekten af behandling er forskellig i forskel-

³⁹ Relativt til den ubehandlede gruppe af fede rotter. Reelt er der vækstøgning hos alle rotter qua deres unge alder. Behandlede rotter øger deres vægt til 518,2 g (SE 9,4) mod ubehandlede, fede rotter 456,4 g (SE 15,2), en forskel på godt 60 g på 30 dage.

lige tidsintervaller. Baseret på artiklens figur 2 har gruppen med både portionsfodring og højest dosis dapagliflozin et 4 gange så stort vægttab ved dag 34, 13 %. Den indledende vægttabshastighed er tilnærmet linier de første 22 døgn, hvorefter hastigheden bliver nul/vægten bliver konstant.

[Tilbage til tekst](#)

Peng et al (2015) giver i 12 uger rotter 4 forskellige diæter, Normal, Fed, Fed_{HCL-lav}, Fed_{HCL-høj}, hvor HCl er en bioaktiv polyphenol (kendt fra kaffe og fra en lang række almindelige frugter og grøntsager), en ester dannet af kininsyre og kanelsyre, med antioxidant, antibakteriel og antiinflammatorisk virkning og som antages at ville kunne bidrage til behandlingen af metabolisk syndrom. Hypotesen er, at stoffet vil øge insulinsekretionen, modulere glukosetransporten over tarmepitelet, reducere vægttilvæksten og normalisere plasmaglukose. Artiklen citerer Kellet et al (2000) for at tarmglukosetransporten varetages af SGLT-1 og GLUT-2. **Formålet** med forsøget er at vurdere, om polyphenoltillsætning til en fed diæt vil påvirke ekspressionen af de 2 proteiner i forskellige segmenter af tarmen, og om der er konsekvenser for glukosehomeostasen. **Effektmålene** er bl.a. vægtforøgelse, præstation ved OGTT, faste serum insulin, postprandial GLP-1-produktion, RT-PCR via primere for mRNA for de 2 proteiner samt vurdering af tyndtarmsbiopsier via immunofluorescence til identifikation af SGLT-1 og GLUT-2 efter inkubation med fluorescensmærkede antistoffer mod de nævnte proteiner. Genet, *Ptg*, som koder for Glucagon og GLP-1, måles også. **Resultater:** Begge doser HCl sænker tilvæksten signifikant, øger faste-seruminsulin, og reducerer ekspressionen af SGLT-1 mRNA hos diætinducerede fede rotter i forhold til normale rotter. (Ingen forskel i mRNA-ekspression mellem Fed_{HCL-lav} og Fed_{HCL-høj}). Slutvægten var i samme orden 370 g, 391 g, 349 g og 338 g. Foderindtaget var 27 g, 24 g, 23 g, 25 g. Dagligt energiindtag i kJ/rotte var 0,18, 0,25, 0,24 og 0,25. Slutvægten af visceral fedt var: 18,7, 40,0, 29,06 og 26,0 g/kg rotte. Rotter på normal diæt vejer 370 g, indtager den højeste fodermængde med det laveste energiindhold og har den laveste mængde visceral fedt, 18,7 g. Den fede diæt uden tilskud af polyfenol giver den højeste vægt, 391 g, samme energikoncentration og foderindtag som hos de polyfenolsupplerede rotter; men en massivt højere masse af adipøst fedt, 40 g. Fed_{HCL-lav} giver en slutvægt på 349 g med 29 g visceralt fedt mod 338 g og 26 g ved Fed_{HCL-høj}. Den rå fede diæt øger ekspressionen af SGLT-1 i duodenum, jejunum og ileum (men ikke i colon) 40 % i såvel jejunum som ileum. Polyfenol forhindrede 25 % af denne forøgelse uanset dosis. Fed diæt giver en signifikant lavere ekspression af GLUT-2 mRNA i duodenum, jejunum og ileum end den normale diæt. Fed_{HCL-høj} øger genekspressionen signifikant i jejunum og ileum. Fed diæt øger fluorescensarealet for SGLT1 stærkt signifikant i jejunum (og netop ikke signifikant for duodenum). Intermediært areal ved polyfenoltillsætning uden signifikant forskel mellem de fede diæter. Der blev også fundet **morfologiske forandringer af børstesømmen** på den fede diæt ved mikroskopi. Tillsætning af den lave dosis polyfenol gav en normal børstesøm. Ved normal diæt var tarmens epitelceller velordnede i en tæt struktur; mens fed diæt gav ovale, løst og uordentligt arrangerede celler med flere gobletceller. **Diskussion:** tegn på, at længere tids fed diæt medfører lavere insulinsensitivitet. Rotterne aflives og analyseres efter 12 uger.

[Tilbage til tekst](#)

Watanabe et al 2015 undersøger kombinationen af Pioglitazon og canagliflozin på kontrol af kropsvægt og på insulinsensitiviteten via en gnavermodel (geninducerede 13 uger gamle diabetiske mus og 7 uger gamle prædiabetiske hanrotter samt slanke hanrotter). N ? Nettobehandlingstid for mus kun 2 uger og 6 uger for rotter. *For musene blev 24 timers urin opsamlet dag 14 og 15 i bure til metabolismeforsøg. Rotterne blev aflivet under generel anæstesi med udtagning af alt blod via aorta forud for totalanalyse af hver død krop. **Resultater:** Tillæg af Canagliflozin til Pioglitazon-behandlede mus reducerer krops- og fedttilvækst og hyperinsulinæmi. Til rotter kunne Pioglitazon alene forhindre hyperglykæmi; og tillæg af Canagliflozin reducerede den glitazoninducerede tilvækst og adipositas og forbedrede et såkaldt Matsuda-indeks, hvilket tolkes som tegn på forbedret insulinfølsomhed. **Kommentar:** Varigheden af museforsøget er nok til at påvise effekt af tillæg af Canagliflozin; men trods den relativt høje alder, 13 uger, er der fortsat tilvækst ved Canagliflozinmonoterapi, hvorfor delforsøget er uinteressant pga. formodning om at effekten af behandling er konfunderet med effekten af normal fysiologisk vækst.

Canagliflozin monoterapi til rotter medfører øget kropsvægt efter 2, 4 og 6 uger. Pioglitazonmonoterapi øger vægten 16 – 23 % mere, og kombinationsbehandlingen giver intermediære værdier. Det interessante er, at prædiabetiske rotters tilvækst på en standardbehandling uden antidiabetika er langt lavere, og efter 6 uger har de en 11 % lavere kropsvægt end canagliflozinmonoterapi-behandlede rotter. Disse ubehandlede prædiabetiske (ved start) rotter har dog 29 % højere 6-ugers vægt end de slanke rotter. Foderindtaget, opgjort efter hver uge, har næsten været ens i forsøgssperioden for standard- og canagliflozinbehandlede rotter, så vægtforskellen er foreløbig uforklaret.

Ved start har de 3 prædiabetiske rottegrupper en gns plasmainsulin på 12,7 – 13,9 ng/ml, højest for de standardbehandlede rotter; mens de slanke rotter har en værdi på 0,4 ng/ml. Efter 2 uger er værdien for de standardbehandlede rotter uden antidiabetisk behandling forværret til 15,5 ng/ml mod 7,7 for de canagliflozin- og 3,9 for de pioglitazonbehandlede prædiabetiske rotter. Efter 6 uger har de standardbehandlede tidligere prædiabetiske rotter sænket deres plasmainsulin til 3,5 ng/ml, tæt på de kombinationsbehandlede (4,0 ng/ml) og er kun overgået af de slanke rotter, 1,7 ng/ml. **Kommentar:** Hormonsekretion er pulsativ og punktværdier er et usikkert mål for det gennemsnitlige niveau.

HbA1c er ved start 2,7 for alle prædiabetiske grupper og 2,6 for de slanke rotter. Prædiabetiske rotter udvikler en jævnt stigende værdi over de 6 uger med en slutværdi på 8,1 % mod de behandlede værdi på 3,4 – 3,8, igen med intermediær værdi for kombibehandling, og slanke rotters værdi på 3,4. **Kommentar:** Tvivlsomt om halveringstiden af røde blodlegemer hos rotter er så lav, at det giver mening at opføre HbA1c for hver 2 uger.

Plasmaglukoseværdierne: Slanke: 122-128; ubehandlede: 140-518; Pio: 118-143; Cana: 141-196; Kombi: 118-143 med initialt stærkt fald ved Pioglitazonbehandling. Insulinsekretionen i µg/g pankreasvæv er 76 -100 for de antidiabetika-behandlede, 60 g for de slanke og kun 10 µg/g hos de standardbehandlede.

Det kumulerede foderindtag i gns pr rotte er 1110 g hos standardbehandlede, 614 g for de slanke, 1300 for Pio; 1126 for Cana højest for Kombinationsbehandlingen, 1338. 2 timers OGTT i mg/dL: Slanke: 108; standardbehandlede 532; Pio: 161; Cana:181; Kombi: 142.

Kommentar: Tvivlsomme hormonværdier og tvivl om værdien af HbA1c. Data tyder på, at prædiabetes hæmmer β-cellerne aktivitet og stimulerer foderindtaget, som øges lidt ekstra for hver type antidiabetika, rotterne får. Kombinationsbehandling med glitazon plus SGLT-2 giver en bedre OGTT end monoterapi og reducerer plasmainsulin til under niveauet for de slanke rotter. Prædiabetiske rotter har en ringe insulinrespons på OGTT, hvilket tyder på nedsat β-cellefunktion. Det er usikkert, om tilvæksten hos de slanke rotter skyldes ufuldstændig udvikling til voksen rotte eller naturlig tilvækst hos magre/underernærede rotter. Antal rotter i grupperne er ikke angivet.

[Tilbage til tekst](#)

Bilag 7c Ændring i fedtmasse og effekt af SGLT2-i på LDL, HDL og triglycerid

Bolinder et al (2014): Fokus på delforsøg vedrørende dapagliflozins indflydelse på fedtmasse, taljemål og kropssammensætning. Baggrundsbehandling metformin. Arme: Placebo (N =71), 10 mg dapagliflozin (N =69). Total kropsvægt ved basislinie var 92,1 kg (dapa) og 90,9 kg

Dapa: BW _{Basislinie} 92,1 kg;	ΔBW: -4,54 kg;	BW ₁₀₂ : 87,56 kg;	
TotalMagerMasse _{Basislinie} : 55,3 kg	ΔTotalMagerMasse: -1,3 kg [-1,8; -0,8] _{dapa}		
TotalFedtmasse _{Basislinie} : 33,7 kg	ΔDXA_TotalFedtmasse _{Basis-102} : -2,80 kg [-3,67; -1,93].	TotalFedtmasse ₁₀₂ : 30,9 kg	
Placebo: BW _{Basis} 90,9 kg;	ΔBW: -2,12 kg;	BW ₁₀₂ : 88,78 kg;	
TotalMagerMasse _{Basislinie} : 56,0 kg	ΔTotalMagerMasse: -0,9 kg [-1,4; -0,5] _{Placebo}		
TotalFedtmasse _{Basislinie} : 33,4 kg	ΔDXA_TotalFedtmasse _{Basis-102} : -1,46 kg [-2,25; -0,68]	TotalFedtmasse ₁₀₂ : 30,9 kg	
ΔBW _{Dapa+Met} versus _{Placebo+Met} : (-4,54) - (-2,12) kg: -2,42 kg [-3,64; -1,21].			
ΔTotalFedtmasse _{Dapa+Met} versus _{Placebo+Met} : (-2,80) - (-1,46) -1,34 kg [-2,44; -0,23]; kun netop signifikant placebojusteret væggtab			
ΔTotalMagerMasse Dapa versus Placebo	-0,4 kg [-1,0; 0,2]	NS	(-1,3) - (-0,9)

Kommentar: Tab af 1,3 kg mager masse af et totalt væggtab på 4,54 kg svarer til, at 28,6 % af væggtabet er mager masse. 2,4 % af mager vævs-masse tabes (1,3/55,3). Fedttabet er 3,24 kg (4,54 - 1,3) eller 71 % af væggtabet og ikke 90 % som estimeret af Del Prato (2014). Dapagliflozin øger andelen af mager masse med 0,9 %-point:

55,3 kg/92,1 kg = 60,04 % mager masse ved basislinie. (55,3-1,3)/87,56 kg = 61,67 % MagerMasse uge 102

Differens: 61,67 % - 60,04 % = 1,63 %-point; som dapagliflozin+metformin er ansvarlige for. Dapagliflozins andel er:

Total BW _{dapa+Met_Basislinie} = 92,1 kg;	MagerMasse _{dapa+Met_Basislinie}	55,3 kg,	60,04 % MagerMasse
TotalBW _{dapa+Met_102} = 87,56 kg	MagerMasse _{dapa+Met_100}	54 kg (55,3 kg - 1,3 kg)	61,67 % MagerMasse

Forskel: 1,63 %-point, skyldes dapagliflozin + metformin. Regnes i stedet for med de -2,42 kg fås dapagliflozins andel: 0,9 procentpoint (-2,42/-4,54 53,3 % af 1,63 %). Dapagliflozin → tab af mager masse ≈ 30 % af væggtabet / relativ øgning i mager masse på 0,9 %-point.

Skema 1 Effekt af SGLT2-i på LDL, HDL og triglycerid

SGLT2-i versus placebo	Total n	Mean difference(CI)	I ² (Q)%	
HDL cholesterol (mmol/L)	4,698	0.05 (0.04; 0.07)	31.0	p=0.03
Triglycerides (mmol/L)	4,704	-0.09 (-0.16; 0.02)	29.8	p<0.01
LDL cholesterol (mmol/L)	5,431	0.09 (0.04; 0.14)	55.5	p<0.01
Canagliflozin versus placebo				
HDL cholesterol (mmol/L)	2,088	0.07 (0.06; 0.09)	0	
Triglyceride (mmol/L)	2,094	-0.21 (-0.30; -0.12)	0	
LDL cholesterol (mmol/L)	2,086	0.19 (0.11; 0.26)	31	
Dapagliflozin versus placebo				
HDL cholesterol (mmol/L)	175	0.09 (-0.03; 0.21)	NA	
Triglyceride (mmol/L)	175	0.00 (-0.12; 0.12)	NA	
LDL cholesterol (mmol/L)	175	-0.15 (-0.32; 0.02)	NA	
Empagliflozin				
HDL cholesterol (mmol/L)	2,417	0.04 (0.02; 0.06)	27	
Triglyceride (mmol/L)	2,435	0.00 (-0.09; 0.08)	0	
LDL cholesterol (mmol/L)	3,173	0.06 (0.01; 0.10)	0	
SGLT2-i versus SU				
HDL cholesterol (mmol/L)	2,478	0.10 (0.08; 0.12)		0.0
Triglyceride (mmol/L)	2,478	-0.06 (-0.15; 0.02)		0.0
LDL cholesterol (mmol/L)	2,477	0.16 (0.11; 0.21)		0.0
SGLT2-i versus DPP-4-i				
HDL cholesterol (mmol/L)	2,039	0.08 (0.06; 0.10)		0.0
Triglyceride (mmol/L)	2,047	-0.06 (-0.20; 0.09)		81.4
LDL cholesterol (mmol/L)	2,483	0.13 (0.07; 0.19)		0.0

Kilde Storgaard et al 2016

p-værdien vedrører en test for forskelle mellem subgrupper, dvs. om der er forskel mellem de 3 SGLT2-i

Bilag 8 Gennemgang af Cochrane-metaanalyse

"Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus (Review)", Hemmingsen B, Krogh J, Metzendorf MI, Richter B. Cochrane Databases of systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD012106. DOI: 10.1002/14651858.CD012106.pub2.

Hovedformålet er at vurdere, om SGLT2-inhibitorer vil kunne forhindre eller forsinke udvikling til type 2 diabetes hos patienter i risiko herfor. Det sekundære formål er at undersøge styrken og kvaliteten af evidensen for sammenhængen mellem hver enkelt definition af risiko for udvikling af type 2 diabetes og den terapeutiske effekt af SGLT2-inhibitorer. Med andre ord: Er effekten af SGLT2-inhibitorer afhængig af, om patienten er defineret i risiko for diabetes via IFG (impaired fasting glucose), IGT (impaired glucose intolerance) eller via HbA1c-grænser? Forfatterens argumentation for **reviewets relevans** er manglende viden om, hvorvidt patienter i risiko for type 2 diabetes bør tilbydes SGLT2-inhibitorer.

Forfatterne konkluderer, at hovedspørgsmålet ikke kan besvares, da ingen udførte eller igangværende forsøg lever op til forskernes krav til randomisering, maskering (dobbeltblind) og inklusionskriterier (non-diabetikere i forøget risiko for at udvikle T2DM, diagnosticeret med dysglykæmi via valide standardkriterier, som skal være beskrevne eller kunne fremskaffes). Forskerne har uden resultat forsøgt at fremskaffe supplerende beskrivelse af patientpopulationen ved direkte kontakt til visse førsteforfattere. Reviewet afrapporteres efter princippet "intention-to-analyse".

Afgrænsning:

Reviewet er på trods af et andet fokus og en anden patientpopulation interessant for mit forskningsspørgsmål, eftersom forskerne afgiver løfte om at fremlægge en beskrivelse af ekskluderede studier og desuden i diskussionsafsnittet inddrager mål for helbredsrelateret livskvalitet, hvor der foreligger validerede skalaer samt surrogatmål, som fx kolesterolniveau, vægtændringer, andre glykæmiske mål eller incidens af T2DM, på trods af, at sådanne udfald måske varierer over tid og derfor vurderes af forskerne at være af begrænset værdi. "...changes in these outcomes may substantially differ over time and people may even oscillate between intermediate hyperglycaemia, T2DM and normoglycaemia over various points in time (Yudkin 2011, 2014 c.f. Hemmingsen et al 2016)".

Eksemplarisk læring er endnu en motivationsfaktor. Cochraneinstituttet har ry for rigtigt og stringent at leve op til ethvert kriterium for forsøgsrapportering og -evaluering. Eneste værdi for min forskningstræningsopgave viser sig at være en teoretisk og spekulativ gennemgang af, hvilke dataanalyser, der ideelt bør udføres i en meta-analyse. Ingen eksemplarisk læring opnås, eftersom der netop ikke præsenteres data eller dataanalyse men kun postulater om, hvilke, der ville være blevet udført, hvis forfatterne havde kunnet inkludere ét eller flere forsøg. Review á la varm luft.

Metode: Metanalyse på basis af søgning i CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), World Health Organisation (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), Medline, PubMed, Embase, Clinical Trials.gov samt i referencelister af systematiske reviews, artikler og sundhedsteknologivurderingsrapporter. Forskerne for igangværende forsøg er udspurgt om supplerende information. Seneste søgning jan 2016.

Selektionskriterier: Forsøg: RCT Behandling: SGLT2-inhibitorer på indikationen P-glukosereduktion/placebo/ingen intervention

Konkurrerende behandling/komparator: 1) Enhver anden P-glucose-sænkende farmakologisk behandling (fx metformin, SU, acarbose, eller en hvilken som helst kombination heraf) 2) Adfærdsevaluering: fysisk aktivitet, diæt eller kombination. 3) Placebo 4) Ingen intervention. Krav om samme grad af ko-intervention i interventions- og sammenligningsgruppe. Ingen krav til forsøgsvarighed.

Effekt mål : plasmaglukose-reduktion, død, incidens af T2DM, alvorlige bivirkninger.

Sekundære mål: 12, heraf hjertekarrelaterede, (øjne + nyrer), hypoglykæmi, tid til T2DM, BS-mål, helbredsrelateret livskvalitet, ikke-alvorlige bivirkninger og socioøkonomiske mål.

Population: Patienter med forhøjet fasteglucose, IFG, nedsat glucosetolerance, IGT, moderat øget HbA1c eller en kombination heraf.

Eksklusionskriterier:

Patienter med metabolisk syndrom – specialpopulation ikke repræsentativ for patienter med netop intermediær hyperglykæmi. Patienter med komorbiditet fx AMI, apopleksi eller cystisk fibrose. Flere risikofaktorer for metabolisk syndrom så som forhøjede blodlipider, insulinresistens, fedme og forhøjet BT vurderes som en usikker sygdomsenhed og ville have ført til krav om yderligere datapræsentation.

Specifikation af nøgletal: Alder, køn, lighed (adgang til sundhedsydelser, sociale faktorer, etnicitet, hypertension, kardiovaskulær sygdom, fedme, tidligere gestationel diabetes).

Min kritik af plan: Som en del af planlægningen af en metanalyse bør man undersøge, om der findes forsøg, som kan inkluderes på det påtænkte grundlag. Er dette ikke tilfældet bør undersøgelsen publiceres som en strategiplan/forsøgsprotokol for et idealforsøg til belysning af forfatterens forskningsspørgsmål og bør ikke kunne oppebære klassifikationen "review".

Min kritik af diskussion/kriterier: Et vilkår for sundhedsforskning er, at mange medicinske tilstande udvikler sig med tiden (naturlig progression). Forskeren må via forsøgsdesign og –varighed sikre sig at kunne skelne effekt af intervention fra effekt af tid på en tilstands udvikling. I et globalt sundhedsperspektiv er det urimeligt og uansvarligt på forhånd at udelukke visse relevante mål, alene fordi disse ændrer sig over tid.

Resultater: Ingen forsøg lever op til forfatterens inklusionskriterier. **[Kommentar:** En naturlig følge af at intermediær hyperglykæmi aktuelt ikke er indikation for SGLT2-i nogen steder i verden, at der formodentlig vil være lille økonomisk gevinst for samfundet ved behandling af raske eller nær-raske og at den potentielle skade (og erstatning for skade) ved behandling af millioner og en i fremtiden identificeret alvorlig bivirkning kan være enorm).

Konjunktiv modus. I resten af artiklen gennemgår forfatterne, hvordan de **ville have** vurderet kvaliteten af en række forhold, og ville have håndteret artikler og disses data, dersom de havde kunnet inkludere nogen artikler/forsøg. Forfatterne henviser til relevante vejledninger, hjælpeprogrammer og generel teori for design af forsøg og statistisk håndtering af forsøgsdata:

Forsøg-selektion: (PRISMA, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis, jf Liberati (2009) c.f. Hemmingsen et al 2016) ved 2 personers uafhængige gennemgang af titel og abstract. Tilstræbt konsensus ved uenighed eller inddragelse af 3. forfatter.

Dataekstraktion og – håndtering: Uafhængig beskrivelse af forsøgspopulation og interventionskarakteristika ved 2 personer, sekundært diskussion til konsensus og tertiært inddragelse af 3. forfatter. Data skulle rapporteres som effektudfald og bivirkninger via standardiserede skemaer fra CMED Group, og data fra igangværende forsøg skulle præsenteres og forfattere spørges via email om foreløbige ikke-publicerede resultater af igangværende forsøg. I appendix skulle igangværende potentielt relevante forsøg listes med primære og sekundære udfald/effektmål.

Redundante data: Indsamle alle publicerede data for et givent forsøg, tage udgangspunkt i det mest komplette datasæt og liste øvrige publikationer som sekundære referencer.

Bias og manglende data: 2 uafhængige vurderinger, konsensus v uenighed. Ved manglende information i artiklen søges sekundært i forsøgsprotokol og tertiært kontaktes forfattere. Brug af The Cochrane "Risk of Bias"-vurderingsværktøj (Higgins 2011a+b c.f. Hemmingsen et al 2016) med bias klassificeret som lav, høj eller usikker. Individuelle bias-faktorer skulle vurderes som beskrevet i "The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions".

Randomiseringsmetoden: Randomiserings- og allokeringsmetoden ville være blevet beskrevet og evalueret for samtlige inkluderede forsøg. Høj risiko for bias ved ikke-tilfældig allokering, uklar risiko ved utilstrækkelig beskrivelse af allokeringsmetoden og lav bias ved computergenererede tilfældige numre eller tilsvarende tabel. Simple tilfældighedsprincipper godtages, hvis en uafhængig person har udført proceduren.

Blinding: Krav om dobbeltblinding, som ikke kan brydes. Velbeskrevet, hemmelig allokering efter godkendt princip klassificeres som lav risiko for bias. Alle forsøg klassificeres.

Inkomplette data (antal, natur eller håndtering): En lang række betingelser nævnes for at et forsøg har lav risiko for bias. Forfatterne ville bl.a. vurdere datas fuldkommenhed, dataerstatning eller -eksklusion i forhold til antal tilfældige enheder i den relevante gruppe, om der er høj drop-ud-frekvens (>10%) eller stor forskel mellem behandlinger, om drop-ud-årsager er uafhængige af behandlingsudfald, om der er et ligeligt antal udfald inden for behandling osv. Og om omfanget eller fordelingen af dataudfald vil kunne påvirke estimatet på behandlingseffekt.

Publikationsbias: Planlægges vurderet ved samkøring af registre over publikations- og forsøgskort (Boutron 2014, Mathieu 2009 begge c.f. Hemmingsen et al 2016) og appendiks, High Risk of outcome reporting bias according to Outcome Reporting Bias In Trials (ORBIT) klassifikation (Kirkham 2010 c.f. Hemmingsen et al 2016).

Anden bias: (Lundh 2012 c.f. Hemmingsen et al 2016). Opdeling af udfald i undersøgt-defineret, selvrapporteret og adjudicated??

Mål for behandlingseffekt: Ikke behandlet pga. prioritering af tid

Problemer vedrørende analyseenhed: Ikke behandlet

Håndtering af manglende data: Ikke behandlet

Vurdering af heterogenitet/inkonsistens: Visuel inspektion af forest plots. Standard Chi²-test.

Data-syntese: Data med lav risiko for bias planlægges analyseret via en "meta-analysemodel for tilfældige effekter" med vurdering af fordelingen af de enkelte forsøgs middelværdi og sikkerhedsinterval og planlægges præsenteret i en samlet oversigt. (Standardhåndtering af RCT, hvor man kan forudsætte lille bias, da confounding er udelukket). Forfatterne ville desuden have udført statistisk analyse i henhold til den statistiske vejledning, som er indeholdt i "The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions" (Higgins 2011a c.f. Hemmingsen et al 2016) – hvor overraskende!

Sekvensanalyse af forsøg: Ikke behandlet

Evidenskvalitet: Ikke behandlet

Prolog: Det er vel nok en skam, at forfatterne ikke fandt ét eneste forsøg at inkludere med så perfekt en analyseplan!

Web-referencer

DSAM, 2012: <http://vejledninger.dsam.dk/type2/>; "Type 2-diabetes – et metabolisk syndrom, Klinisk Vejledning for Almen Praksis", Dansk Selskab for Almen Medicin, 2012.

<http://ovidsp.tx.ovid.com.ez.statsbiblioteket.dk:2048/sp-3.23.1b/ovidweb.cgi?&S=JHHAFFPMKMNDJJFDNCHKDBGCIJALBAA00&size=full&WebLinkReturn=Full+Text%3dL%7cS.sh.22.23%7c0%7c00003017-201609060-00007&View+Image=00003017-201609060-00007|FF5> [Figurer fra Heerspink, indledning af resultatafsnit, figurene 1,2 og 5 (rettes)]

<https://library.au.dk>

<https://www.statsbiblioteket.dk/au/#/search>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/pubmed/?otool=idksaulib>

PubMed startside

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh>

MeSH-startside

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=canagliflozin>

CanagliflozinMeSH-hierarki

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=dapagliflozin>

DapagliflozinMeSH-hierarki

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=empagliflozin>

EmpagliflozinMeSH-hierarki

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=sodium-glucose+cotransporter+2+inhibitor>

INGENMeSH-term for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=sodium-glucose+cotransporter+2>

sodium-glucose cotransporter 2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=sodium-glucose+cotransporter+2>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=sodium-glucose+cotransporter+2>

sodium-glucose transporter 2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=sodium+glucose+transporter+2>

sodium glucose transporter 2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=sodium-glucose+cotransporter+2>

sodium-glucose cotransporter 2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=sglt2>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=sglt+2>

sglt 2: empagliflozin [Supplementary Concept]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=sglt-2>

sglt-2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/advanced>

PubMed Search Builder

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=diabetes+mellitus+type+2>

diabetes mellitus type 2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=adipositas>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=obesity>

obesity

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=diabetes>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.statsbiblioteket.dk:12048/mesh/?term=diabetes+mellitus+type+2>

Embase (Embase , Medline)

ClinicalTrial.gov (hovedside, politik, drafts, ordbog)

<https://pro.medicin.dk/>

<https://clinicaltrials.gov/>

Hovedside

<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/index>

Find studier

<https://clinicaltrials.gov/ct2/search>

Basal søgning

<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622113?term=canagliflozin&rank=32>

NCT02622113

NCT02622113 Long-Term Safety Study of Canagliflozin (TA-7284) in Combination With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

<https://clinicaltrials.gov/ct2/resources>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>

Litteratur

- Anastasiou CA, Fappa E, Karfopoulou E, Gkza A, Yannakoulia M. Weight loss maintenance in relation to locus of control: the MedWeight study. *Behav Res Ther.* 2015;71:40–44.
- Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends in Pharmacological Sciences*, February 2011, Vol 32, No. 2.
- Bailey CJ. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMJ.* 2011;342:d1996. doi: 10.1136/bmj.d1996.
- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 2223.
- Bailey CJ, Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2011;65(3):314–322.
- Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med* 2015; 32: 531–541.
- Bakris et al 2009 (fra Heerspink), figure
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(8):713–719.
- Barnett AH. Impact of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Weight in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus *Postgraduate Medicine*, Volume 125, Issue 5, September 2013, ISSN – 0032-5481, e-ISSN – 1941-9260
- Baskota A, Li S, Dhakal N, Liu G, Tian H. Bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus in patients with BMI <30 kg/m²: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0132335.
- Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Staehr P. Is hepatic glucose production increased in type 2 diabetes mellitus? *Curr Diabetes Rep* 2002; 2: 231–236. 21.
- Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, Tang SS, Rosenberg N, Schwartz JS. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(16):1471–1477.
- Belfort R, Mandarino L, Kashyap S et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes* 2005; 54: 1640–1648.
- Blouet C, Schwartz GJ. Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis. *Behav Brain Res* 2010; 209:1.
- Bode B, Stenlöf K, Harris S et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17:294-303.*
- Bode B, Stenlof K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract* 2013; 41: 72–84.
- Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015; 21: 512–517.
- Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260. PubMed PMID: 22238392.
- Bolinder J, Ljunggren O, 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 glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1020.
- Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J 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.
- Boutton I, Altman DG, Hopewell S, Vera-Badillo F, Tannock I, Ravaut P. Impact of spin in the abstracts of articles reporting results of randomized controlled trials the field of cancer: the SPIIN randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(36):4120-6.
- Bøgelund M, Vilsbøll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark: a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(11):2175–2183.
- Carstensen B. et al. "The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality." *Diabetologia* 51.12 (2008): 2187-96 [DSAM]
- Cefalu W. Canagliflozin demonstrates durable glycaemic improvements over 104 weeks compared with glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetologia* 2013; 56: S81.
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis D A, Canowatchel W & Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941-50.
- Centis E, Trento M, Dei Cas A, et al. Stage of change and motivation to healthy diet and habitual physical activity in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014;51(4):559–566.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587–597.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 28.
- Christian JG, Tsai AG, Bessesen DH. Interpreting weight losses from lifestyle modification trials: using categorical data. *Int J Obes.* 2010;34(1):207–209.
- Cooper Z, Fairburn CG. A new cognitive behavioural approach to the treatment of obesity. *Behav Res Ther.* 2001;39(5):499–511.
- Collino M, Mastrocola R, Nigro D et al. Variability in myosteatosis and insulin resistance induced by high-fat diet in mouse skeletal muscles. *Biomed Res Int*, 2014; 569-623.
- Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract.* 2008;62(1):76–87.
- Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1279–1284.

Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS One* 2012; 7: e50117.

Dalle Grave R, Calugi S, Marchesini G. The influence of cognitive factors in the treatment of obesity: lessons from the QUOVADIS study. *Behav Res Ther*. 2014;63C:157–161.

Dalle Grave R, Calugi S, Compare A, et al. Personality, attrition and weight loss in treatment seeking women with obesity. *Clin Obes*. 2015;5(5):266–272.

Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677–1686.

Davidson J. A. & Kuritzky L, 2014, *Postgraduate Medicine*, 126:6, 33-48.

Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, et al. Medication nonadherence in diabetes longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement. *Diabetes Care*. 2012;35:2533–2539.

DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-95.

DeFronto RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The Effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981; 30:1000-1007.

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, Obesity and Metabolism* 2015 17:6 (581-590)

Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pellemounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1645–1652.

Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pellemounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Aug;20(8):1645-52. doi: 10.1038/oby.2012.59. PubMed PMID: 22402735.

Devineni D, Curtin CR, Polidori D et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 601–610.

Devineni D, Curtin CR, Polidori D, Gutierrez MJ, Murphy J, Rusch S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(6): 601-10

Devineni D, Vaccaro N, Polidori D, Stieltjes H, Wajs E. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a selective inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53 (2): 129-38

Devineni D. & Polidori D. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug–Drug Interaction Profile of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor *Clinical Pharmacokinetics* 2015 54:10 (1027-1041) [57]

Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1654–1663.

Fan Y, Dong L, Weizhi M et al. GLP1-biology and GLP-1 based antidiabetic therapy. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2013; 22, 7-27

Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2217.

Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2013; 124(2):499–508.

Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 509-514

Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1730-5. doi: 10.2337/dc15-0355. PubMed PMID: 26180105; PubMed Central PMCID: PMC4542276.

Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Role of hepatic and extrahepatic tissues. *J Clin Invest* 1986; 77: 1525–1532.

Fujioka K. Benefits of moderate weight loss in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(3):186–194.

Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27: 136.

Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24: 382–391.

Glumer C et al. "Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter99 study." *Diabetes Care* 26.8 (2003): 2335-40.[DSAM]

Grady S, Fox KM, Hardy E. Association of weight loss and medication adherence among adults with type 2 diabetes mellitus: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013;75:77–82.

Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes*. 2015;39(8):1188–1196.

Habegger KM, Heppner KM, Geary N, Bartness TJ, DiMarchi R, Tschöp MH. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 689–697.

Hall KD, Sacks G, Chandramohan D et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet* 2011; 378: 826.

Hediger M A, Rhoads DB, 1994. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994; 74: 993-1026.

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 R. PMID: 27470878.

Hemmingsen B, Krogh J, Metzendorf MI, Richter B. Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD012106

Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at www.cochrane-handbook.org. Last accessed 27 June 2014.

Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMC* 2011; 343:d5928

Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect treatment Comparisons good Research Practices: part 2. *Value Health* 2011; 14: 429-437

Hui H, Zhao X, Perfetti R. Structure and function studies of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): the designing of a novel pharmacological agent for the treatment of diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2005; 21, 313-31.

Inzucchi SE, Bergenstahl RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient centered approach. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364–1379.

Jarab AS, Almrayat R, Alqudah S, et al. Predictors of non-adherence to pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(4):725–733.

Johnson JF, Parsa R, Bailey R. Real world clinical outcomes and patient characteristics for canagliflozin treated patients in a specialty diabetes clinic. *Curr Med Res Opin*. 2016 Oct 5:1-8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27646315.

Kawai K, Suzuki S, Ohashi S et al. Comparison of the Effect of Glucagon-Like Peptide -1-(1-37) and (7-37) and Glucagon on Islet Hormone Release from Isolated Perfused Canine and rat Pancreases. *Endocrinology*, 1989;124, 1768-73.

Kellet G, Helliwell P. The Diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane. *Biochem J*, 2000; 350, 155-62

Kelley D, Mitrakou A, Marsh H et al. Skeletal muscle glycolysis, oxidation, and storage of an oral glucose load. *J Clin Invest* 1988; 81: 1563–1571.

Kirkwood B. R. & Sterne J A. C, 2006, *Essential Medical Statistics*, second edition, Blackwell Science, 501 s. ISBN: 978-0-86542-871-3

Kassin S. *Psychology*. 4th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall, Inc; 2003.

Keesey RE, Hirvonen MD. Body weight set-points: determination and adjustment. *J Nutr*. 1997;127(9):1875S–1883S.

Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, Hill JO. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(2):239–246.

Kuecker CM, Vivian EM. Patient considerations in type 2 diabetes – role of combination dapagliflozin-metformin XR. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2016;9 25-35

Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia* 2013; 56: 2582.

Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, Millington D, Vercruysse F, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):355-64. doi: 10.2337/dc13-2762. PubMed PMID: 25205142.

Levy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998; 15: 290–296.

Liang Y, Arakawa K, Ueta K, Matsushita Y, Kuriyama C, Martin T, Du F, Liu Y, Xu J, Conway B, Conway J, Polidori D, Ways K, Demarest K. Effect of canagliflozin on renal threshold for glucose, glycemia, and body weight in normal and diabetic animal models. *PLoS One*. 2012;7(2):e30555. doi: 10.1371/journal.pone.0030555. PubMed PMID: 22355316; PubMed Central PMCID: PMC3280264

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA et al. The PRISMA statement for reporting systematic and meta-analysis of studies that evaluate interventions: explanation and elaboration. *PLoS Medicine* 2009;6(7):e1000100. [DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100]

Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011; 54: 2506–2514.

Look Ahead Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity*. 2014;22(1):5–13

Lorenzi M, Ploug UJ, Langer J, Skovgaard R, Zoratti M, Jansen J. *Liraglutide Versus SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis*. *Diabetes Ther*. 2016 Dec 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27995594.

Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. *Current Medical Research and Opinion* 2016 32:5 (807-816)

Lundh A, Sison S, Lexchin J, Busoic OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. [DOI: 10.1002/14651858.MR000033.pub2]

MacLean PS, Wing RR, Davidson T, et al. NIH working group report: innovative research to improve maintenance of weight loss. *Obesity*. 2015;23(1):7–15

Marin P, Høgh-Kristiansen I, Jansson S, Krotkiewski M, Holm G, Björntorp P. Uptake of glucose carbon in muscle glycogen and adipose tissue triglycerides in vivo in humans. *Am J Physiol* 1992; 263(3 Pt 1): E473–E480.

Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(12):1138–1144.

Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009;302(9):977-84

Mayorov AY, Naumenkova IV, Antsiferov MB, Dedov II. Influence of insulin treatment on insulin sensitivity in insulin requiring type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68(Suppl 1): S54–S59.

McGuire MT, Wing RR, Klem ML, Hill JO. Behavioral strategies of individuals who have maintained long-term weight losses. *Obes Res*. 1999;7(4):334–341

Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, Salamucha I & Coleman CI. Systematic Review or Meta-analysis. Efficacy and Safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet. Med*. 32, 1530-1540 (2015). Doi: 10.1111/dme.12837

Melchionda N, Marchesini G, Apolone G, et al. The QUOVADIS Study: features of obese Italian patients seeking treatment at specialist centers. *Diabetes Nutr Metab*. 2003;16(2):115–124

Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124: 509–514.

Merton K, Davies MJ, Vijapurkar U, Inman D, Meininger G. Achieving composite endpoint of HbA1c, body weight, and systolic blood pressure reduction with canagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016 59:1 Supplement 1 (S345)

Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998; 102: 619–624.

Meyer C, Woerle HJ, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Abnormal renal, hepatic, and muscle glucose metabolism following glucose ingestion in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E1049–E1056.

Min SH, YoonJ-H, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors addend to insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes, Metabolism research and Reviews* 2016 [Article in Press]

Mitrakou A, Kelley D, Veneman T et al. Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 1381–1390.

Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28: 101–109.

Monnier L, Colette C, Thuan JF, Lapinski H. Insulin secretion and sensitivity as determinants of HbA1c in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 231–235.

National Council on Patient Information and Education. Enhancing Prescription Medication Adherence: A National Action Plan. Bethesda, MD: National Council on Patient Information and Education; 2007. <http://www.intelecare.com/downloads/ncpie-adherence-report.pdf> Accessed august 2, 2013

Nauck M, del Prato S, Meier JJ et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138(Suppl 1): S6–S15.

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. PMID: 24919526

Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004095.

Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD004096.

Oin L, Orme ME, Vaol N, Kalkan A, Erdmann M, Bell K, Mukherje J. DPP4i/SGLT-2i combination as add-on to metformin for type 2 diabetes mellitus: Comparison to OADS, GLP-1RAs or basal insulin. *Diabetologia* 2016 59:1 Supplement 1 (S94).

Orme M, Mukherjee J, Sternhufvud C, Smith N, Fenici P. A Systematic review and network meta-analysis of antidiabetes treatments for adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on insulin and oral anti-diabetes drugs. *Value in Health* 2015 18:3 (A56)

Patel D. Pharmacotherapy for the management of obesity. *Metabolism*. 2015;64(11):1376–1385.

Polidori D, Sanghvi A, Seeley RJ, Hall KD. How Strongly Does Appetite Counter Weight Loss? *Obesity* (2016) 24, 2289–2295. doi:10.1002/oby.21653.

Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Feb;18(2):125-34. doi: 10.1111/dom.12578. Review. PubMed PMID: 26403227.

Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785–789.

Randle PJ, Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 263.

Rave K, Nosek L, Posner J, Heise T, Roggen K, van Hoogdalem EJ. Renal glucose excretion as a function of blood glucose concentration in subjects with type 2 diabetes—results of a hyperglycaemic glucose clamp study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2166–2171.

Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Sep 5;12:129.

Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Sept;3(9):e7.

Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1232–1238.

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; 35: 1473–1478.

Ruhnau B, Faber OK, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. Renal threshold for glucose in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36: 27–33.

Sakai T, Taki T, Nakamoto A et al. Dietary Ribonucleic Acid Suppresses Inflammation of Adipose Tissues and Improves Glucose Intolerance That Is Mediated by Immune Cells in C57BL/6 Mice Fed a High-Fat Diet. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2015; 61, 73-8. et al (2015)

Schoeller DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr*. 1997;66(3):551–556.

Santos I, Mata J, Silva MN, Sardinha LB, Teixeira PJ. Predicting long-term weight loss maintenance in previously overweight women: a signal detection approach. *Obesity*. 2015;23(5):957–964.

Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2508.

Sha S, Devineni D, Ghosh A, Polidori D, Chien S, Wexler D, Shalayda K, Demarest K, Rothenberg P. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 669-672 (Research letter)

Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Feb 24;6(2):e009417. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009417. Review. PubMed PMID: 26911584; PubMed Central PMCID: PMC4769433.

Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 372–382.

Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, Vilsbøll T. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0166125 November 11, 2016.

Strojek K, Yoon KH, Hrubá 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: 928.

Sundhedsstyrelsen. Det nationale diabetesregister 2007. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2009:1 . 2009.[DSAM]

Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Oct;1(2):140-51. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70050-0. Review. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Apr;3(4):e3. PubMed PMID: 24622320.

Taieb V, Pacou M, Schroeder M, Schubert A, Nielsen AT. Network meta-analysis (NMA) to assess relative efficacy measured as percentage of patients treated to HbA1c target with Canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled on metformin and sulphonylurea (MET + SU). *Value in Health* 2015 18:7 (A598).

Teixeira PJ, Carraca EV, Marques MM, et al. Successful behavior change in obesity interventions in adults: a systematic review of self-regulation mediators.*BMC Med*. 2015;13:84.

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155–161.

Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE. SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. *Diabetes Metab Syndr*. 2016 Dec 9. pii: S1871-4021(16)30226-0. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.003. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28011230

Vallon V, Gerasimova M, Rose MA et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306: F194–F204.

Vickers SP, Cheetham SC, Headland KR, Dickinson K, Grempler R, Mayoux E, Mark M, Klein T. Combination of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin with orlistat or sibutramine further improves the body-weight reduction and glucose homeostasis of obese rats fed a cafeteria diet. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014 Jul 1;7:265-75. doi: 10.2147/DMSO.S58786. PubMed PMID: 25061325; PubMed Central PMCID: PMC4085306

Voorham J, Haaijser-Ruskamp FM, Wolffenbuttel BH, Stolk RP, Denig P; Groningen Initiative to Analyze Type 2 Diabetes Treatment Group. Medication adherence affects treatment modifications in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2011;33(1):121–134.

Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014; 63: 1228–1237.

Wilding J. 2015. Managing patients with type 2 diabetes and obesity. *Practitioner*. 2015 Jan;259(1778):25-8, 3 [Abs, behandling, diabetes]

Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomized trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 1267.

Wing RR. Behavioral weight control. In: Wadden TA, Stunkard AJ, editors. *Handbook of Obesity Treatment*. New York, NY: The Guildford Press; 2002:301–316.

Woods SC, Lutz TA, Geary N, Langhans W. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361: 1219–1235.

Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733-94.

Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, Mitsuoka K, Kihara R, Muramatsu Y, Miyoshi S, Tahara A, Kurosaki E, Li Q, Tomiyama H, Sasamata M, Shibasaki M, Uchiyama Y. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats. *Eur J Pharmacol*. 2014 Mar 15;727:66-74. PMID: 24486393

Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ (Clinical research ed.)* 2011;343:d7995. [PUBMED: 22205706]

Yudkin JS, Montori VM. The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics. *BMJ* 2014, 349:g4485.

Zhou L, Cryan EV, Conway BR, Demarest KT, D'Andrea MR, Belkowsky S. Human cardiomyocytes express high level of Na⁺/glucose cotransporter 1 (SGLT1). *J Cell Biochem* 2003; 90: 339–346.