

SGLT2 억제제와 케톤산증: 발생기전과 대처

원자력병원 내분비내과

구 윤 희

SGLT2 Inhibitors and Ketoacidosis: Pathophysiology and Management

Yun Hyi Ku

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are antidiabetic drugs that increase urinary glucose excretion by inhibiting proximal tubular reabsorption of glucose in the kidney. Some sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors have been shown to afford effective glycemic control and to decrease the risks of major adverse cardiovascular events. However, these drugs may increase the risk of diabetic ketoacidosis. This is a rare complication that occurs in less than 0.1% of treated patients with type 2 diabetes. The condition may be euglycemic, and is triggered by controllable precipitating factors such as surgery, infection, and insulin reduction or omission. It is important to understand individual patient profiles and to prevent diabetic ketoacidosis by appropriate prescribing, by withholding sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors when indicated, and by counseling patients on sick day management. (Korean J Med 2017;92:443-449)

Keywords: Sodium-glucose transporter 2; Diabetic ketoacidosis; Ketone bodies

서 론

나트륨-포도당 공동수송체 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 억제제는 최근 개발된 경구 당뇨병 약제이다. 이 약제는 신장 사구체의 근위세뇨관에서 포도당이 재흡수되는 것을 억제하여 포도당을 소변으로 배출시킴으로써 혈중 포도당 농도를 낮추고, 혈압 강하, 체중감소 등을 동반하면서 혈당조절에 기여한다[1]. 현재까지 사용 중이거나, 개발 중인 SGLT2 억제제는 세계적으로 약 8종류 정도가 있으며, 우리나라에서는 다파글리플로진, 이프라글리플로진, 엠파글리플

로진이 제2형 당뇨병 환자에서 처방 가능하다.

SGLT2 억제제는 효과적인 혈당조절 및 심혈관 질환에 대한 예방 효과 등으로 널리 쓰이고 있으나, 2015년에 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 SGLT2 억제제와 당뇨병성 케톤산증과의 연관성에 대해 우려를 제기한 바 있으며, 실제 임상 상황에서도 이에 대한 우려를 완전히 배제할 수 없는 상황이다. 임상 상황에서 SGLT2 억제제로 인해 당뇨병성 케톤산증이 발생하였을 때 어떻게 진단하고, 치료하며, 이러한 질환이 발생하는 것을 어떻게 예방할 수 있는지에 대해 알아보고자 한다.

Correspondence to Yun Hyi Ku, M.D.

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 01812, Korea
Tel: +82-2-970-1211, Fax: +82-2-970-2438, E-mail: kyh@kiram.re.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

SGLT2 억제제의 작용기전

포도당은 신장 사구체의 근위세뇨관에서 나트륨-포도당 공동수송체(SGLT)에 의해 재흡수된다. 정상적으로 포도당은 사구체에서 125 mg/min의 속도로 여과되고 최대 375 mg/min의 속도로 재흡수되기 때문에[2] 혈당이 정상인 경우에는 여과된 포도당은 거의 모두 재흡수된다. 그러나 혈당이 증가하여 재흡수할 수 있는 한계를 넘어가면 신장은 소변으로 포도당을 내보내게 된다. 혈당이 180-200 mg/dL 정도에 이르면 이러한 현상이 나타나기 시작한다. 제2형 당뇨병 환자에서는 포도당 배설에 대한 신장의 역치가 증가되어 있으며, 또한 SGLT2 발현도 증가되어 있다[3].

SGLT에는 몇몇 종류가 있으며, 이 중 SGLT2가 신장에서 포도당을 흡수하는 데에 90% 정도를 담당하며 SGLT1은 약 10%를 담당한다. 포도당 재흡수의 90%를 담당하는 SGLT2에 대한 억제제가 약제로 개발되었으며, 현재 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 이프라글리플로진, 카나글리플로진, 루제오글리플로진, 토폴글리플로진 등이 사용 중이다.

단일요법으로 SGLT2 억제제는 공복혈당을 24.43 mg/dL 정도, 당화혈색소를 0.4-1.1% 정도 감소시킨다[4-6]. 다른 약제와의 비교 연구 결과를 참조하면 SGLT2 억제제는 설폰요소제, DPP4 억제제, 메트포르민과 비슷한 정도의 혈당 강하 효과를 나타낸다[7,8]. 다만 SGLT2 억제제는 신장 기능이 저하되어 있는 환자에서 혈당 강하 효과가 감소하기 때문에 사구체여과율(glomerular filtration rate)이 45 mL/min/1.73 m² 미만인 경우에는 권장되지 않는다.

SGLT2 억제제는 혈당 강하 효과 외에 24-52주에 걸쳐 약 2-3 kg 정도의 체중감소 효과를 나타내며[6,9] 이는 대부분 지방조직 감소에서 기인한다[10]. 지방조직이 감소하는 것은 하루에 약 70-80 g 정도, 약 280-320 kcal에 해당하는 포도당이 소변으로 배출되기 때문이다. 체중감소는 지속적으로 일어나지는 않는데, 이는 배설된 포도당에 대해 보상적으로 칼로리를 더 섭취하기 때문이다[11].

이 외에도 SGLT2 억제제를 복용하면 혈압이 감소하며, 삼투성 이뇨 때문에 수축기 혈압이 3-4 mmHg, 이완기 혈압이 1-2 mmHg 정도 감소한다[12,13]. 또한 요산 분비가 촉진되어 혈청 요산 농도가 약간 감소한다[14]. 혈중 지질 수치에도 영향을 미치는데 대략 저밀도 콜레스테롤은 3-5% 증가, 고밀도 콜레스테롤은 2-3% 증가, 중성지방은 6-7% 감소하는 변

화를 보인다[1,9]. 그리고 소변으로 배설되는 알부민을 20-30% 정도 감소시키기 때문에 당뇨병성 신장병증이 악화되는 것을 억제할 수 있을 것으로 기대된다[15].

SGLT2 억제제의 부작용

대부분의 연구에서 SGLT2 억제제는 부작용으로 인해 투약을 중단하는 비율은 높지 않았다. 가장 일관되게 나타나는 부작용은 소변량 증가와 소변횟수 증가, 생식기 감염이었다[1]. 생식기 감염은 남자보다는 여자에서 더 흔하였다[1]. 이것은 소변에 포도당 농도가 증가해서 나타나는 것으로 사료된다. 몇몇 연구에서는 요로감염이 증가한다고 보고하기도 하였다. 기립성 저혈압이 보고된 바도 있다[1]. 혈중 크레아티닌 증가 및 사구체여과율 감소도 관찰되었으나, 이는 가역적이었다. 사구체여과율이 감소하는 것은 직접적으로는 삼투성 이뇨가 발생하면서 혈장량이 감소되어 생기는 것 같다. 그러나 세뇨관 사구체 되먹임(tubular glomerular feedback) 기전에 의해 수입 세동맥(afferent arteriole)의 긴장도가 증가하면서, 2차적으로 발생하였을 수도 있다. 이러한 현상이 잠재적으로는 당뇨병성 신병증의 진행을 늦출 수 있을 것으로 보고된 바 있다[9,16]. SGLT2 억제제는 인슐린에 독립적으로 작용하기 때문에 단독요법으로 사용하거나, 저혈당을 일으키는 약제와의 병합요법이 아니라면 저혈당 발생은 드물다[1,8]. 그러나 설폰요소제나 인슐린과 병합요법 시에는 저혈당 발생이 증가하는 경향이 있다[17].

최근 SGLT2 억제제를 복용하는 환자에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하는 경우가 보고되었다[18,19]. 특히 혈당이 정상인 경우에도 케톤산증이 발생할 수 있어서 주목을 받았다. SGLT2 억제제로 인한 당뇨병성 케톤산증은 제1형 당뇨병 환자에서 더욱 흔하게 발생하나, 제2형 당뇨병 환자에서도 발생할 수 있다. 임상적으로 심한 급성 질환과 같은 스트레스 상황, SGLT2 억제제를 사용하면서 인슐린 용량을 감량하였는데, 인슐린 펌프가 오작동되는 경우처럼 인슐린 용량이 급격하게 감소된 경우에서 주로 발생한다. SGLT2 억제제 복용시 당뇨병성 케톤산증의 위험도가 어느 정도 증가하는지는 불명확하다. 미국 FDA는 SGLT2 억제제로 인한 이러한 잠재적인 위험 상황이 발생할 수 있는 것에 대해 경고한 바 있다[18,19].

당뇨병 환자에서 케톤산증 발생

당뇨병성 케톤산증은 당뇨병 환자에서 발생할 수 있는 응급 상황 중에 하나이며, 사망률은 0.65-3.3% 정도로 알려져 있다[20]. 제1형 당뇨병 환자에서 대부분 발생하지만, 제2형 당뇨병 환자에서도 발생할 수 있다[21,22]. 스웨덴에서는 모든 당뇨병성 케톤산증 환자 중 제2형 당뇨병 환자가 3분의 1까지 차지한다고 보고된 바 있다[22].

당뇨병성 케톤산증은 예방 가능하다. 특히, 인슐린 생략, 음식물 섭취 감소, 수분흡수 감소, 감염, 수술, 외상, 갑상선 기능항진증, 과도한 음주, 특정 약제 사용(코카인, 스테로이드, 항정신병약제, 인터페론 등) 등과 같은 유발 인자에 대해 주의가 필요하다[23].

당뇨병성 케톤산증은 상대적 또는 절대적으로 인슐린이 결핍된 상태에서 코티솔, 에피네프린, 성장호르몬, 글루카곤과 같은 counter-regulatory 호르몬이 증가되면서 발생한다[23]. 이러한 호르몬 불균형이 발생하면 간에서 포도당 신생합성이 증가하고 글리코겐 분해가 증가하며, 지방분해가 촉진된다. 반면에 세포 내로 포도당 유입이 감소하여 결과적으로 고혈당이 발생하고, 혈중 유리지방산이 증가한다. 간에서 유리지방산을 산화시키는 능력이 한계에 다다르면, 케톤체가 축적되고 대사성 산증이 발생한다. 일반적으로 당뇨병성 케톤산증을 진단하는 기준은 케톤이 존재하면서 pH < 7.3, 혈청 bicarbonate \leq 15 mmol/L, 음이온차 \geq 12 mmol/L인 경우이다[24]. 많은 경우에 혈장 포도당 농도는 250 mg/dL (14 mmol/L) 이상이지만, 포도당 농도가 250 mg/dL 미만인 경우에 당뇨병성 케톤산증이 발생하는 경우도 제1형 당뇨병 및 임신부에서 보고되었다[25,26].

SGLT2 억제제 사용자에서 발생하는 당뇨병성 케톤산증은 제1형 당뇨병 환자에서 주로 발생하는 전형적인 당뇨병성 케톤산증과는 병태생리가 조금 다르다. SGLT2 억제제로 인한 당뇨병성 케톤산증에서 가장 중요한 점은 정상 또는 경미하게 증가된 혈당 농도에서도 발생할 수 있다는 점으로, 이로 인해 진단이 늦어질 수 있어 주의를 요한다.

제2형 당뇨병 환자와 SGLT2 억제제 연관 당뇨병성 케톤산증

다파글리플로진, 카나글리플로진, 엠파글리플로진을 이용한 제2형 당뇨병 환자의 임상 시험 모두에서 부작용으로

당뇨병성 케톤산증을 보고하였다[23,27,28]. 이 임상 시험들에서는 총 44,000 환자-년의 SGLT2 억제제를 복용하였고, 당뇨병성 케톤산증의 발생 빈도는 1,000 환자-년당 0.16-0.76이었다. 카나글리플로진 임상시험에서는 카나글리플로진으로 치료받은 10,687명의 환자 중 10명에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하였으며, 이는 카나글리플로진 100 mg을 복용하였던 환자에서 1,000 환자-년당 0.52에 해당한다. 반면에 카나글리플로진을 복용하지 않은 군에서는 0.24였다[18]. 다파글리플로진 연구에서는 5,936명의 다파글리플로진을 복용한 환자 중 1명에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하였고, 이는 1,000 환자-년당 0.16에 해당한다[27]. 엠파글리플로진의 경우 엠파글리플로진 10 mg을 복용한 군에서 1,000 환자-년당 0.6, 25 mg을 복용한 군에서 0.5의 빈도로 당뇨병성 케톤산증이 발생하였다[28].

10개의 무작위 대조 연구를 대상으로 한, 13,134명의 환자를 포함한 메타분석에서 14회의 당뇨병성 케톤산증이 발생하였고, 이 중 SGLT2 억제제 복용군에서 11회(0.1%), 대조군에서 3회(0.06%) (odds ratio 1.71, 95% CI 0.56-5.20)의 케톤산증이 발생하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다[29]. 다만 당뇨병성 케톤산증의 발생 빈도가 너무 적었다는 한계가 있어서, 추후 지속적인 연구가 필요하며, 어떠한 환자에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하는지 환자의 프로필을 이해하는 것이 중요하겠다.

제1형 당뇨병 환자와 SGLT2 억제제 연관 당뇨병성 케톤산증

인슐린과 독립적으로 혈당을 낮추는 약제라는 측면에서 SGLT2 억제제는 제1형 당뇨병 환자에서 매력적인 약제가 될 수 있겠으나, 당뇨병성 케톤산증의 발생 위험도가 증가하기 때문에, 아직은 사용하지 않도록 권고하고 있다. 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상 연구는 코호트가 작다는 단점이 있지만, 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구보다 당뇨병성 케톤산증이 더 많이 발생하는 경향을 보인다[30-36]. 엠파글리플로진을 복용한 제1형 당뇨병 환자는 8주 동안의 연구에서 40명 중 2명에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하였다[33]. 인슐린 용량을 감량한 것이 영향을 미친 것으로 보인다. 소타글리플로진을 이용한 한 파일럿 연구에서는 16명의 제1형 당뇨병 환자 중 2명에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하였다[35]. 두 경우 모두 감염 또는 인슐린 감량이라는 유발

인자가 있었다. 이프라글리플로진으로 시행한 12주 연구에서 17명의 제1형 당뇨병 환자 중 2명에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하였고, 대조군에서는 발생하지 않았다[36]. 이 경우에도 모두 인슐린 용량을 감량한 것이 유발 인자로 작용하였을 것으로 사료된다. 카나글리플로진을 사용한 351명의 환자를 대상으로 한 연구는 18주 동안 진행되었는데[30,32] 카나글리플로진군에서 인슐린 용량은 10-20% 정도 감량하였으며, 카나글리플로진 100 mg 복용군에서는 4.3%, 300 mg 복용군에서는 6.0%의 환자에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하였으며, 대조군에서는 발생하지 않았다. 당뇨병성 케톤산증이 발생한 환자들은 대부분 감염 또는 인슐린 감량이라는 유발 인자를 공통적으로 가지고 있었으며, 혈당은 169-807 mg/dL (9.4-44.8 mmol/L)였다.

현재까지의 자료를 종합해보면 제1형 당뇨병 환자는 SGLT2 억제제로 인해 당뇨병성 케톤산증 위험도가 증가하며, 빈도는 약 5-12% 정도이다. 모든 경우에서 유발 인자가 존재하였다. 감염 또는 인슐린 감량이 제일 흔하였으며, 정상 포도당 농도에서 발병하는 경우도 있었다.

SGLT2 억제제로 인한 케톤산증 발생의 병태생리

단독요법이든 다른 약제와의 병합요법이든 간에, SGLT2 억제제 사용시 케톤 증가로 인한 부작용이 발생하는 것으로 알려져 있다.

제1형 당뇨병 환자에서 엠파글리플로진을 복용하였던 연구와 비슷하게[34] SGLT2 억제제를 복용한 제2형 당뇨병 환자에서 증상은 없더라도 β -hydroxybutyrate가 12-20% 정도 증가하는 것이 확인되었다[37,38]. 특히 저탄수화물 식이를 하는 경우 β -hydroxybutyrate가 더욱 증가한다[39]. 이로부터 SGLT2 억제제를 복용하는 경우 무증상이더라도 케톤체 발생이 증가하는 것으로 유추할 수 있다. 그러나 케톤이 증가하는 경우에도 일부의 환자들만이 현저한 당뇨병성 케톤산증으로 진행한다는 것을 고려해보면[5,30-32,38], 당뇨병성 케톤산증을 발생시키는 케톤의 역치가 있는지에 대해 생각해 보게 된다.

전형적인 당뇨병성 케톤산증과 비슷하게 SGLT2 억제제로 인한 당뇨병성 케톤산증에서도 인슐린 부족으로 인해 지방분해가 일어나고, 혈중 유리지방산이 증가하며 증가된 유리지방산은 케톤 합성의 재료가 된다. 이러한 현상이 췌장의 글루카곤 분비 증가와 맞물려 간에서도 케톤 생성이 증가한

다. SGLT2 억제제에 의해 소변으로 포도당이 배출되면, 효과적으로 혈장 포도당 농도가 감소하고, 이는 췌장 베타세포로부터 인슐린 분비를 감소시킨다. 또, SGLT2 억제제는 신장에서 나트륨 재흡수를 감소시켜 간접적으로 신장에서 케톤 재흡수를 증가시켜서 케톤의 reservoir가 증가하게 된다. 최근 췌장의 알파세포에도 SGLT2가 존재하는 것이 알려졌다[40]. 이로 인해 SGLT2 억제제가 알파세포로부터 직접적으로 글루카곤 분비를 자극한다는 것을 알게 되었으며[41,42], 또한 인슐린 대 글루카곤 비율이 감소하면서 케톤 생합성, 포도당 신생합성, 글리코겐 분해가 증가하는 것이 알려졌다. SGLT2 억제제가 소변으로 포도당을 배출시키면 혈중 포도당 농도는 감소하지만, 이와는 대조적으로, 포도당 신생합성 및 글리코겐 분해에 의해 혈중 포도당 농도는 증가하게 된다. 따라서, 고혈당 또는 정상혈당에서의 당뇨병성 케톤산증은 내인성 포도당 생성 및 신장에서 포도당 배설량 간의 균형에 의해서 발생하는 것으로 보인다.

당뇨병성 케톤산증에 대한 대처법

SGLT2 억제제 사용과 관련된 당뇨병성 케톤산증을 예방하는 가장 좋은 방법은, 약제를 적절하게 처방하고, 급성 질환, 수술, 탈수, 저탄수화물 식이, 과도한 음주 등 당뇨병성 케톤산증을 유발할 수 있는 상황에서 적절히 약제를 중단하는 것이다. SGLT2 억제제의 반감기는 약 11-13시간 정도이기 때문에 약물을 중단한 후에도 수일간 약효가 지속될 수 있다. 그러므로 외과적 수술을 앞두고 있는 경우에는 약 3일 전부터 약제를 중단하는 것이 바람직하다[23].

제1형 당뇨병 환자

SGLT2 억제제는 현재로서는 제1형 당뇨병 치료에 사용하지 않는다. 왜냐하면 제1형 당뇨병 환자들이 SGLT2 억제제로 인해 당뇨병성 케톤산증이 발생할 위험도가 더 높기 때문이다. 아직까지는 임상 시험 단계에서만 제1형 당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제를 사용하고 있다.

인슐린을 사용하는 제2형 당뇨병 환자

인슐린을 사용하는 제2형 당뇨병 환자는 SGLT2 억제제를 시작하기 전에 인슐린 용량이 안정적이어야 한다. 인슐린을 사용하는 것에 대해 지속적인 치료의 중요성을 상담해주고, 인슐린을 부적절하게 감량하거나, 생략하는 것에 대해 주의

를 주어야 한다. 급성 질환 발생시 설령 혈중 포도당 농도가 정상이라도 혈중 케톤 수치를 측정하는 것에 대해 고려해 볼 수 있다.

소변에서 케톤을 측정하는 것은 바람직하지 않은데, 이는 당뇨병성 케톤산증에서 주요 케톤은 β -hydroxybutyrate인데, 소변에서 측정하는 것은 acetoacetate이기 때문이다. 또, SGLT2 억제제를 복용하는 환자는 신장에서 케톤 재흡수가 증가되어, 소변 케톤이 감소하기 때문이다.

급성 질환자에서 혈중 케톤이 양성 반응을 보이는 경우 매 2-4시간마다 케톤증을 감소시키기 위해 경구로 탄수화물을 공급하면서 인슐린을 주입하는 것이 권장된다. 그러나 무증상 환자에서 케톤을 모니터링하는 것은 추천하지 않는다[23].

인슐린을 사용하지 않는 제2형 당뇨병 환자

인슐린을 사용하지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 인슐린이

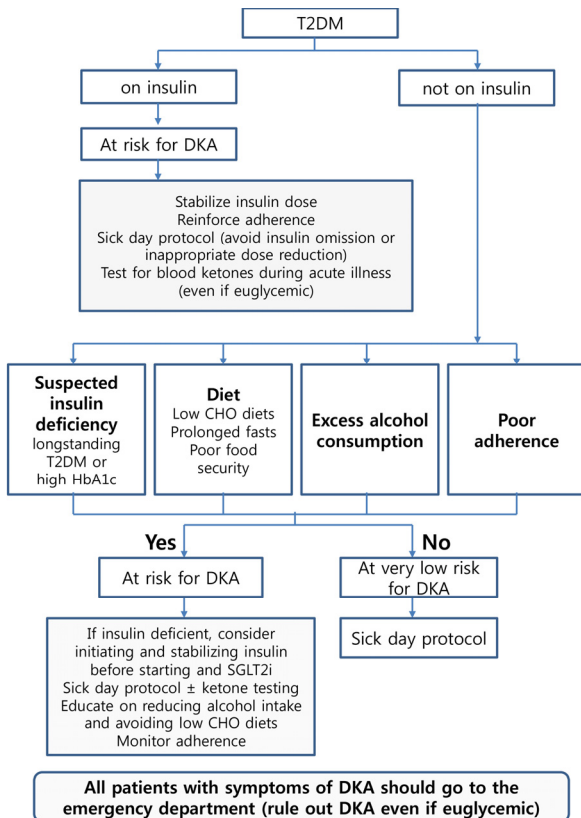


Figure 1. Prevention of diabetic ketoacidosis in sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) users with type 2 diabetes mellitus. T2DM, type 2 diabetes mellitus; DKA, diabetic ketoacidosis; CHO, carbohydrate. Modified from Goldenber RM, et al. [23].

부족해지거나, 탄수화물 섭취를 제한하거나, 과도한 음주를 하는 경우, 당뇨병 치료를 적절히 받지 않는 경우 당뇨병성 케톤산증이 발생할 가능성이 증가한다[23]. 유발 인자가 없으면서 인슐린을 사용하지 않는 제2형 당뇨병 환자에서는 당뇨병성 케톤산증이 발생할 확률이 매우 낮다[23].

SGLT2 억제제를 사용하는 모든 환자

병력에 상관없이 모든 환자는 당뇨병성 케톤산증이 진행하는 증상을 느낀다면, 모두 응급실에 가서 검사를 받아야 한다. 포도당 농도가 정상이라 하더라도 당뇨병성 케톤산증을 배제하기 위해 검사를 해야 한다. 케톤증 단독으로는 당뇨병성 케톤산증을 진단할 수 없으며, 대사성 산증이 동반되는 경우에만 당뇨병성 케톤산증으로 진단한다. pH, bicarbonate, 음이온차, 혈청 케톤 등으로 당뇨병성 케톤산증을 진단받았다면 SGLT2 억제제는 즉시 중단한다. 그리고 전통적인 당뇨병성 케톤산증 치료방법에 준해 치료를 시작한다 (Fig. 1).

결론

SGLT2 억제제는 인슐린과 독립적으로 작용하는 새로운 계열의 경구 당뇨병 치료 약제로서 혈당강하 효과 및 체중감소, 혈압강하, 심혈관질환으로 인한 사망률 감소 등 여러 이점으로 미루어 환영할 만한 약제이다.

SGLT2 억제제로 인한 당뇨병성 케톤산증 발생에 대해 우려가 있기는 하나, 이는 0.1% 미만으로 발생하는 드문 합병증이고, 주로 통제 가능한 유발 인자가 동반될 때에 발생한다는 점을 고려해야 한다. 케톤산증의 유발 인자를 통제하고 적절하게 처방함으로써 당뇨병성 케톤산증을 예방하면서 소기의 치료 목적을 달성할 수 있을 것으로 기대한다.

중심 단어: 나트륨-포도당 공동수송체 2; 당뇨병성 케톤산증; 케톤체

REFERENCES

1. Reddy RM, Inzucchi SE. SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Endocrine* 2016;53:364-372.
2. Guyton AC: Urine formation and the kidneys. *Textbook of Medical Physiology*, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
3. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the

- kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:5-14.
4. 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;33:2217-2224.
5. Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Maruyama N, Susuta Y, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin in japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:1136-1145.
6. Stenlöf 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.
7. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, et al. 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;36:4015-4021.
8. Ridderstråle M1, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691-700.
9. Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, et al. Empagliflozin monotherapy in japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Adv Ther* 2014;31:621-638.
10. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1020-1031.
11. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1730-1735.
12. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-274.
13. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. 4B.02: The sodium glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin reduces blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2015;33 Suppl 1:e53.
14. Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, Damaraju CV, Meininger G. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:426-429.
15. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:463-473.
16. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.
17. 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;16:124-136.
18. Erondur N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care* 2015;38:1680-1686.
19. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2849-2852.
20. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes* 2013;37 Suppl 1:S72-S76.
21. Barski L, Nevzorov R, Harman-Boehm I, et al. Comparison of diabetic ketoacidosis in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2013;345:326-330.
22. Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both type 1 and type 2 diabetes--a population-based study from northern sweden. *Diabet Med* 2008;25:867-870.
23. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AY, et al. SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther* 2016;38:2654-2664.e1.
24. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003;168:859-866.
25. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 1973;2:578-580.
26. Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:324-330.
27. Singh AK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and euglycemic ketoacidosis: wisdom of hindsight. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:722-730.
28. Lund S, Solimando F, Kohler S, Zeller C, Kaspers S. Effect of empagliflozin (EMPA) on diabetic ketoacidosis (DKA) in patients with type 2 diabetes (T2DM): pooled clinical trial data. *Diabetologia* 2016;59(Suppl 1):S26.
29. Tang H, Li D, Wang T, Zhai S, Song Y. Effect of sodium-glu-

- cose cotransporter 2 inhibitors on diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2016;39:e123-e124.
30. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2258-2265.
31. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015;38:412-419.
32. Peters AL, Henry RR, Thakkar P, Tong C, Alba M. Diabetic ketoacidosis with canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:532-538.
33. Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 2014;37:1480-1483.
34. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:928-935.
35. Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin, a dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor, as adjunct therapy to insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1181-1188.
36. Kuhadiya ND, Ghanim H, Mehta A, et al. Dapagliflozin as additional treatment to liraglutide and insulin in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3506-3515.
37. Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Maruyama N, Susuta Y, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:1136-1145.
38. Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:65.
39. Nishimura R, Osonoi T, Jinnouchi H, Kanada S, Sakai S, Samukawa Y. Low-carbohydrate diet did not affect the behavior of luseogliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, on glycemic control over 24 hours measured by continuous glucose monitoring (CGM) in Japanese patients with type 2 diabetes. Boston, MA, USA: American Diabetes Association; 2015.
40. 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.
41. 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;124:499-508.
42. 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.