

SGLT2 억제제의 혈당 강하 효과

아주의대 내분비대사내과
김혜진

Glucose Lowering Effect of SGLT2 Inhibitors: A Review of Clinical Studies

Hae Jin Kim

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Abstract

There are numerous glucose lowering agents in clinical use for type 2 diabetic patients, yet most do not achieve glycemic targets. Recently, inhibitors of the sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) have been developed, which show great potential of being a novel therapeutic option to treat type 2 diabetes. Many researches have turned their attention to the kidney as a target because renal glucose reabsorption is increased in type 2 DM. SGLT2 is a protein transporter that mediates glucose reabsorption from glomerular filtrates. In an insulin-independent manner, inhibition of SGLT2 increases urinary glucose excretion and decreases plasma glucose levels. To date, there are a few SGLT2 inhibiting agents being clinically studied both as a monotherapy and in combination with other antidiabetic agents. This review will focus on the efficacy of SGLT2 inhibitors based on clinical studies. [J Korean Diabetes 2014;15:146-150]

Keywords: Hypoglycemic agents, Sodium glucose cotransporter 2, Type 2 diabetes mellitus

서론

최근 나트륨 포도당 공동수송체(Sodium glucose cotransporter, SGLT)-2 억제제가 새로운 개념의 경구혈당강하제로 개발되었다. 이 SGLT2 억제제는 신세뇨관에서 포도당이 재흡수되는 것을 억제하여, 소변으로 포도당이 배출되도록 하는 기전을 가지며, 인슐린 저항성이나 베타세포 기능과 독립적으로 작용한다[1]. 미국이나 유럽, 일본에서 승인되었거나, 승인을 기다리는 여러 SGLT2 억제제들이 있고, 이 중 다파글리플로진, 카나글리플로진, 엠파글리플로진은 현재 국내 식품의약품 안전처에서 승인된 상태이다. SGLT2 억제제는 저혈당을 거의 일으키지 않으면서 혈당을 감소시키는 작용 외에, 체중 감소, 혈압 감소 등에 대한 효과도 보고되고 있으며[2,3], 여기서는 SGLT2 억제제의 작용 중 혈당강하 효과에 주안점을 두고, 임상연구 결과들을 요약해 보고자 한다.

본론

1. 다파글리플로진(Dapagliflozin)

2012년 유럽에서 승인받고, 2014년 미국 식품의약품청에서 승인 받은 약제로, SGLT2 억제제들 중 가장 많은 임상자료가 발표되어 있다. 현재 다파글리플로진 단일 요법 및 메트포르민(metformin), 글리메피라이드(glimepiride), 피오글리타존(pioglitazone), 시타글립틴(sitagliptin), 인슐린에 추가하는 병합요법으로서의 임상연구결과가 발표되었다.

1) 단일요법에서의 혈당 감소 효과

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 12주간 다파글리플로진과 위약을 비교한 2개의 임상연구에서, 당화혈색소는 위약보다 각각 -0.7%[4] 및 -0.56%[5] 감소하였다. 24주간 다파글리플로진과 위약을 비교한 다른 2개

의 연구에서는 위약 대비 당화혈색소 감소 정도는 -0.52% [6] 및 -0.8% [7]이었다. 메트포르민서방정(2,000 mg까지 증량)과 비교한 이중맹검 임상시험에서는 두 군에서 당화혈색소 감소 정도가 비슷하였고(메트포르민군 -1.4% 감소, 다파글리플로진군 -1.45%), 공복혈당은 다파글리플로진군에서 더 많은 감소 효과를 보였다(메트포르민군 -34 mg/dL, 다파글리플로진군 -46.4 mg/dL)[8].

2) 병합요법에서의 혈당 감소 효과

메트포르민에 위약 대비 다파글리플로진을 추가하는 연구로 2개의 3상 연구가 발표되었는데, 24주간의 치료 후 당화혈색소가 위약보다 각각 0.54% , -0.3% 더 감소하였다[9,10]. 801명의 환자를 대상으로 메트포르민에 다파글리플로진 20 mg 또는 글리피지드(glipizide) 20 mg를 추가하여 52주간 치료한 임상연구에서는 두 군 간에 당화혈색소(두 군 모두 기저치보다 -0.52% 감소) 및 공복혈당 감소 정도에 차이가 없었다. 4년간 치료 시 두 군 모두에서 혈당 감소 효과가 점차 약화되었으나, 다파글리플로진군이 글리피지드군보다 덜하여, 4년째 다파글리플로진군의 당화혈색소가 글리피지드군보다 -0.3% 낮았다(95% 신뢰구간 $-0.51 \sim -0.09$)[11,12]. 이전에 약물치료를 받은 적 없는 제2형 당뇨병 환자에서 메트포르민과 다파글리플로진 병합요법을 한 연구에서는, 각각의 약제를 투여한 군보다 혈당 감소 효과가 컸다(당화혈색소: 다파글리플로진 10 mg -1.5% , 메트포르민 -1.4% , 다파글리플로진 및 메트포르민 병합요법 -2.0% ; 공복혈당: 다파글리플로진 -46 mg/dL, 메트포르민 -35 mg/dL, 다파글리플로진 및 메트포르민 병합요법 -60 mg/dL)[8].

다파글리플로진을 글리메피라이드[13], 피오글리타존[14], 시타글립틴[15], 인슐린[16]에 추가한 연구에서 당화혈색소 감소 효과는 위약 대비 $-0.5\% \sim -0.7\%$ 였다.

3) 신 질환 및 간 질환, 노인 환자에서의 연구

중등증 및 중증의 신 장애 환자, 말기 신 질환 환자에서 다파글리플로진 사용은 권고되지 않는다. eGFR $30 \sim 59$ mL/min/1.73m²의 중등증 신 장애가 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 24주간 약제를 투여한 임상 연구에서, 당화혈색소 감소가 위약군 -0.32% 대비 다파글리플로진 -0.43% 로 양 군 간에 유의한 차이가 없었다[17]. 간 장애 환자에서의 임상연구는 제한적이지만, 경증이나 중등증의 간 장애 환자에서는 용량 조절이 필요 없고, 중증의 간 장애 환자에서는 5 mg으로 시작하여, 10 mg으로 증량할 수 있다. 임상 자료 부족으

로 75세 이상의 노인 환자에서는 권고되지 않는다.

2. 카나글리플로진(Canagliflozin)

2013년 미국 및 유럽에서 승인 받았으며, 단일요법 및 메트포르민, 메트포르민 + 설폰닐유레아, 메트포르민 + 피오글리타존, 인슐린에 추가하는 임상연구 결과가 발표되었다.

1) 단일요법에서의 혈당 감소 효과

제2형 당뇨병 환자에서 카나글리플로진 단일요법으로 26주간 치료한 연구에서, 위약 대비 카나글리플로진 100 mg군에서 당화혈색소 -0.91% 감소, 카나글리플로진 300 mg군에서 -1.17% 감소를 보였다[18]. 일본인을 대상으로 한 다른 단일요법 연구에서도 12주간 치료 후 위약보다 카나글리플로진 100 mg군이 -0.91% , 카나글리플로진 300 mg군이 -0.99% 의 당화혈색소 감소가 있었다[19].

2) 병합요법에서의 혈당 감소 효과

메트포르민으로 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자에서 카나글리플로진 100 mg, 300 mg, 시타글립틴 100 mg, 위약군으로 무작위 배정하여 추가 치료한 연구에서, 26주째에 카나글리플로진 100 mg군과 300 mg군이 위약보다 당화혈색소가 각각 -0.62% , -0.77% 감소하였다. 52주째에는 카나글리플로진 300 mg군이 시타글립틴 100 mg군보다 더 큰 당화혈색소 감소를 보였다(카나글리플로진 100 mg군 -0.73% , 카나글리플로진 300 mg군 -0.88% , 시타글립틴군 -0.73%)[20]. 카나글리플로진을 18주간 인슐린에 추가한 연구에서는 위약 대비 카나글리플로진 100 mg군이 -0.64% , 300 mg군이 -0.73% 의 당화혈색소 감소를 보였다[21]. 메트포르민과 설폰닐유레아 병합요법 중인 환자에 카나글리플로진 또는 시타글립틴을 추가한 연구에서는 52주째에 카나글리플로진이 시타글립틴군보다 더 큰 당화혈색소 감소를 보였고(카나글리플로진 -1.03% , 시타글립틴 -0.66%)[22]. 메트포르민과 피오글리타존 병합요법 중인 환자에게 카나글리플로진을 추가한 연구에서는 위약 대비 카나글리플로진 100mg군이 당화혈색소 -0.63% , 300 mg군이 -0.77% 감소하였다[23].

3. 엠파글리플로진(Empagliflozin)

제2형 당뇨병 환자에서 엠파글리플로진 단일요법, 메트포르민에 추가하는 요법, 메트포르민과 설폰소제, 메트포르민과 피오글리타존, 2제의 경구약제에 추가하

는 요법, 인슐린에 추가하는 연구가 발표되어 있다. 제2형 당뇨병 환자에서 엠파글리플로진 25 mg을 12주간 치료했을 때, 위약 대비 당화혈색소 -0.72% , 공복혈당 -31.9 mg/dL, 체중 -1.2 kg의 감소를 보였다[24]. 엠파글리플로진 25 mg을 메트포르민에 추가하여 12주간 치료한 다른 연구에서는 위약 대비 당화혈색소 -0.69% , 공복혈당 -32.7 mg/dL 체중 -1.7 kg 감소가 있었고 [25], 78주 공개 연장 연구에서도 유의한 혈당 조절 및 체중 감소 효과를 보였다[26]. 메트포르민과 설폰요소제로 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서는, 당화혈색소가 엠파글리플로진 10 mg군, 25 mg군에서 각각 위약 대비 -0.65% , -0.60% 감소하였고, 체중 및 수축기 혈압 감소를 보였다[27]. 기저인슐린 치료 중인 제2형 당뇨병 환자에서 엠파글리플로진을 추가한 78주간 진행된 연구에서는, 엠파글리플로진 10 mg군에서 -0.5% , 25 mg군에서 -0.6% 의 당화혈색소 감소가 있었고, 인슐린 요구량이 감소되고, 저혈당 발생은 위약보다 증가되지 않는 소견을 보였다 [28]. 피오글리타존 또는 피오글리타존과 메트포르민 치료 중인 환자에 24주간 엠파글리플로진을 추가한 연구에서 위약에 비해 혈당 조절, 체중, 혈압이 개선되는 효과가 있었다[29].

4. 그 밖의 SGLT2 억제제

제2형 당뇨병 환자를 대상으로 이프라글리플로진 (Ipragliflozin) 하루 50 mg 이상 치료한 군에서 메트포르민 하루 1,500 mg 치료한 군과 비슷한 혈당 감소 효과가 있었다[30]. 이프라글리플로진 50 mg을 메트포르민 치료 중인 환자에 추가한 24주간의 연구에서는 위약 대비 당화혈색소 -1.29% , 공복혈당 -39.4 mg/dL, 체중 -1.69 kg이 감소되었다[31].

루세오글리플로진(Luseogliflozin)의 경우, 단일요법과 다양한 경구혈당강하제에 추가한 병합요법에 대한 연구가 있는데, 52주간 단일요법의 경우 -0.50% , 글리메피라이드에 추가 요법 시 -0.63% , 메트포르민에 추가 시 -0.61% , DPP4 억제제에 추가 시 -0.52% , 피오글리타존에 추가 시 -0.60% , 글리나이드에 추가 시 -0.59% , 알파글루코시다아제 추가했을 때 -0.68% 당화혈색소가 감소하였다[32-34]. 토포글리플로진 (Tofogliflozin)의 경우, 52주간 단일요법 시, 기저값보다 당화혈색소가 -0.7% 감소하였다[35].

LX4211은 SGLT1과 SGLT2 이중 억제제로, 신장에서 당 재흡수를 억제할 뿐 아니라, 소장에서 SGLT1을 억제함으로써 당 흡수를 막는다. LX4211과 시타글립틴 병합요법으로 시타글립틴 단독요법보다 혈당 감소와

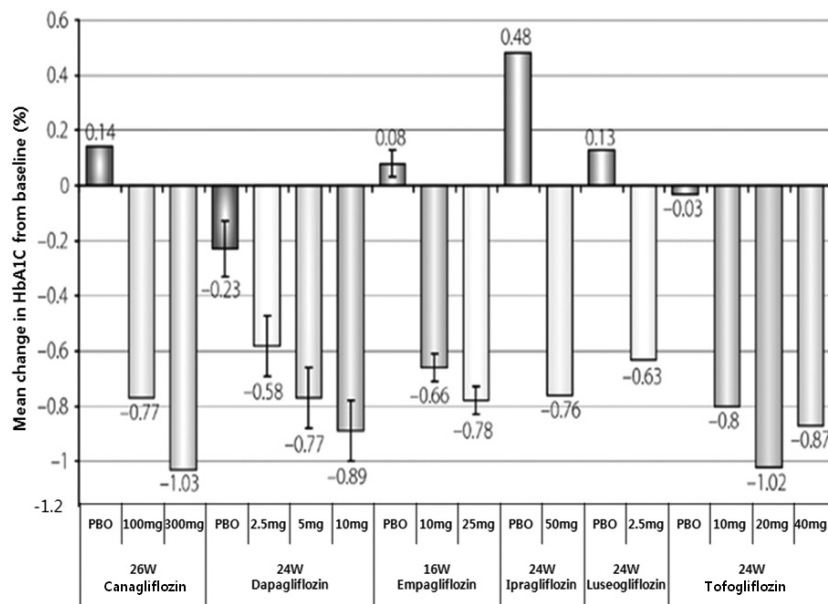


Fig. 1.

Changes in glycated hemoglobin (HbA1C) in trials with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. PBO, placebo. Adapted from Fujita Y et al. J Diabetes Investig. 2014;5:265-75[3].

인슐린 수치 감소가 나타나고, 활성형글루카곤양펩티드-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1)이 증가되었다[36].

결론

SGLT2 억제제는 소변으로 포도당이 배출되도록 하는 새로운 계열의 혈당강하제로, 여러 단일요법 및 병합요법 임상연구들에서 혈당 강하 및 체중 감소 효과를 보여주고 있다. 그러나, 부작용 및 장기 효능을 입증할 대규모, 장기 연구 결과들을 지켜 볼 필요가 있겠다.

참고문헌

- Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010;27:136-42.
- Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:297-322.
- Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig* 2014;5:265-75.
- Kaku K, Inoue S, Matsuoka O, Kiyosue A, Azuma H, Hayashi N, Tokudome T, Langkilde AM, Parikh S. Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:432-40.
- List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-7.
- 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;33:2217-24.
- Ji L, Ma J, Li H, Mansfield TA, T'joen CL, Iqbal N, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Ther* 2014;36:84-100.e9.
- Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012;66:446-56.
- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-33.
- 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;97:1020-31.
- 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 glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.
- del Prato S, Nauck MA, Durán-garcía S, Rohwedder K, Theuerkauf A, Langkilde AM, Parikh SJ. Durability of dapagliflozin vs. glipizide as add-on therapies in T2DM inadequately controlled on metformin: 4-year data. In: American Diabetes Association. 73rd Scientific Session; 2013 Jun; Chicago.
- Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. 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;13:928-38.
- 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;35:1473-8.
- Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S; Study 10 Group. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2014;37:740-50.
- Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32:1656-62.
- Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycaemic control. *Kidney Int* 2014;85:962-71.
- 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;15:372-82.
- 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;15:1136-45.
20. Lavalley-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 randomised trial. *Diabetologia* 2013;56:2582-92.
 21. Matthews D, Fulcher G, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Rosenstock J, Davies M, Capuano G, Desai M, Shaw W, Vercruysse F, Meininger G, Neal B. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, added on to insulin therapy with or without oral agents in type 2 diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013;8(Suppl 1):S251.
 22. 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;36:2508-15.
 23. 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;16:467-77.
 24. 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;15:721-8.
 25. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:1154-60.
 26. 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;36:4015-21.
 27. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396-404.
 28. 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;37:1815-23.
 29. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG PIO™ trial investigators. 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. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:147-58.
 30. Fonseca VA, Ferrannini E, Wilding JP, Wilpsaar W, Dhanjal P, Ball G, Klasen S. Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013;27:268-73.
 31. Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K, Yoshida S, Ueyama E, Utsuno A. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2014 Jun 12 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12331>.
 32. Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sasaki T, Kasai Y, Sakai S, Samukawa Y. Luseogliflozin, a SGLT2 inhibitor, improves glycaemic control and reduces body weight as monotherapy up to 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013;56(Suppl 1):S384.
 33. Inagaki N, Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Umeuchi H, Sakai S, Samukawa Y. Luseogliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, added on to glimepiride for 52 weeks improves glycaemic control with no major hypoglycaemia in Japanese type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2013;56(Suppl 1):S82.
 34. Haneda M, Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sato Y, Sakai S, Samukawa Y. Luseogliflozin, a SGLT2 inhibitor, as add-on therapy to 5 types of oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces body weight in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013;56(Suppl 1):S384.
 35. Tanizawa Y, Araki E, Tobe K, Terauchi Y, Utsunomiya K, Iwamoto Y, Watada H, Kaku K; the Tofogliflozin 004 and 005 Study group. Efficacy and safety of tofogliflozin administered for 52 weeks as monotherapy or combined with other oral hypoglycaemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013;56(Suppl 1):S82-S83.
 36. Zambrowicz B, Ding ZM, Ogbaa I, Frazier K, Banks P, Turnage A, Freiman J, Smith M, Ruff D, Sands A, Powell D. Effects of LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, plus sitagliptin on postprandial active GLP-1 and glycemic control in type 2 diabetes. *Clin Ther* 2013;35:273-285.e7.