

# Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME) 연구: 실제 임상에서 처방 패턴이 변할 것인가?

권혁상

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 내분비내과학교실

## The Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME) Trial and Its Clinical Impact on Patterns of Prescription for Anti-Diabetes Medication

Hyuk-Sang Kwon

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital School of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

### Abstract

Since 2008, the Food and Drug Administration has required cardiovascular (CV) safety trials for all anti-diabetic medications available in the USA. Thus, new agents like dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists have been tested in CV safety trials. The results of the Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME) were released last year. Of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors tested, empagliflozin demonstrated a CV benefit in this trial. Another study of the renal protective effects of empagliflozin was released this year. The mechanisms supporting the cardio- and reno-protective effects of empagliflozin remain controversial. Hemodynamic changes related to SGLT2 inhibitors via natriuresis and osmotic diuresis are one potential mechanism. The Canadian Diabetes Association and European Society of Cardiology recently suggested SGLT2 inhibitors as an optimal anti-diabetic medication for patients with type 2 diabetes with overt CV disease. Further studies elucidating the

Corresponding author: Hyuk-Sang Kwon

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital School of Medicine, The Catholic University of Korea, 10, 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea, E-mail: drkwon@catholic.ac.kr

Received: Nov. 15, 2016; Accepted: Nov. 21, 2016

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

potential mechanisms of cardio- and reno-protective effects of SGLT2 are needed.

**Keywords:** Cardiovascular safety, Empagliflozin, SGLT2 inhibitors

## 서론

Nissen과 Wolski [1]에 의해 시행된 rosiglitazone이 심근 경색의 위험도를 높인다는 메타분석의 영향으로 Food and Drug Administration에서는 2008년 이후 미국에서 시판 되는 모든 당뇨병약제에 대해 심혈관계 안전성을 입증하도록 하였다[2]. 즉, 개발 중인 당뇨병약제의 임상 3상연구의 pooled analysis에서 일단 위해성이 없다고 확인되더라도 cardiovascular (CV) safety를 입증하기 위한 임상 4상연구를 시행해야 하며 약제 자체의 안전성을 확인해야 하므로 대조군의 경우도 소위 standard of care를 받을 수 있도록 하여 혈당조절의 차이를 최소화하는 것이 특징이다. 이들은 될 수 있으면 짧은 연구기간 중에 최상의 연구결과를 얻기 위해 심혈관질환의 기왕력을 가지고 있거나 고위험군을 대상으로 하기 때문에 사실상 2차예방효과를 보는 연구들이 대부분이다. 어쨌든 2007년 이후 sitagliptin을 시작으로 새

로이 사용되기 시작한 dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) 억제제[3-5]는 물론 같은 인크레틴 계열 약제인 glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA)의 경우 이미 CV safety를 확인한 임상연구[6,7] 결과가 발표되었고, sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors 중에서는 처음으로 empagliflozin을 이용한 EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) 연구결과[8]가 작년에 발표되었다. 사실 심혈관계 안전성을 확인하는 것이 목표이기 때문에 대조군에 비해 비열등성(non-inferiority)을 증명하는 것이 일차목표이며 대개는 혈당강하가 목표인 당뇨병 약제가 스타틴이나 혈압약과 같이 심혈관계 질환을 예방할 것으로 기대하지 않기 때문에 추가적인 연구비와 보다 많은 연구대상자 모집이 필요할 수도 있는 우월성(superiority) 연구를 하지 않았다고 해서 도덕적으로 문제가 되거나 학문적으로 비판을 받을 이유는 전혀 없다. 그런데 놀랍게도

**Table 1.** Results of the EMPA-REG OUTCOME trial

	Empagliflozin (n = 4,687)	Placebo (n = 2,333)	HR (95% CI)	Non-inferiority	Superiority
Primary endpoint	490 (10.5)	282 (12.1)	0.86 (0.74~0.99)	$P < 0.001$	$P = 0.04$
Key secondary endpoint	599 (12.8)	333 (14.3)	0.89 (0.78~1.01)	$P < 0.001$	$P = 0.08$
Cardiovascular death	172 (3.7)	137 (5.9)	0.62 (0.49~0.77)	NA	$P < 0.001$
Non-fatal myocardial infarction	213 (4.5)	121 (5.2)	0.87 (0.70~1.09)	NA	$P = 0.22$
Non-fatal stroke	150 (3.2)	60 (2.6)	1.24 (0.92~1.67)	NA	$P = 0.16$
Heart failure	126 (2.7)	95 (4.1)	0.65 (0.50~0.85)	NA	$P = 0.002$
All-cause death	269 (5.7)	194 (8.3)	0.68 (0.57~0.82)	NA	$P = 0.001$

Primary endpoint: composite of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke; pre-specified key secondary endpoints: time to first event (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, hospitalization for unstable angina).

EMPA-REG OUTCOME, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; NA, not applicable.

Adapted from the article of Perseghin and Solini (Cardiovasc Diabetol 2016;15:85) [11].

EMPA-REG OUTCOME 연구에서는 1차 종료점(primary endpoint)을 유의하게 14% 감소시키는 결과를 보여주었고 심혈관계 사망률 및 심부전에 의한 입원율을 각각 38%, 35%나 유의하게 감소시켰다[8]. 이에 그치지 않고 올해 추가적으로 발표된 당뇨병성 신증 관련 결과[9]에서도 유의한 예방 효과를 보여주어 환자는 당뇨병약제의 새로운 장을 열었다는 평가를 하기도 하였다[10]. 이에 본 원고에서는 이러한 EMPA-REG OUTCOME (CV & renal) 연구결과를 간단히 살펴본 후 이를 실제 임상에서 어떻게 적용해야 하는지, 과연 처방 패턴을 변화시켜야 하는지에 대해 얘기해 보고자 한다.

## 본론

### 1. EMPA-REG OUTCOME 결과 요약

EMPA-REG 연구는 위약군(2,333명), empagliflozin 10 mg 투여군(2,345명), empagliflozin 25 mg 투여군(2,342명) 등 총 7,020명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 심혈관 원인 사망, 비치명적 심근경색증, 또는 비치명적 뇌졸중 등의 주요 심혈관 사건 첫 발생을 1차 종료점으로 설정하여 평균 2.6년간을 관찰하였다[8]. Empagliflozin 투여군에서 위약군에 비해 1차 종료점 발생이 14% 적었는데(hazard ratio [HR], 0.86; 95% confidence interval [95% CI], 0.74~0.99), 이러한 유의한 결과는 심혈관원인 사망 감소에 힘입었다고 생각되며 심부전 입원 및 전체 사망률도 모두 유의하게 감소하였다. 자세한 연구결과는 Table 1에 정리하였다[11].

한편 금년 뉴올리언스에서 개최된 미국당뇨병학회 연례 학술대회에서는 당뇨병성 신증 관련 연구결과가 발표되었는데 이 역시 놀라움의 연속이라고 할 수 있다. 즉, 당뇨병성 신증의 발생 혹은 악화가 empagliflozin 투여군(12.7%)에서 위약군(18.8%)에 비해 39% 적게 발생한 것이다(HR, 0.61;  $P < 0.001$ ) [9]. 이러한 renal endpoint에는 macroalbuminuria로의 진행, 혈중 크레아티닌 2배 증가,

신대체요법 시작 및 신질환에 의한 사망 등을 포함한 것인데 가장 많은 효과를 보인 것은 미세알부민뇨의 발생부분으로 empagliflozin 투여군(11.2%)에서 위약군(16.2%)에 비해 38% 적게 발생하였다(HR, 0.62;  $P < 0.001$ ). 한편 절대적인 발생건수가 적긴 하지만 투석시행여부도 절반 가까이 감소시켰다(HR, 0.45;  $P = 0.0409$ ). 그 밖에도 estimated glomerular filtration rate (eGFR)로 확인한 신기능의 악화를 지연시키는 결과도 있었다.

### 2. EMPA-REG OUTCOME 연구대상자들은 어떤 환자였나?

과연 이와 같은 EMPA-REG OUTCOME 연구결과를 우리가 매일 접하는 제2형 당뇨병 환자 모두에게 적용할 수 있을까? 이를 위해서는 당뇨병약제로는 최초로 심장 및 신장 보호효과를 보여준 이 연구에 참여하였던 대상자들의 특성을 파악할 필요가 있다. EMPA-REG OUTCOME 연구 대상자들의 주요 선정기준은 심혈관질환을 가진 제2형 당뇨병 환자들이었다. 따라서 연구 시작 당시 관상동맥질환의 병력을 가진 환자가 75.6%, 뇌졸중의 병력은 23.3%, 말초혈관질환은 20.8%, 심부전은 10.1%에서 동반된 상태였다[8]. 즉 EMPA-REG OUTCOME 연구는 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 1차예방효과를 봤다기 보다는 2차예방을 확인한 것이다. 이것이 그 결과를 임상에 적용할 수 있는지는 질문을 할 때 가장 먼저 제기되는 의문점이다. 왜냐하면 실제 진료실에서는 심혈관질환을 아직 경험하지 않은 당뇨병 환자가 더 많기 때문이다. 또한 연구대상자들의 평균 나이가 63세였고 10년 이상의 당뇨병 유병기간을 가진 환자가 절반이 넘는 57%였기 때문에 과연 1) 당뇨병이 진단된 지 10년이 넘지 않는, 2) 60세 미만의, 3) 심혈관질환의 병력이 없는 환자에서 심장질환 및 신장질환을 예방하기 위해 많은 종류의 당뇨병약제 중 SGLT2 억제제를, 또 그 중에서도 empagliflozin을 꼭 사용해야 하는지는 것이 고민인 것이다.

하지만 그렇다고 해도 EMPA-REG OUTCOME 연구결과를 평가절하할 수는 없다. 아니 오히려 높이 사야 할 수

도 있다. 왜냐하면 이미 연구대상자들 중 77.0%가 심혈관 질환 발생을 경감시키기 위해서 가장 먼저 사용해야 할 약제인 스타틴을 복용하고 있었고, 역시 심혈관질환 예방효과가 입증된 ACE 억제제나 ARB 제제를 복용하는 경우가 80.7%나 되었으며, 82.7%의 대상자가 아스피린을 복용하고 있었다. 그 뿐인가? 연구시작 전 평균 low-density lipoprotein 콜레스테롤 수치가  $85.6 \pm 35.7$  mg/dL, 평균 혈압은 136/77 mm Hg에 수축기 및 이완기혈압이 140/90 mm Hg 미만으로 조절된 경우가 61.3%나 되었다. 혈당강하제를 사용한 임상연구였기 때문에 혈당조절 목표에 도달하지 않은 환자를 참여시켰지만 사실 연구시작 전 당화혈색소도 평균  $8.07 \pm 0.85\%$ 로 아주 불량한 정도는 아니었다. 다시 요약해보면, 5명 중 4명이 스타틴, ACE 억제제 혹은 ARB 제제 및 아스피린을 이미 복용하고 있으면서 심혈관질환 발생에 있어서는 혈당보다 더 강력한 위험인자인 지질 및 혈압수치가 대부분 양호했기 때문에 웬만해서는 심혈관질환이 발생하기도 어려울 것 같은 당뇨병 환자들을 대상으로 과거 어떤 스타틴 혹은 혈압약과도 필적할만한 우수한 심혈관질환 예방효과를 보여준 것이다.

### 3. EMPA-REG OUTCOME의 심장 및 신장보호효과는 어떠한 효과에 기인하였나?

EMPA-REG OUTCOME에서 확인된 심혈관 및 신질환 발생 감소효과는 매우 놀랍지만 사실 왜 이러한 심장 및 신장보호효과가 있었는지에 대해서는 여러 가지 가설만 나올 뿐 아직까지 명확하게 알려진 것은 없다. 즉 EMPA-REG OUTCOME 연구결과가 공식적으로 발표되기 전 좋은 결과가 예상된다는 얘기가 나올 때부터 주된 기전으로 SGLT2 억제제의 공통적인 특징인 체중감소, 혈압감소 및 혈당감소 등 심혈관질환의 주요위험인자를 모두 제어하여 죽상경화성 병변을 감소시켰기 때문일 것이라는 추측이 대부분이었다[10]. 그러나 본 연구결과가 발표된 후 예상과는 달리 1차종료점은 14% 유의하게 감소시켰지만, 세부항목 중에서 심혈관 원인 사망만을 38% 유의하게 감소

시켰을 뿐 죽상경화성 병변에 의해 발생하는 것으로 생각되는 비치명적 심근경색증, 또는 비치명적 뇌졸중에 대해서는 유의한 효과를 보여주지 못했다. 만약 연구 전에 예상했던 것처럼 심혈관질환의 주요위험인자를 개선시켜서 보호효과가 나타났다면 심근경색증 혹은 뇌졸중에 대해 유의한 예방효과를 보여주었어야 하는데 그러지 못했다는 점에서 다른 기전에 대한 가설들이 제기되고 있다. 그 중 가장 설득력 있게 거론되는 것은 혈류역학적 변화를 통해 심장의 preload & afterload를 감소시켜서 심장보호효과를 보여주었다는 것이다[12]. SGLT2 억제제는 소변으로 포도당을 배출시키는 약리기전과 함께 이뇨효과를 보여주는데 natriuresis & osmotic diuresis가 모두 나타난다. EMPA-REG OUTCOME 연구에서 심혈관 원인 사망과 심부전 입원이 각각 38%, 35% 감소하였는데 위약군과의 유의한 차이가 연구시작 초기 6개월 이내부터 시작된 소견이 과거 이뇨제를 이용한 임상연구[13]에서 초기부터 효과를 보인 것과 유사하다는 점에서 이 가설은 더욱 설득력 있게 다가온다. 이 밖에도 최근에는 SGLT2 억제제 투여 후 케톤체의 혈중 농도가 증가하는데 산혈증까지 발생할 정도로 심각한 상황이 아니라면 심장과 신장에 포도당 혹은 지방산보다 훨씬 에너지효율 측면에서 우월한 연료 원으로 사용될 수 있어서 심장, 신 보호효과가 나타났다는 주장도 있다[14,15]. 향후 이 모든 부분에 있어서 정확한 설명이 가능한 기전이 밝혀져야 할 것이다.

### 4. 모든 SGLT2 억제제가 같은 심장 및 신장보호효과가 있을까?

또 하나의 큰 의문사항은 과연 EMPA-REG OUTCOME에서 확인된 심혈관 및 신질환 발생 감소효과가 SGLT2 억제제 전체의 'class effect'인지 아니면 empagliflozin에 국한된 'substance specific effect'인지 여부이다. 심장 및 신장보호효과를 설명할 수 있는 명확한 기전이 밝혀진다면 더 확실하게 대답할 수 있는 질문이지만 현재로서는 가설 수준의 기전만이 제시되고 있어서 이 물음에 명쾌한 답변



을 줄 수 있는 사람은 아마 없을 것 같다. 그러나 가장 중요한 기전으로 제시되는 혈류역학적 변화는 SGLT2 억제제가 공통적으로 가지고 있는 특징이기 때문에 같은 계열의 약제라면 비슷한 효과를 나타낼 것이라는 기대를 해볼 수 있겠다. 특히 최근 발표된 dapagliflozin, canagliflozin 및 empagliflozin을 치료약제로 사용했던 71개의 randomized controlled trials를 메타 분석한 연구결과[16]에 따르면 전체사망률, 심혈관 원인 사망 및 심근경색 발생에 있어서 유의한 예방효과를 보여주었다. 또한 신장보호효과의 경우에도 canagliflozin이 신기능악화를 지연시키고 미세알부민뇨를 감소시킨다는 결과[17]를 가지고 있어서 공통적인 효과로 생각해볼 여지가 있다.

그러나 한편 심혈관질환 발생을 종료점으로 하는 임상 연구를 아직 진행 중인 dapagliflozin과 canagliflozin의 입장에서 각 임상연구의 디자인을 자세히 살펴보면 먼저 DECLARE (dapagliflozin을 사용한 CV safety trial) 연구[18]는 2019년 봄에 종료예정인 연구대상자수가 17,276명으로 EMPA-REG의 두 배가 넘는 환자를 모집하였으나 기존에 심혈관질환을 가지고 있는 환자의 비율이 40% 정도로 EMPA-REG 연구에 비하면 절반도 안 된다. 즉 위약군의 심혈관질환 발생 위험도가 높지 않다면 그만큼 약제 투여에 의한 효과에서 차이를 보이기 힘들 수 있다는 애기다. 또한 CANVAS (canagliflozin을 사용한 CV safety trial) 연구[19]는 60~70%의 연구대상자가 심혈관질환 병력을 가지고 있어서 DECLARE보다는 고위험군이지만 여전히 EMPA-REG 연구보다는 그 비율이 낮고 무엇보다도 연구대상자가 4,330명으로 EMPA-REG의 절반이 약간 넘고 DECLARE보다는 1/4 수준밖에 되지 않아 역시 canagliflozin의 심장보호효과를 보는 데 어려움을 겪을 수도 있다.

## 5. 제2형 당뇨병 치료지침에서 SGLT2 억제제의 달라진 위상

2012년도에 미국당뇨병학회와 유럽당뇨병학회가 공동으

로 제2형 당뇨병 환자에서의 치료약제 선택과 관련된 알고리즘[20]을 발표한 이후 2015년도에 업데이트된 알고리즘[21]에서는 이전과 달리 메트포민 이후 선택할 수 있는 2차 약제 중 하나로 SGLT2 억제제가 처음 이름을 올렸다. 체중감소효과 및 저혈당 위험이 낮다는 것이 장점이며 비싸다는 것이 단점으로 제시되었으나 약가가 상대적으로 저렴하고 보험제도가 잘 정비되어 있는 우리나라에서 약가는 큰 문제가 되지 않을 수도 있다. 한편 미국임상내분비학회(American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology)에서 매년 업데이트하고 있는 당뇨병관리 알고리즘에서도 2015년[22]까지만 해도 SGLT2 억제제가 신약으로서 투약경험이 제한되었고 안전성에 대해 일부 확실치 않은 상황이었어서 효과는 좋으나 주의를 요해야 하는 약제로 분류되었던 데 비해 2016년 알고리즘[23]에서는 EMPA-REG 연구에서 보여준 심장보호 효과 등을 근거로 주사약제인 GLP-1 작용제를 제외한다면 메트포민 이후 2차선택약제 중에서는 가장 우선적으로 고려해야 할 약제로 우선순위가 매우 높았다.

그러던 중 올해 3월경에 새롭게 업데이트된 캐나다당뇨병학회(Canadian Diabetes Association)에서의 당뇨병 진료지침 관련 알고리즘에서는 심혈관질환의 기왕력이 있는 제2형 당뇨병 환자에게 SGLT2 억제제를 우선적으로 사용할 것을 명시함으로써 국제적인 당뇨병관련 진료지침에서는 처음으로 SGLT2 억제제를 소위 “EMPA-REG population”에 적극적으로 사용하도록 권고하였다[24]. 이후 6월에 발표된 유럽심장관련학회의 심혈관질환예방 가이드라인에서도 당뇨병 환자에서 심혈관질환 과거력이 있다면 SGLT2 억제제를 초기부터 사용할 것을 권고하였다[25]. 즉 EMPA-REG OUTCOME 연구결과를 기반으로 하여 볼 때 진료지침 차원에서는 SGLT2 억제제를 모든 당뇨병 환자에게 일반화하여 사용하도록 할 수는 없지만 적어도 EMPA-REG 연구대상자의 일반적인 특성인 심혈관질환을 이미 가지고 있는 기왕력 환자에서는 2차예방을 위해 다른 당뇨병약제에 우선하여 선택할 수 있다고 본 것이다.

## 결론

SGLT2 억제제는 기존의 어떠한 당뇨병약제와도 다른 새로운 기전인 신장에서 소변을 통해 포도당을 배출시킴으로써 혈당을 낮추고 체중을 감소시키며 혈압도 낮추는 약제이다. 이미 과체중 및 비만한 당뇨병 환자가 75%인 우리나라 제2형 당뇨병 환자의 특성을 감안할 때 대부분의 환자에게 적용이 가능한 약제인데다가, 약제기전상 저혈당이 적고 체중감소의 이점을 가졌다는 점에서 출시 전부터 이미 관심을 가진 것이 사실이다. 그러나 신기능이 eGFR 기준으로 46~60 mL/min 미만인 환자에서는 약효가 떨어지기 때문에 사용이 제한되는데다가 출시 전에는 요로, 생식기감염 위험[26]과 고령의 환자에서 사망 증가 등의 이슈가 있었고 출시 후에는 예상치 않았던 euglycemic diabetic ketoacidosis 이슈[27]가 제기되는 등 기대와 달리 걱정을 많이 불러일으킨 약제인 것이 사실이다. 그러나 EMPA-REG OUTCOME 결과가 1차치료점에서 심혈관질환 발생감소를 입증한 최초의 당뇨병약제관련 연구라는 명예로운 기록으로 확인되는 순간부터 다시 한번 재조명을 받고 있다. 하지만 여전히 DPP-4 억제제에 비해서는 당뇨병 환자에서 쉽게 선택 처방하기 어렵고 아직까지 충분한 데이터가 쌓이지 않은 고령 혹은 일부 환자군에서의 사용도 제한이 있는 것이 사실이다. 그런 가운데 EMPA-REG OUTCOME 연구에서 보여진 심장 및 신장 보호효과는 충분히 가치 있고 의미 있는 결과이므로 현재로서는 심혈관질환을 가지고 있는 제2형 당뇨병 환자에서 다른 약제보다 우선적으로 고려해볼 수 있는 약제 정도로 정리하는 것이 타당할 것이다. 물론 이보다 더 우선해야 하는 원칙은 환자의 개별특성을 고려한 “patient-centered approach”의 개념하에서 약제 선택이 이루어져야 한다는 점이다.

## REFERENCES

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular

causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.

2. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation Research. Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf> (updated 2008 Dec 19).
3. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
4. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
5. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.

7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. [Epub ahead of print]
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
9. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
10. Schatz H. After EMPA-REG OUTCOME and LEADER: Already a "New Era" in Therapy of Type 2 Diabetes? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124:459-60.
11. Perseghin G, Solini A. The EMPA-REG outcome study: critical appraisal and potential clinical implications. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:85.
12. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int* 2016;89:524-6.
13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
14. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "Thrifty Substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108-14.
15. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-22.
16. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2016. doi: 10.1007/s00592-016-0892-7. [Epub ahead of print]
17. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2016. doi: 10.1681/ASN.2016030278. [Epub ahead of print]
18. Clinicaltrials.gov. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI58). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534> (updated 2016 Jan 8).
19. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, Desai M, Shaw W, Jiang J, Vercruysse F, Meininger G, Matthews D. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23.e11.
20. 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.
21. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
  22. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm--2015 executive summary. *Endocr Pract* 2015;21:1403-14.
  23. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Henry RR, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm--2016 executive summary. *Endocr Pract* 2016;22:84-113.
  24. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale JF. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37 Suppl 1:S61-8.
  25. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
  26. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:373-81.
  27. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-93.