

SGLT2抑制剂在心力衰竭合并心房颤动治疗中的研究进展

闫 赛¹, 苏晓灵^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院心血管内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月16日; 发布日期: 2023年2月23日

摘 要

随着世界人口老龄化的不断加剧, 心血管疾病已经成为严重威胁人类健康的重要因素, 而心力衰竭是众多心血管疾病的终末结点。心力衰竭致心肌纤维化、心脏重塑、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活诱发心房颤动, 而心房电与结构重构进一步加重心力衰竭。钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)作为一种新型降糖药, 除了降血糖外, 还能够降低心血管疾病死亡率和心力衰竭发生风险, 并且在减少心衰合并房颤发生中发挥重要作用。因此, 在治疗心力衰竭方面SGLT2抑制剂展现出显著的疗效, 使得心力衰竭基础药物治疗标准的“金三角”方案转变为“新四联”方案, 心力衰竭药物治疗理念得到革新。本文阐述SGLT2抑制剂在心力衰竭合并心房颤动防治方面最新的研究进展, 分别从心脏功能改善、作用机制和安全性等3个方面进行综述。

关键词

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂, 心力衰竭, 心房颤动

Research Progress of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure Complicated with Atrial Fibrillation

Sai Yan¹, Xiaoling Su^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Cardiovascular Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jan. 21st, 2023; accepted: Feb. 16th, 2023; published: Feb. 23rd, 2023

*通讯作者。

文章引用: 闫赛, 苏晓灵. SGLT2 抑制剂在心力衰竭合并心房颤动治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2632-2642. DOI: 10.12677/acm.2023.132373

Abstract

With the increasing aging of the world's population, cardiovascular disease has become an important factor that seriously threatens human health, and heart failure is the terminal node of many cardiovascular diseases. Heart failure leads to myocardial fibrosis, cardiac remodeling, and activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) to induce atrial fibrillation, while atrial electrical and structural remodeling further aggravates heart failure. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), as a new type of antidiabetic drug, can reduce the mortality of cardiovascular disease and the risk of heart failure in addition to lowering blood glucose, and play an important role in reducing the occurrence of heart failure combined with atrial fibrillation. Therefore, SGLT2 inhibitors have shown significant efficacy in the treatment of heart failure, which has transformed the standard "golden triangle" regimen of basic drug treatment for heart failure into a "new quadruple" regimen, and the concept of drug treatment for heart failure has been innovated. This article reviews the latest research progress of SGLT2 inhibitors in the prevention and treatment of heart failure complicated with atrial fibrillation. The improvement of cardiac function, mechanism of action and safety were reviewed.

Keywords

Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, Heart Failure, Atrial Fibrillation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心力衰竭是当今心血管病学领域尚未攻克的难题之一, 导致全球的经济负担日益加重。据估计, 全世界目前有超过 2600 万心衰患者, 总体负担大约在 1080 亿美元。房颤是心衰患者中最常见的心律失常, 房颤的发生率将持续增长, 房颤患者发病时心室率快, 舒张期短, 减少了舒张期心室灌注, 射血分数降低, 极易导致心力衰竭, 而心衰患者心房的压力与容量负荷增大会导致心房扩张, 造成心房不应期缩短, 传导速度异常, 复极离散度增加等变化, 诱发房颤, 因此, 房颤与心衰互为因果, 互相促进。心力衰竭和心房颤动是临床中常见的两大心血管疾病, 其发病率及死亡率不断上升。房颤与心衰两种疾病有共同的危险因素及相似的致病病理生理机制, 导致两者互相影响、相互促进, 形成恶性循环, 从而加速疾病进展, 降低患者生活质量, 甚至导致患者的卒中风险和全因死亡率增加。近年来, 心力衰竭药物的使用取得了重大的进展。DAPA-HF 的研究[1]发表后, 心血管领域 Braunwald 教授紧随撰文表明, 射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)患者的药物治疗模式得到更新, 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)应作为射血分数降低型心力衰竭患者新的基础用药[2]。随后, EMPEROR-Reduced、SOLOIST-WHF、DEFINE-HF 等研究的发表更加正实了钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的显著作用, 诸多同期发表的文章深入研究钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗心衰的可能机制[3] [4] [5]。其中 SGLT2 抑制剂中的达格列净凭借 DAPA-HF 研究中的优异结果已于 2021 年 2 月于我国获批心力衰竭的适应症[6]。美国心脏病学院(American College of Cardiology, ACC)在 2021 年心衰治疗的专家共识中最新指出, 心力衰竭患者心功能为 II~IV 级且肾小球滤过率(estimated glomerular filtration

rate, eGFR)符合要求的患者应考虑使用 SGLT2 抑制剂[7]。同时,在《2021ESC 急性心力衰竭诊断和治疗指南》中,将标准的“金三角”方案改为“新四联”方案,“金三角”方案为血管紧张素转化酶抑制剂(ARNI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MAR),“新四联”方案就是在传统的金三角方案上增加 SGLT2 抑制剂,可以更好使心衰患者获益[8] [9],同时降低心力衰竭患者心房颤动的发生率。

2. SGLT 简介

SGLT 是一类在小肠黏膜和肾脏近曲小管发现的转运基因家族,而肾脏重吸收葡萄糖的过程主要由 SGLT 介导。SGLT 家族共有 12 个成员,其中 SGLT-1 和 SGLT-2 最为重要。SGLT-1 主要分布在小肠刷状缘和肾脏近曲小管较远的 S3 段,少量表达于心脏和气管,是一种高亲和力、低转运能力的转运体。SGLT-2 主要分布在肾脏近曲小管 S1 和 S2 段,是一种低亲和力、高转运能力的转运体,介导肾脏近曲小管完成肾小球滤过液中 90%葡萄糖的重吸收,其余 10%由 SGLT-1 完成。因此,糖尿病患者 SGLT-2 超负荷运转可最大限度地减少尿糖丢失,导致血糖升高。SGLT-2 功能亢进引近端肾小管对氯化钠的重吸收增加,导致运输到致密斑的氯化物浓度降低,后者又通过扩张入球小动脉刺激肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)增加,这种机制称为管球反馈。SGLT-2 基因敲除小鼠的动物实验证实,上述机制是造成肾小球高滤过现象的主要原因之一,通常出现在糖尿病早期,可导致肾性高血压和糖尿病肾病的发生。通过抑制 SGLT-2 介导的近端肾小管葡萄糖的重吸收,GFR 正常或升高的患者服用推荐剂量的 SGLT-2 抑制剂可诱导 60 g/d~90 g/d 的尿糖排泄(urinary glucose excretion, UGE)。此外,随血浆葡萄糖和 GFR 降低,SGLT2 抑制剂诱导 UGE 增加的作用降低,因此 SGLT2 抑制剂发生低血糖风险不高。

3. SGLT2 抑制剂对心脏功能的改善

大量的临床试验和动物实验都表明在改善心血管功能方面 SGLT2 抑制剂有显著的作用,相关研究[10] [11]发现在恩格列净治疗下心力衰竭患者左室质量指数明显降低、舒张功能得到了较好的改善,达格列净治疗下的心力衰竭患者心脏舒张早期二尖瓣血流速度与二尖瓣环运动速度比值降低,左室舒张功能改善。Kusaka 等[12]研究发现糖尿病小鼠在长期恩格列净治疗下,小鼠左室质量及心肌细胞体积均减小,心肌纤维化和巨噬细胞浸润也得到显著改善,心室重构得以缓解。Lee 等[13]以高血压性心力衰竭大鼠为模型,给予恩格列净[20 mg/(kg·d)]共 12 周,收集大鼠心脏进行组织学分析,结果显示恩格列净能显著减轻心肌纤维化,改善心房重构和心室重塑使心脏功能趋于正常化,而且恩格列净能够减轻线粒体氧化应激损伤、降低心肌细胞损害,抑制心房重构。此外 SGLT2 抑制剂还可通过常规的利尿、降糖、调脂、降血压、降尿酸等降低心血管高危因素,改善心脏负荷,起到心血管保护作用[14]。

4. SGLT2 抑制剂的作用机制

4.1. SGLT-2 抑制剂通过 SGLT-1 对心肌的作用

SGLT 家族中主要是 SGLT-2 和 SGLT-1。SGLT-2 主要作用是重吸收肾小球滤过液中 90%葡萄糖,而 SGLT-1 作用只能重吸收 10%葡萄糖。当 SGLT-2 重吸收功能被 SGLT-2 抑制剂完全抑制时,其下段的 SGLT-1 重吸收的作用显著增加,导致超过 1/2 的葡萄糖最终被排泄。因为 SGLT-2 受体和 SGLT-1 受体在人体中表达部位不同,其所体现的功能作用也不同,SGLT1 在人的心脏中作用是高度表达并在肌膜中优先定位,而在健康或衰竭(缺血/肥大)的人心脏中 SGLT2 均不表达[15]。所以 SGLT2 抑制剂治疗时,SGLT-1 对心脏的作用应进行评估,但 SGLT2 在急性心肌缺血损伤后可增加葡萄糖的摄入,而葡萄糖是急性心肌缺血时腺苷三磷酸(ATP)的重要来源[16]。研究表明大鼠心肌缺血再灌注损伤模型中 SGLT-1 基

因表达下调的小鼠相比于野生型小鼠, 减少氧化应激及梗死面积, 改善了血流动力学, 表明 SGLT-1 与心肌缺血再灌注损伤有关[17]。其机制可能是急性心肌梗死后 SGLT-1 被抑制的原因。心脏收缩主要是碳水化合物代谢提供能量。SGLT-1 受体对葡萄糖的利用增加, 所以抑制 SGLT-1 在急性情况下可能无益, 但心脏收缩舒张需要葡萄糖的长期利用, 这可能损害心脏。在慢性心肌收缩舒张中 SGLT-1 抑制剂可能起到保护作用。对于目前高选择性的 SGLT-2 抑制剂是否通过与 SGLT-1 的相互作用对心脏产生作用, 仍需进一步研究。

4.2. SGLT-2 抑制剂平衡心肌细胞 Na^+ 和 Ca^{2+} 紊乱

钠氢交换体、钠钙交换体在心血管疾病的患者心肌细胞中调节酸碱平衡, 防止缺血再灌注损伤, 保证正常心脏收缩和节律的关键[18]。越来越多证据表明, 结构重构发生发展与心房肌细胞 Ca^{2+} 与 Na^+ 失调有关[19]。 Ca^{2+} 处理障碍可能促进延迟后除极等触发活动, 导致传导异常和心房重构, 从而加速心衰合并房颤的发生[20]。胞浆内 Ca^{2+} 水平升高可能促进炎症反应, 加速房颤的形成[21]。当缺血、缺氧等外界刺激会使 Na^+ 延迟电流增加, 然后会反向模式驱动 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体(NCX), 进而增加胞浆内 Ca^{2+} 水平[22]。 Na^+ 的超载是房颤发展的基础。 Na^+/H^+ 交换体(NHE)活性上调可导致 Na^+ 超载, 诱发房颤[23]。SGLT2 抑制剂能够促进尿糖和尿钠排泄。Karg 等[24]研究表明达格列净显著降低皮肤中 Na^+ 含量。Baartscheer 等[25]报道, 恩格列净能够在 10min 内显著降低心室肌细胞内 Na^+ 和 Ca^{2+} 水平, 而且不受细胞外葡萄糖水平影响。Uthman 等[26]研究证实恩格列净、卡格列净和达格列净均能直接抑制心肌 NHE, 从而降低胞浆内 Na^+ 和 Ca^{2+} 水平。Ye 等[27]研究显示达格列净可增加腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)活性, 降低心肌成纤维细胞中 NHE1 的 mRNA 表达。SGLT2 抑制剂可能通过阻止 NHE 下游信号异常传导抑制 NHE, 进而减少 Na^+ 超载引起的触发活动, 逆转心房电重构。以上研究结果表明 SGLT2 抑制剂可能通过直接影响心肌离子通道水平, 逆转心房电重构, 从而降低心衰合并房颤发生率。

4.3. SGLT-2 抑制剂改善心肌能量代谢

研究表明在心衰的情况下, 心肌中关键酶酶 β -羟丁酸脱氢酶 1 在酮氧化途径中会表达增加, 心肌细胞通过氧化酮体方式产生 ATP, 与葡萄糖相比, β -羟丁酸酯需求氧气量最低, 但可产生 ATP 最高量[28]。研究表明使用 SGLT-2 抑制剂模拟糖尿病伴心衰患者饥饿状态, 其脂肪酸和酮体的水平得到升高[29]。在无糖尿病心衰猪实验中, SGLT-2 抑制剂也可增加心肌酮体的利用水平, 促进 ATP 的产生并改善左室射血分数, 更好的缓解心衰合并房颤患者的心脏功能。更有实验显示, 向射血分数降低型心力衰竭患者输注酮体会增快心率及心脏收缩功能[30]。

4.4. SGLT-2 抑制剂降低心室前后负荷及调节交感神经活动

血管-紧张素醛固酮系统(RAAS)、血管顺应性在高交感神经活性作用下降低、促进细胞水钠潴留、导致内皮功能紊乱。心衰合并房颤的风险或程度增加。SGLT2 抑制剂使用的患者促进尿糖和尿钠排泄, 渗透性利尿效率提高, 降低前负荷, 而对神经体液调节影响很小。Hallow 等[31]研究 SGLT2 抑制剂(达格列净)与袢利尿剂(布美他尼), 进行实验造模, 显示在达格列净的影响下血容量几乎没有减少, 而组织液的减少是血容量的双倍, 而心衰患者在布美他尼的作用下组织液减少仅占血容量的 78%, 这表明 SGLT2 抑制剂在改善心衰合并房颤充血症状方面占有绝对优势, 并对动脉灌注影响较小, 是比较好的利尿剂[32]。另一方面, SGLT-2 抑制剂降低后负荷是通过不改变心率的情况下降低血压及动态动脉硬化指数、改善内皮功能等[33]。

交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)的缓慢激活会增加患心血管疾病的风险[13],

DAPA-HF 研究表明 SGLT-2 抑制剂有降低血压的作用, 而心率无明显加快或减低。恩格列净使用后患者出现尿量增多, 而血压及体重的降低, 但肌肉交感神经活动(sympathetic nervous activity, SNA)无明显变化[14], 心率也无明显增减, 这表明 SGLT-2 抑制剂可能对 SNS 产生抑制作用, 对心血管系统起到保护作用[15]。更有研究表明 SGLT-2 抑制剂对恢复血压昼夜节律有一定的作用, 而正常的血压昼夜节律在心血管健康扮演重要角色。无论 24 小时平均血压如何, 夜间睡眠时血压降低不足造成心血管疾病风险增加[16]。临床试验显示使用达格列净或恩格列净能使患者的非杓型血压变成杓型血压, 虽然对交感神经活动及血压的昼夜节律的确切机制尚不清楚, 但 SGLT-2 抑制剂对交感神经活动及血压的影响有好的方面的发展[17]。目前研究 SGLT-2 抑制剂降低交感神经活动的机制可能有: ① 夜间睡眠期抑制作用; ② 降低胰岛素、瘦素和血糖水平; ③ 改善胰岛素抵抗和高胰岛素血症减少颈动脉体的激活; ④ 减少钠离子的浓度, 抑制了细胞器层终末神经元的激活[34]。也有相关研究显示去甲肾上腺素使用后近端肾小管细胞中 SGLT-2 和白介素-6 的表达明显增加, SGLT-2 抑制剂可明显降低高脂饮食小鼠的肾脏和心脏中酪氨酸羟化酶和去甲肾上腺素的浓度[35]。

4.5. SGLT-2 抑制剂的抗炎和改善心肌纤维化的作用

心肌纤维化在心脏重构中起关键作用, 影响心室收缩功能, 而心肌中的巨噬细胞扮演重要角色, 心肌中 M2 型巨噬细胞具有抗炎抗纤维化作用[36], 最新实验数据表明达格列净能使实验大鼠心肌细胞中 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转变, 并有抑制大鼠心肌成纤维细胞分化的作用, 显著降低心肌中胶原的合成, 增加抗炎细胞因子表达。恩格列净也具有显著的抗纤维化, 并具有减弱心肌成纤维细胞的活化的作用[37], 此外, 糖尿病小鼠在使用 SGLT2 抑制剂后血管及心肌中白介素-1 β 、白介素-18 和线粒体活性氧的产生下降, 并且可以逆转冠状动脉粥样硬化, 具有稳定斑块及巨噬细胞浸润被抑制的作用, 研究发现糖尿病小鼠心肌细胞中炎症小体 mRNA 水平、胶原蛋白-1 和胶原蛋白-3 mRNA 水平可被 SGLT2 抑制剂降低。SGLT2 抑制剂减轻糖尿病小鼠炎症小体是通过活化腺苷酸活化蛋白激酶通路, 改善左室射血分数肌阻止心肌纤维化, 因小鼠细胞是离体复制实验, 其 SGLT-1 作用或降糖作用是不可能的[38]。相关研究表明 SGLT2 抑制剂对心肌纤维化因子有抑制作用。心肌纤维化是指心肌组织中出现胶原纤维过量积聚, 胶原浓度显著增高, 胶原亚型比例失调以及胶原排列紊乱的病理变化过程。而心肌成纤维细胞是心脏重构中心肌纤维化的主要效应细胞。心肌成纤维细胞的增殖和胶原合成等分泌活动受到细胞因子的调控。研究表明[39] [40] [41] [42]在心肌纤维化的过程中结缔组织生长因子(Connective Tissue Growth Factor, CTGF)、转化生长因子 β 1 (Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1)的表达水平升高, 肝细胞生长因子(Hepatocyte Growth Factor, HGF)的表达水平趋于下降。

结缔组织生长因子是纤维化前体因子, 参与成纤维细胞增生、细胞外基质合成等[43], Kim 等[44]证实心房颤动物模型心房组织中 TGF- β 1 及 CTGF 表达增加, 提示 CTGF 上调可介导心房纤维化; Kiryu 等[45]印证了 CTGF 及相关基因在犬模型的致心房纤维化作用, CTGF 上调可能与 AngII 通路有关, 在心衰合并房颤人群中, Ko 等[42]及 Li 等研究显示 CTGF 表达水平增加, 证实了 CTGF 在心衰合并房颤人群中的致纤维化作用。

转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)广泛存在于心血管细胞中, 其依赖 TGF- β 1/Smad2 信号通路, 参与炎症反应、细胞外基质沉积、细胞增殖分化、纤维化等。研究发现[46]过表达 TGF- β 1 的转基因小鼠在没有离子重构、心房扩大和心力衰竭等血流动力学改变的情况下, 通过经典的 TGF- β 1/Smad 通路选择性作用于心房组织 TGF- β 1 受体, 使心房纤维化程度增加而致小鼠发生心律失常, 这表明单纯的高水平 TGF- β 1 足以促进房颤等心律失常的发生。S. J. Park 等[47]从心脏外科手术患者同时获取心房和心室组织, 结果房颤患者心房组织 TGF- β 1 表达较心室组织高, 并且与胶原容积分数呈正相关, 提示 TGF- β 1 参与房颤心房纤维

化的过程。研究发现[48] TGF- β 1/Smads 信号通路是各种原因导致心肌纤维化的共同信号通路, TGF- β 家族有六种亚型, 其中 TGF- β 1 是目前公认的最强的致纤维化因子, 对细胞外基质的沉积具有强烈的促进作用。TGF- β 1 的下游激活因子是 Smad2 和 Smad3。在某些病理状态下, TGF- β 1/Smads 信号通路被激活, 进而调控心肌成纤维细胞增殖, 促进其分化为肌纤维细胞, 分泌大量的细胞外基质, 沉积在细胞周围, 造成心房组织纤维化, 最终导致心房重构。

肝细胞生长因子(HGF)是一种间质细胞衍生的多功能细胞因子, 广泛存在于心血管系统中, 可促进血管新生、抑制心室重构。Taniyama 等[49]经动物试验发现 HGF 可有效抑制心肌成纤维细胞胶原的合成, 后期研究大鼠心肌纤维化模型发现病变心肌组织内 HGF mRNA 含量和 HGF 蛋白表达明显减少。提示 HGF 表达低下亦与房颤心房纤维化的发生密切相关。另有实验研究发现[50] HGF 与 C-Met 结合后可抑制 MAPK 信号转导通路的开启从而影响心肌成纤维细胞胶原的合成。下调的 HGF 是目前促进纤维化发生的细胞因子, 可抑制间质细胞分泌肝素结合糖蛋白, 促进心肌成纤维细胞的合成和活化, 从而促进心肌胶原蛋白的合成[51]。

4.6. SGLT-2 抑制剂提高红细胞生成素水平

SGLT2 抑制剂能提高糖尿病及非糖尿病患者体内的红细胞比容, 这种作用与促进肾脏释放红细胞生成素相关。红细胞生成素作为一种多效能因子, 除了能直接改善心肌组织供氧外, 还能通过影响心肌细胞的线粒体功能、血管生成、细胞增殖及炎症等发挥对机体器官的保护作用[52]。Sano 等[53]观察到在使用 SGLT2 抑制剂后, 患者体内的红细胞生成素水平升高, 网织红细胞计数增加, 血红蛋白和红细胞比容也随之升高, 这极大地增加了心肌细胞的供氧, 改善了心肌的缺血状态。Takeuchi 等[54]在 2 型糖尿病患者服用 SGLT2 抑制剂的临床试验中进一步证实患者服用 SGLT2 抑制剂后, 红细胞比容水平及红细胞生成素水平大幅提高。研究开展的为期 6 个月的 EMPA-HEART 随机临床试验中, 患有 2 型糖尿病和冠状动脉疾病的患者服用恩格列净治疗后左心室质量指数显著降低。与此同时恩格列净治疗 1 个月后红细胞生成素水平显著提高。6 个月后, 红细胞比容提高 2.34%, 而铁蛋白水平及平均血红蛋白浓度则降低。表明 SGLT2 抑制剂通过提高用药早期红细胞生成素的水平促进红细胞生成, 这可能是 SGLT2 抑制剂改善心衰合并房颤预后的重要途径。

4.7. SGLT-2 抑制剂诱导心外膜脂肪减少

心外膜脂肪是位于心肌和心包内脏层之间的脂肪组织, 具有多种局部和全身作用[55]。在肥胖的个体中, 过多的心外膜脂肪会导致两个心室的质量增加, 从而增加心脏的工作需求并导致左心室肥大。此外, 心外膜脂肪的厚度与心肌脂质含量呈正相关, 并可能影响心肌细胞功能[56]。因此, 心外膜脂肪积聚被认为是心力衰竭人群可能的预后标志。最近研究表明, 坎格列净、达格列净和鲁格列净这一类 SGLT2 抑制剂具有诱导心外膜脂肪减少的能力, 从而为改善心力衰竭合并房颤的预后提供了一种可能的机制[57]。

4.8. SGLT-2 抑制剂改善线粒体功能障碍

线粒体在维持心脏正常功能方面具有重要作用, 除了能为心肌细胞提供主要的能量来源外, 还可通过调节细胞内活性氧的产生和钙离子稳态维持心脏正常的生理功能。线粒体功能一旦发生障碍必然会会影响心肌细胞的功能。许多研究已证实线粒体功能障碍与糖尿病心肌病及相关心衰的发生密切相关[58]。Yurista 等[59]发现在心肌梗死后左心功能障碍的非糖尿病大鼠中, 恩格列净能通过减轻心肌肥大、间质纤维化及心肌细胞的氧化应激等改善心功能, 进一步研究发现恩格列净能减少线粒体 DNA 损伤片段的数量, 提高 mtDNA/nDNA 的比值, 增加转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1a 的 mRNA

水平及心肌细胞内的 ATP 水平, 表明恩格列净对心功能的改善与减轻线粒体 DNA 损伤, 增加线粒体数量, 促进线粒体生物合成而改善线粒体功能障碍相关。Durak 等[60]在代谢综合征大鼠模型中也发现, 达格列净能恢复线粒体膜电位, 调控体内钙离子平衡, 减少活性氧产生, 恢复 ADP/ATP 比值, 并调控 Mfn-1、Mfn-2、Fis-1 等与线粒体融合、分裂相关的蛋白的表达。可见, SGLT2 抑制剂可通过降低炎症及氧化应激反应、减轻线粒体 DNA 损伤、恢复线粒体膜电位和促进线粒体生物合成来改善线粒体功能障碍从而延缓心衰合并房颤的进展。

4.9. 其他

研究发现 SGLT-2 抑制剂还能改变许多重要指标, 能够心血管起到保护作用, 例如降低体重、血清瘦素含量、尿蛋白含量、血红蛋白含量、血细胞比容, 延缓 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)和肌钙蛋白升高, 改善组织供氧等。改变这些指标对代谢产生整体影响, 直接与间接使心血管获益。SGLT-2 抑制剂对这些指标的改善确切机制, 尚需深入研究。

5. SGLT2 抑制剂的安全性

目前, 使用 SGLT2 抑制剂患者常会出现有一些不良反应, 例如泌尿系统真菌感染, DKA, 脚趾截肢, 癌症, 骨折风险等。但是相关因果关系分析得出结论表明 SGLT2 抑制剂与尿路感染及 DKA 的相关性比较密切。

5.1. 泌尿系感染的风险

大量临床数据表明长期使用 SGLT2 抑制剂的患者会出现葡萄糖在尿液中的含量增多, 由于尿道中葡萄糖的含量上升形成了天然的细菌培养基, 从而增加了泌尿生殖道发生细菌、霉菌感染的发生率。大量相关回顾性分析研究, 长期使用 SGLT2 抑制剂的老年患者与 30 天内生殖器官细菌、真菌感染风险增加有相关性; 而泌尿道感染风险相关性有待研究, 但多为轻中度感染, 常规抗生素即可治疗有效[61]。

5.2. DKA 的风险

使用 SGLT2 的患者与使用胰岛素的患者相比, 明显服用 SGLT2 抑制剂的患者发生 DKA 的风险较低, 但与用噻唑烷二酮类的患者相比发生 DKA 的风险相当[62]。2 型糖尿病患者在使用 SGLT2 抑制剂发生 DKA 可能性更高。临床治疗中应警惕血糖正常的 DKA, 可能是迟发性表现[63]。一项应用小鼠模型的研究中提示褪黑激素可通过循环 AMP/PKA 信号通路抑制脂肪分解和肝脏生酮, 从而改善 SGLT2 抑制剂诱导的 DKA, 期待有相关的临床研究[64]。

5.3. 骨折的风险

对于长期实现 SGLT2 抑制剂的 2 型糖尿病患者开展了一项开放性的队列研究, 其中共纳入患者 22,618 例, 服用达格列净组 4548 例, 未服用 SGLT2 抑制剂相关药物的对照组 18,070 例, 标准基线时无骨折病史, 研究结果显示: 达格列净组与对照组进行统计学分析, 结果显示脆性骨折风险差异无统计学意义, 并未发现骨折风险任何相关性[65]。2 型糖尿病患者骨折的发生率有所增加, 但目前大量的临床数据并未明确表明 SGLT2 抑制剂是导致骨折的直接因素。一项荟萃分析也未发现使用 SGLT2 抑制剂增加骨折风险或影响骨密度, 目前还需要大量的实验数据来表明其相关性[66]。

6. 结语和展望

SGLT2 抑制剂是一种新型降糖药物, 但此药更大的作用体现在治疗和预防心力衰竭方面, 该药对于

心力衰竭的科学研究及临床治疗都有里程碑的意义, 为心力衰竭的研究提供了新的道路、新的目标, 更为成千上万的心力衰竭患者带来了保障。目前, 心衰患者的治疗方式, 还是药物治疗控制为主, 常用的基础药物包括 ARNI、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MAR)等, 将 SGLT2 抑制剂加入心衰患者的治疗中, 将更新传统的治疗模式, 并且最新指南表明, SGLT2 抑制剂将作为治疗心力衰竭的第一梯队治疗方案, 同时也表明新的治疗方案将给心衰患者带来更多的获益。然而心衰与房颤常并存, 心衰合并房颤的患病率不断攀升, 其心力衰竭与心房颤动的共存机制复杂, 心室、心房重构及心肌纤维化, 导致不良心血管事件发生。关于 SGLT2 抑制剂治疗心衰合并房颤的确切机制现在还未明确, 而且 SGLT2 抑制剂在心衰合并房颤方面应用正在逐步开展, 需要对其进行更加深入的评估与研究。

基金项目

2021 年卫健委指导性计划课题(NO: 2021-wjzdx-09); 青海省心血管疾病临床医学研究中心建设项目 (No: 2019-SF-L1); 2021 年度青海省昆仑英才高端创新创业领军人才项目。

参考文献

- [1] McMurray, J.J., Solomon, S.D., Inzucchi, S.E., *et al.* (2019) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- [2] Bhatt, D.L., Verma, S. and Braunwald, E. (2019) The DAPA-HF Trial: A Momentous Victory in the War against Heart Failure. *Cell Metabolism*, **30**, 847-849. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.10.008>
- [3] Packer, M., Anker, S.D., Butler, J., *et al.* (2020) Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1413-1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
- [4] Nassif, M.E., Windsor, S.L., Tang, F., *et al.* (2019) Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*, **140**, 1463-1476. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929>
- [5] Bhatt, D.L., Szarek, M., Steg, P.G., *et al.* (2021) Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **384**, 117-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
- [6] 刘瑶, 金立军. 达格列净在心力衰竭中的应用及作用机制的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(11): 5-9.
- [7] Dryer, C., Cotter, E.K. and Flynn, B. (2021) Overview of the 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **35**, 2249-2252. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.03.041>
- [8] Nicholls, M. (2021) The Year in Cardiovascular Medicine 2020: Coronary Intervention. *European Heart Journal*, **42**, 1822-1823. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1021>
- [9] Bauersachs, J. (2021) Heart Failure Drug Treatment: The Fantastic Four. *European Heart Journal*, **42**, 681-683. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1012>
- [10] 谷庆伟, 李倩. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(17): 3447-3451.
- [11] Verma, S., Mazer, C.D., Yan, A.T., *et al.* (2019) Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*, **140**, 1693-1702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>
- [12] Kusaka, H., Koibuchi, N., Hasegawa, Y., Ogawa, H. and Kim-Mitsuyama, S. (2016) Empagliflozin Lessened Cardiac Injury and Reduced Visceral Adipocyte Hypertrophy in Prediabetic Rats with Metabolic Syndrome. *Cardiovascular Diabetology*, **15**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0473-7>
- [13] Lee, H.-C., Shiou, Y.-L., Jhuo, S.-J. *et al.* (2019) The Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Empagliflozin Attenuates Cardiac Fibrosis and Improves Ventricular Hemodynamics in Hypertensive Heart Failure Rats. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0849-6>
- [14] Zelniker, T.A., Raz, I., Sabatine, M.S. and Wiviott, S.D. (2020) Response by Zelniker *et al.* to Letter Regarding Article, "Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from the DECLARE-TIMI 58 Trial". *Circulation*, **142**, e129-e130. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049841>
- [15] Di Franco, A., Cantini, G., Tani, A., *et al.* (2017) Sodium-Dependent Glucose Transporters (SGLT) in Human Ischem-

- ic Heart: A New Potential Pharmacological Target. *International Journal of Cardiology*, **243**, 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.032>
- [16] Connelly, K.A., Zhang, Y., Desjardins, J.-F., Thai, K. and Gilbert, R.E. (2018) Dual Inhibition of Sodium-Glucose Linked Cotransporters 1 and 2 Exacerbates Cardiac Dysfunction Following Experimental Myocardial Infarction. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0741-9>
- [17] Li, Z., Agrawal, V., Ramratnam, M., et al. (2019) Cardiac Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 1 Is a Novel Mediator of Ischaemia/Reperfusion Injury. *Cardiovascular Research*, **115**, 1646-1658. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz037>
- [18] 郑旭辉, 李新立. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的研究进展及治疗心力衰竭的机制探讨[J]. *内科理论与实践*, 2020, 15(2): 120-123.
- [19] Peng, X., Li, L., Zhang, M., et al. (2020) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Potentially Prevent Atrial Fibrillation by Ameliorating Ion Handling and Mitochondrial Dysfunction. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 912. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00912>
- [20] Dridi, H., Kushnir, A., Zalk, R., et al. (2020) Intracellular Calcium Leak in Heart Failure and Atrial Fibrillation: A Unifying Mechanism and Therapeutic Target. *Nature Reviews Cardiology*, **17**, 732-747. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0394-8>
- [21] Scott Jr., L., Li, N. and Dobrev, D. (2019) Role of Inflammatory Signaling in Atrial Fibrillation. *International Journal of Cardiology*, **287**, 195-200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.020>
- [22] Verkhatsky, A., Trebak, M., Perocchi, F., Khananshili, D. and Sekler, I. (2018) Crosslink between Calcium and Sodium Signalling. *Experimental Physiology*, **103**, 157-169. <https://doi.org/10.1113/EP086534>
- [23] Suleiman, M., Abdulrahman, N., Yalcin, H. and Mraiche, F. (2018) The Role of CD44, Hyaluronan and NHE1 in Cardiac Remodeling. *Life Sciences*, **209**, 197-201. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.009>
- [24] Karg, M.V., Bosch, A., Kannenkeril, D., et al. (2018) SGLT-2-Inhibition with Dapagliflozin Reduces Tissue Sodium Content: A Randomised Controlled Trial. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0654-z>
- [25] Baartscheer, A., Schumacher, C.A., Wüst, R.C.I., et al. (2017) Empagliflozin Decreases Myocardial Cytoplasmic Na through Inhibition of the Cardiac Na⁺/H⁺ Exchanger in Rats and Rabbits. *Diabetologia*, **60**, 568-573. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>
- [26] Uthman, L., Baartscheer, A., Bleijlevens, B., et al. (2018) Class Effects of SGLT2 Inhibitors in Mouse Cardiomyocytes and Hearts: Inhibition of Na⁺/H⁺ Exchanger, Lowering of Cytosolic Na⁺ and Vasodilation. *Diabetologia*, **61**, 722-726. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7>
- [27] Ye, Y., Jia, X., Bajaj, M. and Birnbaum, Y. (2018) Dapagliflozin Attenuates Na⁺/H⁺ Exchanger-1 in Cardiofibroblasts via AMPK Activation. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **32**, 553-558. <https://doi.org/10.1007/s10557-018-6837-3>
- [28] Mudaliar, A., Alloju, S. and Henry, R.R. (2016) Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care*, **39**, 1115-1122. <https://doi.org/10.2337/dc16-0542>
- [29] Santos-Gallego, C.G., Requena-Ibanez, J.A., San Antonio, R., et al. (2019) Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 1931-1944. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056>
- [30] Nielsen, R., Møller, N., Gormsen, L.C., et al. (2019) Cardiovascular Effects of Treatment with the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*, **139**, 2129-2141. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459>
- [31] Guyenet, P.G. (2017) Putative Mechanism of Salt-Dependent Neurogenic Hypertension: Cell-Autonomous Activation of Organum Vasculosum Laminae Terminalis Neurons by Hypernatremia. *Hypertension*, **69**, 20-22. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08470>
- [32] Kang, S., Verma, S., Fatehi Hassanabad, A., et al. (2020) Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *The Canadian Journal of Cardiology*, **36**, 543-553. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.08.033>
- [33] Leng, W., Ouyang, X., Lei, X., et al. (2016) The SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin Has a Therapeutic Effect on Atherosclerosis in Diabetic ApoE^{-/-} Mice. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 6305735. <https://doi.org/10.1155/2016/6305735>
- [34] Thorp, A.A. and Schlaich, M.P. (2015) Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes Research*, **2015**, Article ID: 341583. <https://doi.org/10.1155/2015/341583>
- [35] 胡鑫渝, 周音频, 凌智瑜, 肖鹏. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗心力衰竭的临床研究进展[J]. *重庆医学*, 2021, 50(19): 3375-3379.

- [36] Mori, H., Okada, Y., Kawaguchi, M. and Tanaka, Y. (2016) A Case of Type 2 Diabetes with a Change from a Non-Dipper to a Dipper Blood Pressure Pattern by Dapagliflozin. *Journal of UOEH*, **38**, 149-153. <https://doi.org/10.7888/juoeh.38.149>
- [37] Chilton, R., Tikkanen, I., Hehnke, U., Woerle, H.J. and Johansen, O.E. (2017) Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Dipper and Non-Dipper Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, **19**, 1620-1624. <https://doi.org/10.1111/dom.12962>
- [38] 李毅, 曹杨. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂: 心力衰竭治疗领域的“跨界明星” [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(10): 1-3.
- [39] Nugent, M.A. and Iozzo, R.V. (2000) Fibroblast Growth Factor-2. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **32**, 115-120. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(99\)00123-5](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(99)00123-5)
- [40] 马乐乐, 赵飞. bFGF、HGF 与风湿性心脏病心房颤动患者心房纤维化的关系[J]. 中国临床研究, 2016, 29(10): 1323-1326.
- [41] 隗祎, 任学军. 心房颤动心房纤维化相关生物标志物研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(3): 313-316.
- [42] Li, Y., Jian, Z., Yang, Z.Y., et al. (2013) Increased Expression of Connective Tissue Growth Factor and Transforming Growth Factor-Beta-1 in Atrial Myocardium of Patients with Chronic Atrial Fibrillation. *Cardiology*, **124**, 233-240. <https://doi.org/10.1159/000347126>
- [43] Ko, W.-C., Hong, C.-Y., Hou, S.-M., et al. (2011) Elevated Expression of Connective Tissue Growth Factor in Human Atrial Fibrillation and Angiotensin II-Treated Cardiomyocytes. *Circulation Journal*, **75**, 1592-1600. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0892>
- [44] Kim, K.-H., Park, G.-T., Kim, Y.-B., et al. (2004) Expression of Connective Tissue Growth Factor, a Biomarker in Senescence of Human Diploid Fibroblasts, Is up-Regulated by a Transforming Growth Factor- β -Mediated Signaling Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **318**, 819-825. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.04.108>
- [45] Kiryu, M., Niwano, S., Niwano, H., et al. (2012) Angiotensin II-Mediated up-Regulation of Connective Tissue Growth Factor Promotes Atrial Tissue Fibrosis in the Canine Atrial Fibrillation Model. *EP Europace*, **14**, 1206-1214. <https://doi.org/10.1093/europace/eus052>
- [46] 陈铭, 朱莉, 刘玲, 等. 心房颤动患者血清中 CTGF、bFGF、HGF 和 TGF- β 1/Smads 信号通路的表达及意义[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2): 256-258.
- [47] Park, S.-J., On, Y.K., Kim, J.S., et al. (2013) Transforming Growth Factor β 1-Mediated Atrial Fibrotic Activity and the Recovery of Atrial Mechanical Contraction after Surgical Maze Procedure. *International Journal of Cardiology*, **164**, 232-237. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.066>
- [48] 梁宇明, 何燕. TGF- β /smads 信号通路对心肌纤维化心房颤动作用及机制的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(33): 97-99.
- [49] Taniyama, Y., Morishita, R., Nakagami, H., et al. (2000) Potential Contribution of a Novel Antifibrotic Factor, Hepatocyte Growth Factor, to Prevention of Myocardial Fibrosis by Angiotensin II Blockade in Cardiomyopathic Hamsters. *Circulation*, **102**, 246-252. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.2.246>
- [50] Mungunsukh, O., McCart, E.A. and Day, R.M. (2014) Hepatocyte Growth Factor Isoforms in Tissue Repair, Cancer, and Fibrotic Remodeling. *Biomedicines*, **2**, 301-326. <https://doi.org/10.3390/biomedicines2040301>
- [51] 易欣, 黎明江, 马乐乐, 等. 结缔组织生长因子、肝细胞生长因子与风湿性心脏病心房颤动患者心房纤维化的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2012, 33(6): 824-828.
- [52] Mazer, C.D., Hare, G.M., Connelly, P.W., et al. (2020) Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation*, **141**, 704-707. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235>
- [53] Sano, M., Takei, M., Shiraishi, Y. and Suzuki, Y. (2016) Increased Hematocrit during Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *Journal of Clinical Medicine Research*, **8**, 844-847. <https://doi.org/10.14740/jocmr2760w>
- [54] Zou, C.-Y., Liu, X.-K., Sang, Y.-Q., et al. (2019) Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Medicine*, **98**, e18245. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018245>
- [55] Meagher, P., Adam, M., Civitarese, R., Bugyei-Twum, A. and Connelly, K.A. (2018) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Diabetes: Mechanisms and Management. *The Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 632-643. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.026>
- [56] Al-Awar, A., Kupai, K., Veszelka, M., et al. (2016) Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID: 9051426. <https://doi.org/10.1155/2016/9051426>

-
- [57] Sato, T., Aizawa, Y., Yuasa, S., *et al.* (2018) The Effect of Dapagliflozin Treatment on Epicardial Adipose Tissue Volume. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>
- [58] Kim, J.A., Wei, Y. and Sowers, J.R. (2008) Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. *Circulation Research*, **102**, 401-414. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.165472>
- [59] Yurista, S.R., Silljé, H.H.W., Oberdorf-Maass, S.U., *et al.* (2019) Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibition with Empagliflozin Improves Cardiac Function in Non-Diabetic Rats with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *European Journal of Heart Failure*, **21**, 862-873. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1473>
- [60] Durak, A., Olgar, Y., Degirmenci, S., *et al.* (2018) A SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Suppresses Prolonged Ventricular-Repolarization through Augmentation of Mitochondrial Function in Insulin-Resistant Metabolic Syndrome Rats. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0790-0>
- [61] Lega, I.C., Bronskill, S.E., Campitelli, M.A., *et al.* (2019) Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Genital Mycotic and Urinary Tract Infection: A Population-Based Study of Older Women and Men with Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **21**, 2394-2404. <https://doi.org/10.1111/dom.13820>
- [62] Wang, L., Voss, E.A., Weaver, J., *et al.* (2019) Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors versus Other Antihyperglycemic Agents: An Observational Study of Four US Administrative Claims Databases. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **28**, 1620-1628. <https://doi.org/10.1002/pds.4887>
- [63] Iqbal, I., Hamid, M., Khan, M.A.A., Kainat, A. and Tariq, S. (2019) Dapagliflozin-Induced Late-Onset Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Cureus*, **11**, e6089. <https://doi.org/10.7759/cureus.6089>
- [64] Park, J.H., Seo, I., Shim, H.M. and Cho, H. (2020) Melatonin Ameliorates SGLT2 Inhibitor-Induced Diabetic Ketoacidosis by Inhibiting Lipolysis and Hepatic Ketogenesis in Type 2 Diabetic Mice. *Journal of Pineal Research*, **68**, e12623. <https://doi.org/10.1111/jpi.12623>
- [65] Lou, Y., Yu, Y., Duan, J., *et al.* (2020) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **11**, Article ID: 1754253375. <https://doi.org/10.1177/2040622320961599>
- [66] Li, X., Li, T., Cheng, Y., *et al.* (2019) Effects of SGLT2 Inhibitors on Fractures and Bone Mineral Density in Type 2 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **35**, e3170. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3170>