

SGLT2 억제제의 부작용

부산의대 부산대학교병원 내분비내과
김원진, 김상수

The Side Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor

Won Jin Kim, Sang Soo Kim

Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Abstract

Anti-diabetic drugs for effectively lowering glucose with limited side effects are necessary in providing patient-centered diabetic management. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors provide a novel therapeutic approach for managing type 2 diabetic patients by lowering glucose levels by increasing urinary excretion of glucose independently of insulin secretion or action. Several SGLT 2 inhibitors were recently approved and available in the US, European and Korean markets. SGLT 2 improved glycemic control with low propensity of hypoglycemia. Through the clinical trials, most SGLT2 inhibitors were generally well tolerated. Genital tract infections were more frequent in most clinical studies of SGLT2 inhibitors and urinary tract infections were slightly increased in some studies. This review will describe the main safety issues that have been uncovered in clinical trials of SGLT 2 inhibitors. (J Korean Diabetes 2014;15:158-162)

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Sodium glucose cotransporter 2, Safety

서론

인슐린 저항성과 인슐린 분비 부족을 포함한 여러 다양한 기전에 의해 발생하는 제2형 당뇨병의 병태생리적인 특성으로 인해, 여러 기전의 경구 약제와 인슐린 등의 사용에도 불구하고 당뇨병이 진행할수록 상당수의 환자에서 혈당 조절이 불량한 것이 현실이다[1]. 이런 이유로 임상 의사들은 현재 임상에서 사용할 수 있는 여러 약제에도 불구하고, 새로운 당뇨병 치료 약제의 사용을 기대하게 된다.

신장에서 포도당의 재흡수는 Sodium glucose cotransporter (SGLT)에 의해 이루어지고, 대부분은 SGLT2에 의해 이루어지는 것으로 알려져 있다[2]. 이 SGLT2를 선택적으로 억제하여 소변으로 포도당 배출을 증가시켜 혈당을 조절하고자 하는 목적으로 선택적 SGLT2 억제제가 개발되었다. 약제의 큰 장점은 인슐린과 비의존적으로 혈당을 감소시키고 베타 세포의 기

능 장애와 인슐린 저항성에 큰 영향을 받지 않는다는 것이다. 약제 개발의 모체가 되었던 phlorizin의 경우 SGLT2에 대한 낮은 선택성과 강력한 Glucose transport 1 (GLUT1) 억제에 따른 부작용 등의 이유로 임상 약제로 개발되지 않았으나, 최근 SGLT2에 선택적이며 약리적 우수성과 안전성을 보이는 여러 약제들이 개발되었다. 대표적인 SGLT2 억제제로는 dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin 등이 있으며, 많은 다국적 제약회사들에서 후속적인 약제 개발과 임상 연구를 진행 중에 있다.

최근에 개정된 미국당뇨병학회와 유럽당뇨병학회 공동으로 발표한 권고지침의 가장 큰 변화는 제2형 당뇨병 환자의 혈당 관리 전략으로 혈당 목표치와 혈당강하 전략을 환자에 따른 개별화에 초점을 두고 있다는 것이다[3]. 환자 개별화에 따른 약제 선택을 위해서 무엇보다 중요한 것은 사용하고자 하는 약제의 부작용과 안전성을 잘 이해하고 적절한 약제를 선택하는 것일 것

이다. 본 원고에서는 새롭게 출시되어 그 사용이 기대되는 SGLT2 억제제의 여러 임상 연구를 통해 확인된 부작용 및 안전성 측면을 요약하였다.

본 론

가장 많은 임상 결과를 가지고 있는 Dapagliflozin을 포함한 여러 SGLT2 억제제들은 부작용 측면에서 위약군과 대비하여 전체적으로 큰 차이점을 보이지 않는다고 보고하고 있다. Dapagliflozin을 사용한 임상 연구에서 흔히 보고된 부작용으로는 두통, 설사, 요통, 기관지염, 인후두염 및 상기도 감염 등이 있으나, 이는 다른 치료 군에 비교해 의미 있는 발생 빈도의 차이를 보이지 않았다[4-6]. 대부분의 SGLT2 억제제의 임상 연구의 시작 단계에서부터 안전성 측면의 특별한 관심을 갖고 관찰한 저혈당과 요로 생식기 감염(Table 1) 등을 포함한 일부 우려되는 안전성에 대해 살펴봐야겠다.

1. 저혈당(Table 1)

Dapagliflozin은 단독 투여 또는 Metformin 및

Pioglitazone과 병용하였을 때 저혈당의 발현 빈도는 높지 않았고, 위약과 대비하여 그 위험성이 증가하지 않았다[4,5,7]. 하지만, 비록 심한 저혈당 발생이 증가하지 않았다 할지라도, Sulfonylurea와 인슐린에 추가하였을 때는 저혈당 발현 빈도가 증가하였다[6,8]. 따라서 이런 경우 SGLT2 억제제를 추가하였을 때는 기존 인슐린 또는 Sulfonylurea의 용량을 감량하는 것을 충분히 고려하여야 할 것이다. 실제 임상에서 저혈당 발생이 문제가 되는 Sulfonylurea를 활성 대조군으로 비교한 임상에서 Dapagliflozin은 10배 정도 적은 빈도로 저혈당이 발생하였다[9]. Canagliflozin 또한 그 자체로는 저혈당 발생을 증가시키지 않으나[10,11], 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제를 병용하였을 때는 저혈당 발생이 증가하였다[12,13]. 인슐린 분비 촉진제를 병용한 연구를 제외한 Empagliflozin의 경우에도 여러 용량의 치료에서 저혈당 발생의 증가는 없었다[14-16]. 저혈당 증상을 느끼게 되는 혈중 포도당 농도 이하로 떨어지면, 남은 SGLT2와 SGLT1 활성화를 통해 배설된 포도당을 다시 재흡수하거나 추가적인 소실을 막아 줄 수 있기 때문에 SGLT2 억제제를 통한 저혈당의 발생은 흔치 않지 않으며, 흔히 큰 문제가 되지 않는다. 따라서,

Table 1. Adverse events of special interest associated with sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors.

Study design	Duration, wk	Reference	Hypoglycemia ^a , %	Genital infection ^a , %	Urinary tract infection ^a , %
Dapagliflozin					
Monotherapy (vs. placebo)	24	[4]	0-3 [3]	8-13 [1]	5-13 [4]
Add-on to metformin (vs. placebo)	24	[5]	2-4 [3]	8-13 [5]	4-8 [8]
Add-on to pioglitazone (vs. placebo)	24	[7]	0-2 [0]	7-8 [3]	4-8 [6]
Add-on to glimepiride (vs. placebo)	24	[6]	7-8 [5]	4-7 [1]	4-7 [6]
Add-on to insulin (vs. placebo)	48	[8]	54-60 [52]	6-11 [3]	8-11 [5]
Add-on to metformin (vs. glipizide)	52	[9]	3.4 [39.7]	12.3 [2.7]	5.9 [7.6]
Canagliflozin					
Monotherapy (vs. placebo)	26	[10]	3-4 [3]	6-7 [2]	5-7 [4]
Add-on to metformin + sulfonylurea (vs. placebo)	26	[12]	27-30 [15]	10-11 [3]	6 [5]
Add-on to insulin (vs. placebo)	18	[13]	49 [37]	7-9 [1]	2-3 [2]
Monotherapy (vs. glimepiride)	52	[20]	5-6 [34]	9-11 [5]	6 [5]
Monotherapy (vs. sitagliptin)	52	[11]	43 [41]	12 [2]	4[6]
Empagliflozin					
Monotherapy (vs. placebo)	12	[14]	0 [1.2]	0-3.7 [0]	1.2-2.5 [1.2]
Add-on to metformin (vs. placebo)	24	[15]	1.4-1.8 [0.5]	3.7-4.7 [0]	5.1-5.6 [4.9]
Add-on to insulin (vs. placebo)	12	[16]	36.1 [35.3]	5.2-7.7 [1.8]	11.6-14.8 [8.8]
Add-on to metformin + pioglitazone (vs. placebo)	24	[29]	1.2-2.4 [1.8]	3.6-8.5 [2.4]	11.9-17.0 [16.4]

^aRanges are given for each SGLT2 inhibitor if available.

SGLT1의 활성화는 정상 혈당 이하로 혈당이 떨어지는 것에 대한 안전 장치일 수 있다. 현재 개발 중인 SGLT1 활성화를 동시에 가지고 있는 약제들에서는 저혈당을 방지할 수 있는 이런 효과를 기대하기는 힘들 수 있겠다.

2. 요로 생식기 감염(Table 1)

SGLT 억제제를 통한 소변으로의 과다한 포도당 배설은 요로 감염의 기회를 증가시켜 줄 것이다. 소변의 포도당은 생식기 진균들의 성장을 위한 물질로 사용될 것으로 생각되기 때문에 감염의 기회가 증가할 것을 생각된다. 위약군과 비교하여 Dapagliflozin을 사용한 대부분의 연구에서 생식기 감염과 관련한 증상 및 증후의 빈도는 증가하였고, 요로 감염의 경우는 일부 연구에서 증가함을 보고하고 있다[4-6,8,9]. 생식기 감염의 경우, 특히 여성에서 흔히 나타나는 것으로 알려져 있으나, 대부분 임상적으로 큰 문제를 일으키지 않으며 일반적인 항진균 치료에 잘 치료되며, 이로 인해 약제를 중단하는 경우는 매우 드문 것으로 보고하고 있다[4,5]. 12개의 Dapagliflozin의 2상 및 3상 임상 연구의 통합 분석(pooled analysis)에서 미리 기술된 광범위한 목록을 가지고 적극적인 질문을 통해 확인한 “의심되는 사건”에 비해 “실제 진단된 사건”의 빈도는 낮았다[17]. 또한 이런 생식기 감염은 증상을 조기에 발견하여 예방적으로 치료함에 따라 시간이 지남에 따라 발생률이 점차 감소하는 것 같다. 요로 감염의 경우에는 임상 연구에 따라 다소 차이를 보이나 전체적인 발생률은 약 1/3까지 보고되기도 한다. 혈당 조절이 불량한 환자에서는 무증상 세균뇨도 드물지 않다. SGLT2 억제제 사용에 따른 요로 감염 원인 세균의 분포는 일반인의 요로 감염과 크게 다르지 않다고 보고하고 있다[17]. 요로 감염의 경우에도 표준 치료제에 잘 반응하였고, 신우신염을 포함한 심한 감염의 위험성은 증가하지 않았다[17-19]. Canagliflozin과 Empagliflozin 임상에서도 거의 모든 임상에서 생식기 감염의 빈도는 증가하나, 요로감염은 일부 연구에서 증가하는 것으로 보고하고 있다[10-16,20].

3. 체액량 감소

소변으로 포도당의 과다한 배설을 통한 삼투성 이뇨로 인해 수분 소실로 인해 탈수 및 저혈압으로 인한 문제가 발생할 수 있을 것으로 여겨진다. Dapagliflozin 임상에서 체액량 감소에 따른 기립성 저혈압의 발생은 위약군과 비교하여 차이가 없었으며, 발생한 경우에도

심한 경우는 거의 없었다[4-7]. 방광에 대한 우려로 pioglitazone과의 병용을 실제로 아직 고려하고 있지 않더라도, SGLT2 억제제 사용에 따른 삼투성 이뇨는 pioglitazone 사용에 따른 말초 부종에 도움이 될 것으로 여겨진다.

4. 종양 발생

개발과정과 전임상에서 Dapagliflozin은 돌연변이를 유발하거나 발암성 특성을 갖고 있는 것으로 보이지 않으며, 알려진 off-target effect도 가지고 있지 않은 것으로 알려져 있으나[21], 임상 연구에서 유방 및 방광암의 발생이 조금 높게 관찰되었다[22]. Dapagliflozin 연구에서 유방암은 10명의 환자에서 발생하였고(대조군, 3명), 방광암이 9명에서 발생하였다(대조군, 1명). 이런 암들은 임상의 초기에 대부분 발견되고 대개 진행한 상태로 발견되었다. 방광암이 발생한 대부분에서는 기저 상태에 혈뇨가 이미 존재하고 있어 이런 종양이 SGLT2 억제제 사용 이후 새롭게 발생하였다고 보기 힘든 경우들이었다[22]. 게다가, SGLT2는 인간의 유방이나 방광 조직에서 발견되지 않는다[23]. 고용량의 장기간 전임상 연구들을 통해 판단해 볼 때, 지속적인 고혈당에 대한 노출이 요로상피에 손상을 유발하거나 종양의 발생을 조장하였을 가능성은 매우 낮아 보인다. 임상 기간 동안 보다 관심을 기울여 부작용을 관찰하게 되고, 빠른 체중 감소로 인해 유방암의 이른 발견과 배뇨의 변화 및 혈뇨의 발견 등으로 방광암을 빨리 발견하는 계기를 제공해 주었을 가능성도 생각해 볼 수 있다. 또한 가족성 신장성 당뇨(familial renal glucosuria) 환자들에서 이런 종양의 발생을 포함한 요로계 부작용의 거의 관찰되지 않는다는 점도 약제의 안전성을 뒷받침해준다[24].

5. 골절

중등도 신기능 저하(예측 사구체여과율, 30-59 mL/min/1.73m²)가 있는 환자에서 Dapagliflozin을 장기간 사용(104주)한 경우에 골절이 13예(7.7%) 발생하였다(위약군 0예)[25]. 이 연구에서 골절이 증가한 원인은 아직 명확하지 않다. Dapagliflozin군에서 기저 상태에 신경병증과 기립성 저혈압을 많이 갖고 있어, 많이 넘어져 발생하였을 가능성을 먼저 고려할 수 있겠다. Dapagliflozin을 사용한 신기능이 정상이거나 만성신부전 3A를 포함한 연구들의 통합분석에서 골절의 위험은 증가하지 않았다. 또한 Dapagliflozin은 정상 또는 경미한 신기능 저하를 가지고 있는 당뇨병 환자에서 골

밀도와 골대사의 생화학지표에 영향을 미치지 않았다 [26]. 하지만 만성신부전 3B 이상의 환자에서 골밀도 및 골대사 생화학표지자의 변화에 대한 연구가 아직 없기 때문에 골절 위험성 증가에 대한 우려를 갖고 연구를 진행하여야 할 것이다.

6. 특수 상황에서 안전성

고령에 이미 심혈관 질환을 갖고 있는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 Dapagliflozin 10 mg을 24주간 투여는 혈당, 혈압 및 체중 감소에 효과를 나타내면서 저혈당의 위험성이 증가시키지 않았고 심혈관계 안전성에 악영향을 미치지 않았다 [27]. 중등도 신기능 저하(예측 사구체여과율, 30–59 mL/min/1.73m²)가 있는 환자에서 Dapagliflozin (5 mg, 10 mg)의 장기간 사용 (104주)은 위약과 비교하여 전체적인 부작용을 증가시키지 않았다 [25]. 신기능이 정상인 경우와 유사하게 요로 감염의 발생은 위약군과 비슷한 빈도로 발생하였으나, 생식기 감염은 증가하였다. 전해질 장애나 신기능의 악화는 드물었으나, 체액량 감소에 따른 사건은 좀 더 많이 관찰되었다. 무엇보다 이 연구에서 Dapagliflozin군이 위약군에 비해 혈당 조절의 향상을 보이지 않았기 때문에, 이런 중등도 신기능 저하를 동반한 환자에서의 사용은 아직 추천되지 않을 것으로 보인다. 반면, 만성신질환 3단계(예측 사구체여과율, 30–49 mL/min/1.73m²)의 제2형 당뇨병을 대상으로 canagliflozin 100 mg, 300 mg을 26주간 사용하였을 때는, 전반적인 부작용 발생은 위약군과 유의한 차이 없이 비교적 양호한 편이었다 [28]. 이 연구에서는 위약군 대비 유의한 혈당 감소 효과를 보여주었다.

결론

최근 여러 임상 연구를 통해 SGLT2 억제제들은 비교적 큰 부작용 없이 사용할 수 있을 것으로 기대된다. 여성에서 생식기 감염과 신기능 저하 및 고령에서의 체액량 저하에 대한 주의점을 갖고 주의 깊게 사용할 필요가 있겠다. 다양한 기전을 통해 발병하는 제2형 당뇨병 환자들에게 기존 약제와 차별화된 기전을 가진 약제를 추가적으로 사용할 기회를 가짐으로써 제2형 당뇨병 환자의 개별화된 치료에 한 걸음 더 다가갈 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Jeon JY, Kim DJ, Ko SH, Kwon HS, Lim S, Choi SH, Kim

- CS, An JH, Kim NH, Won JC, Kim JH, Cha BY, Song KH; Taskforce Team of Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association. Current status of glycemic control of patients with diabetes in Korea: the fifth Korea national health and nutrition examination survey. *Diabetes Metab J* 2014;38:197-203.
2. Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:34-42.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
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;33:2217-24.
5. 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.
6. 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.
7. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35:1473-8.
8. 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;156:405-15.
9. 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;34:2015-22.
10. 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.
11. 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.
 12. Wilding JP, Mathieu C, Vercruysse F, Usiskin K, Deng L, Canovatchel W. Canagliflozin (CANA), a sodiumglucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycemic control and reduces bodyweight in subjects with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled with metformin (MET) and sulfonylurea (SU) [abstract]. *Diabetes* 2012;61:A262.
 13. Matthew D, Fulcher GR, 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 cotransporter2, added on to insulin therapy with or without oral agents in type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 2012;55 (Suppl 1):S314.
 14. 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.
 15. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650-9.
 16. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl U, Woerle HJ, Bajaj HS. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM). *Can J Diabetes* 2013;37:S32.
 17. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013;27:473-8.
 18. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012;72:2289-312.
 19. Shah NK, Deeb WE, Choksi R, Epstein BJ. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2012;32:80-94.
 20. 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 randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.
 21. Jones D. Diabetes field cautiously upbeat despite possible setback for leading SGLT2 inhibitor. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:645-6.
 22. Bailey CJ. Interpreting adverse signals in diabetes drug development programs. *Diabetes Care* 2013;36:2098-106.
 23. Chen J, Williams S, Ho S, Loraine H, Hagan D, Whaley JM, Feder JN. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. *Diabetes Ther* 2010;1:57-92.
 24. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:133-41.
 25. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014;85:962-71.
 26. 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;14:990-9.
 27. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1252-62.
 28. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:463-73.
 29. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; on behalf of the 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.