

Sodium Glucose Cotransporter-2 억제제의 최신지견

조동혁

전남대학교 의과대학 전남대학교병원 내분비대사내과

Recent Advances in Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors

Dong Hyeok Cho

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Abstract

Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) block SGLT2 in the renal proximal tubule and increase the excretion of glucose into the urine, thereby decreasing serum glucose concentrations. These glucose-lowering effects are independent of insulin action. SGLT2i has been demonstrated to reduce cardiovascular complications and hospitalization for heart failure. SGLT2i has also shown remarkable inhibition effects on the progression of renal complications, decreasing serum creatinine, reducing albuminuria, and decreasing death from renal disease. These cardiorenal protective effects appear to be independent of glycemic control efficacy, and in view of these results, SGLT2i is recommended in type 2 diabetes patients at high risk of cardiovascular or renal disease. This review aims to provide an update on the mechanisms, efficacy, cardiorenal protective effects, and adverse effects of SGLT2i.

Keywords: Antagonists & inhibitors; Cardiovascular diseases; Diabetes mellitus, type 2; Hypoglycemic agents; Sodium-glucose transport proteins

Corresponding author: Dong Hyeok Cho

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea, E-mail: choshuaal@gmail.com

Received: Apr. 25, 2021; Accepted: May 15, 2021

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 © 2021 Korean Diabetes Association

서론

Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) 억제제는 근위 세뇨관에 위치한 SGLT2를 차단하여 소변으로 포도당 배설을 증가시킴으로써 혈당을 감소시킨다[1]. 이러한 혈당 감소 효과는 인슐린 작용과 무관하다고 알려져 있다. 현재까지 SGLT2 억제제는 심혈관계 합병증과 심부전으로 인한 입원을 줄이는 것으로 입증되었다[2,3]. 그리고 SGLT2 억제제는 혈청 크레아티닌 감소, 알부민뇨 감소, 신질환으로 인한 사망 감소와 같은 신장 합병증의 진행 억제에도 효과를 보여주었다[4]. 이러한 심장과 신장의 보호 효과는 혈당 조절 효과와는 무관한 것으로 보이며, 이러한 결과들에 비추어 SGLT2 억제제는 심혈관이나 신질환의 위험성이 높은 2형 당뇨병 환자에서 권장된다. 이 리뷰에서는 SGLT2 억제제의 기전 및 효과, 심혈관 및 신장 보호 작용, 그리고 부작용 등에 대해서 정리하고자 한다.

본론

1. 작용기전

1) 혈당 강하 기전

SGLT2 억제제의 주요 작용은 신장에서 포도당 재흡수를 억제하여 당뇨(glucosuria)를 유발함으로써 혈당을 직접 낮춘다[1]. SGLT2 억제제의 이러한 신장 효과는 인슐린 작용과 무관하므로 저혈당의 위험성이 적다. 그리고 인슐린 분비능이나 인슐린 저항성 상태와 무관하게 혈당 감소 효과를 보인다[5].

SGLT2 억제제는 또한 고혈당을 감소시킴으로써 간접적으로 2형당뇨병에서 관찰되는 2가지 핵심 결함인 베타세포 기능 이상과 인슐린 저항성을 교정하는 데 기여할 수 있다[6,7]. 당뇨를 촉진함으로써 SGLT2 억제제는 고혈당을 감소시켜 포도당 독성(glucose toxicity)을 감소시킨다[7]. 이러한 효과는 2형당뇨병 환자에서 베타세포 기능과 인슐린 분비능을 간접적으로 개선시킬 수 있다[8]. SGLT2 억제제의 또 다른 간접적인 기전은 글루카곤 분비 증가이다[9]. 증가된 글루카곤에 의한 간에서의 포도당 생산 증가는 SGLT2 억제제의 혈당 감

소 효과를 다소 완화시킬 수 있다. 이러한 역효과는 글루카곤 분비를 감소시키는 인크레틴 치료제인 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 억제제나 GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 수용체작용제와의 병용요법에 의해 개선될 수 있다[10].

2) 기타 대사 작용

- ① 체중 감소 효과: RCT (randomized controlled trial, 무작위대조시험)를 포함한 다양한 연구들에서 SGLT2 억제제를 투여 받은 환자들은 약 1~3 kg의 체중 감소를 보였다[11]. 체중 감소는 증가된 당뇨로 인한 칼로리 감소에 기인한다. 체중 감소에는 체액 손실도 일부 기여할 수 있지만, 체성분을 분석한 연구에서 보면 대부분 체지방 감소로 설명된다[12].
- ② 지질: 모든 SGLT2 억제제는 종류와 관계없이 HDL (high density lipoprotein) 콜레스테롤을 약간 증가시키고 LDL (low density lipoprotein)/HDL 콜레스테롤 비율을 감소시킨다[13]. 그러나 지질의 미세한 변화(즉, LDL, HDL 및 비HDL 콜레스테롤의 미세한 증가와 혈장 중성지방의 일관성 없는 변화)의 임상적 의미는 아직 불분명하다[14].

3) 삼투성 이뇨와 나트륨 이뇨

SGLT2 억제제에 의한 당뇨는 일시적일지라도 삼투성 이뇨와 관련되고, 삼투성 이뇨 외에도 흡수되지 않은 포도당 한 분자당 하나의 나트륨 이온의 수송을 억제하여 나트륨 이뇨를 유도한다[15]. 그러나 다른 이뇨제들과 마찬가지로 SGLT2 억제제에 의한 나트륨뇨증은 다른 네프론 부위에서 나트륨 이온의 재흡수를 증가시키는 보상기전으로 인하여 일시적이며, 레닌-안지오텐신-알도스테론계(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)의 활성 증가가 이러한 과정에 관여한다[16]. 다른 연구에서는 2형당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제가 일시적으로 전신적인 RAAS를 활성화하지만 신장 내 RAAS는 활성화하지 않았다[17]. 이러한 다른 연구 결과들로 인하여 2형당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제가 지속적인 체액량의 감소를 유발하는지는 불확실하다.

4) 혈압

SGLT2 억제제 치료는 2형당뇨병 환자에서 고혈압 유무와 관계없이 혈압을 감소시킨다[18]. 혈압 감소 효과는 수축기혈압의 경우 평균 4 mm Hg, 확장기혈압의 경우 2 mm Hg, 야간 수축기혈압은 2.6 mm Hg 정도 보여주었다. RAAS 길항제나 이뇨제를 포함한 항고혈압제로 이미 치료받고 있는 환자에서도 SGLT2 억제제의 혈압 감소 효과는 유지되었는데[19], 이러한 효과는 모든 종류의 SGLT2 억제제들에서 관찰되었다. SGLT2 억제제와 관련된 혈압 감소 효과는 교감신경계의 자극을 유발하지 않았고 임상적으로 유의한 심박수 증가도 나타나지 않았다[19].

2. 혈당에 대한 효과

SGLT2 억제제의 작용기전은 2형당뇨병의 병태생리에서 두 가지 중요한 특징인 잔여 인슐린 분비능이나 인슐린 저항성 여부와 무관하다[6]. 그러므로 SGLT2 억제제는 중등도나 중증 만성신질환을 동반한 경우를 제외하고 모든 단계의 2형당뇨병에서 혈당 저하를 위해 사용할 수 있다[5].

1) 단독요법

10개 RCT를 대상으로 한 메타분석에서 SGLT2 억제제 단독요법은 대조군과 비교하여 당화혈색소와 체질량지수가 유의하게 감소한다고 보고하였다[13]. 다른 메타분석에서도 SGLT2 억제제 단독요법은 대조군보다 유의하게 당화혈색소를 감소시켰으며(평균 차이 범위: -0.59~-1.23%), 목표 당화혈색소를 달성한 환자의 비율(odds ratio [OR] 2.18~3.45)도 높았으며, 평균 체중 감소(평균 차이 범위 -1.63~-3.00 kg)도 더 많았다[20].

2형당뇨병 환자에서의 단독요법을 비교한 RCT의 메타분석에서 SGLT2 억제제는 DPP-4 억제제와 비교하여 당화혈색소(0.13%, 95% confidence interval [CI] 0.04~0.22; $P = 0.005$)와 공복혈당이 유의하게 더 감소하였으며, 두 약제 간 저혈당의 빈도에는 차이가 없었다[21]. 그러나 다른 약제들(2개의 메트포민 비교 연구와 1개의 피오글리타존 비교 연구)과

비교한 연구들에서는 당화혈색소와 공복혈당에서 유의한 차이를 보여주지 못했다[13]. 여러 RCT 연구들에서 SGLT2 억제제 단독요법은 메트포민이나 DPP-4 억제제와 비교하여 체중에서 유의한 감소를 보여주었다.

2) 메트포민과의 병용요법

메타분석에서 SGLT2 억제제와 메트포민 병용요법은 메트포민 단독요법보다 당화혈색소, 공복혈당, 체중과 수축기혈압의 유의한 감소를 보여주었다($P < 0.00001$) [22]. 메트포민과의 병용요법을 분석한 다른 메타분석에서도 모든 SGLT2 억제제들은 대조군에 비하여 당화혈색소 7% 미만 도달률, 당화혈색소, 체중과 수축기혈압에서 더 효과적이었다[20].

메트포민과의 병용요법으로 SGLT2 억제제와 DPP-4 억제제를 비교한 메타분석에서 SGLT2 억제제는 DPP-4 억제제보다 공복혈당을 유의하게 더 감소시켰고, 당화혈색소 감소(-0.11%)에서 약간의 차이를 보였으며, 두 군 간에 저혈당 발생의 차이는 없었다[21].

2형당뇨병 환자들을 대상으로 초기 병용요법을 평가한 4개 RCT를 대상으로 한 메타분석에서 SGLT2 억제제-메트포민 병용요법은 메트포민 단독요법에 비하여 당화혈색소(-0.55%, 95% CI -0.67~-0.43)와 체중(-2.00 kg, 95% CI -2.34~-1.66)이 더 많이 감소하였고, SGLT2 억제제 단독요법에 비해서도 당화혈색소(-0.59%, 95% CI -0.72~-0.46)와 체중(-0.57 kg, 95% CI -0.89~-0.25)이 더 많이 감소하였다[23].

3) 설폰닐유레아와의 병용요법

SGLT2 억제제와 설폰닐유레아(± 메트포민)의 병용요법은 대조군과 비교하여 18~24주와 52~78주 치료 후에 모두 당화혈색소, 공복혈당과 체중을 유의하게 감소시켰다($P < 0.00001$) [24]. SGLT2 억제제의 추가는 혈압과 중성지방을 유의하게 감소시켰고, HDL 콜레스테롤을 유의하게 증가시켰다. 그러나 저혈당의 발생은 대조군에 비하여 치료군에서 증가하였으므로, 임상에서는 SGLT2 억제제를 추가할 경우에 설폰닐유레아 용량의 감량을 고려해야 할 수 있다[24].

4) DPP-4 억제제와의 병용요법

2형당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제와 DPP-4 억제제의 병용요법은 두 약제의 작용기전이 서로 다르고 상호보완적인 혈당 감소 효과를 보여주기 때문에 좋은 조합이 될 수 있다 [25]. DPP-4 억제제 단독요법과 비교하여 SGLT2 억제제와 DPP-4 억제제의 병용요법은 당화혈색소와 공복 및 식후 혈당 모두에서 유의한 감소를 보여주었고, 체중과 수축기 혈압의 감소도 관찰되었다. 그러나 SGLT2 억제제에 DPP-4 억제제를 추가하는 요법은 체중이나 혈압에 유의한 추가적인 효과가 없고, 당화혈색소와 공복 혈당의 감소도 더 적기 때문에 덜 매력적으로 보였다[26].

5) 피오글리타존과의 병용요법

4개 RCT 연구를 대상으로 한 메타분석에서 저용량 또는 고용량 SGLT2 억제제와 피오글리타존 병용요법 모두에서 피오글리타존 단독요법에 비하여 당화혈색소, 공복혈당, 체중과 수축기 혈압이 유의하게 감소하였고, 더 많은 환자들이 당화혈색소 7% 미만에 도달하였다(OR 3.21, 95% CI 1.99~5.16) [27].

6) GLP-1 수용체작용제와의 병용요법

임상연구에서 SGLT2 억제제와 GLP-1 수용체작용제의 병용요법은 당화혈색소, 체중과 수축기 혈압을 감소시키는 데 효과적이었다[28]. 이러한 효과는 SGLT2 억제제가 GLP-1 수용체 작용제에 추가되었을 때나[29], GLP-1 수용체작용제가 SGLT2 억제제에 추가되었을 때[30], 또는 처음부터 병용요법을 한 경우[31] 모두에서 비슷하였다. SGLT2 억제제는 혈청 글루카곤을 증가시키는 반면에, GLP-1 수용체작용제는 글루카곤 분비를 감소시키므로 이 두 가지 약제는 서로 보완적일 수 있다[10].

7) 인슐린과의 병용요법

2형당뇨병 환자에서 인슐린요법(± 메트포민)에 SGLT2 억제제를 추가하면 대조군에 비하여 당화혈색소, 공복혈당과 체중이 유의한 감소를 보였고, 인슐린 용량도 평균 8.79단위

감소하였으며, 저혈당 발생에도 차이가 없었다[32]. 그러나 인슐린 치료 중인 2형당뇨병 환자에서, 특히 C-펩타이드 수치가 낮은 경우에, SGLT2 억제제를 추가했을 때 당뇨병성 케톤산증 위험성이 증가하는 것으로 보고되었다[32].

3. 심혈관계 합병증에 대한 효과

지난 10여 년 동안 2형당뇨병 환자들을 대상으로 SGLT2 억제제의 심혈관계 안전성을 연구한 3개의 심혈관계 결과 임상시험(cardiovascular outcome trial, CVOT)이 보고되었다. 대상 환자들의 심혈관질환 동반 비율이 모두 달랐지만(EMPA-REG OUTCOME 연구는 99%, CANVAS 연구는 66%, DECLARE-TIMI 58 연구는 41%), 모든 연구들에서 뚜렷한 심혈관계 이득이 보고되었다[33-35]. 그리고 SGLT2 억제제의 심혈관 보호 효과가 입증됨에 따라 이미 죽상경화성 심혈관 질환을 갖고 있거나 심혈관 고위험군이거나 심부전을 동반한 2형당뇨병 환자들에게는 SGLT2 억제제를 먼저 투여하도록 미국당뇨병학회 진료지침이 업데이트되었다[36].

최초의 대규모 CVOT는 심혈관질환을 동반한 7,020명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) 연구였다[33]. 3년 동안 진행된 연구에서 엠파글리플로진은 주요 심혈관계 이상반응(MACE [major adverse cardiovascular events]: 심혈관계 관련 사망, 치명적이지 않은 심근경색증 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)을 14% 감소시켰고, 심혈관계 사망률의 상대적 위험을 38% 감소시켰으나, 죽상경화성 허혈성 사건에 대해서는 유의한 효과를 보이지 않았다[33]. 그리고 모든 원인으로 인한 사망률과 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure, HHF)도 각각 32%와 35%의 상대적 위험 감소를 보였다[33]. 이 연구는 엠파글리플로진의 초기 효과와 후속기간 동안에도 일관성을 보여 당뇨병 약제의 심혈관 보호 효과를 입증한 최초의 연구라고 할 수 있다.

SGLT2 억제제의 심혈관 보호 효과에 대한 추가적인 연구로는 CANVAS 연구(Canagliflozin Cardiovascular

Assessment Study)가 있는데, 심혈관계 고위험군이거나 기존의 심혈관질환을 동반한 2형당뇨병 환자들($n = 10,142$)을 대상으로 카나글리플로진 투여군과 대조군으로 나누어 비교하였다[34]. 2.4년 중앙 추적관찰 기간 동안 카나글리플로진 투여군에서 MACE가 14% 감소하였다[34]. 이 연구에서는 모든 원인으로 인한 사망률과 심혈관계 관련 사망 위험이 유의하게 감소하지는 않았으나, 심부전으로 인한 입원의 상대적 위험 감소가 유의하게 관찰되었다(33%) [34].

세 번째 주요한 CVOT인 DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events) 연구는 죽상경화성 심혈관질환을 이미 동반하고 있거나 여러 심혈관질환 위험인자들을 가지고 있는 2형당뇨병 환자들(17,000명 이상)을 대상으로 하였다[35]. 4.2년 중앙 추적관찰 기간 동안 다파글리플로진은 대조군에 비하여 MACE에서 유의한 차이를 보이지 않았으나, 복합 결과(심혈관질환으로 인한 사망 또는 심부전으로 인한 입원)는 17% 감소시켰다[35].

이러한 임상연구 결과들은 이를 통해 SGLT2 억제제의 계열 효과(class effects)를 기대해 볼 수 있으며, 특히 심부전으로 인한 입원율의 현저한 감소가 가장 민감하게 반영될 수 있다. 따라서 SGLT2 억제제는 당뇨병 치료라는 주요한 역할을 넘어서는 획기적인 임상적 개선을 보여줌으로써 심부전 관리를 위한 새로운 전략에 초점을 맞출 수 있게 되었다[37]. 실제로 한 메타분석에서는 SGLT2 억제제가 기존의 죽상동맥경화성 심혈관질환이나 심부전 여부와 관계없이 당뇨병 환자에서 심부전으로 인한 입원의 상대적 위험을 31% 정도 유의하게 감소시켰다고 보고하였다[31].

처음 임상연구 디자인에서는 심부전 아형(HFrEF [heart failure with reduced ejection fraction] 및 HFpEF [heart failure with preserved ejection fraction])에 대한 정보를 제공하지 않았으나, 주요한 CVOT에 대한 재평가 후에 새로운 정보들이 제공되었다. EMPA-REG OUTCOME 연구의 사후 분석(post hoc analysis)에서 엠파글리플로진은 HF가 있는 환자(10.1%)뿐만 아니라 HF가 없는 환자에서도 HFrEF의 감소, 모든 원인으로 인한 사망률과 심혈관 사망률을 유의하게 감소시켰다[38]. 연구자들이 좌심실 구혈률(ejection fraction,

EF) 측정에 관한 데이터가 부족하여 HFrEF나 HFpEF를 가진 환자들에서 모두 엠파글리플로진의 유의한 효과를 증명하지 못했지만[38], EMPA-REG OUTCOME 연구의 또 다른 후향분석 연구에서는 엠파글리플로진이 모든 심혈관 위험군에서 심혈관 보호 효과를 보인다고 보고하였다[39]. 14.4% 환자들이 HF 병력을 보고한 CANVAS 연구에서는 HF 아형에 따른 카나글리플로진의 유의한 효과를 보여주지 못했지만[40], DECLARE-TIMI 58 연구에서는 EF 측정에 따라 환자들을 분류하였을 때, 특히 HFrEF 환자들에서 현저한 HFrEF 감소와 심혈관계 사망률의 감소를 보여주었다[41].

HF 환자들을 대상으로 한 연구들도 최근에 보고되었는데, DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) 연구는 당뇨병 유무와 관계없이 HFrEF ($n = 4,744$) 환자에서 대조군 대비 다파글리플로진 효과를 조사하였다[42]. 18.2개월 중앙 추적관찰 기간 동안 다파글리플로진은 당뇨병 유무와 관계없이 일차 평가 변수인 HF 악화나 심혈관계 사망을 유의하게 감소시켰다[42]. 그에 따라 2020년 5월에 다파글리플로진은 당뇨병 관리를 넘어 HFrEF 치료에 사용할 수 있는 최초의 당뇨병 약제가 되었다. 엠파글리플로진도 EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) 연구에서 HFrEF 환자들을 대상으로 대조군과 비교하여 당뇨병 상태와 관계없이 심혈관 사망률과 HFrEF (25%)의 상대적 위험도를 유의하게 감소시켰다[43].

반면에 HF를 가진 환자들의 약 50% 정도가 HFpEF를 보이는데, HFrEF 환자에서 효과가 입증된 치료도 HFpEF 환자에서는 효과를 보이지 않기 때문에 HFpEF 환자에 대한 치료는 임상에서 해결되어야 할 영역이고, 아직까지 HFpEF 환자에서 SGLT2 억제제의 이점이 입증된 임상연구는 없다[37]. 최근에 SGLT2 억제제를 투여 받은 HFrEF 환자에서 심장 보호 효과를 증명하기 위해 엠파글리플로진을 투여한 EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Preserved Ejection Fraction) 연구와 다파글리플로진을 투여한

DELIVER 연구가 진행 중이다[44]. 이러한 약제들이 HFpEF 환자에서 심혈관 보호 작용을 증명한다면 HF의 경과와 예후를 개선할 수 있는 획기적인 계기가 될 것으로 기대된다.

4. 신질환에 대한 효과

4건의 임상연구(EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE [Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation])에서 SGLT2 억제제는 신질환으로 인한 투석, 이식 또는 사망의 위험을 33% 감소시켰으며, ESRD (end-stage renal disease)를 35%, 급성 신손상을 25% 감소시켰다. 이러한 효과는 기저 eGFR (estimated glomerular filtration rate)이 30~45 mL/min/1.73 m²인 환자들을 포함하여 모든 대상과 모든 eGFR 하위집단에서 비슷하였다[45]. 특히 DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease) 연구[46]에서는 2형당뇨병 유무와 관계없이 만성신질환 환자에서 다파글리플로진의 효과를 평가하였는데, 일차 평가 변수(eGFR이 50% 이상 감소하거나 ESRD, 또는 신장이나 심혈관 원인으로 인한 사망)가 39% 감소하였다(hazard ratio [HR] = 0.61; 95% CI 0.51~0.72, $P < 0.001$).

현재 SGLT2 억제제 중에서 적어도 엠파글리플로진, 카나글리플로진과 다파글리플로진은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 억제요법과 더불어 알부민뇨, eGFR 감소와 ESRD로의 진행에 복합적으로 작용하는 확실한 신장 보호 효과를 보이는 당뇨병 약제이다. 이러한 SGLT2 억제제 치료는 당뇨병신증의 예방을 위해서 초기[47]뿐만 아니라 후기[46]에도 도움이 될 수 있다. 그러나 엘투글리플로진을 투여한 VERTIS-CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes) 연구[48]와 소타글리플로진을 사용한 SCORED (Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk) 연구[49]는 신장 보호 효과를 증명하지 못함으로써 신

장 보호에 대한 SGLT2 억제제의 계열 효과에 있어서는 의심을 남겨주었다.

5. 안전성에 대한 관점

1) 저혈당

SGLT2 억제제의 인슐린 비의존성 기전은 저혈당 발생의 위험성을 줄여준다[6]. 2상 및 3상 RCT [50]의 메타분석 뿐만 아니라 3개의 대규모 전향적 심혈관 결과 연구[33-35], CREDENCE [51]와 DAPA-HF [42] 연구에서도 SGLT2 억제제 치료에 따른 저혈당 발생 빈도는 대조군과 비슷했다. 그러나 SGLT2 억제제가 설포닐유레아나 인슐린요법에 추가될 경우에는 저혈당이 발생할 수 있다. 이러한 경우에 특히 당화혈색소 목표에 근접한 2형당뇨병 환자에서는 인슐린분비촉진제나 인슐린 용량을 감량함으로써 저혈당을 예방할 수 있다[37].

2) 요로감염

SGLT2 억제제 치료는 당뇨의 증가로 인해 요로감염이 증가할 것으로 예상되었다[5]. 그러나 2형당뇨병 환자 50,880명을 대상으로 한 86개 RCT 메타분석은 위약군(relative risk [RR] 1.03, 95% CI 0.96~1.11) 또는 활성비교군(RR 1.08, 95% CI 0.93~1.25)과 비교하여 SGLT2 억제제 치료가 요로감염을 증가시키지는 않는 것으로 보고하였고[52], 대규모 전향적 위약 대조 심혈관 결과 연구인 EMPA-REG OUTCOME [33], CANVAS [34], DECLARE-TIMI 58 [35] 및 CREDENCE [51]에서도 요로감염을 증가시키지는 않는다고 보고하였다. 실제 임상 데이터에서도 다른 당뇨병 약제로 치료한 환자들과 비교하여 SGLT2 억제제 치료를 받은 환자들에서 중증과 경증 요로감염의 위험이 비슷한 것으로 보고되었다[53]. 또한 신우신염이나 패혈증의 증례 보고도 매우 드물고, SGLT2 억제제 치료와의 관련성도 낮다.

3) 생식기 진균감염

요로감염과는 대조적으로, EMPA-REG OUTCOME [33],

CANVAS [34], DECLARE-TIMI 58 [35] 및 CREDENCE [51] 연구들에서 SGLT2 억제제 치료가 위약군에 비하여 진균 감염을 증가시켰다. 이러한 결과는 3상 임상 RCT 연구들의 메타분석에서 SGLT2 억제제 치료군을 대조군(RR 3.37, 95% CI 2.89~3.93) 또는 다른 당뇨병 약제들(RR 3.89, 95% CI 3.14~4.82)과 비교하였을 때에도 비슷한 결과를 보고하였다 [31,50].

전체적으로 SGLT2 억제제 투여군을 위약군 또는 다른 당뇨병 약제군과 비교할 때 상대위험도(RR)는 3에서 6 사이였으며, 남성보다 여성에서 2배 정도 더 높았다. 발생한 생식기 진균감염은 중증도가 대부분 경증이나 중등도였고, 표준적인 항진균제 요법에 잘 반응하며, SGLT2 억제제의 치료 중단으로 이어지는 경우는 드물다[37].

4) 탈수(volume depletion)

SGLT2 억제제를 투여 받은 2형당뇨병 환자에서 탈수의 위험은 RCT 연구 결과에서 대조군 대비 1.28 (1.11~1.46)의 오즈비를 보였다[54]. 다파글리플로진을 사용한 RCT의 통합분석에서는 탈수와 관련된 부작용의 발생률이 다파글리플로진의 경우 1.1%, 위약의 경우 0.7%였고, 두 군 모두에서 대부분 치료 시작 처음 8주 이내에 보고되었다. 65세 이상이거나, 루프이뇨제를 사용하거나, eGFR이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 환자는 치료군과 상관없이 위험도가 더 높았다[55]. 그러나 카나글리플로진이나 엠파글리플로진을 위약과 비교한 연구들에서는 탈수 관련 부작용의 위험이 유의한 차이를 보이지 않았다[56,57].

다른 메타분석 연구에서 다른 당뇨병 약제들보다 SGLT2 억제제가 저혈압의 위험성이 2배 정도 높은 것으로 보고하였다[50]. 그러나 이러한 결과는 카나글리플로진이나 다파글리플로진을 위약군 또는 활성 비교군과 비교한 19개 RCT의 메타분석 결과에서는 확인되지 않았고, 증상을 동반한 기립성 저혈압도 두 군에서 비슷한 비율을 보였다[58]. 다른 연구에서도 다파글리플로진 10 mg 투여군과 위약군을 비교하였을 때, 고혈압을 동반한 환자들(각각 6.1%와 6.6%)이나 고혈압을 동반하지 않은 환자들(4.0%와 4.2%) 모두에서 기립성 저

혈압의 발생이 비슷하게 나타났다[59].

5) 정상 혈당 당뇨병케토산증(euglycemic ketoacidosis)

2015년 이후로 SGLT2 억제제가 케토산증을 유발하기 쉽다는 점이 알려지기 시작했다[60]. 그럼에도 불구하고 2형당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제가 적절하게 처방되고 RCT에서 처럼 치료가 적절하게 감독될 경우에는 당뇨병케토산증의 위험이 매우 낮다[61]. SGLT2 억제제 투여군을 위약군 또는 다른 대조군과 비교한 모든 RCT의 메타분석은 2형당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제 투여가 당뇨병케토산증의 유의한 증가를 보이지 않았다[62]. 그리고 EMPAREG-OUTCOME 연구[33]와 CANVAS 연구[34]에서도 당뇨병케토산증의 발생률 증가는 보고되지 않았다. 그러나 DECLARE-TIMI 58 연구에서는 매우 드물기는 했지만 당뇨병케토산증이 위약군보다 다파글리플로진 투여군에서 더 흔했으며, 발생한 당뇨병케토산증 환자의 80% 이상이 인슐린으로 치료 중인 환자들이었다[35].

실제 임상에서는 상황에 따라 다를 수 있지만 보고된 결과들이 매우 이질적이다. SGLT2 억제제와 관련된 당뇨병케토산증의 발생률은 코호트연구들에서 1,000인년당 1.6명이었고 RCT 연구들에서는 1,000인년당 1명 미만이었다[61]. 대부분 관찰 연구들에서는 SGLT2 억제제로 치료받은 환자들에서 다른 당뇨병 약제를 투여 받은 환자들에 비해 당뇨병케토산증의 발생이 거의 2배 정도 증가한다고 보고했다[63]. 그러나 최근 4개의 대규모 미국 보험청구 데이터베이스 데이터를 분석한 자료에서는 그보다 더 증가하는 것으로 보고되었다(HR ≈ 1.3~1.5) [64].

그러나 약물감시 연구들에서는 보다 염려스러운 데이터들이 보고되었다. 실제로 미국 FDA (Food and Drug Administration)의 이상반응보고 시스템(FDA adverse event reporting system, FAERS) [65] 및 세계보건기구 약물감시 데이터베이스(VigiBase) [66] 데이터를 분석할 때, SGLT2 억제제를 포함하지 않는 보고서들과 비교해 보면 SGLT2 억제제를 포함한 보고서에서 당뇨병케토산증에 대한 비례보고 비율(특정 부작용과 관련된 특정 약물에 대한 자발적 보고의

비율)이 7~14 정도로 높았다. 미국 FDA와 EMA (European Medicines Agency)에서 발행한 경고로 인한 편견 보고의 가능성이 있더라도 SGLT2 억제제와 관련된 보고들의 불균형성은 이러한 경고 이전에도 발견되었다. 미국 FAERS 보고서에 따르면, SGLT2 억제제 관련 당뇨병케토산증은 특정 인구 통계학적 특징이나 동반 질환 여부에 제한되지 않으며, SGLT2 억제제의 사용 기간과 무관하게 발생할 수 있다고 하였다[65]. 그럼에도 불구하고 케토산증의 위험은 환자의 특성과 특정한 임상 상황에 따라 다양하게 나타날 수 있다.

6) 골절

여러 관찰 연구들에서 SGLT2 억제제가 칼슘과 인산염의 항상성을 변화시켜 잠재적으로 골량을 변화시키고 골절의 위험을 높일 수 있다는 것을 보여주었다[67]. 관련된 데이터는 CANVAS 연구에서 카나글리플로진 투여에 의해 처음 보고되었지만, 2형당뇨병과 신질환 환자를 대상으로 한 CREDENCE 연구에서는 확인되지 않았다[51,68]. 더욱이 CANVAS 연구(HR 1.55)와 CANVAS-R 연구(HR 0.86) 사이에서 골절에 대한 영향이 뚜렷한 이유 없이 다르게 나타났대[69]. CANVAS에서 골절은 카나글리플로진을 시작한 지 12주 후부터 발생하기 시작했으며, 주로 상지와 하지의 말단에 위치한 뼈에서 주로 발생하였고, 이는 뼈에 대한 직접적인 영향보다는 낙상에 의한 발생을 시사할 수 있는 소견이다[34]. 카나글리플로진은 전체적인 골밀도와 골 재흡수에 영향을 미치지 않으면서 2형당뇨병을 가진 노인 환자들에서도 안전성을 보여주었다[70]. 엠파글리플로진을 투여한 EMPA-REG OUTCOME 연구[33]와 다과글리플로진을 투여한 DECLARE-TIMI 58 연구[35]를 포함한 다른 RCT 연구들에서 얻은 결과는 SGLT2 억제제로 치료받은 환자에서 골절 위험이 증가하지 않는다는 것을 보여주었다. 따라서 CANVAS 연구에서만만의 독특한 소견은 우연한 결과일 수 있으며, 뼈와 관련된 골표지자들에 대한 카나글리플로진의 직접적인 효과와 관련이 없을 가능성이 높다[71].

7) 절단

미국 FDA가 CANVAS 연구의 안전성을 중간분석한 보고

서는 카나글리플로진 투여에 의해 절단의 위험이 증가할 가능성을 제시하였다. 이러한 위험성은 CANVAS 연구의 최종 보고서에서도 확인되었으며, 위약군에 비하여 하루 100~300 mg의 카나글리플로진을 투여한 2형당뇨병 환자에서 절단 발생률이 거의 2배 정도 되었다(HR 1.97, 95% CI 1.41~2.75)[34]. 하지 절단의 위험(경증 71%, 심각한 절단 29%)은 원인(허혈성 또는 감염성)이나 용량(100 mg 또는 300 mg)에 따른 차이가 없었다[72]. 그에 따라 미국 FDA는 2017년 카나글리플로진의 약물 라벨에 박스형 경고문을 추가하도록 하였다. 그러나 엠파글리플로진을 투여한 EMPA-REG OUTCOME 연구[73]와 다과글리플로진을 투여한 DECLARE-TIMI 58 연구[35]에서는 절단의 발생률이 증가하지 않았다.

CANVAS 연구와는 달리, CREDENCE 연구에서는 2년간의 추적 관찰 후 2형당뇨병과 만성신질환 환자에서 카나글리플로진 투여군과 위약군 사이에 하지절단 비율의 유의한 차이가 없었다[51]. 아직까지 CANVAS 연구에서 카나글리플로진 투여에 의해 절단의 위험이 증가한 이유는 정확히 알려져 있지 않다. 현재까지의 많은 연구 결과들에서 SGLT2 억제제, 특히 카나글리플로진 투여가 절단의 위험성을 증가시킬 수 있음을 배제할 수 없지만[74], 말초혈관질환을 동반한 2형당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제 투여에 의해 얻을 수 있는 심혈관질환과 신질환에서의 이득을 고려해야 한다. CANVAS 연구의 모든 하위그룹 분석에서 카나글리플로진 투여에 의해 예상되는 절단의 숫자가 MACE를 회피하는 환자 숫자보다 적다고 보고되었다[72]. 따라서 SGLT2 억제제 처방은 모든 2형당뇨병 환자에서 개별적으로 심혈관질환이나 만성신질환의 위험과 다른 한편으로는 하지 절단의 위험을 고려하여 처방해야 한다[37].

결론

SGLT2 억제제는 저혈당이나 체중 증가와 관련이 없고, 인슐린 저항성이나 남아있는 인슐린 분비능에 관계없이 단독요법 또는 다른 당뇨병 약제들과의 병용요법으로 2형당뇨병의

모든 단계에서 사용할 수 있다. 그리고 SGLT2 억제제는 혈당 조절을 넘어 체중 감소, 혈압 강하와 혈청 요산 감소와 같은 긍정적인 효과를 보인다. SGLT2 억제제 연구의 주요 전환점은 죽상동맥경화성 심혈관질환이 동반되거나 또는 덜 확실하지만 심혈관계 위험인자들이 있는 2형당뇨병 환자들을 대상으로 3-point MACE, 모든 원인으로 인한 사망률(그리고 엠파글리플로진의 경우 심혈관계 사망률), 심부전으로 인한 입원(HHF)과 만성신질환으로의 진행을 통계적으로 유의하게 감소시킨다는 것을 입증한 점이다. 이러한 결과들에 비추어 SGLT2 억제제는 심혈관이나 신질환의 위험성이 높은 2형당뇨병 환자에서 권장되고 있다.

SGLT2 억제제는 또한 다양한 부작용들과 관련되어 있는데, 그들 중의 일부는 예상되었거나(생식기 감염과 탈수 관련 사건), 또는 일부는 예상하지 못했지만 이제는 적어도 부분적으로 이해되거나(당뇨병케토산증), 또는 일부는 예상하지 못했고 여전히 불확실하거나 설명하기 어려운(골절과 하지혈단) 것들이 있다. 따라서 임상 의사들이 SGLT2 억제제를 사용하고자 할 때에는 이러한 안전성 프로필을 인지하여 위험성과 혜택을 고려해서 처방해야 한다.

REFERENCES

1. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1035-46.
2. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:422-34.
3. Rajasekeran H, Cherney DZ, Lovshin JA. Do effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with diabetes give insight into potential use in non-diabetic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26:358-67.
4. Chilton RJ. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:16-29.
5. 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;75:33-59.
6. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:11-26.
7. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. *Diabetes Metab* 2014;40(6 Suppl 1):S4-11.
8. Al Jobori H, Daniele G, Adams J, Cersosimo E, Solis-Herrera C, Triplitt C, et al. Empagliflozin treatment is associated with improved β -cell function in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1402-7.
9. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499-508.
10. Goldenberg RM, Verma S, Perkins BA, Gilbert JD, Zinman B. Can the combination of incretin agents and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors reconcile the yin and yang of glucagon? *Can J Diabetes* 2017;41:6-9.
11. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev* 2018;19:1630-41.
12. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, 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;97:1020-31.
13. Wang Y, Hu X, Liu X, Wang Z. An overview of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical laboratory parameters in type 2 diabetes patients. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1113-31.
14. Bays HE, Sartipy P, Xu J, Sjöström CD, Underberg JA. Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Clin Lipidol* 2017;11:450-8.e1.
15. Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, Kaspers S, von Eynatten M, et al. Empagliflozin induces transient diuresis without changing long-term overall fluid balance in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2018;9:863-71.
16. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:46.
17. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. *Int J Mol Sci* 2019;20:629.
18. Maliha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:48-53.
19. Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:70.
20. 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;6:e009417.
21. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:113-20.
22. Jingfan Z, Ling L, Cong L, Ping L, Yu C. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin: a meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63:478-86.
23. Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, McGrath-Cadell L, Samocha-Bonet D, Greenfield JR, et al. Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8:45.
24. Li J, Shao YH, Wang XG, Gong Y, Li C, Lu Y. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin and sulfonylurea treatment for the management of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocr J* 2018;65:335-44.
25. Dey J. SGLT2 inhibitor/DPP-4 inhibitor combination therapy - complementary mechanisms of action for management of type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2017;129:409-20.
26. Li D, Shi W, Wang T, Tang H. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1972-6.
27. Liao HW, Wu YL, Sue YM, Lee M, Ovbiagele B. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor plus pioglitazone vs

- pioglitazone alone in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab* 2018;2:e00050.
28. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2018;41:1543-56.
 29. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Mathieu C, et al.; CANVAS trial collaborative group. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:82-91.
 30. Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:370-81.
 31. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
 32. Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S, et al. 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. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:142-7.
 33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
 34. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
 35. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
 36. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S98-110.
 37. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:556-77.
 38. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34.
 39. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation* 2019;139:1384-95.
 40. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2591-3.
 41. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus.

- Circulation 2019;139:2528-36.
42. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
43. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
44. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:129.
45. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845-54.
46. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
47. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606-17.
48. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35.
49. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129-39.
50. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
51. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
52. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018;55:503-14.
53. Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Tong A, Patorno E. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for severe urinary tract infections: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2019;171:248-56.
54. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, Li XL, Chen F, Huang JA, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007165.
55. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ, Karup C, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:620-8.
56. 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;70:1149-58.
57. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:984-93.
 58. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:262-75.e9.
 59. Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:352-8.
 60. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-42.
 61. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: an updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:25-33.
 62. Monami M, Nreu B, Zannoni S, Lualdi C, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;130:53-60.
 63. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376:2300-2.
 64. Wang L, Voss EA, Weaver J, Hester L, Yuan Z, DeFalco F, et al. Diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes treated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors versus other antihyperglycemic agents: an observational study of four US administrative claims databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019;28:1620-8.
 65. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia* 2017;60:1385-9.
 66. Ado Moumouni AN, Robin P, Hillaire-Buys D, Faillie JL. SGLT-2 inhibitors and ketoacidosis: a disproportionality analysis in the World Health Organization's adverse drug reactions database. *Fundam Clin Pharmacol* 2018;32:216-26.
 67. Blau JE, Taylor SI. Adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone health. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:473-4.
 68. Mannucci E, Monami M. Bone fractures with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: how real is the risk? *Drug Saf* 2017;40:115-9.
 69. Zhou Z, Jardine M, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program. *Diabetologia* 2019;62:1854-67.
 70. Patel S, Gohel K, Patel BG. A systematic review on effect of canagliflozin in special population. *Curr Diabetes Rev* 2016;12:211-22.
 71. Blevins TC, Farooki A. Bone effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2017;129:159-68.
 72. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia* 2019;62:926-38.
 73. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018;41:e4-5.
 74. Scheen AJ. Does lower limb amputation concern all SGLT2 inhibitors? *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:326-8.