Focused Issue
J Korean Diabetes 2019;20:92-98
https://doi.org/10.4093/jkd.2019.20.2.92

jkd The Journal of Korean Diabetes
Vol.20, No.2, 2019
ISSN 2233-7431

제1형 당뇨병 환자에서 Sodium-Glucose Cotransporter 2 억제제 사용

김중희, 문준성
영남대학교 의과대학 내과학교실

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for People with Type 1 Diabetes

Choong Hee Kim, Jun Sung Moon
Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Althowgh intensive insulin regimen is the main treatment in people with type 1 diabetes, glucose variability and weight gain remain as challenges for this treatment. Sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors (including the SGLT1/2 inhibitors) have emerged as an add-on therapy for insulin treatment in peoples with type 1 diabetes due to their insulin-independent mechanism. Recent clinical trials have consistently reported that SGLT inhibition provides additive benefits in glycemic control, including lower insulin dose and weight loss. However, there is concern that an increase in ketone-related adverse events such as diabetic ketoacidosis is higher in SGLT1/2, as well as SGLT2 inhibitors. Despite safety issues that require further evaluation, SGLT2 inhibitors used with caution may provide an adjunctive therapy in people with type 1 diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus, type 1, Diabetic ketoacidosis, Insulin, Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor

Corresponding author: Jun Sung Moon
Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea, E-mail: mjs7912@yu.ac.kr
Received: Apr. 26, 2019; Accepted: May 10, 2019

서론

제1형 당뇨병(이하 1형 당뇨병)의 치료는 1922년 인슐린의 발견과 동시에 시작되었고, 이후 인체의 생리적 기능을 최대한 유사하게 구현할 수 있는 인슐린의 개발과 함께 많은 발전이 있었다. 하지만 2000년대 이후 제2형 당뇨병에서 사용하고 있는 경구 약물의 비약적인 발전에도 불구하고 1형 당뇨병에서 사용 가능한 약은 사실상 전무하다. 한편 경구 혈당 강하제 중 가장 최근에 상용화된 SGLT2 억제제는 신장의 포도당 배설을 촉진하는 원리로 혈당을 떨어뜨리기 때문에 인슐린의 작용과 관계없이 작용한다[1]. 이런 특징을 바탕으로 1형 당뇨병에서 인슐린 요구량을 줄이고 그에 따른 부작용을 최소화하면서 안전하게 사용할 수 있을지를 검증하고자 임상연구들이 진행되어 왔다. 1형 당뇨병 환자를 대상으로 SGLT2 억제제를 사용했던 임상연구들을 각 약제별로 살펴보고자 한다.

본론

1. Dapagliflozin

1) 선행 연구

Dapagliflozin을 1형 당뇨병 환자에서 인슐린에 추가하여 사용할 수 있는지를 확인하기 위한 2주간의 선행 연구(pilot study)가 있었다[2]. 당화혈색소 7~10% 범위의 안정적인 인슐린요법을 받는 1형 당뇨병 환자 70명을 대상으로 용량별 무작위 이중맹검 위약군 대비 연구를 진행하였다. 일차 목적은 단기간의 안정성과 내약성을 평가하고자 했고 이차적으로 약력약동학적 변화 및 탐색적으로 혈당 변수들을 확인하였다. 환자들에게 dapagliflozin 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 및 위약을 제공하였으며, 총 62명(88.6%)이 최종적으로 포함되었다. 저혈당은 모든 군에서 있었으나 dapagliflozin과의 관련성은 적었고 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis)은 없었다. 약물의 체내 작용은 제2형 당뇨병 환자와 유사했으며 약물 사용 후 요당 배설이 위약 대비 증가함(88 g/24 h [dapagliflozin 10 mg] vs. -21.5 g/24 h [placebo])을 확인하였다. 혈당 지표 또한 dapagliflozin 10 mg에서 추가적인 개선이 있었으며 인슐린 요구량도 16.2% 감소하였다. 이 연구를 통해 dapagliflozin이 1형 당뇨병 환자에서 비교적 안전하며 예측 가능한 효과를 보인다는 것을 증명하였다. 또한 후속 분석(post-hoc analysis)에서 인슐린 총 용량을 과도하게 줄이는 것이 혈당 강하효과를 떨어뜨리고, 하루 총 용량의 20% 이상을 감량하는 것이 케톤 생성과 당뇨병성 케톤산증의 위험을 증가시킨다는 것을 보고하여 dapagliflozin을 병용할 경우 인슐린 용량을 20% 이상 감량하지 않을 것을 제시하였다[3].

2) Dapagliflozin evaluation in patients with inadequately controlled type 1 diabetes-1/2 (DEPICT-1/2)

1형 당뇨병 환자에서 dapagliflozin의 효과와 안전성을 입증하고자 했던 무작위 이중맹검 위약 대비 3상 연구로, DEPICT-1 연구는 24주간 진행된 이후 연장하여 총 52주간 진행되었다[4,5]. DEPICT-1 연구에서는 당화혈색소 7.5~10.5% 범위의 1형 당뇨병 833명을 dapagliflozin 5 mg, 10 mg 및 위약군(1:1:1)으로 배정하였다. 일차 목표는 24주 후 당화혈색소의 변화(full analysis set)로 778명의 환자가 분석에 포함되었다. 기저 당화혈색소는 8.53%였고, 24주 후 위약군 대비 dapagliflozin 5 mg 사용군은 -0.42% (-0.58% to -0.31, $P < 0.0001$), 10 mg 사용군은 -0.45% (-0.58 to -0.31, $P < 0.0001$)의 유의한 혈당 감소를 보였다. 이후 52주까지 연장한 연구에는 708명(85.0%)이 최종 참여하였으며, 역시 위약 대비 dapagliflozin 5 mg 사용군은 -0.33% (-0.49% to -0.17%), 10 mg 사용군은 -0.36% (-0.53% to -0.20%)의 추가적인 혈당 감소 효과를 보였다. 제2형 당뇨병 환자와 마찬가지로 체중감소 효과도 있었는데 위약 대비 5 mg 사용 시 -2.95% (-3.83% to -2.06%), 10 mg 사용 시 -4.54% (-5.4% to -3.66%)의 효과를 보였다. 중대한 부작용은 위약군 11.5%, 5 mg 13.4%, 10 mg 13.5%로 보고되었는데 저혈당의 빈도는 유사하였으나 24주간 단기 연구에서 차이가 없었던 당뇨병성 케톤산증의

빈도가 dapagliflozin 투여군에서 더 높게 나타났다(4.0%, dapagliflozin 5 mg; 3.4%, dapagliflozin 10 mg; 1.9%, 위약군).

DEPICT-2 연구는 두 번째 임상연구로 같은 디자인을 가지고 다른 범위의 국가와 기관에서 시행했으며 유사한 혈당 강하효과 및 인슐린 감량 효과를 보였다. 역시 당뇨병성 케톤산증의 발생도 위약군에서는 없었던 반면에 dapagliflozin 5 mg과 10 mg에서 각각 2.6%와 2.2%로 보고하였다[6]. 따라서 dapagliflozin은 1형 당뇨병 환자에서도 인슐린의 보조요법으로 혈당 및 체중감소 효과를 보이나, 당뇨병성 케톤산증 발생 위험을 높일 수 있음을 시사하였다.

2. Empagliflozin

1) 선행 연구 및 2상 연구

1형 당뇨병에서 empagliflozin의 사용에 대한 개념 증명을 위해 25 mg를 8주간 단일군(n = 40)에 투여 후 혈당 강하효과와(당화혈색소, 평균 -0.4%) 일일인슐린 요구량의 감소를 확인하였다(54.7 ± 20.4 → 45.8 ± 18.8 단위) [7]. 또한 체중과 허리둘레를 각각 의미 있게 줄였고 저혈당의 빈도도 감소한 결과를 보고하였다. 무작위 이중맹검 평행 그룹 2상 임상연구는 4주간 empagliflozin 2.5 mg/10 mg/25 mg 및 위약군으로 나누어 진행하였다(empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 52 weeks in patients with type 1 diabetes mellitus, EASE-1) [8]. 총 75명의 1형 당뇨병 환자가 포함되었고 각 군에 19명(25 mg군은 18명)씩 배정하였다. 연구 결과 기저치 대비 24시간 소변당 배설이 위약군, 2.5 mg군, 10 mg군, 25 mg군에서 각각 0.21, 79.1, 114.9, 109.4 g/24 h로 용량 의존적으로 증가하였고 당화혈색소 또한 -0.18%, -0.53%, -0.54%, -0.67%로 감소하였다. 총 인슐린 용량은 위약 대비 -0.07~0.09 U/kg 감소하였고 체중도 위약군에서 0.2 kg 증가한 것에 비해 -1.4~-1.7 kg의 변화를 보여 약제의 용량에 비례하여 감소함을 보여주었다. 하위연구에서는 시간당 평균 혈당 곡선면적(hourly mean glucose area under the median curve)과 혈당변동성도 함께 개선시키는 효과를 보여주었다[9].

2) EASE-2/EASE-3

1형 당뇨병 환자에서 인슐린 보조요법으로 empagliflozin의 효과와 안전성을 입증하기 위한 대규모 다국적 · 다기관 연구로써, 52주로 진행된 EASE-2와 26주의 EASE-3 연구가 있다[10]. 두 연구 모두 위약군과 10 mg군, 25 mg군을 나누어 비교하였지만, EASE-3 연구에서는 2.5 mg의 저용량 그룹이 추가되었고 연속혈당측정 데이터가 포함되었다. 총 1,701명이 포함되었고, EASE-2에 730명, EASE-3에 977명이 참여하였다. 사구체여과율이 30 mL/min/1.73 m^2 이상이고 1형 당뇨병을 진단 받은 지 1년 이상, 다회인슐린요법이나 인슐린 펌프를 사용 중이며(하루 총 인슐린 0.3~1.5 U/kg), 당화혈색소 7.5~10.0%인 환자들을 대상으로 하였다. 일차 목표는 당화혈색소의 변화였고 체중, 목표 혈당 도달 시간(glucose time-in-range), 인슐린 용량, 혈압 그리고 저혈당을 이차 변수로 평가하였다. 공통적으로 6주간 인슐린 강화요법을 시행한 후 2주간 위약을 사용한 뒤 무작위 배정을 하였다. 26주 후 위약 대비 당화혈색소가 2.5 mg군에서 0.28% (-0.42% to -0.15%), 10 mg군에서 -0.54% (-0.65% to -0.42%), 25 mg군에서 -0.53% (-0.65% to -0.42%)로 추가적인 감소가 있었다. 체중도 각각 -1.8 kg, -3.0 kg, -3.4 kg 감소를 보였고 목표 혈당 도달 시간도 용량 의존적으로 각각 증가하였다(+1.0, +2.9, +3.1 h/d [$P < 0.0001$ for 10 mg and 25 mg]). 인슐린 요구량은 -6.4%, -13.3%, -12.7% 감소하였고, 수축기 혈압도 -2.1 mm Hg~-3.9 mm Hg 정도로 감소시켰다. 다른 연구와 마찬가지로 생식기 감염이 empagliflozin군에서 흔했고 당뇨병성 케톤산증은 10 mg군(4.3%)과 25 mg군(3.3%)에서 위약군보다 자주 관찰되었으나 2.5 mg 사용 시에는 차이가 없었다(0.8% [empagliflozin 2.5 mg] vs. 1.2% [placebo]). 심각한 저혈당은 드물었고 위약군과 유사한 결과를 보였다. 따라서 empagliflozin은 1형 당뇨병 환자에서 혈당조절 및 체중 개선에 도움이 되었고 저혈당은 드물었

https://doi.org/10.4093/jkd.2019.20.2.92

다. 하지만 통상적 용량 사용 시 당뇨병성 케톤산증을 조기에 파악하기 위해 케톤을 모니터링하거나 적은 용량을 사용하는 것이 안전함을 보여주었다.

3. Canagliflozin

아직까지 국내에서는 사용할 수 없으나 canagliflozin도 1형 당뇨병 환자를 대상으로 18주간의 이중맹검 2상 연구(pilot study)를 시행하였다[11]. 1형 당뇨병을 진단 받은 지 1년 이상이고 8주 이상 인슐린 용량이 안정적인 315명의 환자를 대상으로 위약, canagliflozin 100 mg 치료군과 300 mg 치료군으로 나누었다. 일차 목표는 당화혈색소가 0.4% 이상 감소한 비율 및 체중증가가 없는 것이었고, 이외 당화혈색소, 체중, 인슐린 용량의 변화와 저혈당 발생이었다. 위약군에 비해 canagliflozin군에서 체중증가 없이 혈당 강하효과가 뚜렷하였다(100 mg군:300 mg군:위약군 = 36.9%:41.4%:14.5%, $P < 0.001$).

위약군, canagliflozin 100 mg 사용군과 300 mg 사용군에서 당화혈색소는 각각 0.01%, -0.27%, -0.24%의 효과를, 체중은 0.2 kg, -2.6 kg, -4.2 kg의 변화를 나타냈으며, 일일인슐린 요구량도 위약군에서 1.6 단위 증가했던 것에 비해 각각 -2.5, -6.0 단위 감소하였다. 저혈당의 빈도는 세 그룹에서 유사하였고 심각한 저혈당의 발생은 적었다(1.7%~6.8%). 케톤 관련 합병증은 canagliflozin군에서 증가했는데 cangliflozin 100 mg군, 300 mg군, 그리고 위약군에서 각각 5.1%, 9.4%, 0%였고, 당뇨병성 케톤산증은 4.3%, 6.0%, 0%로 보고되었다. 따라서 canagliflozin은 저혈당 없이 혈당 강하, 체중감소 및 인슐린 용량 감량 효과가 있었으나 인슐린으로 잘 조절되지 않는 환자에서 케톤 생성 증가로 인한 당뇨병성 케톤산증 발생이 증가할 수 있음을 확인하였다.

Canagliflozin 18주 사용 후 9-point self monitoring blood glucose (SMBG)와 연속혈당측정을 통한 혈당변동성 그리고 질문지를 이용한 자가만족도 조사(diabetes treatment satisfaction questionnaire, DTSQ)를 351명의 1형 당뇨병 환자에게 시행하였다[12]. Canagliflozin은 혈당변동성을 유의하게 감소시켰고 목표 혈당 도달 시간이 증가하였다. 인슐린 용량과 혈당변동성 그리고 체중감소에 따라 환자 만족도도 또한 높았다.

4. Sotagliflozin

앞서 언급된 SGLT2 선택적 억제제와는 달리 sotagliflozin은 SGLT1/SGLT2 이중 억제제이다. 장내 주요 포도당 이송수용체인 SGLT1의 억제는 식후 혈당 상승을 감소시키고 glucagon-like peptide 1, polypeptide tyrosine tyrosine와 같은 위장관 호르몬의 분비를 촉진한다[13]. SGLT2/SGLT1 이중 억제제는 식후 혈당 변이를 낮추고 인슐린 요구량을 낮춤으로써 저혈당 위험 또한 감소시킬 것이라는 기대 하에 임상연구가 시작되었다.

1) 선행 연구

1형 당뇨병에서 인슐린요법에 추가하여 사용이 가능한지를 알아보는 4주간의 선행 연구가 있었다. 당화혈색소 7~10% 범위의 안정적 인슐린요법을 받던 1형 당뇨병 환자 33명을 대상으로 무작위 이중맹검 위약군 대비 조작연구를 진행하였다[14]. Sotaglifozin 400 mg 치료군과 위약군에서 연구시작 1주 전 연속혈당측정을 시작하여 중단 일주일 후까지 진행하였다. 일차적으로 치료 기간 내 총 인슐린 용량 변화를 평가하였고 이차적으로 세부 인슐린 사용량 변화 및 혈당 변수들의 변화를 확인하였다. 결과는 위약대비 sotagliflozin군에서 연속혈당측정상 평균 혈당이 유의하게 감소했고(148.8 mg/dL vs. 170.3 mg/dL, $P = 0.010$), 목표 혈당 도달 시간 증가(68.2% vs. 54.0%, $P = 0.003$), 고혈당 범위 내 시간 감소(25.0% vs. 40.2%, $P = 0.002$), 당화혈색소 감소(0.55% vs. 0.06%, $P = 0.002$), 체중감소(-1.7 kg vs. +0.5 kg, $P = 0.005$), 기저 용량 대비 인슐린 용량 감소(32.1% vs. 6.4%, $P = 0.007$)가 있었다. 심각한 저혈당은 두 군 모두 없었고 당뇨병성 케톤산증 발생이 sotagliflozin 투여군에서 2명 발생하였는데 전형적인 고

혈당을 동반한(> 350 mg/dL) 형태로 empagliflozin 연구에서 관찰된 비전형적 형태인 정상혈당 케톤산증(euglycemic diabetic ketoacidosis)과는 차이가 있었다. 연구자들은 당뇨병성 케톤산증의 원인을 sotagliflozin보다는 인슐린 펌프에 의한 것으로 보고하였다.

2) Efficacy, safety, and tolerability study of sotagliflozin as adjunct therapy in adult patients with type 1 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control with insulin therapy (inTandem Trial)

1,402명의 1형 당뇨병 환자가 포함된 다국적 다기관 3상 연구로써 인슐린 치료와 sotagliflozin 병용효과를 24주간 투여 후 위약과 비교한 연구이다[15]. 일차 목표는 저혈당과 당뇨병성 케톤산증 없이 당화혈색소 7% 미만으로 조절하고자 했고, 이차 목표는 당화혈색소 변화량, 체중, 수축기 혈압과 평균 일일인슐린 용량이었다. Sotagliflozin 투여군에서 당화혈색소 7% 미만으로 조절된 군의 비율이 유의하게 높았다(28.6% vs. 15.2%). 당화혈색소(-0.46%), 체중(-2.98 kg), 수축기 혈압(-3.5 mm Hg), 그리고 일일인슐린 용량(-2.8 U/d) 모두 유의하게 감소하였고, 심각한 저혈당 발생은 두 군 간에 차이가 없었다. 55 mg/dL 이하의 저혈당은 오히려 sotagliflozin군에서 위약군보다 적게 나타났다. SGLT1 억제로 나타날 수 있는 설사 등의 위장관계 부작용과 SGLT2 억제에 의한 생식기 진균감염이 sotagliflozin에서 더 흔했으나, 골절이나 하지절단은 증가하지 않았다. 전체적으로 위약보다는 심각한 부작용이 더 많이 보고되었고 약제를 중단하게 되는 경우도 더 많았다(6.3% vs. 2.6%). 당뇨병성 케톤산증은 3.0% (21명)에서 나타나 위약군(0.6%)보다 높게 보고되었다.

inTandem1 연구는 북미 지역에서 시행된 52주 연구로 유사한 목표와 디자인으로 진행되었으며, 1년 후 sotagliflozin 400 mg 투여군은 공복혈당 19.5 md/dL 감소, 체중 4.32 kg 감소, 식사인슐린 15.63% 및 기저인슐린 11.87%의 용량을 감소시키는 결과를 보고하였다[16]. inTandem2 연구는 유럽인을 대상으로 하였으며 이전 연구와 유사한 디자인으로 진행되었는데, 24주째 시행한 연속혈당측정 하위연구에서 식후 혈당 감소 및 목표 혈당 도달 시간이 3시간 이상이었고 환자 만족도 또한 높았다[17].

결론적으로 sotagliflozin은 1형 당뇨병 환자에서 인슐린의 보조요법으로 혈당, 체중, 인슐린 요구량 감소 효과를 보였고 위약군 대비 심각한 저혈당 발생은 적었으나 당뇨병성 케톤산혈증 발생 위험은 있다는 점을 확인하였다.

5. 메타분석

3개의 임상연구(n = 178)가 포함된 한 메타분석에서 인슐린요법에 SGLT2 억제제를 추가하였을 때 위약 대비 공복혈당(평균, -44.5 mg/dL; 95% confidential interval [CI], -3.65 to -1.28)과 인슐린 용량(평균, -0.75 IU; 95% CI, -1.17 to -0.33)이 유의하게 감소하였다. 하지만 고혈당 발생과 요로 생식기 감염 및 당뇨병성 케톤산증의 발생률에는 큰 차이가 없었다[18]. 또 다른 메타분석 연구에서는 7개의 임상연구(n = 581)를 포함하였고 위약과 비교하여 공복혈당(평균, 12.4 mg/dL), 당화혈색소(0.37%), 체중(2.54 kg) 및 하루 총 인슐린 용량(6.22 IU)이 유의하게 감소하였다. 하지만 잘 알려진 선행인자들이 동반될 경우 당뇨병성 케톤산증의 발생 또한 SGLT2 억제제 사용군에서 높았음을 보고하였다[19].

결론

SGLT2 억제제는 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 대부분의 임상연구에서 추가적인 혈당 강하효과를 보일 뿐 아니라, 체중과 인슐린 용량을 감소시키는 등 인슐린 치료에 동반되는 부작용을 개선시키는 효과를 보여 향후 1형 당뇨병의 보조치료로 유망할 것으로 예상된다. 또한 실험모델을 통해 혈당 강하효과 이외에 심혈관 질환과 신장질환의 진행을 지연시키는 효과도 제2형 당뇨병에서와 동일하게 기대해 볼 수 있다. 케톤체 생성의 증가 및 당뇨병성 케톤산증의 발생 증가가 우려되나 인슐린의 급격한 감량이나 중단

https://doi.org/10.4093/jkd.2019.20.2.92

과 같은 선행인자를 동반하는 경우가 대부분이었고, 혈청이나 소변 케톤체 검사를 정기적으로 시행함으로 충분히 예방할 수 있을 것으로 보인다. 향후 더 많은 임상 근거를 통해 SGLT2 억제제가 1형 당뇨병 환자에서 인슐린 단독치료만으로 혈당조절이 불충분한 경우 경구약제 보조요법으로 사용될 수 있기를 기대한다.

REFERENCES

1. Fattah H, Vallon V. The potential role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 1 diabetes mellitus. Drugs 2018;78:717-26.
2. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, Bogle A, Iqbal N, List J, Griffen SC. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Diabetes Care 2015;38:412-9.
3. Henry RR, Dandona P, Pettus J, Mudaliar S, Xu J, Hansen L. Dapagliflozin in patients with type 1 diabetes: a post hoc analysis of the effect of insulin dose adjustments on 24-hour continuously monitored mean glucose and fasting β-hydroxybutyrate levels in a phase IIa pilot study. Diabetes Obes Metab 2017;19:814-21.
4. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, Thorén F, Xu J, Langkilde AM; DEPICT-1 Investigators. 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 Diabetes Endocrinol 2017;5:864-76.
5. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, Xu J, Langkilde AM; DEPICT-1 Investigators. 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.
6. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, Lind M, Bain SC, Jabbour S, Arya N, Hansen L, Thorén F, Langkilde AM; DEPICT-2 Investigators. 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.
7. Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, Fagan NM, Kaspers S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. Diabetes Care 2014;37:1480-3.
8. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, Cescutti J, Soleymanlou N, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Kaspers S. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). Diabetes Obes Metab 2015;17:928-35.
9. Famulla S, Pieber TR, Eilbracht J, Neubacher D, Soleymanlou N, Woerle HJ, Broedl UC, Kaspers S. Glucose exposure and variability with empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring data from a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). Diabetes Technol Ther 2017;19:49-60.
10. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, Zinman B, Skyler JS, George J, Soleymanlou N, Perkins BA. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. Diabetes Care 2018;41:2560-9.
11. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. 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.

12. Rodbard HW, Peters AL, Slee A, Cao A, Traina SB, Alba M. The effect of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on glycemic end points assessed by continuous glucose monitoring and patient-reported outcomes among people with type 1 diabetes. Diabetes Care 2017;40:171-80.
13. Sims H, Smith KH, Bramlage P, Minguet J. Sotagliflozin: a dual sodium-glucose co-transporter-1 and -2 inhibitor for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2018;35:1037-48.
14. Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J, Lapuerta P, Bode BW, Garg SK, Buse JB, Banks P, Heptulla R, Rendell M, Cefalu WT, Strumph P. Sotagliflozin, a dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor, as adjunct therapy to insulin in type 1 diabetes. Diabetes Care 2015;38:1181-8.
15. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, Pozzilli P, Gesty-Palmer D, Lapuerta P, Simó R, Danne T, McGuire DK, Kushner JA, Peters A, Strumph P. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2017;377:2337-48.
16. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW, Danne T, Kushner JA, Lane WS, Lapuerta P, McGuire DK, Peters AL, Reed J, Sawhney S, Strumph P. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American inTandem1 study. Diabetes Care 2018;41:1970-80.
17. Danne T, Cariou B, Banks P, Brandle M, Brath H, Franek E, Kushner JA, Lapuerta P, McGuire DK, Peters AL, Sawhney S, Strumph P. HbA1c and hypoglycemia reductions at 24 and 52 weeks with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: the European inTandem2 study. Diabetes Care 2018;41:1981-90.
18. Yang Y, Pan H, Wang B, Chen S, Zhu H. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chin Med Sci J 2017;32:22-7.
19. Chen J, Fan F, Wang JY, Long Y, Gao CL, Stanton RC, Xu Y. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2017;7:44128.

https://doi.org/10.4093/jkd.2019.20.2.92