

Sodium-glucose cotransporter (SGLT)-2-inhibitorer til patienter med type 2-diabetes

Michael Einar Røder, Heidi Storgaard, Jørgen Rungby, Filip Krag Knop & Tina Vilsbøll

STATUSARTIKEL

Center for Diabetes-forskning, Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2016;178:V05160310

Hyperglykæmien ved type 2-diabetes er den primære årsag til udvikling af mikrovaskulære komplikationer. Hyperglykæmi, hypertension, dyslipidæmi og fedme øger risikoen for makrovaskulær sygdom markant. I United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [1] og Steno 2-studiet [2] resulterede multifarmakologisk behandling af type 2-diabetes i reduktion af komplikationer og bedre langtidsprognose. Sygdommen har et progressivt forløb med aftagende betacellefunktion og stigende glukoseniveau [1]. Hindringer for god metabolisk kontrol er iatrogen hypoglykæmi og vægtøgning, som det kan ses ved behandling med insulin og sulfonylurinstoffer (SU). Ca. 50% af patienterne med type 2-diabetes ligger over det generelle mål for glykæmisk kontrol [3]. Nyere studier har vist, at intensiv glykæmisk kontrol ikke altid fører til en gavnlige effekt på kardiovaskulær risiko [4-6].

I 2012 blev en lægemiddelgruppe med en ny virkningsmekanisme introduceret: *sodium-glucose cotransporter* (SGLT)-2-inhibitorer (SGLT-2i). Der er p.t. tre markedsførte præparater i Danmark: dapagliflozin, canagliflozin og empagliflozin. I denne artikel gennemgås virkningsmekanismerne, de kliniske effekter, bivirkningsprofilerne og status for SGLT-2i's kardiovaskulære sikkerhed.

NYRERNES HÅNDTERING AF GLUKOSE HOS RASKE OG PATIENTER MED TYPE 2-DIABETES

Nyrerne filtrerer ca. 180 l plasma i døgn, hvilket svarer til ca. 180 g glukose filtreret pr. døgn. Ved normoglykæmi reabsorberes den filtrerede glukose (sammen med natrium) til blodet via to glukosetransportører, SGLT-2 og SGLT-1 i nefronets proksimale tubuli [7]. SGLT-2 er lokaliseret i første del af de proksimale tu-

buli og absorberer 80-90% af den samlede glukosemængde. SGLT-1 findes distalt i de proksimale tubuli og absorberer de sidste 10-20% (Figur 1). Man mener, at SGLT-2 primært findes i nyrerne, mens SGLT-1 også findes i tyndtarmen, hjertet og lungerne [7]. I tyndtarmen sørger SGLT-1 for hovedparten af absorption af glukose og galaktose til blodet. Hos glukosetolerante individer overskrideres den maksimale glukosereabsorption i nyrerne ikke, i modsætning til hos hyperglykæmiske patienter med diabetes. Ved plasmaglukoseværdier over ca. 10 mmol/l overskrideres SGLT-2's og SGLT-1's kapacitet, og resultatet er glukosuri. Længerevarende hyperglykæmi medfører opregulering af SGLT-2 og dermed en forøgelse af tærskelværdien for glukosereabsorption [8]. Dette er en reversibel effekt, idet glukosesænkende behandling kan normalisere tærskelværdien [9]. Nyrernes øgede tærskelværdi for glukosereabsorption ved dysreguleret type 2-diabetes kan have en rolle i vedligeholdelsen af hyperglykæmi. En samtidig reabsorption af natrium medfører en nedsat natriumudskillelse og tendens til øget total natriumkoncentration, hvilket formentlig bidrager til udvikling eller forværring af hypertension ved type 2-diabetes [10].

SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2-INHIBITORS VIRKNINGSMEKANISME

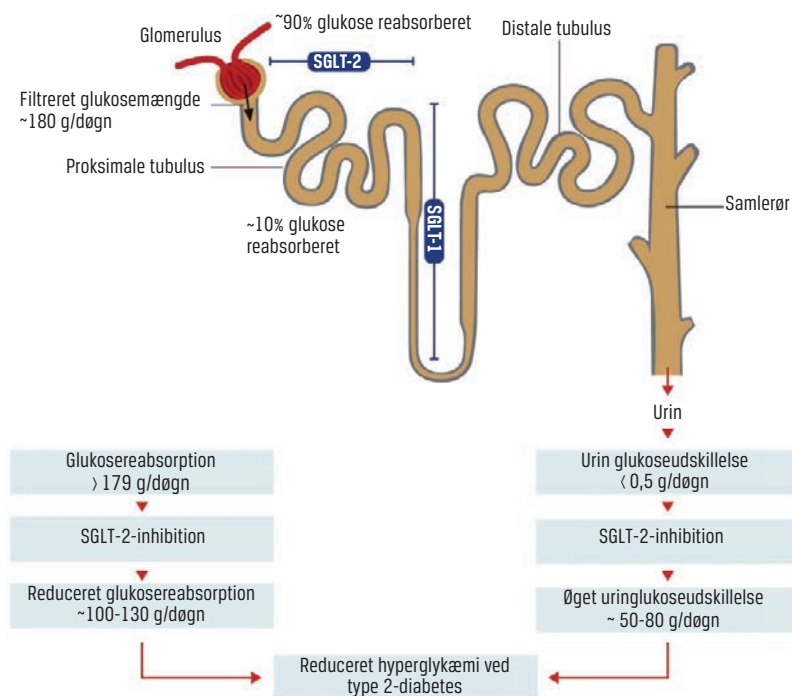
Konceptuelt er SGLT-2i velkendt ved familiær renal glukosuri, hvilket er en fænotypisk benign tilstand med varierende grader af glukosuri ved normalt blodglukoseniveau (genotypisk findes der mindst 44 mutationer i *SLC5A2*, som koder for SGLT-2) [11].

SGLT-2i nedsætter reabsorption af glukose og øger glukoseudskillelsen i urinen via en selektiv inhibition af SGLT-2. Glukosurien medfører faldende plasmaglukose og en bedring i glykæmisk kontrol [12]. Effekten er afhængig af plasmaglukose, men uafhængig af betacellefunktion og insulinsensitivitet. Risiko for hypoglykæmi og sekundær udtrætning af betacellefunktionen er derfor meget begrænset [13]. Effekten af SGLT-2i er afhængig af (nær)normal renal glomerulær filtrationsrate (GFR). Med aftagende GFR mindskes effekten af SGLT-2i. Ved GFR < 30 ml/min er den glukosuriske effekt ubetydelig og effekten på glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) insignifikant [14]. Generelt anbefales stofferne ikke ved GFR < 45 ml/min.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Virkningsmekanismen og den glukosesænkende effekt af *sodium-glucose cotransporter-2*-inhibitorer (SGLT-2i) er kendt.
- ▶ Der er påvist effekt på kardiovaskulær mortalitet og progression af nefropati for den første SGLT-2i i denne nye klasse.
- ▶ SGLT-2i er således en ny spændende behandlingsmodalitet til type 2-diabetes, og flere stoffer med forskellig receptorprofil er undervejs.

FIGUR 1



Den renale tubulære reabsorption af glukose og effekt af *sodium-glucose cotransporter (SGLT)-2-inhibition*.

Den første kendte SGLT-2i var phlorizin, som findes i æbletræets bark. På grund af nonselektivitet, gastro-intestinale bivirkninger og lav biotilgængelighed blev udviklingen af phlorizin stoppet [15]. SGLT-2i, som er markedsført eller i udvikling, fremgår af **Tabel 1**. De tre markedsførte SGLT-2i medfører dosisafhængige stigninger i glukosuri hos både raske personer og patienter med type 2-diabetes. Hos raske ses der maksimale uringlukoseudskillelser på 62-74 mg/døgn [16].

KLINISKE EFFEKTER AF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2-INHIBITOR

Glykæmisk effekt

SGLT-2i har effekt på hyperglykæmi ved type 2-diabetes. Den største metaanalyse indeholdt data fra 58 studier med SGLT-2i (45 placebokontrollerede studier og 13 studier med aktiv komparator) [17]. SGLT-2i reducerer HbA_{1c} med 7,2 mmol/mol (0,66%) i forhold til placebo. De enkelte SGLT-2i er ikke sammenlignet i *head-to-head*-studier.

De kliniske effekter fremgår af **Tabel 2**. For alle tre stoffer ses der relevante kliniske effekter på HbA_{1c} i monoterapi og ved tillægsbehandling til metformin, dipeptidylpeptidase 4-inhibitor (DPP-4i), SU og insulin. Dette gælder for dapagliflozin 10 mg dagligt i monoterapi [17, 18] og som tillægsbehandling [18]. I monoterapi er dapagliflozin fundet at have samme effekt på HbA_{1c} som metformin [19] og glipizid (SU) i tillæg til metformin [20]. Canagliflozin 100 mg og 300 mg

dagligt er undersøgt i monoterapi eller som tillæg til metformin eller metformin + SU [13]. I enkelte studier er canagliflozin 300 mg dagligt fundet at være signifikant mere effektivt end SU [21] eller DPP-4i [22]. Effekten af empagliflozin er beskrevet i en metaanalyse [23]. I studier, hvor empagliflozin 10 mg dagligt er sammenlignet med behandling med metformin, SU eller DPP-4i fandtes en ligeværdig effekt på HbA_{1c}, mens empagliflozin 25 mg dagligt var signifikant mere effektivt end SU og DPP-4i [24]. En vedvarende effekt for stofferne er set i studier af 1-4 års varighed [13, 24, 25]. Resultaterne af en netværksmetaanalyse tyder på, at canagliflozin muligvis har en lidt større effekt på HbA_{1c} end dapagliflozin og empagliflozin (estimeret forskel i HbA_{1c} på 0,2%) [26].

Effekt på kropsvægt og kropssammensætning

SGLT-2i medfører et kaloritab på 200-320 kcal/døgn. Resultatet er et gennemsnitligt vægttab på 1,8 kg i forhold til placebo [17]. Effekten af de enkelte SGLT-2i fremgår af Tabel 2 [24]. Efter seks måneders behandling ses der ikke yderligere vægttab, hvilket formentlig skyldes en kompensatorisk øgning i fødeindtag som observeret i dyreeksperimentelle studier [16].

Studier med *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA)-skanning og CT har vist, at ca. to tredjedele af vægttabet skyldes en reduktion i fedtmassen med en lidt større reduktion i det viscerale end i det subkutane fedt [21, 24].

Effekt på blodtryk

SGLT-2i reducerer både systolisk (3,8 mmHg vs. placebo og 4,5 mmHg vs. anden glukosereducerende behandling) [17] og diastolisk blodtryk (1,8 mmHg vs. placebo og 2,0 mmHg vs. anden behandling). Dette synes at være en klasseeffekt og er fundet ved 24-timers blodtryksmåling. Effekten er vedvarende i studier af 2-4 års varighed [24, 25] og ses også ved samtidig behandling med angiotensinconverterende enzym-inhibitorer og angiotensin II-receptor-antagonister. Mechanismen menes at være øget diurese, vægtreduktion, nefronremodellering, natriumudskillelse og reduktion af arteriel stivhed [27].

Sikkerhed

Urogenitale infektioner

SGLT-2i-induceret glukosuri øger risikoen for genitale infektioner og i mindre grad urinvejsinfektioner. Der er en let øget frekvens af urinvejsinfektioner på 5-7% med canagliflozin og 4,3-5,7% med dapagliflozin vs. 3,7-4,0% med placebo, mens der ikke fandtes forskel i fre-

kvens med empagliflozin [24, 25]. Frekvensen af genitale infektioner er højere hos kvinder (9-11%) end hos mænd (5-9%) med SGLT-2i, i begge tilfælde øget vs. placebo og anden behandling (2,6-4,0% hos kvinder og 0,5-1,5% hos mænd) [17, 24, 25]. Bivirkninger for SGLT2i'erne fremgår af Tabel 2 [17, 23-25]. SGLT-2i associerer ikke med urosepsis eller pyelonefritis [24].

Hypoglykæmi

Hypoglykæmifrekvensen ved SGLT-2i er lav, men øges i kombination med SU eller insulin. Oddsratio (OR) for hypoglykæmi med SGLT2i var 1,28 (95% konfidensinterval (KI): 0,99-1,65) vs. placebo og 0,44 (95% KI: 0,35-0,54) vs. anden behandling [17]. I monoterapi har de tre SGLT-2i en risiko svarende til placebos. Der er lavere hypoglykæmifrekvens end ved behandling med SU [24]. Med empagliflozin fandtes i EMPA-REG OUTCOME-studiet ingen øget hypoglykæmifrekvens, på trods af at næsten halvdelen af patienterne samtidig fik SU eller insulin [25].

Ketoacidose

Ganske få tilfælde af euglykæmisk ketoacidose er beskrevet med SGLT-2i [28]. I en nylig opgørelse fandt man 13 tilfælde hos ni patienter, hvoraf syv havde type 1-diabetes, og to havde type 2-diabetes [29]. Årsagen er uafklaret, men kan være en følge af ikkeinsulinafhængig glukose-clearance, forhøjet glukagon og/eller dehydrering. I EMPA-REG OUTCOME-studiet fandtes ingen øget forekomst af ketoacidose (< 0,1%) [25]. Det Europæiske Lægemedelagentur har pålagt, at der foretages en øget overvågning af stofferne.

Dehydrering og nyrefunktion

SGLT-2i medfører en øget diurese på 350-400 ml/døgn [13]. Bivirkninger relateret til dehydrering og volumenreduktion ses med let øget incidens under SGLT-2i-behandling (0,6-12,9%) vs placebo eller anden behandling (0,4-7,1%). Risikoen øges hos ældre, ved

TABEL 1

Sodium-glucose cotransporter-2-inhibitorer markedsført eller i udvikling.

Indholdsstof	Status	Handelsnavn
Dapagliflozin	Markedsført i EU i 2012	Forxiga
Canagliflozin	Markedsført i EU i 2013	Invokana
Empagliflozin	Markedsført i EU i 2014	Jardiance
Dapagliflozin + metformin	Markedsført i EU i 2014	Xigduo
Canagliflozin + metformin	Markedsført i EU i 2014	Vokanamet
Empagliflozin + metformin	Markedsført i EU i 2015	Synjardy
Ipragliflozin	Kun markedsført i Japan	Suglat
Luseogliflozin	Kun markedsført i Japan	Lusefi
Tofogliflozin	Kun markedsført i Japan	Apleway, Deberza
Sotagliflozin	Under udvikling: fase III	-
Ertugliflozin	Under udvikling: fase III	-
Remogliflozinetabonat	Under udvikling: fase IIb	-

TABEL 2

Kliniske effekter og bivirkningsprofiler af markedsførte sodium-glucose cotransporter-2-inhibitorer.

SGLT-2-inhibitor	Effekt			Sikkerhed		
	HbA _{1c} -koncentration, mmol/mol (%)	vægt, kg	blodtryk, systolisk/diastolisk, mmHg	genitale infektioner	hypoglykæmi	kardiovaskulær morbiditet, studienavn: resultat
Dapagliflozin	-5,5--7,7 (-0,5--0,7)	-1,6--2,1	-4,4/-2,1	Let øget, OR = 1,4	Øget, OR = 3,5	Ej signifikant øget ^a DECLARE-TIMI58: data afventes april 2019
Canagliflozin	-7,7--8,8 (-0,7--0,8)	-2,8	-4,8/-1,8	Let øget, OR = 1,2	Øget, OR = 3,3	Ej signifikant øget ^a CANVAS: data afventes juni 2017
Empagliflozin	-6,8--7,2 (-0,62--0,66)	-1,8	-4,2/-1,9	Ej signifikant øget, OR = 1,0	Øget, OR = 3,3	Ej signifikant øget ^a EMPA-REG OUTCOME: nedsat, HR = 0,86 (95% KI: 0,74-0,99)

KI = konfidensinterval; HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin; HR = hazard ratio; OR = oddsratio; SGLT = sodium-glucose cotransporter.

a) Studier, hvor en SGLT-2-inhibitor ikke er kombineret med et sulfonylurinstof eller insulin.

moderat nedsat nyrefunktion og samtidig behandling med loopdiuretika [13]. Der er observeret et mindre fald i GFR på 4-5 ml/min ved påbegyndelsen af SGLT-2i-behandling. Ved længerevarende behandling og behandlingsophør synes GFR at vende tilbage til udgangsniveauet [16, 30]. Resultaterne af dyreeksperimentelle studier og studier med mennesker tyder på en reducerende effekt af SGLT-2i-behandling på albuminuri [13, 16]. I et netop publiceret studie, som er baseret på nyredata fra EMPA-REG OUTCOME-studiet, har man påvist en markant reduktion i progression til eller forværring af nefropati med empagliflozin på 12,7% vs. placebo 18,8% (*hazard ratio*: 0,61) [30].

Lipider

Canagliflozin øger i nogle studier lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterolniveauet med 4-8%, men øger samtidig højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterolniveauet og sænker triglyceridniveauet [24]. I EMPA-REG OUTCOME-studiet sås der en ligeværdig stigning i LDL- og HDL-kolesterolniveauet i det første år [25].

Kardiovaskulær risiko

Ét studie er publiceret for SGLT-2i-klassen. I EMPA-REG OUTCOME-studiet [25] blev 7.020 patienter med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom randomiseret til empagliflozin 10 mg og 25 mg dagligt vs. placebo i tillæg til anden behandling og fulgt, indtil 691 events (kardiovaskulær død, nonfatal myokardieinfarkt eller nonfatal apopleksi) var indtruffet (kombineret endepunkt). Empagliflozin reducerede signifikant dette endepunkt (Tabel 2). Der var signifikant lavere rater af kardiovaskulær død (relativ risiko-reduktion (RRR): -38%), indlæggelse for hjereteinsufficiens (RRR: -35%) og død af enhver årsag (RRR: -32%) med empagliflozin. Forskellen i mortalitet var signifikant allerede inden for de første seks måneders behandling. Mekanismen bag dette er endnu ikke klarlagt. Medianobservationstiden i studiet var 3,1 år.

KONKLUSION

SGLT-2i har været tilgængelige i 3-4 år og er nu implementeret i guidelines som monoterapi (ved f.eks. metforminintolerans) og i kombination med de fleste andre glukosereducerende medikamina inkl. insulin. Stofklassen sætter fokus på nyrenes rolle i glukosemetabolismen. Medikamenterne har dokumenteret glukosereducerende effekt ved type 2-diabetes. Effekten er mindst lige så god som effekten af henholdsvis metformin, SU og DPP-4i. SGLT-2i medfører klinisk relevante reduktioner af kropsvægt og blodtryk. Effekten er uafhængig af betacellefunktionen, men aftager med nyrefunktionen. Bivirkningsprofilen er overordnet set mild, det væsentligste problem er genitale svampeinfektioner. Meget sjældne tilfælde af ketoacidose er beskrevet.

For empagliflozin er der fundet en bemærkelsesværdig reduktion i kardiovaskulær død og progression af nefropati hos patienter med type 2-diabetes og høj kardiovaskulær risiko. Der forventes tilsvarende studier af øvrige stoffer i klassen og effekten på forebyggelse af øvrige komplikationer til type 2-diabetes. Nye stoffer i klassen er på vej, herunder stoffer med effekt på både SGLT-2- og SGLT-1.

SUMMARY

Michael Einar Røder, Heidi Storgaard, Jørgen Rungby, Filip Krag Knop & Tina Vilsbøll:

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors for patients with type 2 diabetes

Ugeskr Læger 2016;178:V05160310

The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT-2i)-class is efficacious as monotherapy and as add-on therapy with an expected lowering of the glycated haemoglobin (HbA_{1c}) concentration of approximately 7 mmol/mol. Side effects relate to the mode of action, genital infections are the main problem. Extremely rare cases of ketoacidosis are reported, mostly in patients with Type 1 diabetes. One SGLT-2i, empagliflozin, has been shown to reduce cardiovascular mortality and progression of kidney disease in patients with Type 2 diabetes and cardiovascular disease. Outcome trials for other SGLT-2i are pending. SGLT-2i are now in guidelines as a possible second-line therapy or metformin intolerance.

KORRESPONDANCE: Michael Einar Røder.

E-mail: michael.einar.roeder@regionh.dk

ANTAGET: 20. juli 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. september 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
2. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2007. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 1):S4-S41.
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
7. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011;91:733-94.
8. Kamran M, Peterson RG, Dominguez JH. Overexpression of GLUT2 gene in renal proximal tubules of diabetic Zucker rats. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:943-8.
9. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest* 1951;30:125-9.
10. Felicetta JV, Sowers JR. Systemic hypertension in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1988;61:34H-40H.
11. 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.
12. Hummel CS, Lu C, Loo DDF et al. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C14-21.

13. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1335-80.
14. Macha S, Mattheus M, Halabi A et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:215-22.
15. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR et al. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31-8.
16. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;309:F889-F900.
17. 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;159:262-74.
18. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:142.
19. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012;66:446-56.
20. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ et al. 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.
21. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H et al. 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.
22. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J et al. 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. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:984-93.
24. Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1879-904.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
26. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:783-94.
27. Maliha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:48-53.
28. Storgaard H, Bagger JI, Knop FK et al. Diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;118:168-70.
29. Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-93.
30. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.