

# 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 在肾脏获益方面的研究进展

李孟飞, 杜玄一

(哈尔滨医科大学附属第二医院 肾内科, 黑龙江 哈尔滨, 150086)

**摘要:** 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i) 是一类新型的口服降糖药, 其通过抑制钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 而降低肾糖阈, 促进尿葡萄糖排泄, 进而起到降低血液循环中葡萄糖水平的作用。目前, 约 40% 糖尿病患者合并慢性肾脏病 (CKD), 其中很大一部分会进展至终末期肾病 (ESRD)。SGLT-2i 不仅具有良好的降糖作用, 还能减少心血管不良事件, 延缓肾病进展, 在非糖尿病的 CKD 患者中也能观察到肾脏获益。本研究总结了 SGLT-2i 在肾脏方面的临床试验结果, 探讨其可能的作用机制及不良反应。

**关键词:** 钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂; 慢性肾脏病; 糖尿病肾病; 卡格列净; 恩格列净; 达格列净; 生物材料

**中图分类号:** R 587; R 692.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)14-123-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20211379

## Research progress of sodium-dependent glucose transporter 2 inhibitor in renal benefit

LI Mengfei, DU Xuanyi

(Department of Nephrology, Second Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086)

**Abstract:** Sodium-dependent glucose transporter 2 inhibitor (SGLT-2i) is a new type of oral hypoglycemic agent, which can reduce the renal glucose threshold and promote urinary glucose excretion by inhibiting sodium-dependent glucose transporter 2 (SGLT-2), and finally achieve the effect of reducing the level of glucose in blood circulation. At present, about 40% of diabetic patients have chronic kidney disease (CKD), and a large part of them will progress to end-stage renal disease (ESRD). SGLT-2i not only have a good hypoglycemic effect, but also can reduce incidence of adverse cardiovascular events and delay the progression of kidney disease, and the renal benefits can be observed even in non-diabetic patients with CKD. This study summarized the clinical trial results of SGLT-2i in kidney, and explored its possible mechanism of action and adverse reactions.

**Key words:** sodium-dependent glucose transporter 2 inhibitor; chronic kidney disease; diabetic nephropathy; canagliflozin; empagliflozin; dapagliflozin; biomaterials

最新的统计数据<sup>[1]</sup>表明, 全球约有 4.63 亿糖尿病患者, 预计到 2045 年将增至 7 亿。糖尿病肾脏病 (DKD) 是糖尿病患者最为常见的微血管并发症, 其中很大一部分患者会进展至终末期肾病 (ESRD)。因此, 对于 DKD 的预防和治疗可延缓病情进展, 提高患者生活质量。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i) 是一类新型口服药物, 目前已上市的 SGLT-2i 有 7 种, 其在中国内上市的包括达格列净 (dapagliflozin)、恩格列净 (empagliflozin)、卡格列净 (canagliflozin), 在国外上市的有鲁

格列净 (luseogliflozin)、伊格列净 (ipragliflozin)、托格列净 (tofogliflozin)、埃格列净 (ertugliflozin)<sup>[2]</sup>。SGLT-2i 主要是通过抑制葡萄糖在肾近曲小管的重吸收来增加尿液中葡萄糖的排泄, 进而降低血糖。SGLT-2i 具有降糖疗效佳、减轻体重、降低血压、减少尿蛋白、无低血糖风险等优势<sup>[3]</sup>, 欧美糖尿病协会推荐可在临床中使用 SGLT-2i。本研究综述 SGLT-2i 肾脏结局试验的研究进展, 并探讨可能的肾脏保护机制。

## 1 SGLT-2i 对肾脏结局的影响

### 1.1 SGLT-2i 对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者肾功能的影响

一项荟萃分析<sup>[4]</sup>表明, SGLT-2i 可使肾脏疾病进展的风险降低 45%, 各种 SGLT-2i 的肾脏结局无明显差异。心血管-真实世界 (CVD-REAL 3) 试验<sup>[5]</sup>表明, 与应用其他降糖药物比较, 在初次治疗中应用 SGLT-2i 能够更好地改善肾功能恶化, 降低肾脏事件风险。

### 1.2 SGLT-2i 对慢性肾脏病 (有或无 T2DM) 患者肾功能的影响

卡格列净与糖尿病肾病肾脏终点的临床评价 (CREDENCE) 试验<sup>[6]</sup>是首个以肾脏结局为主要终点的临床试验, 该试验以 T2DM 合并慢性肾脏病 (CKD) [估算肾小球滤过率 (eGFR) 30 ~ 90 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)] 的 4 401 例患者为研究对象, 观察患者使用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 治疗背景下卡格列净对肾脏的获益。试验的主要结局是终末期肾病 [透析、肾移植或持续 eGFR < 15 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)]、血清肌酐翻倍或死于肾脏或心血管疾病的复合终点。结果表明, 卡格列净治疗使主要结局的风险降低了 30% ( $P < 0.001$ )。肾脏特异的复合结局 (ESKD、肌酐翻倍或肾脏相关的死亡) 结果仍然呈阳性 ( $P < 0.001$ )。由于该药物的“压倒性功效”, 该研究被提前终止。

达格列净预防慢性肾脏病患者不良结局 (DAPA-CKD) 试验<sup>[7]</sup>纳入伴或不伴 2 型糖尿病的慢性肾脏病 2 ~ 4 期且白蛋白尿水平升高患者 4 304 例, 评估在标准治疗基础上加用达格列净 10 mg/d 的效果。该研究主要复合终点是肾功能恶化或死亡风险 (定义为 eGFR 下降  $\geq 50\%$ , 进展至终末期肾病或心血管或肾脏原因导致死亡的复合终点)。研究者发现其主要终点绝对风险 (ARR) 降低 5.3%。与安慰剂相比, 全因死亡风险降低 31% ( $P = 0.003 5$ )。因此, CREDENCE 试验和 DAPA-CKD 试验表明 SGLT-2i 对各个阶段的 CKD 患者都有肾脏保护作用, 并与糖尿病状态无关。

### 1.3 SGLT-2i 对“亚临床”糖尿病肾病患者肾功能的影响

DKD 亚临床阶段以蛋白尿为特征。在 T2DM 中对恩格列净、心血管结局和病死率的研究

(EMPA-REG OUTCOME)<sup>[8]</sup> 试验中, SGLT-2i 治疗使白蛋白尿风险降低了 40%。CANVAS 试验中<sup>[9-10]</sup>, SGLT-2i 降低了 20% 新发微蛋白尿的风险, 蛋白尿减退的可能性高达 70%。

DECLARE-TIMI 58 试验<sup>[11-12]</sup>亚组分析同样证实达格列净改善肾功能 (从微量白蛋白尿改善到正常白蛋白尿 ( $HR = 1.35$ , 95% CI 为 1.24 ~ 1.47), 从大量白蛋白尿改善到微量白蛋白尿或正常白蛋白尿 ( $HR = 1.55$ , 95% CI 为 1.34 ~ 1.80), 并减少了从正常白蛋白尿恶化到微量白蛋白尿或大量白蛋白尿 ( $HR = 0.84$ , 95% CI 为 0.79 ~ 0.89)。

在 CREDENCE 试验<sup>[6]</sup>中, 尿白蛋白肌酐比值 (UACR) 降低了 31%。研究<sup>[13]</sup>表明, ACEI 或 ARB 背景治疗下的 T2DM 高血压患者服用达格列净后, 可使蛋白尿发生率降低 33%。研究者<sup>[14]</sup>对 CANVAS 进行事后分析发现, 对于白蛋白尿水平不同的患者, 卡格列净对肾脏的影响大多是一致的, 但在白蛋白尿严重增加的患者中绝对获益最大。

### 1.4 SGLT-2i 对肾脏功能的急性与长期影响

试验<sup>[10, 12, 15]</sup>表明, 当患者开始使用 SGLT-2i 时, eGFR 最初降低 2.4 ~ 4.7 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>), 这种作用在停药后可逆, 可能是因为血流动力学适应性。SGLT-2i 的急性肾损伤事件减少了 25%<sup>[16]</sup>。从长期来看, SGLT-2i 治疗的患者在 eGFR 稳定后下降的速率较低。评估埃格列净有效性和安全性心血管结果试验 (VERTIS-CV)<sup>[17]</sup>表明, eGFR 随时间下降的程度较低, 在 60 个月后的差异仅为 3.01 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)。

## 2 SGLT-2i 的肾脏保护机制

### 2.1 恢复管球平衡

DKD 患者的近曲小管对 Na<sup>+</sup> 和葡萄糖重吸收增加, 超滤液中转运至致密斑的 Na<sup>+</sup> 和葡萄糖减少, 球管反馈失衡致入球小动脉扩张, 肾血流量及 eGFR 升高。肾脏血流动力学异常, 高灌注、高血压、高滤过状态导致血管壁所受压力增高, 使内皮损伤增生, 基底膜增厚, 肾小球损伤<sup>[18]</sup>。SGLT-2i 抑制近端小管 Na<sup>+</sup> 和葡萄糖的重吸收, 输送至致密斑的 Na<sup>+</sup> 增多, 通过管球反馈使入球小动脉收缩, eGFR 恢复正常且不影响血钠水平<sup>[19]</sup>。

### 2.2 减少脂质代谢

DKD 进展中有异常的脂质沉积。DKD 肾小

管上皮细胞的脂联素受体 (AdipoR1) 下调, AdipoR1 的下游途径与磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶 (p-AMPK) 途径相关, 而 p-AMPK 可以通过磷酸化使乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 失活和抑制脂肪酸的形成影响脂质代谢。ZHANG Z Q 等<sup>[20]</sup> 研究发现恩格列净组在蛋白水平上调了 AdipoR1、p-AMPK 和磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶 (p-ACC), 改善了小鼠肾间质纤维化和脂质沉积。因此, 恩格列净可通过 AdipoR1/p-AMPK/p-ACC 途径减少 DKD 的脂质代谢, 延缓 DKD 的进程。

### 2.3 抗氧化应激, 抗炎和抗纤维化反应

高血糖可以增加活性氧的产生, 诱发和加重氧化应激反应, 介导肾小管上皮细胞的炎症反应和纤维化。研究<sup>[21]</sup> 证实 CKD 早期可观察到白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 介导的选择单核细胞趋化蛋白-1/CC 趋化因子配体 2 (MCP-1/CCL2) 和内皮素-1 (ET-1) 在 mRNA 水平上表达上调。PIRKLBAUER M 等<sup>[22]</sup> 在此基础上进行试验, 证实恩格列净对 MCP-1/CCL2 和 ET-1 mRNA 表达有抑制作用。SGLT-2i 降低了肾小管炎症反应而使肾脏获益。

HEERSPINK H J L 等<sup>[23]</sup> 以近端肾小管细胞体外转录实验为基础构建卡格列净作用机制 (MOA) 网络模型, 评估卡格列净对 DKD 进展的生物标志物的影响, 结果显示血浆肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1)、IL-6、基质金属蛋白酶 7 (MMP7) 和纤维连接蛋白 1 (FN1) 表达减少, 表明卡格列净有抗炎与抗纤维化的作用。

### 2.4 改善肾脏缺氧状态及能量代谢

DKD 状态下, 近端小管对 Na<sup>+</sup> 和葡萄糖重吸收增加, 所需的耗能、耗氧增加。SGLT-2i 通过减少 Na<sup>+</sup> 的重吸收降低肾小管上皮细胞 Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> - ATP 泵的活性, 改善肾脏缺氧状态<sup>[24-25]</sup>。糖尿病大鼠模型<sup>[26]</sup> 证实通过抑制 SGLT-2i 可以逆转肾皮质氧消耗的增加以及由此导致的组织氧分压的降低。

最新的研究<sup>[27]</sup> 发现, 在高脂饮食喂养的 ApoE 基因敲除小鼠 (一种非蛋白尿 DKD 模型) 的近端肾小管中, 三磷酸腺苷 (ATP) 的产生是基于脂蛋白复合物 1 (mTORC1)。恩格列净能够增加内源性酮体 (KB) 的水平, 将其与 1, 3-丁二醇 (KB 的前体) 一起使用或治疗, 能防止小鼠肾脏 ATP 水平降低和器官损伤。此外, KB 减弱了糖尿病 db/db 小鼠中与 mTORC1 相关的足细胞损

伤和蛋白尿。因此, SGLT-2i 通过升高 KB 水平, 纠正非蛋白尿和蛋白尿 DKD 中发生的 mTORC1 过度活化, 起到肾脏保护作用。

### 2.5 促进促红素 (EPO) 分泌

贫血是 CKD 的一种常见的合并症, DKD 患者中贫血的发生率高, 同时贫血的患病率随 DKD 进展而增加<sup>[28]</sup>。SGLTs 引起的葡萄糖重吸收增加会导致肾小管间质形成高葡萄糖环境, 从而损害缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 及肾促红细胞生成素的细胞 (REPs), 引起 EPO 分泌的降低。SGLT-2i 可抑制葡萄糖的重吸收, 可减弱肾小管间质的糖毒性, 从而恢复 REPs 功能并增加 EPO 的分泌。在使用已知的 SGLT-2i 开始治疗后的几周内, EPO 水平会升高, 网织红细胞计数增加, 血红蛋白浓度和血细胞比容水平逐渐升高<sup>[29]</sup>。

## 3 不良反应

### 3.1 酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 是糖尿病的严重并发症之一。SGLT-2i 会增加 1 型和 2 型糖尿病患者发生 DKA 的风险, 这是因为 SGLT-2i 能够降低血糖, 导致胰岛素分泌减少、胰高血糖素分泌增多, 从而促进脂肪分解, 增加酮体生成<sup>[30]</sup>。在 EMPA REG 和 CANVAS 的 III 期随机对照临床研究中, DKA 的发生率没有显著增加。然而, 在 DECLARE 研究中观察到达格列净增加 DKA 的风险。

研究<sup>[31]</sup> 表明, SGLT-2i 诱发 2 型糖尿病发生 DKA 的风险较低, 一项研究 4.4 万糖尿病患者使用 SGLT-2i 的临床观察中, 患者 DKA 的发生率仅为 0.16 ~ 0.76/1 000 患者年。但是, 1 型糖尿病患者使用 SGLT-2i 后 DKA 发病率较高, 卡格列净治疗 18 周的患者中 DKA 的发病率为 10%<sup>[32]</sup>。

### 3.2 骨折

CANVAS 试验证实了卡格列净有骨折的风险。一项观察达格列净与其他降糖治疗效果的研究<sup>[33]</sup> 表明, 达格列净不增加骨折风险。然而, 当其用于治疗合并中度肾功能不全的患者时, 骨折的风险增加<sup>[34]</sup>。在 DECLARE 研究<sup>[35]</sup> 中, 未观察到达格列净治疗会增加骨折的风险。在一项为期 2 年的卡格列净治疗的观察研究<sup>[36]</sup> 中发现, 卡格列净能够降低髌骨矿物质密度, 但其他部位无变化。卡格列净能够增高血清磷、成纤维细胞生长因子-23 (FGF-23) 和甲状旁腺激素的水平, 并降低 1, 25-二羟基维生素 D 水平, 对骨骼产生不利

影响。目前,卡格列净是美国食品与药物管理局唯一标有“骨折警告”的 SGLT-2i。

### 3.3 截肢

CANVAS 研究<sup>[9]</sup>表明,卡格列净治疗使患者下肢截肢(主要是脚趾)风险增加了近 2 倍。但 MPA-REG 试验结果数据分析<sup>[37]</sup>显示,恩格列净与患者下肢截肢风险无关。此外,对糖尿病足患者进行的回顾性研究并未证实恩格列净和达格列净与截肢存在相关性<sup>[38]</sup>。目前,SGLT-2i 导致截肢风险增加的机制尚不清楚。严重周围血管疾病的患者,尤其是截肢风险增加的患者(神经病、溃疡和有症状者),应避免使用卡格列净。

### 3.4 感染

目前,SGLT-2i 与尿路感染无明确的因果关系。一项荟萃分析结果<sup>[39]</sup>提示,卡格列净、达格列净和恩格列净均能增加泌尿生殖器感染的风险。在 EMPA REG 试验结果中,恩格列净治疗的患者更易尿频。泌尿系统感染风险较高的患者,例如复发性尿路感染、神经源性膀胱、瘫痪或留置导尿管的患者,需慎用 SGLT-2i。

### 3.5 容量不足

SGLT-2i 会增加  $\text{Na}^+$  和葡萄糖在尿中的排泄,导致渗透性利尿,引起血容量不足,从而导致体位性低血压或急性肾损伤。在 CANVAS 试验中,卡格列净治疗的患者可出现与渗透性利尿相关的症状,而 EMPA-REG 与 DECLARE TIMI 58 未发现容量不足有关的不良事件。研究<sup>[40]</sup>发现,在高龄( $>75$ 岁)、肾功能不全[GFR  $<60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]以及长期使用髓祥利尿剂治疗的患者中,易出现血容量不足相关的不良事件。为避免血容量减少可能导致的体位性低血压症状、跌倒和急性肾损伤(AKI),需要在 SGLT-2i 与 ACEI 或 ARB 或利尿剂合并使用前对患者进行评估。

## 4 展望

目前,已有 SGLT-2i 投入到临床使用中。达格列净在欧美已被批准用于治疗糖尿病合并心力衰竭。卡格列净可用于降低成人 DKD 患者肾功能恶化的风险,延缓 ESKD 的进展。随着正在进行的试验结果的公布,预计在不久的将来可能会发布新的适应证,SGLT-2i 可更广泛的用于糖尿病及其并发症的治疗。此外,SGLT-2i 对心肾功能的益处不仅限于 2 型糖尿病患者,越来越多的证据表明其也可以推广到无糖尿病的心血管疾

病、心力衰竭或 CKD 患者的治疗中。

### 参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS, 9th edition 2019[EB/OL]. <https://www.diabetesatlas.org/en/https://www.diabetesatlas.org/en/>
- [2] 王静,胡天晓,许瑶. 糖尿病患者的新守护者:浅谈钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂[J]. 浙江医学, 2020, 42(15): 1569-1573, 1578.
- [3] BUSE J B, WEXLER D J, TSAPAS A, *et al.* Erratum. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD)[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(7): 1670.
- [4] ZELNIKER T A, WIVIOTT S D, RAZ I, *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[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166): 31-39.
- [5] HEERSPINK H J L, KARASIK A, THURESSON M, *et al.* Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(1): 27-35.
- [6] JARDINE M J, MAHAFFEY K W, NEAL B, *et al.* The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CRENCE) study rationale, design, and baseline characteristics[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(6): 462-472.
- [7] HEERSPINK H J L, STEFÁNSSON B V, CORREA-ROTTER R, *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446.
- [8] WANNER C, LACHIN J M, INZUCCHI S E, *et al.* Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 137(2): 119-129.
- [9] NEAL B, PERKOVIC V, MATTHEWS D R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21): 2099.
- [10] PERKOVIC V, DE ZEEUW D, MAHAFFEY K W, *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(9): 691-704.
- [11] MOSENZON O, WIVIOTT S D, CAHN A, *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[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(8): 606-617.
- [12] WANNER C H, INZUCCHI S E, ZINMAN B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1801-1802.
- [13] PACKER M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mech-

- anism of action[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(3): 508–511.
- [14] NEUEN B L, OHKUMA T, NEAL B, *et al.* Effect of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes across different levels of albuminuria: data from the CANVAS program[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(11): 2229–2242.
- [15] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295–2306.
- [16] NEUEN B L, YOUNG T, HEERSPINK H J L, *et al.* SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(11): 845–854.
- [17] CANNON C P, PRATLEY R, DAGOGO-JACK S, *et al.* Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1425–1435.
- [18] VALLON V, THOMSON S C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 215–225.
- [19] BRADY J A, HALLOW K M. Model-based evaluation of proximal sodium reabsorption through SGLT2 in health and diabetes and the effect of inhibition with canagliflozin[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(3): 377–385.
- [20] ZHANG Z Q, NI L H, ZHANG L, *et al.* Empagliflozin regulates the AdipoR1/p-AMPK/p-ACC pathway to alleviate lipid deposition in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 227–240.
- [21] 王丽晖, 吴广礼. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对糖尿病肾脏病保护作用的研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(10): 931–934.
- [22] PIRKLAUER M, BERND M, FUCHS L, *et al.* Empagliflozin inhibits basal and IL-1 $\beta$ -mediated MCP-1/CCL2 and endothelin-1 expression in human proximal tubular cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): E8189.
- [23] HEERSPINK H J L, PERCO P, MULDER S, *et al.* Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(7): 1154–1166.
- [24] HANSELL P, WELCH W J, BLANTZ R C, *et al.* Determinants of kidney oxygen consumption and their relationship to tissue oxygen tension in diabetes and hypertension[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40(2): 123–137.
- [25] MARTON A, KANEKO T, KOVALIK J P, *et al.* Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(1): 65–77.
- [26] O'NEILL J, FASCHING A, PIHL L, *et al.* Acute SGLT inhibition normalizes O<sub>2</sub> tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(3): F227–F234.
- [27] TOMITA I, KUME S, SUGAHARA S, *et al.* SGLT2 inhibition mediates protection from diabetic kidney disease by promoting ketone body-induced mTORC1 inhibition[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 404–419. e6.
- [28] ROSSERT J, FROISSART M. Role of Anemia in progression of chronic kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2006, 26(4): 283–289.
- [29] MARATHIAS K P, LAMBADIARI V A, MARKAKIS K P, *et al.* Competing effects of renin angiotensin system blockade and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on erythropoietin secretion in diabetes[J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51(5): 349–356.
- [30] CONSOLI A, FORMOSO G, BALDASSARRE M P A, *et al.* A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(3): 293–302.
- [31] ERONDU N, DESAI M, WAYS K, *et al.* Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9): 1680–1686.
- [32] HENRY R R, 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[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(12): 2258–2265.
- [33] TOULIS K A, BILEZIKIAN J P, THOMAS G N, *et al.* Initiation of dapagliflozin and treatment-emergent fractures[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(4): 1070–1074.
- [34] KOHAN D E, FIORETTO P, TANG W H, *et al.* Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(4): 962–971.
- [35] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347–357.
- [36] BILEZIKIAN J P, WATTS N B, USISKIN K, *et al.* Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 44–51.
- [37] YABE D, YASUI A, JI L N, *et al.* Safety and tolerability of empagliflozin in East Asian patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of phase I–III clinical trials[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(2): 418–428.
- [38] SUNG J, PADMANABHAN S, GURUNG S, *et al.* SGLT2 inhibitors and amputation risk: Real-world data from a diabetes foot wound clinic[J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2018, 13: 46–47.
- [39] LI D D, WANG T S, SHEN S, *et al.* Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(3): 348–355.
- [40] CONSOLI A, FORMOSO G, BALDASSARRE M P A, *et al.* A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(3): 293–302.