

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V05200351

SGLT2-hæmmere til type 1-diabetes

Elisabeth Buur Stougaard¹, Hanan Amadid¹, Esben Søndergaard², Marit Eika Jørgensen^{1, 3}, Frederik Persson¹ & Peter Rossing^{1, 4}

1) Steno Diabetes Center Copenhagen, 2) Steno Diabetes Center Aarhus, 3) Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, 4) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2020;182:V05200351

HOVEDBUDSKABER

- SGLT2-hæmmeren dapagliflozin er godkendt til behandling af type 1-diabetes.
- Behandlingen har vist signifikant fald i niveauet af glykeret hæmoglobin, total insulinodosis, vægt og stigning i time in range uden øget risiko for hypoglykæmi, men øget risiko for diabetisk ketoacidose (DKA).
- Det er vigtigt at være opmærksom på euglykæmisk DKA under behandlingen.

Natrium-glukose-kotransporter-2 (SGLT2)-hæmmere påvirker glukosetransporten i de proksimale nyretubuli ved at hæmme reabsorptionen af glukose, hvorved udskillelsen af glukose i urinen øges. Dette medfører faldende blodglukoseniveau uden øget risiko for hypoglykæmi samt vægttab [1, 2].

Behandlingen blev godkendt til personer med type 2-diabetes (T2D) i 2012. Senerer har bl.a. EMPAREG-, CANVAS-, DECLARE- og CREDENCE-studierne vist, at SGLT2-hæmmere har gavnlige kardiovaskulære og nyrebeskyttende effekter hos personer med T2D [3-6]. Der er påvist op til 38% reduktion af den kardiovaskulære mortalitet og 35% reduktion i hospitalisering for hjertesvigt [3]. SGLT2-hæmmere anbefales på den baggrund til personer med T2D og eksisterende kardiovaskulær sygdom, især ved hjertesvigt eller kronisk nyresygdom [3, 4].

Eftersom risikoen for hypoglykæmi og vægtøgning under intensivning af insulinbehandling ofte er en barriere for optimal glykæmisk kontrol ved type 1-diabetes (T1D), kan SGLT2-hæmmere være et supplement til insulinbehandling hos personer med T1D. De gavnlige kardiovaskulære og renale effekter, man har set ved T2D, vil muligvis også kunne ses ved behandling af T1D, der ligesom T2D medfører øget risiko for kardiovaskulær sygdom [7]. Dette er dog ikke undersøgt endnu.

SGLT2-hæmmeren dapagliflozin er for nylig blevet godkendt til behandling af T1D i Europa og Japan på baggrund af resultaterne af en række kliniske studier [1, 8, 9]. Sotagliflozin er også godkendt, men ikke markedsført. Det antages, at der er lidt forskel på virkningen af de to stoffer, idet sotagliflozin også blokerer SGLT1-receptorer bl.a. i gastrointestinalkanalen og dermed reducerer postprandial hyperglykæmi samt øger koncentrationen af glukagonlignende peptid 1 [10]. Ingen af præparaterne er godkendt af US Food and Drug Administration til behandling af T1D pga. den øgede risiko for ketoacidose.

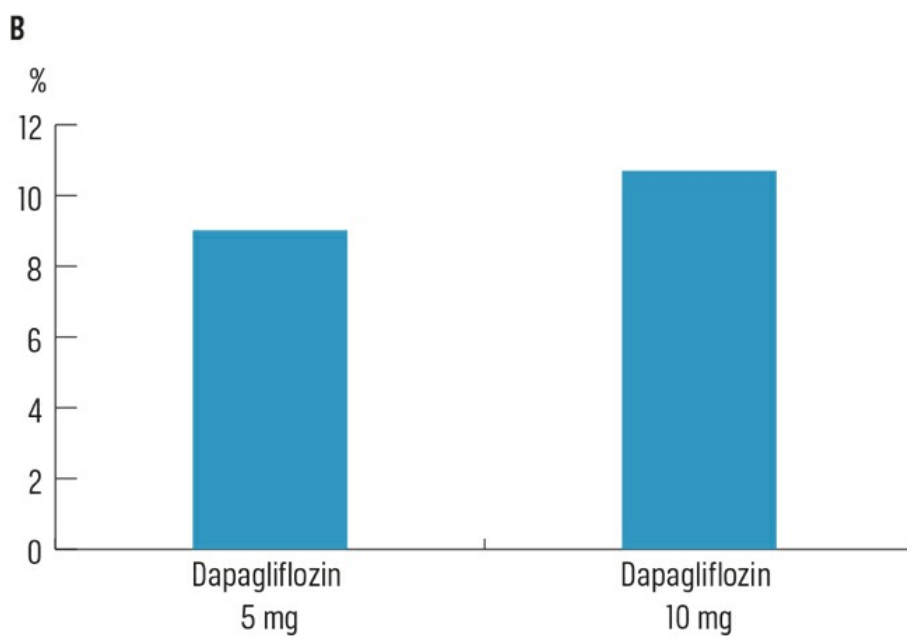
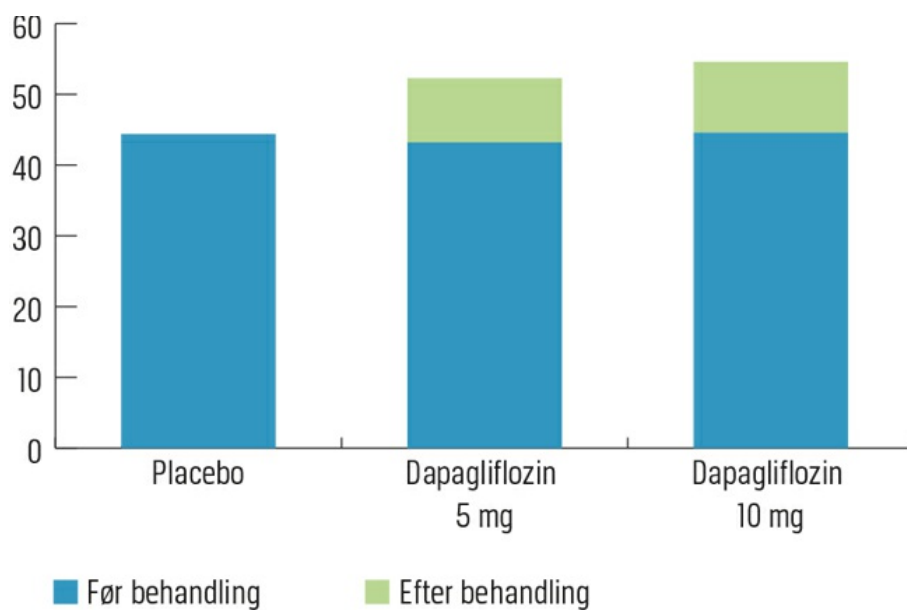
SGLT2-HÆMMERE TIL PERSONER MED TYPE 1-DIABETES

Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT)-1 og -2 studierne, hvor man vurderede effekten af dapagliflozin mod placebo, ligger til grund for godkendelse af dapagliflozin 5 mg eller 10 mg dagligt. Studierne består af DEPICT-1, 24 uger (n = 778), DEPICT-1, 52

uger (n = 708) og DEPICT-2, 24 uger (n = 728). Her viste dapagliflozin sig sammenlignet med placebo at have effekt som tillæg til intensiveret insulinbehandling med en reduktion i det primære endepunkt: niveauet af glykeret hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), på ca. 4,4 mmol/mol efter 6 mdr. og ca. 3,3 mmol/mol efter 12 mdr. Dertil sås et vægttab på 3,2% efter 6 mdr. og 3,5% efter 12 mdr. sammenlignet med et vægttab med placebo på 0,1% og en reduktion af insulindosis over døgnet på 11% sammenlignet med 8% i placebogruppen (p < 0,0001 for alle) [1, 8, 9, 11]. Samtidig sås der en forbedring af time in range (andelen af tid på et døgn, hvori blodglukoseniveauet befinder sig i området 3,9-10,0 mmol/l) målt med kontinuerlig blodsukker-sensor. DEPICT-1-studiet på 24 uger viste en forbedring fra 43,2% (standard deviation (SD): 12,4) til 52,3% (SD: 14,8) og fra 44,6% (SD: 12,4) til 54,6% (SD: 13,1) ved behandling med hhv. 5 mg og 10 mg dapagliflozin. DEPICT-2 studiet på 24 uger viste en øgning fra baseline ved behandling med dapagliflozin versus placebo i time in range på 9,0% (95% konfidens-interval (KI): 6,97-11,06%; p < 0,0001) og 10,7% (95%-KI: 8,66-12,74%; p < 0,0001) for dapagliflozin 5 mg og 10 mg (**Figur 1A og B**). Behandlingen var ikke associeret med øget tid i det hypoglykæmiske range (< 3,9 mmol/l) i nogen af studierne [1, 9]. For sotagliflozin viste inTandem3-studiet på 24 uger, at en signifikant større andel af patienter i sotagliflozingroupen versus placebogruppen opnåede det primære endepunkt med HbA_{1c}-niveau < 53 mmol/mol ved uge 24 uden alvorlig hypoglykæmi eller ketoacidose efter randomisering (28,6% vs. 15,2%, p < 0,001). Ændringen fra baseline var signifikant større i sotagliflozingroupen end i placebogruppen for HbA_{1c}-niveau (-0,46 procentpoint), vægt (-2,98 kg), systolisk blodtryk (-3,5 mmHg) og gennemsnitlig daglige insulindosis (-5,3 enheder pr. dag) [2]. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy (EASE)-studierne med EASE-2 studiet på 52 uger og EASE-3 studiet på 26 uger viste lignende resultater med et fald i HbA_{1c}-niveau på 3,1 mmol/mol, 5,9 mmol/mol og 5,8 mmol/mol for hhv. 2,5 mg, 10 mg og 25 mg (p < 0,0001 for alle) uden øget forekomst af hypoglykæmi (bekræftet blodglukoseniveau < 3,0 mmol/l og/eller alvorlig hypoglykæmi, som krævede assistance fra tredjepart), et signifikant vægttab (1,8/3,0/3,4 kg), signifikant forbedring af time in range med en øgning på hhv. 1,0/2,9/3,1 time/dag (p < 0,0001 for 10 og 25 mg), signifikant reduktion af insulindosis over døgnet på -6,4/-13,3/-12,7% og signifikant reduktion i systolisk blodtryk på 2,1/3,9/3,7 mmHg [11, 12]. For canagliflozin viste et dobbeltblindet, randomiseret fase 2-studie på 18 uger, at flere patienter havde en reduktion af HbA_{1c}-niveau på 4,4 mmol/mol uden vægtøgning ved behandling med canagliflozin 100 mg og 300 mg versus placebo (p < 0,001) uden øget forekomst af hypoglykæmi. Dertil var der en reduktion i den totale insulindosis på 8,9% og 12,9% ved behandling med hhv. 100 mg og 300 mg [13]. Sammenligningen af resultaterne for ovennævnte studier kan ses i **Tabel 1**.

FIGUR 1 / A. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT)-1, 24 uger: ændring af den gennemsnitlige procentdel af tiden på et døgn med kontinuerlige glukosemonitoreringsværdier i målglukoseområdet efter behandling med dapagliflozin 5 mg og 10 mg samt placebo. **B.** DEPICT-2, 24 uger: øgning af den gennemsnitlige procentdel af tiden på et døgn med kontinuerlige glukosemonitoreringsværdier i målglukoseområdet fra baseline (95% konfidens-interval) versus placebo i 24-timers glukosemonitorering efter behandling med hhv. dapagliflozin 5 mg og 10 mg.

A
%



TABEL 1 / Sammenligning af studieresultaterne [14].

Præparat	Studienavn/-type	Styrke, mg	Δ HbA _{1c} , %		Δ kropsvægt	Δ totalinsulindosis	DKA, %
			18-24 uger	52 uger			
Dapagliflozin	DEPICT-1	5	-0,42	-0,33	-3,0%	-8,8 IE/dag	4,0
		10	-0,45	-0,36	-4,5%	-13,2 IE/dag	3,4
	DEPICT-2	5	-0,37	-	-3,2%	-10,8%	2,6
		10	-0,42	-	-3,7%	-11,1%	2,2
Sotagliflozin	inTandem1	200	-0,36	-0,25	-3,1 kg	-4,6 IE/dag	3,4
		400	-0,41	-0,31	-4,3 kg	-8,7 IE/dag	4,2
	inTandem2	200	-0,37	-0,21	-2,2 kg	-2,8 IE/dag	2,3
		400	-0,35	-0,32	-2,9 kg	-3,4 IE/dag	3,4
	inTandem3	400	-0,46	-	-3,0 kg	-5,3 IE/dag	3,0
		-	-	-	-	-	-
Empagliflozin	EASE-2	10	-0,54	-0,39	-3,2 kg	-12,0%	4,3 ^a
		25	-0,53	-0,45	-3,6 kg	-12,9%	3,3 ^a
	EASE-3	2,5	-0,28	-	-1,8 kg	-6,4%	0,8 ^a
		10	-0,45	-	-3,0 kg	-9,5%	-
		25	-0,52	-	-3,4 kg	-12,6%	-
Canagliflozin	18-ugers fase 2-studie	100	-0,29	-	-3,4%	-4,1 IE/dag	4,3
		300	-0,25	-	-5,1%	-7,6 IE/dag	6,0

DEPICT: Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes; DKA = diabetisk ketoacidose; EASE: Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy; HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin.

a) Poollet EASE-2/3.

KETOACIDOSE HOS PERSONER, DER HAR TYPE 1-DIABETES OG ER I BEHANDLING MED SGLT2-HÆMMERE

Den største begrænsning for udbredt brug af SGLT2-hæmmere hos personer med T1D er en øgning i ketogenesen og dermed øget risiko for diabetisk ketoacidose (DKA) [1, 2]. Dette har man også set ved T2D, dog i meget mindre omfang, nemlig 0,3% og 0,1% for hhv. dapagliflozin og placebo [5].

Ved behandling med dapagliflozin udviklede 1-4% af deltagerne med T1D i de randomiserede forsøg DKA, sammenlignet med 0-1,9% i placebogrupeerne, dog uden dødsfald [1, 8, 9]. Mere præcise tal for risikoen for DKA findes i DEPICT-1, 52-uger-studiet, hvor risikoen for definitiv adjudikeret DKA var på hhv. 4,0%, 3,4% og 1,9% for 5 mg og 10 mg dapagliflozin samt placebo [8]. Ved behandling med sotagliflozin udviklede 3% DKA versus 0,6% for placebogruppen, også her uden dødsfald [2]. For empagliflozin udviklede 0,8%, 4,3% og 3,3% DKA for hhv. 2,5 mg, 10 mg og 25 mg versus 1,2% for placebo. Et tilfælde af ketoacidose havde dødelig udgang i gruppen, der blev behandlet med empagliflozin 25 mg [12]. For canagliflozin var andelen med ketoacidose 4,3% og 6,0% for 100 mg og 300 mg versus 0,0% for placebo uden nogen dødsfald [13].

DKA er en akut metabolisk komplikation i forbindelse med T1D. Den er kendetegnet ved acidose, ketose og hyperglykæmi, en frygtet og dødelig diabeteskomplikation. Et dansk studie viste en årlig incidens af DKA i befolkningen på 12,9 pr. 100.000 med en mortalitet ved ketoacidose på 4% [15]. Selvom mortalitetsraterne for DKA er faldende [16], tegner lidelsen sig fortsat for det største tab af forventet levealder før 50-årsalderen hos personer med T1D og bidrager til ca. 30% af den øgede dødelighed i denne gruppe [17] med stigende mortalitet ved tilbagevendende episoder af DKA [18].

DKA opstår på baggrund af relativ eller absolut insulinmangel. Ved insulinmangel øges lipolysen, og der frigives fedtsyrer fra fedtvæv til blodbanen. Fedtsyrerne omdannes herefter til ketonstoffer i leveren. Ophobningen af ketonstoffer medfører metabolisk acidose og sammen med hyperglykæmi opnås DKA

med acidose, ketose og hyperglykæmi.

Ud over ved nykonstateret T1D er de hyppigste udløsende årsager til DKA infektioner, interkurrent sygdom, nedsat complians i forhold til ordineret medicin og defekt teknologi (svigt af insulinpumpe) [19]. Patienter med nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og/eller albuminuri har også en højere risiko for at få DKA end personer med T1D og normoalbuminuri [20]. Risikofaktorer for tilbagevendende DKA har i tidligere studier vist sig at være noncomplians til insulinbehandling, psykologiske problemer, alkohol- og stofmisbrug samt forhøjet HbA_{1c}-niveau forud for episoden med DKA [21].

Euglykæmisk ketoacidose og SGLT2-hæmmere

Euglykæmisk eller normoglykæmisk ketoacidose (euDKA) er defineret som DKA med blodglukose (BS) $< 13,9 \text{ mmol/l}$ [11]. Der kan dog være forskel på definitionen, som andre steder svinger i intervallet BS $< 11,1\text{-}16,7 \text{ mmol/l}$ [22]. Det ses oftest hos personer med T1D, men er også beskrevet hos personer med T2D, ligesom der foreligger tilfælde af euDKA hos gravide med diabetes mellitus [23, 24].

Mekanismerne bag euDKA er de samme som for DKA i øvrigt. SGLT2-hæmmerne reducerer hyperglykæmi pga. den øgede glukoseudskillelse i urinen og reducerer dermed insulinbehovet, hvilket stimulerer produktionen af ketonstoffer [11, 22, 25]. Tilsammen menes dette at medføre DKA med metabolisk acidose, ketose og nærnormalt BS ($< 13,9 \text{ mmol/l}$). I EASE-studierne blev kvindeligt køn og brug af insulinpumpe observeret som risikofaktorer for DKA [12], mens man i de øvrige studier ikke havde data på dette.

DISKUSSION

Dapagliflozin er den eneste godkendte tillægsbehandling ved T1D, såfremt BMI er $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, og det glykæmiske behandlingsmål ikke er opnået trods optimalt insulinregime [26]. Dertil anbefaler man, at dapagliflozin reserveres til personer, der har T1D og er i behandling med insulindoser $> 0,5 \text{ IE/kg/dag}$ [14]. De fordele, der er, skal opvejes mod den øgede risiko for DKA. Der foreligger endnu ikke studier, der viser, om den gavnlige effekt på hjerte- og nyrekomplikationer, man har set ved T2D, også kan påvises hos personer med T1D. Dertil skal nævnes, at flere studier har vist et fald i den HbA_{1c}-niveausænkende effekt over tid [14]. I det igangværende The study of heart and kidney protection with empagliflozin (EMPA-KIDNEY)-studie, hvor man undersøger effekten af empagliflozin på progression af nyresygdom eller kardiovaskulær død sammenlignet med placebo hos personer med nedsat nyrefunktion, inkluderes der et mindre antal personer med T1D [27]. Det er derfor ønskeligt, at der laves flere studier med personer, der har T1D med kendt iskæmisk hjertesygdom eller diabetisk nyresygdom, som det er set i kardiovaskulære og renale outcomestudier om T2D [28].

På en international konsensuskonference i 2019 blev der udarbejdet anbefalinger for brug af SGLT2-hæmmere hos personer med T1D [11]. I anbefalingerne for påbegyndelse af behandlingen blev normale niveauer af ketonstoffer ($< 0,6 \text{ mmol/l}$ blodketoner, negative urinketoner) fremhævet som det helt essentielle (Tabel 2). Risikofaktorer for udvikling af DKA under behandlingen blev inddelt efter risikoniveauer. Disse kan ses i Tabel 3.

TABEL 2 / Kriterier for opstart af natrium-glukose-kotransporter 2-hæmmerbehandling.

Alder >18 år
Overholder det ordinerede diabetesregime
I stand til/villig til at udføre alle ordinerede diabetesrelaterede opgaver
Udfører blodglukosemålinger eller anvender CGM som ordineret
I stand til/villig til at udføre ketonmålinger som ordineret
Har modtaget undervisning/træning i ketonmåling og ved hvordan der skal reageres på disse resultater
Har adgang til ketontestmateriale: blod eller urin
Har hurtig adgang til sundhedspersonale hvis niveauerne af blodsukker eller ketonstoffer er forhøjede
Ingen eller moderat forbrug af alkohol, intet forbrug af stoffer
Kognitivt velbevaret
Ikke gravid, intet graviditetsønske

CGM = kontinuerlig glukosemonitorering.

TABEL 3 / Risikofaktorer for diabetisk ketoacidose associeret med natrium-glukose-kotransporter 2-hæmmerbehandling.

Risikoniveau	Faktor
Moderat/højt	Reduceret basalinsulinniveau med > 10-20% Fejl på insulinpumpe Reduceret eller uregelmæssig kulhydratindtag Alkoholoverforbrug Stofmisbrug Dehydratio Akut sygdom af enhver art Opkast
Lavt/moderat	Hård eller langvarig træning Reduceret måltidsinsulinniveau med > 10-20% Rejse med ændring i vanligt insulinregime Brug af insulinpumpe
Minimalt/lavt	Lav BMI: < 25 kg/m ² Inkonsekvent kalorieindtag Moderat alkoholforbrug ^a Kvindeligt køn

a) Hvis ketonstofniveauet stiger fra baseline.

Ved påbegyndelse af behandlingen anbefales reduktion af den totale insulinindosis over døgnet på maksimalt 10-20%, mens man hos mere dysregulerede kan overveje diskret eller slet ingen reduktion. Når behandlingen påbegyndes, oplæres brugeren i måling af ketonstoffer, samt hvor når sundhedspersonale skal kontaktes, og der gives information om, at der kan opstå ketoacidose ved normal blodglukoseniveau. Ved kvalme, opkastning eller gastrointestinale symptomer skal SGLT2-

hæmmerbehandlingen stoppes, ketonstoffer måles og sundhedspersonale kontaktes. Behandlingen skal ligeledes stoppes ved indlæggelse, akut sygdom eller nedsat fødeindtag. Desuden skal behandlingen pauseres forud for alle medicinske indgreb såsom koloskopi, ambulante kirurgi og lignende.

Således er der en stor opgave i at undervise personer med T1D i forholdsreglerne vedrørende behandlingen forud for påbegyndelse, og det er helt essentielt, at personer, der er i behandling, har adgang til relevant lægefaglig hjælp, hvis der er stigende niveau af blodglukose eller ketoner. Behandlingen bør derfor kun tilbydes personer med god forståelse for DKA.

DKA bør overvejes hos alle personer, der er i behandling med SGLT2-hæmmere og har både typiske symptomer på DKA og mere uspecifikke almensymptomer, selvom blodglukoseniveauet er normalt. Fravær af signifikant hyperglykæmi kan forsinke diagnosticeringen. Det er derfor vigtigt, at sundhedspersonale, der er i kontakt med personer med T1D, herunder også praktiserende læger, akutmedicinske afdelinger m.m., bliver gjort opmærksomme på, at patienter med DKA kan have normalt/nærnormalt blodglukoseniveau, hvis de er i behandling med SGLT2-hæmmere.

Formålet med SGLT2-hæmmerne i behandlingen af T1D er i første omgang et ønske om at bedre den glykæmiske regulering, som vist i de kliniske studier. Det er vigtigt at være opmærksom på den øgede risiko for DKA, der kan være vanskelig at identificere pga. nærnormalt blodglukoseniveau. De kliniske studier har vist en øget forekomst af DKA, men der har kun været en enkelt episode med dødelig udgang. Hvis man kan eftervise den gavnlige effekt på hjerte- og nyresygdom, som er set ved T2D, vil det øge betydningen af denne behandlingsmulighed. Desværre mangler der endepunktsstudier til afklaring af effekter af disse komplikationer, som der p.t. ikke findes en effektiv behandling af ved T1D.

KORRESPONDANCE: *Elisabeth Buur Stougaard*. E-mail: elisabeth.buur.stougaard@regionh.dk

ANTAGET: 1. juli 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 24. august 2020

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

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

SGLT 2 inhibitors in Type 1 diabetes

Elisabeth Buur Stougaard, Hanan Amadid, Esben Søndergaard, Marit Eika Jørgensen, Frederik Persson & Peter Rossing

Ugeskr Læger 2020;182:V05200351

The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) dapagliflozin has been approved for the treatment of Type 1 diabetes (T1D) with significant reductions in HbA_{1c}, weight, total daily insulin dose and significant increase in time in range without an increased risk of hypoglycaemia. The use of SGLT2i in T1D has, however, shown a significant increase from 1,9% to 4,0% in the risk of diabetic ketoacidosis (DKA), which may present as euglycaemic DKA. In this review we therefore find it important to know, that DKA may present with normal/near-normal blood glucose levels, if the patient is treated with an SGLT2i.

LITTERATUR

1. Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabet Endocrin* 2017;5:864-76.

2. Garg SK, Henry RR, Banks P et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:2337-48.
3. 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.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
7. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
8. Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care* 2018;41:2552-9.
9. Mathieu C, Dandona P, Gillard P et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018;41:1938-46.
10. Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P et al. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:101-10.
11. Danne T, Garg S, Peters AL et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 2019;42:1147-54.
12. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE Trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560-9.
13. Henry RR, Thakkar P, Tong C et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2258-65.
14. Taylor SI, Blau JE, Rother KI et al. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *Lancet Diabet Endocrinol* 2019;7:949-58.
15. Henriksen OM, Røder ME, Prael JB et al. Diabetic ketoacidosis in Denmark: incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:51-6.
16. Desai D, Mehta D, Mathias P et al. Health care utilization and burden of diabetic ketoacidosis in the U.S. over the past decade: a nationwide analysis. *Diabetes Care* 2018;41:1631-8.
17. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA* 2015;313:37-44.
18. Gibb FW, Teoh WL, Graham J et al. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 2016;59:2082-7.
19. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155:107797.
20. Thomas M, Harjutsalo V, Feodoroff M et al. The long-term incidence of hospitalization for ketoacidosis in adults with established T1D-A prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105.dgz003.
21. del Degan S, Dubé F, Gagnon C et al. Risk factors for recurrent diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 2019;43:472-6.
22. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig* 2016;7:135-8.
23. Fisker F, Møller N, Lauritzen ES. SGLT2-inhibitorassocieret euglykæmisk diabetisk ketoacidose. *Ugeskr Læger* 2019;181:V02190125.
24. Jaber JF, Standley M, Reddy R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy: a case report and review of current literature. *Case Rep Crit Care* 2019;2019:8769714.
25. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 23. feb 2017 (e-pub ahead of print).
26. DES. www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/3-type-1-diabetes-mellitus (18. maj 2020).
27. Rhee JJ, Jardine MJ, Chertow GM et al. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab*

2020;22(suppl 1):46-54.

28. van Raalte DH, Bjornstad P, Persson F et al. The impact of sotagliflozin on renal function, albuminuria, blood pressure, and hematocrit in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1921-9.