

综述

钠-葡萄糖共转运体-2抑制剂在糖尿病肾病中的作用机制及临床意义

王宇佳, 郝传明*

复旦大学附属华山医院肾病科, 复旦大学肾脏病研究所, 上海 200040

摘要: 利用钠-葡萄糖共转运体-2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2)抑制剂治疗糖尿病和糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)成为近年来糖尿病领域的研究热点, 与传统降糖药相比, SGLT-2抑制剂具有多种独特优势, 其肾脏和心血管保护作用最为突出。SGLT-2抑制剂肾脏保护机制主要包括改善肾小球高滤过、降低血尿酸水平、抑制肾小管增生肥大和肾间质纤维化、调节肾内肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)功能等; 其心血管保护机制主要包括降低血压、缓解血糖波动、改善胰岛素敏感性, 以及改善机体能量代谢和脂肪分布等。SGLT-2抑制剂使用中可能存在的不良反应包括生殖道感染和急性肾损伤等, 这些问题也需得到足够重视和关注以保障SGLT-2抑制剂临床使用的安全性。

关键词: 糖尿病肾病; 钠-葡萄糖共转运体-2; 肾小球高滤过; 尿酸; 肾小管病变; 血压; 能量代谢; 不良反应

中图分类号: R334; R692

The mechanisms and clinical potential: sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors treating diabetic kidney disease

WANG Yu-Jia, HAO Chuan-Ming*

Division of Nephrology, Huashan Hospital, and Nephrology Research Institute, Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: The employment of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors in the treatment of diabetes mellitus and diabetic kidney disease (DKD) becomes a hot topic in recent years. Compared with traditional glucose-lowering drugs, SGLT-2 inhibitors present distinctive advantages in renal and cardiovascular protection. The mechanisms for renal protection include attenuating glomerular hyperfiltration, lowering serum uric acid, alleviating tubular lesions and regulating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) dysfunction. In addition, the lowering blood pressure, blunting blood glucose fluctuation, increasing insulin sensitivity, optimizing energy metabolism and body fat distribution account for the cardiovascular protective effects of SGLT-2 inhibitors. However, their potential adverse reactions and safety concerns should be carefully addressed in clinical usage.

Key words: diabetic nephropathies; sodium-glucose cotransporter 2; glomerular hyperfiltration; uric acid; tubular lesions; blood pressure; energy metabolism; adverse reactions

随着发病率的快速上升, 患病人数的不断增加, 糖尿病已成为全球范围内威胁人类生命健康的重要疾病。据国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 统计, 2011 年全球糖尿病患者人数已达 3.7 亿, 估计 2030 年将达 5.5 亿^[1]。作为糖尿

病最重要的并发症之一, 约三分之一糖尿病患者会出现糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD), DKD 成为终末期肾病和糖尿病患者死亡的重要原因^[2]。

DKD 的临床表现包括逐渐进展的蛋白尿、早期升高而后进行性下降的肾小球滤过率 (glomerular

filtration rate, GFR)、高血压和高心血管并发症风险等。认识 DKD 的病理生理机制对有效防治药物的研发有重要意义。然而, 虽然已有大量研究, 我们对其机制的认识尚不完全, 目前仍缺乏非常有效、特异的治疗手段, 因此, 目前 DKD 的防治策略主要包括控制血糖、血压和血脂, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 抑制剂等^[3,4]。

近年来, 近端小管钠-葡萄糖共转运体-2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2) 抑制剂成为治疗糖尿病和 DKD 的关注热点, 其通过降低近端小管对葡萄糖的重吸收来降低血糖。更为重要的是, 多项研究显示 SGLT-2 抑制剂降糖的同时, 有明确的肾脏和心血管保护作用。本文就 SGLT-2 在 DKD 进展中的作用机制和临床意义进行综述。

1 SGLT-2与葡萄糖重吸收

钠 - 葡萄糖共转运体 (sodium-glucose cotransporter, SGLT) 位于近端小管上皮细胞 (proximal tubule epithelial cells, PTEC) 的管腔膜, 有 SGLT-1 和 SGLT-2 两种类型。位于近端小管 S1 和 S2 节段的 SGLT-2 具有高容量和低亲和力的特点, 重吸收约 90% 过滤至肾小管内的葡萄糖, 而位于 S3 节段的 SGLT-1 具有低容量和高亲和力的特点, 重吸收剩余约 10% 的葡萄糖^[5], 因此 SGLT-2 在葡萄糖重吸收中的作用远大于 SGLT-1, 成为大多数研究的靶点。SGLT-2 将肾小管腔内的葡萄糖逆浓度梯度转运至 PTEC 内, 此过程与 Na⁺ 的顺浓度梯度转运协同, 而 Na⁺ 的浓度梯度由位于 PTEC 基底膜的钠钾泵维持, 细胞内的葡萄糖再由基底膜上的葡萄糖转运体 (glucose transporters, GLUTs) 以易化扩散的形式重吸收至间质, 再回到体循环。随着血糖浓度的升高, 肾小管 SGLT-2 重吸收葡萄糖也逐渐增加, 直至重吸收能力达到饱和, 同时开始出现尿糖, 此时的血糖浓度称为肾糖阈。对正常健康人群而言, 理论上的肾糖阈值为 11 mmol/L, 肾小管最大葡萄糖转运速率 (transport maximum, T_m) 均值约为 375 mg/min^[6]。而糖尿病患者的 T_m 值较健康人群升高了约 20%^[7,8], 因此肾糖阈也远大于 11 mmol/L。已有多项实验证实糖尿病增加了 PTEC 上 SGLT-2 的表达^[9-11], 这是糖尿病患者 T_m 上升的重要原因, SGLT-2 的高表达与血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、肝细胞核因子 (hepatocyte nuclear factor 1 α , HNF-1 α) 和肾小管增大有关^[12]。

2 家族性肾性糖尿症(familial renal glycosuria, FRG)

FRG 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 主要致病原因是编码 SGLT-2 蛋白的基因突变而使 SGLT-2 蛋白构型改变, 患者尿糖排泄量在 1~162 g/(1.73 m²·d) 范围内不等^[13]。FRG 患者除尿糖外无其他严重并发症表现, 对血糖水平、电解质平衡和肾脏功能均无明显影响, 因此 FRG 更符合一种表型定义而非疾病^[14]。对一位 FRG 患者随访 20 年的报告显示, 患者仅有多尿、遗尿和轻微生长发育延迟等表现^[15]。FRG 的良性预后提示 SGLT-2 作为降血糖治疗靶点的可行性。

3 SGLT-2抑制剂发展简介

在 100 多年以前, 人们发现从苹果树根皮中提取根皮苷 (Phlorizin) 可导致尿糖增加。2005 年, 有学者观察到根皮苷具有非选择性抑制 SGLT-1 和 SGLT-2 的作用^[16]。根皮苷具有良好的降低空腹血糖和餐后血糖功能, 但由于其非选择性而产生多种因抑制 SGLT-1 导致的胃肠道副反应^[17], 因此选择性抑制 SGLT-2 的药物更具有临床意义。2013 年 3 月, 卡格列净 (Canagliflozin) 成为第一种被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的 SGLT-2 抑制剂, 达格列净 (Dapagliflozin) 和恩格列净 (Empagliflozin) 也紧随其后分别于 2014 年 1 月和 8 月得到 FDA 批准上市。越来越多的实验室和临床研究显示 SGLT-2 抑制剂与其它降糖药相比, 具有其特有的优势, SGLT-2 抑制剂单独使用或与其它降糖药联合应用治疗糖尿病和 DKD 成为一种全新方案。

4 SGLT-2抑制剂在DKD中的作用机制

4.1 肾脏保护作用

4.1.1 改善肾小球高滤过

DKD 早期肾脏改变表现为肾小球高滤过, GFR 升高, 是不良预后的标志之一^[18,19]。糖尿病时肾脏 SGLT-2 表达增加和功能增强, 近端小管对葡萄糖的重吸收增加, 同时 Na⁺ 重吸收也增多, 导致到达远端小管致密斑滤过液中的 Na⁺ 减少, 通过管球反馈 (tubuloglomerular feedback, TGF) 调节而扩张入球小动脉, 收缩出球小动脉, 导致肾小球滤过增加^[20,21]。有研究还发现糖尿病患者 TGF 曲线较正常健康人群向左上移动^[21], 使 TGF 效率进一步提高, 这使

得在远端小管内 Na^+ 浓度相同情况下, 糖尿病患者 GFR 更高。

SGLT2 抑制剂通过减弱近端小管对 Na^+ 重吸收而升高致密斑处 Na^+ 的量, 抑制 TGF- β , 收缩入球小动脉、扩张出球小动脉, 从而改善肾小球高滤过状态。EMPA-REG OUTCOMETM 临床研究^[22] 结果显示, 经过初始 4 周治疗, 恩格列净组患者估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 短期下降, 支持有滤过压的下降。然而在后续长期疗程中, 恩格列净组 eGFR 保持稳定而安慰剂组则进行性下降, 表明恩格列净能改善肾小球高滤过而发挥长期肾脏保护作用^[23]。达格列净和卡格列净都有同样的作用, 提示为 SGLT2 抑制剂的类效应。

4.1.2 降低血尿酸水平

糖尿病状态下多元醇通路被激活, 内源性果糖产生增加, 其代谢产物尿酸增多, 使机体呈现高血尿酸状态^[24]。多项临床研究证实高血尿酸与 DKD 患者的不良预后例如大量蛋白尿、GFR 受损和进展为终末期肾病等密切相关^[24]。尿酸致肾损伤机制还不十分清楚, 可能机制包括促进球前血管病使肾小球自我调节功能受损和管周循环障碍、促进小管间质炎症反应和小管细胞生成过多细胞外基质等^[25]。

Ferrannini 等^[26] 进行的 24 周双盲随机对照 3 期临床研究显示, 单独使用达格列净能有效降低血清尿酸水平。Bailey 等^[27] 和 Wilding 等^[28] 分别报道达格列净联合二甲双胍和胰岛素均能降低血清尿酸。肾脏滤过的尿酸转运由多种转运体完成, 其中 GLUT-9 与 SGLT-2 抑制剂关系密切。1 型 GLUT-9 位于近端小管基底膜面, 将尿酸转运回循环中, 2 型 GLUT-9 位于近端小管和集合管管腔面, 负责葡萄糖/尿酸交换, 即重吸收葡萄糖和排泄尿酸, 而集合管管腔面 GLUT-9 负责重吸收尿酸^[29]。Chino 等^[29] 实验证明 SGLT-2 抑制剂使管腔内葡萄糖浓度升高, 在近端小管高糖激活 GLUT-9 向细胞内转运糖, 同时排出尿酸, 而在集合管高糖抑制尿酸重吸收, 均使尿酸排泄增加。

4.1.3 抑制肾小管增生肥大和纤维化

DKD 早期肾脏体积和容量增大, 近端小管的增生肥大是重要组成部分, 随着病程进展, 氧化应激损伤和炎症因子作用所致的小管间质纤维化提示病变的严重和不可逆^[30]。DKD 患者 SGLT-2 的高表达导致肾小管暴露于高糖环境中, 高糖使 PTEC 对各

类生长促进因子如 IGF-1、TGF- β 呈现高反应性^[31], IGF-1 和 TGF- β 等生长因子提升细胞内鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase, ODC) 的活性^[32], ODC 在 DKD 早期对近端小管的增生肥大起到重要作用^[33]; 高糖激活 PTEC 内 PKC 和 p42/p44 MAPK 信号转导通路, 使细胞内 IL-6、CCL-2 和 TGF- β 表达上升^[34], IL-6 和 CCL-2 通过诱导白细胞趋化和活化产生肾内炎症反应而促进了肾小管间质纤维化进程, 而 TGF- β 不仅导致纤维化, 还参与了早期 PTEC 由增生向肥大的转变; PTEC 细胞内高糖负荷产生缺氧和氧化应激损伤, 缺氧促进 TGF- β 1 依赖性的细胞外基质生成^[35], 氧化应激损伤促进小管间质的炎症反应和细胞外基质生成过程^[36], 从而加速了纤维化病变。

Vallon 等^[23] 实验显示恩格列净能降低糖尿病诱导的肾脏增生肥大和炎症反应的标记物, 包括 p27 和 p21 蛋白, NF- κ B 和 CCL-2 mRNA 和 IL-6 等, 减轻糖尿病早期肾脏重量和炎症反应。Panchapakesan 等^[37] 实验证明恩格列净能减弱高糖诱导下 PTEC 表达释放 IL-6 和 NF- κ B 的 DNA 结合活动, 从而减轻炎症和纤维化作用。Hatanaka 等^[38] 证实达格列净能减轻高糖诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 激活所致的大鼠肾脏氧化损伤。

4.1.4 调节肾内 RAAS

大量动物实验和临床试验证明糖尿病使肾内 RAAS 被不适当激活, 是 DKD 进展的重要机制^[39], SGLT-2 活性增加对肾内 RAAS 有激活作用, 其机制主要通过致密斑机制和高葡萄糖毒性两条途径。SGLT-2 活动增强导致重吸收增多而使致密斑处 NaCl 浓度降低, 刺激了球旁细胞释放肾素^[40]。高葡萄糖会刺激 PTEC 产生血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT), 同时血糖升高使葡萄糖代谢产生的 ATP 和丙酮酸增加, 三羧酸循环加速和琥珀酸盐含量增多, 激活了 G 蛋白耦联受体 91, 刺激了肾素的生成和释放^[41]。

SGLT-2 抑制剂对 RAAS 的作用较为复杂。Shin 等^[42] 实验表明达格列净能降低尿液中 Ang II 和 AGT 含量, 肾皮质 AT1 受体表达降低, 从而证明达格列净能改善肾内 RAAS 激活, 然而 SGLT-2 抑制剂介导的尿糖和尿钠排泄增多而血容量降低也激活了全身性 RAAS。Cherney 等^[43] 研究显示恩格列净治疗 1 型糖尿病患者后, 循环系统中 Ang II 和醛固酮含量上升。

4.2 心血管保护作用

4.2.1 降低血压

高血压是公认的心血管事件的主要危险因素, 研究显示 SGLT-2 抑制剂有降低血压的作用, 其机制包括通过排泄尿钠和尿糖使循环容量减少; 也有研究提示 SGLT2 抑制剂可改善动脉硬化和降低血管阻力^[44]。Chilton 等^[44]通过分析 3 期临床试验数据发现, 恩格列净不仅能有效降低收缩压和舒张压, 还能降低动脉硬化指标包括脉压和动态动脉硬化指数以及血管阻力指标平均动脉压。EMPA-REG OUTCOME™ 临床研究^[45]证实长期应用恩格列净能降低心血管事件风险, 保护心血管健康。

4.2.2 改善血糖波动和胰岛素敏感性

餐后高血糖和血糖波动可增加心血管事件风险^[46], SGLT-2 抑制剂能有效降低餐后血糖, 且其作用不依赖于胰岛素, 所以低血糖风险低^[17], 防止了血糖大幅度波动。胰岛素抵抗和高胰岛素血症可增加动脉硬化风险^[47], Ferannini 等^[48]和 Merovci 等^[49]通过检测外周组织葡萄糖摄取利用发现 SGLT-2 抑制剂能有效改善胰岛素抵抗。

4.2.3 改善能量代谢和脂肪分布

SGLT-2 抑制剂通过增加尿糖排泄改变了机体能量代谢途径, Atageldiyeva 等^[50]实验表明 SGLT-2 抑制剂通过激活 β 氧化和脂肪酸生成来加快小鼠肾脏脂肪代谢, 同时小鼠肾脏内糖异生相关酶表达升高, 糖原储积量增加。脂肪代谢与糖尿病患者体重减轻和脂肪分布改善密切相关, Bolinder 等^[51]通过随机对照 III 期临床试验得出结论, 达格列净能使患者体重呈先快后慢的下降趋势, 早期快速下降与渗透性利尿相关, 而后期平稳下降则与体内脂肪量降低有关。更多研究显示 SGLT-2 抑制剂主要降低内脏脂肪堆积^[52], 而内脏脂肪堆积大大增加了心血管事件发生风险, SGLT-2 抑制剂通过改善能量代谢和脂肪分布保护心血管。SGLT-2 抑制剂上调糖异生相关酶使空腹低血糖风险降低。Sasaki 等^[53]认为抑制 SGLT-2 重吸收葡萄糖可以降低近端小管细胞内 NADH/NAD⁺ 比值, 提高 Sirt1 活性, 增强 Sirt1 对 PGC1 α 的去乙酰化作用, 从而上调糖异生相关酶的表达。Bonner 等^[54]认为 SGLT-2 抑制剂不仅作用于肾脏, 还通过作用于胰腺 α 细胞促进胰高血糖素的表达和分泌来增加糖异生。

5 SGLT-2抑制剂安全性

至目前为止, 临床试验和观察显示, SGLT2 抑

制剂有较好的安全性。以下列出的是目前颇受关注的几个(可能的)副作用。

5.1 生殖道感染

几项大型临床试验显示, SGLT-2 抑制剂最主要的副作用是生殖道感染。EMPA-REG OUTCOME™ 临床研究^[55]发现恩格列净治疗组患者与安慰剂组相比具有较高的生殖道感染率, 而两组的尿路感染和肾盂肾炎发生率则没有明显区别。Ji 等^[56]对中国患者为主的亚洲人群进行随机对照双盲临床试验发现, 达格列净治疗组尿路感染率与安慰剂组相似, 而生殖道感染率略高于安慰剂组。

5.2 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)

2013~2015 年期间, 美国 FDA 药物不良反应病例报告系统 (FAERS) 收到 101 例 SGLT-2 抑制剂相关 AKI 病例报告(卡格列净 73 例, 达格列净 28 例), 96 例需住院治疗, 15 例需透析, 4 例死亡。其中 51 例同时使用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, ACEI/ARB); 6 例同时使用非甾体类消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。美国 FDA 警示临床医生和患者关注 SGLT2 抑制剂可能导致的 AKI 风险, 并建议注意易发 AKI 的危险因素, 如容量不足、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、心衰、利尿剂、ACEI/ARB、NSAIDs, 强调使用前评估肾功能和定期随访的重要性。但 EMPA-REG^[55]、CANVAS^[57] 等几项大型临床研究并未提示 SGLT2 抑制剂增加 AKI 风险。EMPA-REG 试验中约 80% 受试者使用了 ACEI/ARB, 约 50% 受试者使用了利尿剂。最近一项荟萃分析也不支持 SGLT2 抑制剂增加 AKI 风险^[58]。

6 总结与展望

近年来 SGLT-2 抑制剂由于其降低糖尿病患者心血管事件和延缓肾功能减退而引起广泛关注。与传统降糖药相比, SGLT2 抑制剂还具有减轻体重、降低血压和血尿酸浓度, 对糖尿病引起的肾脏和心血管损害有保护作用等独特优势。SGLT-2 抑制剂产生肾脏保护作用的机制主要包括改善肾小球高滤过、降低血尿酸水平、抑制肾小管增生肥大和肾间质纤维化, 调节肾内 RAAS 功能等, 其心血管保护机制主要包括降低血压、改善容量、缓解血糖波动、提高胰岛素敏感性, 改善机体能量代谢和脂肪分布等(图 1)。SGLT-2 抑制

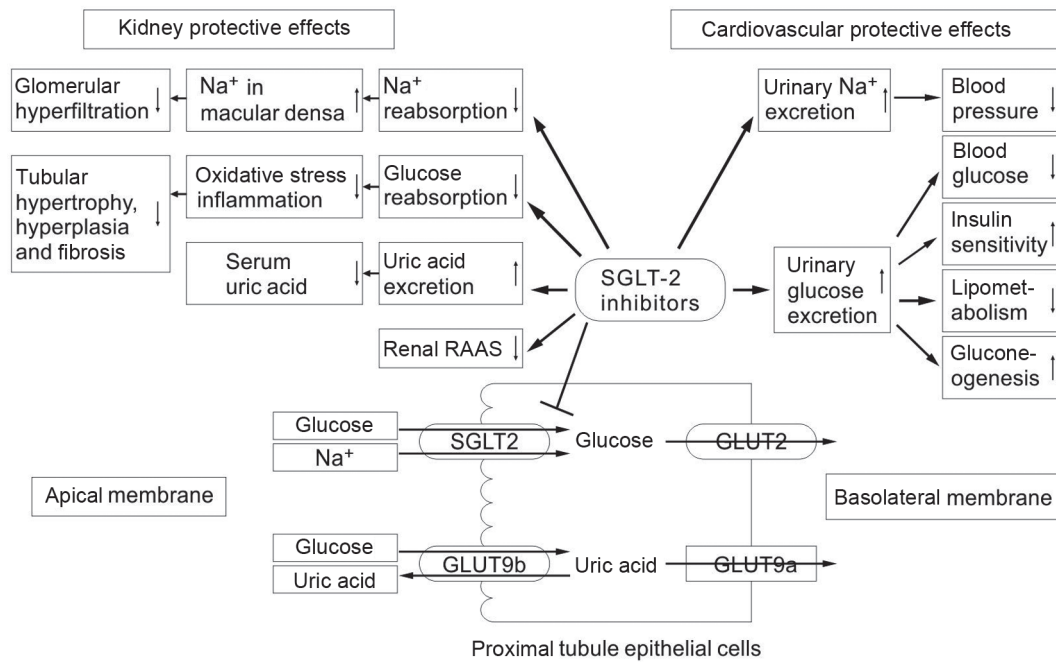


图 1. SGLT-2抑制剂治疗糖尿病肾病的作用机制

Fig. 1. The role of SGLT-2 inhibitors in diabetic kidney disease. SGLT-2: Sodium-glucose cotransporter 2; RAAS: Renin-angiotensin-aldosterone system; GLUT2: Glucose transporter 2; GLUT9a: Type I glucose transporter 9; GLUT9b: Type II glucose transporter 9.

剂有较好的安全性, 其副作用包括生殖道感染和 AKI 等也需要在临床使用中加以关注。

参考文献

- 1 Chinese Diabetes Society (中华医学会糖尿病学分会). China guideline for type 2 diabetes (2013). Chin J Diabetes (中国糖尿病杂志) 2014; 6(7): 447-498 (in Chinese).
- 2 Atkins RC, Zimmet P. Diabetic kidney disease: act now or pay later. Kidney Int 2010; 77(5): 375-377.
- 3 Abdel-Rahman EM, Saadulla L, Reeves WB, Awad AS. Therapeutic modalities in diabetic nephropathy: standard and emerging approaches. J Gen Intern Med 2012; 27(4): 458-468.
- 4 Lv M, Chen Z, Hu G, Li Q. Therapeutic strategies of diabetic nephropathy: recent progress and future perspectives. Drug Discov Today 2015; 20(3): 332-346.
- 5 Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 2011; 91(2): 733-794.
- 6 DeFronzo RA, Davidson JA, Del PS. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes Metab 2012; 14(1): 5-14.
- 7 Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. J Clin Invest 1951; 30(2): 125-129.
- 8 Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamic during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. Scand J Clin Lab Invest 1971; 28(1): 101-109.
- 9 Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, Aparecida Dos Santos R, Nunes MT, Morimatsu M, Heimann JC, Machado UF. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. J Membr Biol 2001; 182(2): 105-112.
- 10 Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. Diabetes Res Clin Prac 2009; 83(1): e27-e30.
- 11 Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 2005; 54(12): 3427-3434.
- 12 Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. Annu Rev Med 2015; 66: 255-270.
- 13 Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 2011; 91(2): 733-794.
- 14 Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2:

- from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(1): 133–141.
- 15 Scholl-Burgi S, Santer R, Ehrich JH. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(9): 2394–2396.
- 16 Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(1): 31–38.
- 17 Chao EC. SGLT-2 inhibitors: a new mechanism for glycemic control. *Clin Diabetes* 2014; 32(1): 4–11.
- 18 Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52(4): 691–697.
- 19 Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, Cella C, Ferrari S, Stucchi N, Parvanova A, Iliev I, Dodesini AR, Trevisan R, Bossi A, Zaletel J, Remuzzi G; GFR Study Investigators. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(10): 2061–2068.
- 20 Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(12): 2569–2576.
- 21 Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol* 2012; 74: 351–375.
- 22 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334.
- 23 Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, Koepsell H, Thomson SC, Rieg T. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(2): F194–F204.
- 24 Bjornstad P, Lanaspas MA, Ishimoto T, Kosugi T, Kume S, Jalal D, Maahs DM, Snell-Bergeon JK, Johnson RJ, Nakagawa T. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2015; 58(9): 1993–2002.
- 25 Mende C. Management of chronic kidney disease: the relationship between serum uric acid and development of nephropathy. *Adv Ther* 2015; 32(12): 1177–1191.
- 26 Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2217–2224.
- 27 Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9733): 2223–2233.
- 28 Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(6): 405–415.
- 29 Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014; 35(7): 391–404.
- 30 Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300(5): R1009–R1022.
- 31 Schenk O, Ling H, Sebeková K, Vamvakas S, Heidland A. High-glucose media enhance the responsiveness of tubular cells to growth promoters: effect on lysosomal cathepsins and protein degradation. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24(4): 254–260.
- 32 Satriano J, Vallon V. Primary kidney growth and its consequences at the onset of diabetes mellitus. *Amino Acids* 2006; 31(1): 1–9.
- 33 Deng A, Munger KA, Valdivielso JM, Satriano J, Lortie M, Blantz RC, Thomson SC. Increased expression of ornithine decarboxylase in distal tubules of early diabetic rat kidneys: are polyamines paracrine hypertrophic factors? *Diabetes* 2003; 52(5): 1235–1239.
- 34 Tang SC, Chan LY, Leung JC, Cheng AS, Chan KW, Lan HY, Lai KN. Bradykinin and high glucose promote renal tubular inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3): 698–710.
- 35 Orphanides C, Fine LG, Norman JT. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta1-independent mechanism. *Kidney Int* 1997; 52(3): 637–647.
- 36 Manucha W. Mitochondria and oxidative stress participation in renal inflammatory process. *Medicina (B Aires)* 2014; 74(3): 254–258 (in Spanish with English abstract).
- 37 Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, Komala MG, Mudaliar H, Forbes J, Pollock C, Mather A. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One* 2013; 8(2): e54442.
- 38 Hatanaka T, Ogawa D, Tachibana H, Eguchi J, Inoue T, Yamada H, Takei K, Makino H, Wada J. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice.

- Pharmacol Res Perspect 2016; 4(4): e239.
- 39 Gurley SB, Coffman TM. The renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27(2): 144–152.
- 40 Traynor TR, Smart A, Briggs JP, Schnermann J. Inhibition of macula densa-stimulated renin secretion by pharmacological blockade of cyclooxygenase-2. *Am J Physiol* 1999; 277(5 Pt 2): F706–F710.
- 41 Vargas SL, Toma I, Kang JJ, Meer EJ, Peti-Peterdi J. Activation of the succinate receptor GPR91 in macula densa cells causes renin release. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5): 1002–1011.
- 42 Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, Ahn YB, Kim ES, Moon SD, Kim MJ, Ko SH. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes. *PLoS One* 2016; 11(11): e165703.
- 43 Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129(5): 587–597.
- 44 Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(12): 1180–1193.
- 45 Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 102.
- 46 Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 2: S120–S127.
- 47 Howard G, O’Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93(10): 1809–1817.
- 48 Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 499–508.
- 49 Meroveci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, Xiong J, Perez Z, Norton L, Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 509–514.
- 50 Atageldiyeva K, Fujita Y, Yanagimachi T, Mizumoto K, Takeda Y, Honjo J, Takiyama Y, Abiko A, Makino Y, Haneda M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and a low carbohydrate diet affect gluconeogenesis and glycogen content differently in the kidney and the liver of non-diabetic mice. *PLoS One* 2016; 11(6): e157672.
- 51 Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 159–169.
- 52 Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, Espadero RM, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12(2): 90–100.
- 53 Sasaki M, Sasako T, Kubota N, Sakurai Y, Takamoto I, Kubota T, Inagi R, Seki G, Goto M, Ueki K, Nangaku M, Jomori T, Kadowaki T. Dual regulation of gluconeogenesis by insulin and glucose in the proximal tubules of the kidney. *Diabetes* 2017; 66(9): 2339–2350.
- 54 Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, Beaucamps C, Delalleau N, Popescu I, Malaisse WJ, Sener A, Deprez B, Abderrahmani A, Staels B, Pattou F. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015; 21(5): 512–517.
- 55 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128.
- 56 Ji L, Ma J, Li H, Mansfield TA, T’joen CL, Iqbal N, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Ther* 2014; 36(1): 84–100.
- 57 Imprialos KP, Stavropoulos K, Dumas M, Karagiannis A, Athyros VG. The effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular events and renal function. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(11): 1251–1261.
- 58 Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P, Saha A, Ferket B, Grams ME, Coca SG. Acute kidney injury in patients on sgl2 inhibitors: a propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017; 40(11): 1479–1485.