

Research Progress on Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Chronic Kidney Disease

Man Dong Wanxin Chen*

Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is on the rise globally. Currently, the treatment for protecting renal function in CKD patients mainly includes the use of renin angiotensin aldosterone system inhibitors (RASi), aldosterone receptor antagonists (MRA), and sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i). In recent years, the application of SGLT2i in the treatment of CKD has become a research hotspot. SGLT2i has multiple effects, not only reducing blood sugar, but also on blood pressure, weight. In addition to having beneficial effects on blood lipids and liver function, SGLT2i can also reduce serum uric acid, albuminuria, podocyte damage, and improve renal hypoxia to protect kidney function. This paper reviews the experimental progress and potential renal protective mechanisms of SGLT2i in kidney research.

Keywords

sodium glucose co transporter protein; 2 (SGLT-2) inhibitors; chronic kidney disease

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂治疗慢性肾脏病的研究进展

董蔓 陈万欣*

承德医学院附属医院肾脏内科, 中国·河北承德 067000

摘要

慢性肾脏病 (CKD) 在全球范围内呈上升趋势, 目前对于保护CKD患者肾功能的治疗主要包括应用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂 (RASi)、醛固酮受体拮抗剂 (MRA) 以及钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂 (SGLT2i), 近年来SGLT2i应用于CKD的治疗成为研究热点, SGLT2i具有多效性, 除了降低血糖, 对血压、体重、血脂、肝功能有有益作用外, 还能减低血清尿酸、减少白蛋白尿、减少足细胞损伤、改善肾脏缺氧保护肾功能, 论文就SGLT2i对于肾脏研究实验进展及潜在的肾脏保护机制进行综述。

关键词

钠-葡萄糖共转运蛋白; 2 (SGLT-2) 抑制剂; 慢性肾脏病

1 引言

任何病因引起的CKD在全球范围内呈上升趋势。糖尿病肾病 (DKD)、高血压、肾小球肾炎和各种感染等多种疾病引起的CKD, 影响了大约10%的世界成年人口。其中DKD已经成为中国CKD的主要发病原因。全球约有8.4亿人患有CKD^[1]。目前对于保护CKD患者肾功能的治疗主要包括应用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂 (RASi)、醛固酮受体拮抗剂 (MRA) 以及钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂 (SGLT2i) 近年来SGLT2i关于CKD的治疗成为研究热点, SGLT2i具有多效性, 除了降低血糖, 对血压、体重、

血脂、肝功能有有益作用外, 还能减低血清尿酸、减少白蛋白尿、减少足细胞损伤、改善肾脏缺氧保护肾功能, 论文就SGLT2i对于CKD研究实验进展及潜在的肾脏保护机制进行综述。

2 SGLT2i 应用于 CKD 患者的实验进展

2.1 恩格列净

EMPA-KIDNEY 试验将6609名估计肾小球滤过率 (eGFR) 介于20~45mL/min/1.73m²或eGFR介于45~90mL/min/1.73m²之间以及异常尿白蛋白肌酐比值 (UACR) 的个体随机分组 (至少尿白蛋白肌酐比值>200mg/g才可以接受口服每天10mg恩格列净或安慰剂)。入组患者中有46%的人患有糖尿病 (DM)。基线时的平均eGFR为37.3mL/min/1.73m², 34.5%的参与者eGFR<30mL/min/1.73m²。平均UACR仅为412 (94~1190) mg/g^[2]。关于主要终点, 包括肾病进展 (其中包括终末期肾病 (开始进行透析或肾脏移植或eGFR持续降低至低于10mL/min/1.73m²))、eGFR持续下降

【作者简介】董蔓 (1997-), 女, 满族, 中国河北三河人, 本科, 住院医师, 从事内科学、肾脏内科等研究。

【通讯作者】陈万欣 (1971-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事内科学、肾脏内科等研究。

>40%，或肾脏病性死亡）以及心血管原因死亡，与安慰剂相比，恩格列净组达到主要终点患者显著减少（HR 0.72，95% CI 0.64 至 0.82）。关于次要终点，恩格列净组显著减少了患者因任何原因导致住院的住院率，但总体死亡率以及因心力衰竭（HHF）或心血管死亡住院的复合终点恩格列净组及安慰剂组均未显著降低。

2.2 达格列净

DAPA-CKD 试验随机分组了 4094 名 eGFR 为 25~75mL/min/1.73m² 且 UACR 为 200~5000mg/g 的受试者，无论是否患有 DM。大多数患者接受 ACEi（31.5%）或血管紧张素 II 1 型受体阻滞剂（ARB 占 66.7%）治疗，67.5% 患有糖尿病。平均 eGFR 和白蛋白尿分别为 43mL/min/1.73m² 和 949mg/g。2.4 年后，与安慰剂相比，达格列净组的主要复合肾脏终点（eGFR 持续下降至少 50%、终末期肾病或肾脏病性死亡或心血管死亡）显著降低（HR 0.61，95% CI 0.51 至 0.72）^[3]。关于次要终点，HHF 和 CV 死亡的联合终点达格列净组与安慰剂相比前者显著降低（HR 0.71，95% CI 0.55 至 0.92），全因死亡率达格列净组与安慰剂组相比也显著降低（HR 0.69，95% CI 0.53 至 0.88）。

DAPA-CKD 亚组分析首次显示达格列净对 CKD 但无糖尿病患者的主要肾脏终点具有一致的作用（HR 0.5，95% CI 0.35 至 0.72），后来在 EMPA 中用恩格列净证实了这一点，即无论患者是否患有糖尿病恩格列净、达格列净均对 CKD 患者有益。在由 270 名 IgA 肾病患者组成的 DAPA-CKD 亚组中，其中 254 名患者通过活检确诊，实验结果显示达格列净组与安慰剂组相比，其主要复合肾脏终点显著降低（HR 0.29，95% CI 0.12 至 0.73）。因此，证明了，达格列净除抑制 RAS 外，还可用于治疗 IgA 肾病。

2.3 卡格列净

CREDESCENCE 试验是第一项以心肾复合终点为主要终点的研究，该实验随机纳入了 4401 名 DM 和 CKD 患者，其 eGFR $\geq 30 \sim < 90$ mL/min/1.73m² 且大量白蛋白尿 $> 300 \sim \leq 5000$ mg/g 接受卡格列净或安慰剂作为标准治疗的补充。平均 eGFR 为 56.2mL/min/1.73m²，平均白蛋白尿为 923mg/g。由于卡格列净在实验中期疗效显著，试验在计划的中期分析后提前终止。实验显示卡格列净组较安慰剂组复合肾脏终点的减少，包括终末期肾脏疾病（透析、移植、持续 eGFR < 15 mL/min/1.73m²）、血清肌酐水平加倍或肾脏或心血管死亡（HR 0.70，95% CI 0.59 至 0.82）^[4]。与安慰剂组相比卡格列净组在包括 HHF 和心血管事件（CV）死亡在内的关键次要终点也显著降低（HR 0.69，95% CI 0.57~0.83）。

3 SGLT2i 潜在的肾脏保护机制

3.1 降血糖

肾脏通过内源性葡萄糖过滤、葡萄糖重吸收、葡萄糖产生和葡萄糖利用来促进葡萄糖稳态。正常糖耐量个体中有 160~180 克葡萄糖被过滤和重吸收。SGLT2 位于肾小管的早期近端部分，重吸收 80%~90% 的滤过葡萄糖。钠与葡萄糖共转运的比例对于 SGLT2 为 1 : 1，因此抑制 SGLT2 会导

致糖尿和尿钠排泄。通过抑制葡萄糖重吸收，尿葡萄糖排泄量每天增加约 50~80 克葡萄糖，从而降低空腹和餐后血糖水平。随着血浆葡萄糖水平降低，蛋白质和脂质的非酶糖化和氧化以及晚期糖基化终产物（AGE）也会减少。AGEs 与氧化应激和炎症有关^[5]。此外，SGLT2i 通过增加 β 细胞功能和胰岛素敏感性来改善糖毒性^[6]。在 CKD 患者中，从早期就观察到全身血管内皮损伤，内皮功能障碍是 CKD 发生和进展的关键决定因素，所有这些都通过在 2 型糖尿病患者中使用 SGLT2i 得到改善。

3.2 降低血压

SGLT2i 通过尿钠排泄和渗透性糖尿增加利尿，从而减少细胞外液和血浆容量，从而改善血压控制。此外，体重减轻约 2.4% 可能会改善血压。在临床试验中，与安慰剂相比，SGLT2i 的收缩压和舒张压分别降低了 3.77mmHg 和 1.75mmHg^[7]。SGLT2i 显示出刺激 RAS 系统的特性^[8,9]，因此 SGLT2i 与 RASi 组合降压是合适的，并用适用于绝大多数 CV 和肾脏病末期治疗^[10-13]。最后，推测 SGLT2i 抑制心脏交感神经^[11]。

3.3 降尿酸

尿酸水平升高是糖尿病的独立预测因子，通常是糖尿病发展的前兆。血清尿酸盐水平升高与痛风有关，也与其他常见的共病有关，如高血压、代谢综合征、非酒精性脂肪肝和慢性肾病。先前关于降尿酸治疗的研究证明了其益处，如改善肾功能，预防痛风发作，降低主要不良心血管事件的风险和全因死亡率^[12]。SGLT2i 增加肾尿酸排泄，从而降低血清尿酸浓度。SGLT2 提高肾小管中的葡萄糖浓度，肾小管是葡萄糖与尿酸盐竞争葡萄糖转运蛋白 9b（GLUT9b）的部位，由 SGLT2i 导致的 GLUT9b 的糖尿增加可能会抑制尿酸重吸收，从而增加尿酸排泄^[13]。通过 SGLT2i，血清尿酸浓度降低约 0.3~0.9mg/dL，同时这也支持 SGLT2i 的降压特性。

3.4 减少白蛋白尿

肾小球过度滤过与肾小球内压力升高相关，是 CKD 进展的重要因素。肾小球过度滤过会刺激肾小球肥大，导致肾小球硬化和进行性肾单位损失。最后，肾单位损失本身会导致剩余功能性肾小球中的肾小球过度滤过，从而放大该过程。

在 DM 中，慢性和升高的糖尿会触发近端肾小管细胞中 SGLT2 的表达并增加其重吸收活性。因此，肾小管细胞对葡萄糖和钠的重吸收增加，导致肾小管应激。

通过抑制 SGLT2，钠向致密黄斑的输送增加，从而恢复肾小管肾小球的反馈。在没有 RAS 抑制的 T1DM 年轻个体中，SGLT2i 通过提高腺苷水平，通过传入血管收缩来减少肾脏过度灌注。在 RAS 抑制的 T2DM 患者中，SGLT2i 主要降低传出小动脉张力。传入血管收缩和传出血管舒张均可降低肾小球内压力，从而改善超滤，减少白蛋白尿^[14]。

3.5 减少足细胞损伤

在小鼠模型中，恩格列净减少了肾小球系膜扩张，增加了足细胞自噬，防止足细胞脱离和丢失，从而减少了蛋白

尿。通过诱导脂肪酸氧化, SGLT2i 还可能降低足细胞中的脂质含量和脂毒性, 促进其完整性。

3.6 缺氧和缺氧诱导因素

在 DM 中, SGLT2 转运蛋白对近端肾小管葡萄糖和钠的重吸收增加, 导致耗能的基底外侧钠钾 ATP 酶活性更高, 最终导致需氧量增加。肾脏缺氧和氧化应激增加会激活缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 并抑制 HIF-2 α , 从而促进炎症、肾小球硬化和肾小管纤维化。由于 HIF-2 α 激活肾小管周围间质细胞中的促红细胞生成素合成, 肾脏缺氧和氧化应激会加重肾性贫血。SGLT2i 减少肾需氧量, 因此降低 HIF-1 α 并促进 HIF-2 α , 刺激红细胞生成, 从而除了减少肾小管纤维化外, 还刺激肾氧供应^[15,16]。

4 SGLT2i 的不良反应

SGLT2i 可导致低血糖、低血压、容量不足、下肢截肢、骨折、生殖器感染、泌尿道感染和糖尿病酮症酸中毒, 发病频率不同。已经报道了一些不良事件, 其发生率和严重程度在老年人群中可能会增加。SGLT2i 的安全性在老年患者与年轻患者中似乎相当。对于年老体弱的患者, 尤其是那些容量不足风险较高的患者, 可能需要小心谨慎。

5 总结展望

近年来发表的大量研究, 有确凿一致的证据证明 SGLT2i 在肾脏保护方面的有效性和安全性。事实上, 由于 SGLT2i 在心肾保护方面始终如一的积极成果, 它已经彻底改变了血糖控制、动脉粥样硬化性心血管疾病、心力衰竭和慢性肾脏疾病的治疗, 对临床治疗产生了巨大影响。但目前 SGLT2i 对于 ckd 不同时期患者的获益情况不明, 对于早期 ckd 患者应用 SGLT2i 是否有更多收益仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Khan, M.A.B., Hashim, M.J., King, J.K., Govender, R.D., Mustafa, H., Al Kaabi, J. Epidemiology of Type 2 Diabetes—Global Burden of Disease and Forecasted Trends[J]. *J. Epidemiol. Glob. Health*, 2020(10): 107-111.
- [2] Group E.-K.C. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial[J]. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2022(37): 1317-1329.
- [3] Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter R., Chertow G.M., Greene T., Hou F.F., Mann J.F.E., McMurray J.J.V., Lindberg M., Rossing P., et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. *N. Engl. J. Med*, 2020(383): 1436-1446.
- [4] Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompont S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M., Edwards R., Agarwal R., Bakris G., Bull S., et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy[J]. *N. Engl. J. Med*, 2019(380): 2295-2306.
- [5] Busch M., Franke S., Ruster C., Wolf G. Advanced glycation end-products and the kidney[J]. *Eur. J. Clin. Investig*, 2010(40): 742-755.
- [6] Kahn B.B., Shulman G.I., DeFronzo R.A., Cushman S.W., Rossetti L. Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin

treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression[J]. *J. Clin. Investig*, 1991(87): 561-570.

- [7] Vasilakou D., Karagiannis T., Athanasiadou E., Mainou M., Liakos A., Bekiari E., Sarigianni M., Matthews D.R., Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann. Intern. Med*, 2013(159): 262-274.
- [8] Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N., Maione M., Lai V., Lee A., Fagan N.M., Woerle H.J., Johansen O.E., Broedl U.C., et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2014(129): 587-597.
- [9] Van Bommel E. J. M., Muskiet M. H. A., van Baar M. J. B., Tonneijck L., Smits M. M., Emanuel A. L., Bozovic A., Danser A. H. J., Geurts F., Hoorn E. J., et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial[J]. *Kidney Int*, 2020(97): 202-212.
- [10] Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M., Correa-Rotter R., Greene T., Hou F.F., Lindberg M., McMurray J., Rossing P., Toto R., et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial[J]. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2020(35): 274-282.
- [11] Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondu N., Shaw W., Law G., Desai M., Matthews D.R., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes[J]. *N. Engl. J. Med*, 2017(377): 644-657.
- [12] Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompont S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M., Edwards R., Agarwal R., Bakris G., Bull S., et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy[J]. *N. Engl. J. Med*, 2019(380): 2295-2306.
- [13] Wheeler D.C., Stefansson B.V., Jongs N., Chertow G.M., Greene T., Hou F.F., McMurray J.J.V., Correa-Rotter R., Rossing P., Toto R.D., et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: A prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021(9): 22-31.
- [14] Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M., Jansen T.L., Nuki G., Pascual E., Punzi L., So A.K., Bardin T. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: What should we target?[J]. *Nat. Rev. Rheumatol*, 2014(10): 654-661.
- [15] 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[J]. *Biopharm. Drug Dispos*, 2014(35): 391-404.
- [16] Anders H.J., Davis J.M., Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease[J]. *N. Engl. J. Med*, 2016(375): 2096-2098.