

SGLT2 억제제의 혈당조절과 무관한 작용

원광대학교병원 내과학교실
이대호

The Non-glycemic Effects of SGLT2 Inhibitor

Dae Ho Lee

Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine & Hospital, Iksan, Korea

Abstract

Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have recently been introduced as a new class of anti-diabetic agents. In addition to their glycemic action, SGLT2 inhibitors also have a number of non-glycemic effects that may contribute to renal and/or cardiovascular benefits. These include effects on tubuloglomerular feedback in the kidney, body weight, blood pressure, and serum uric acid. Other non-glycemic effects of SGLT2 inhibitors that need to be further studied include the effects on lipid profiles, food intake, and secretion of hormones such as leptin, incretins, and aldosterone. Also, the exact mechanisms of various non-glycemic actions should be further studied. Additionally, SGLT2 inhibitor therapy in combination with other drugs may have beneficial glycemic and non-glycemic effects. (J Korean Diabetes 2014;15:151-157)

Keywords: Diabetes mellitus, Sodium glucose cotransporter 2, Antidiabetic agent

서 론

신장의 근위세뇨관(proximal convoluted tubule)의 S1 구획에 존재하는 sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2)를 표적으로 하는 SGLT2 억제제가 최근에 제2형 당뇨병 치료제로 도입되어 임상경험이 축적되어 가면서 혈당 조절 효과와 낮은 저혈당 위험과 같은 혈당조절에 관련된 장점뿐만 아니라 특이적인 SGLT2의 작용 때문에 혈당의 감소 외에도 당뇨병 및 대사증후군의 병태생리에 대해서도 임상적으로 의미있는 효능을 나타내고 있어 본 고찰에서는 이에 대해서 집중적으로 논하고자 한다.

신장 근위관세포에 대한 직접 작용

제2형 당뇨병 환자나 당뇨병 동물모델에서 신장 근위관세포의 SGLT2의 발현이 증가되며 hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 α 에 의한 직접적인 조절작용

이 관련되어 있다[1,2]. 당뇨병을 인슐린 투여에 의해서 조절하거나 SGLT2 억제제를 투여하면 HNF1 α 및 SGLT2 유전자 발현 증가가 억제된다[1]. 또한 SGLT1의 발현이나 세포막으로 이동이 증가한다는 보고들도 많아서 고혈당 하에서 신장세포의 SGLT, 특히 SGLT2는 근위관세포의 포도당 흡수에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다[3,4].

신장 근위관세포가 고농도의 포도당에 노출되면서 당뇨병의 초기부터 세포증식이 발생하는데 여러 가지 성장인자, 안지오텐신 II, mTOR, protein kinase C (PKC) 등을 통하여 활성이 증가된 ornithine decarboxylase (ODC)를 통한 polyamine 증가가 세포의 증식에 관여하며 이어서 세포 비후와 세포의 노화가 발생하는데 여기에는 특히 transforming growth factor β 1 (TGF β 1)과 cyclin-dependent kinase (CDK) 억제 단백질이 관여 하는 것으로 보인다[4]. 최근 근위세뇨관 세포를 이용한 실험 보고에서도 세포가 고농도의 포도당에 노출되고 포도당 흡수가 증가되면

세포의 노화가 진행되는데 SIRT1 감소 → p21 증가 → CDK 활성의 감소 등의 기전이 관련이 있으며 SGLT2을 억제하면 고혈당에 의한 근위세뇨관 세포의 노화를 억제할 수 있는 것으로 나타났다[5]. 또한 근위관세포 역시 다른 세포들과 마찬가지로 포도당 독성에 의해서 세포의 산화스트레스 증가 및 세포괴사가 발생하는데 고농도 포도당 조건하에서 산화스트레스나 최종당화산물에 의한 세포괴사도 SGLT2 억제에 의해서 감소된다[6]. 그 외에 세포 수준의 실험 조건하에서나 당뇨병성 실험 동물 모델에서 신장 근위관세포가 고혈당에 노출되면 염증반응이나 섬유화를 증가시키는 기전이 활성화되는데, SGLT2 억제제는 이 기전의 활성을 억제하는 효과가 있다(Fig. 1)[7,8].

근위세뇨관에서의 과흡수 (hyperreabsorption)와 tubuloglomerular feedback의 이상의 교정

당뇨병에서 근위세뇨관이 고농도의 포도당에 노출되면 근위관세포의 증식과 비후를 일으킨다. 또한 신장의 크기 증가 및 SGLT2 증가는 포도당 및 나트륨의 재흡수의 증가와 관련이 있다[4]. 당뇨병에서 근위관에서 재흡수의 증가는 원위관의 Na-Cl-K 농도를 유의하게 감소시키며 이러한 감소는 macula densa에서 감지되어 tubuloglomerular feedback이 감소하고 사구체의 afferent arteriole이 확장되어 사구체의 과여과(hyperfiltration)를 초래한다[4]. Tubuloglomerular feedback은 실시간으로 사구체의 afferent arteriole

의 혈관저항성을 혈관수축물질인 아테노신을 통하여 유지 조정하는 기전이다[9].

당뇨병에서 SGLT2 억제제 투여에 의해서 이러한 과여과를 줄일 수 있다는 실험연구와 임상 연구 결과들은 많이 보고되었다[4,8,10]. 즉, SGLT2 억제제가 근위세뇨관에서 과흡수를 억제하면 원위세뇨관으로 나트륨 전달이 증가하고 염분의 증가가 macula densa에서 감지되면 afferent arteriole을 수축시키는 tubuloglomerular feedback이 작동하여 사구체의 과여과가 개선되어 사구체여과율이 감소하며 당뇨병 환자에서 empagliflozin 투여에 의한 과여과의 감소 정도는 레닌-안지오텐신-알도스테론 축(renin-angiotensin-aldosterone system, 이하 RAAS)의 억제 효과와 비슷할 정도라고 보고되었다(Fig. 1)[10].

사구체 과여과는 당뇨병성 신증의 진행 위험을 크게 증가시키므로 SGLT2 억제제의 효과가 RAAS 억제제에 비할 수 있을 정도로 사구체 과여과를 억제시킬 수 있다면 향후 RAAS 억제제와 병합요법을 비롯하여 신기능 보존 효과에 대해서 더 많은 관심과 연구가 필요해 보인다[10-12].

신장기능에 대한 SGLT2 억제제의 장기적인 효과

근위세뇨관세포의 증식, 비후, 노화와 동반된 신장의 크기 증대 및 사구체 과여과 등이 SGLT2 억제제에 의해 개선된다는 실험연구 결과와 일부 임상연구결과에 부합하여 장기적인 신기능 보존효과가 나타나는지 아직

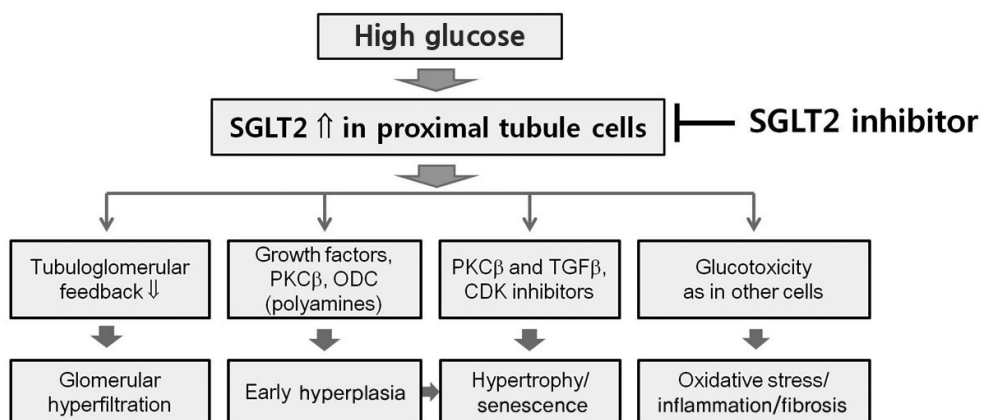


Fig. 1.

Potential role of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor in renoprotection for patients with type 2 diabetes. PKCβ, protein kinase C β; ODC, ornithine decarboxylase; TGFβ, transforming growth factor β; CDK, cyclin-dependent kinase.

결론을 내릴만한 임상연구 결과는 부족하다. 하지만 db/db 생쥐에서 시행한 동물모델에서는 dapagliflozin 12주간 투여결과 혈청 크레아티닌 농도나 크레아티닌 청소율의 변화없이 단백뇨를 유의하게 감소시키고 신장 조직의 mesangial matrix 축적, 간질 섬유화, 염증성 M1 대식세포의 침윤, 염증성 사이토카인 발현, 산화 스트레스 표지자, 세포괴사 역시 유의하게 감소시키는 결과를 보였다[13]. 또 한가지 흥미로운 연구에서는 BTBR ob/ob 생쥐를 이용하여 안지오텐신 II를 만성적으로 주입하면서 고혈압을 동반한 당뇨병성 신증 모델에 대한 실험에서 empagliflozin은 다른 당뇨병성 신증 관련 변수들이나 염증 표지자, 조직학적 변화들은 개선시키지는 못하였지만 이와는 별개로 저명한 단백뇨 감소 효과를 보였다[14].

제2형 당뇨병 환자에서는 앞에서 언급한 tubuloglomerular feedback의 재활성화로 인해 SGLT2 억제제 투여 시 사구체여과율이 급성기에는 14~20% 정도, 지속적으로 투여시 11~15% 정도의 감소가 유지된다[9,15]. Canagliflozin을 52주간 계산된 사구체여과율 > 55 mL/min/1.73m²인 환자에서 glimepiride와 비교하기 위해서 메포르민에 추가한 CANagliflozin Treatment And Trial Analysis versus SULphonylurea (CANTATA-SU) 연구에서는 canagliflozin 투여군에서 glimepiride 투여군에 비해서 사구체여과율이 초기에는 감소하였다가 약간 회복된 채로 유지되었고 glimepiride 투여군에서는 지속적으로 감소하여 약 12주째에 비슷해졌다가 결국 canagliflozin 투여군에서 사구체여과율이 더 높은 상태로 유지되었다[16]. 이는 SGLT2 억제제가 신장기능이 유지된 제2형 당뇨병환자에서 장기적으로 신장기능 보호효과가 있을 가능성을 시사한다.

현재 제2형 당뇨병 환자에서 만성신장질환 제3a기 (45 ≤ 계산된 사구체여과율 < 60 mL/min/1.73m²)인 경우 canagliflozin 100 mg/일 투여가 가능한데 이전에 시행된 당뇨병성 만성신장질환 제3기 환자에 대한 canagliflozin 투여 임상연구결과들을 수집 분석한 보고에 의하면 약 6개월째 사구체여과율은 대조군의 +0.7 mL/min/1.73m²에 비해서 Canagliflozin 100 mg/일 투여군과 300 mg/일 투여군에서 각각 -1.7 및 -2.2 mL/min/1.73m² 정도의 변화를 보였으며, 현성 단백뇨환자에서는 단백뇨가 각각 -19.6%, -53.1%, 그리고 -44.7%의 변화를 보여 사구체여과율은 사구체과부하에 대한 개선효과 의해서 감소되지만 단백뇨는 크게 개선됨을 보여 신장기능 보호효과의 가능성을 보였다[17]. 계산된 사구체여과율이 30~50 mL/min/1.73m² 하인 환자들을 대상으로 Canagliflozin을 1년간 투여한 연구결과에서는 1년 후 사구체여과율은 canagliflozin

300 mg/일 투여군에서 대조군에 비해서 유의하게 낮았다[18]. 따라서 사구체 여과율이 감소된 환자에서 신기능보존 효과는 더 추가적인 임상연구가 필요하겠지만 적응증을 잘 고려하여 사용하는 것이 좋겠다.

체중감소 효과

대조치료군에 비해서 SGLT2 억제제 치료는 유의한 체중감소 효과를 일관되게 보이는데 대상환자에 따라서 다르지만 최근에 시행된 메타분석 결과 대조군에 비해 약 1.74 kg (95% 신뢰구간 1.45~2.03)의 체중감소를 보였다[19]. 당뇨병 환자에서 SGLT2 투여 후 소변으로 포도당 배설은 1일 약 70 그램 정도 배설되므로 이에 의한 칼로리 소실과 삼투압성 이뇨에 의한 체액 감소가 기여할 것으로 여겨진다[20].

체중감소를 조사한 연구 결과들에 의하면 CANTATA-SU 연구에서는 Canagliflozin 100 mg/일(-3.7 kg) 혹은 300 mg/일(-4.0 kg) 투여군에서 glimepiride 투여군(+0.7 kg)에 비해서 52주째 체중변화가 유의하게 감소되었는데 canagliflozin 투여군에서는 2/3 정도의 체중감소는 체지방감소가, 1/3 정도의 체중감소는 지방조직 외 조직의 감소가 기여하였고 전산화단층촬영 분석에서는 복부지방 감소가 피하지방감소보다 더 저명하였다[19].

제2형 당뇨병 환자에서 체중변화를 분석한 dapagliflozin 연구에서도 비슷한 결과를 보였으며 체중감소는 1주 내에 유의하게 감소하기 시작하여 24주째까지 서서히 감소하였으며 장기간 유지되는 것으로 여러 연구들에서도 보고 되었다[15,21]. Dapagliflozin 투여군에서 대조군에 비해 허리둘레의 감소(-1.52 cm; 95% 신뢰구간: -2.74 ~ -0.31; $P = 0.0143$)와 5% 이상의 체중감소를 보인 환자비율(26.2%; 95% 신뢰구간: 15.5 ~ 36.7; $P < 0.0001$) 역시 유의하게 높았으며 회귀분석에서 소변의 포도당 배설과 체중감소나 체지방 감소량과 유의한 상관관계를 보였다[21]. 추가적으로 이 연구에서 MRI 검사를 통하여 간 지방의 변화를 측정하였는데 간 지방은 대조군에 비해서 더 감소하는 경향만 보였고 통계적으로 유의하지는 않았으며, 혈청 렙틴의 농도는 기저치에 비해 dapagliflozin 투여군에서 2.6 ng/mL 감소하였고 대조군에서는 0.09 ng/mL 증가하여 두 군 사이에 차이의 경향을 보였다($P = 0.0944$)[21].

Canagliflozin과 dapagliflozin 직접 비교 연구는 없지만 체중감소에 대한 효과는 canagliflozin은 1일 300 mg 투여하는 경우 소장에서 SGLT1을 억제하는 효능도 기대할 수 있기 때문에 향후 이에 대한 임상연구도 필요해 보인다.

칼로리 섭취

여러 동물모델 실험에서 SGLT 억제제 투여 시에 체중감소와 더불어서 칼로리 섭취의 유의한 증가 혹은 증가경향이 확인되었으며[13,22,23], 제1형 당뇨병 환자에 대한 한 연구에서도 empagliflozin 투여 후에 탄수화물 섭취량은 더 증가하였다[13]. 따라서 포도당 소실과 체중감소에 대해서 어떤 보상기전에 의해서 식욕이나 탄수화물 섭취가 증가하는지 추가 연구가 필요해 보이며 실제로 최근에 발표된 매우 흥미로운 연구에서는 SGLT2 억제제 투여에 의해서 포도당 소변배설이 증가하면서 포도당 독성이 개선되어 말초 인슐린 감수성은 개선되지만 글루카곤 증가에 의해서 간에서의 포도당 배출은 증가한다고 보고되었다[24].

혈압강하 효과

제2형 당뇨병과 고혈압은 흔히 같이 동반되어 있는데 75% 이상의 당뇨병 환자에서 수축기 혈압이 140 mm Hg 이상이거나 항고혈압제를 복용 중이다[20]. 최근 메타분석에서 제2형 당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제 투여군에서는 위약군에 비해 수축기혈압이 약 3.77 mm Hg (95% 신뢰구간: 2.90 ~ 4.65 mm Hg) 더 낮고, 대조약 치료군에 비해서는 4.45 mm Hg (95% 신뢰구간: 3.18 ~ 5.73 mm Hg) 더 낮다고 보고하였고, 이완기 혈압은 위약군에 비해 약 1.75 mm Hg (95% 신뢰구간: 1.23 ~ 2.77 mm Hg) 더 낮고, 대조약 치료군에 비해서는 2.01 mm Hg (95% 신뢰구간: 1.39 ~ 2.62 mm Hg) 더 낮다고 보고하였다[19].

혈압 감소의 기전은 아직 잘 밝혀지지 않았지만 약제 투여 후 1주 내에 나타나는 삼투압성 이뇨는 일부 관여하겠지만 소변으로 나트륨 배설증가는 입증되지 않았다[20]. SGLT2 억제제 치료 후에 소변나트륨 배설량을 관찰한 임상 연구결과들을 보면 소변 나트륨 배설량은 초기 투여 1일에는 dapagliflozin에 의해서 증가하였으나 2주째에는 증가가 유지되지 않았으며[25], canagliflozin (300mg/day) 연구에서도 1주 및 12주째에 소변의 나트륨 배설은 증가되지 않아서 나트륨 배설이 지속적으로 증가되지는 않는 것으로 보인다[26]. 또한 혈압의 감소와 체중 혹은 당화혈색소의 감소와도 상관성은 없다고 보고되었다[19].

Lambers-Heerspink 등[15]은 흥미로운 연구를 시행하였는데 제2형 당뇨병 환자를 dapagliflozin (10 mg/일), hydrochlorothiazide (25 mg/일), 그리고 위약군으로 나누어서 12주간 치료 후 혈압을 비롯하여 체중, 혈장 용적, 사구체여과율 등을 비롯한 다양한 변수

를 비교하였다. 체중은 dapagliflozin 치료군과 hydrochlorothiazide군 모두에서 감소하였으나 dapagliflozin 치료군에서는 혈장용적이 유의하게 7.3% 감소하였다. 또한 dapagliflozin 투여군에서 혈장 레닌 활성도와 혈청 알도스테론 농도가 이뇨제 투여군과 비슷할 정도로 증가하였으며, 다른 두 군에서는 변화가 없었으나 dapagliflozin 투여군에서는 NT-proBNP 농도가 약간 증가하였다[15]. 저자들은 NT-proBNP 농도의 증가는 일시적인 erythropoietin 상승이 brain natriuretic peptide 분비를 증가시켜서 발생했을 것으로 추측하였다[15]. 하지만 canagliflozin 연구에서는 투여 1주째에 유의하게 혈장 용적이 감소하였으나 12주째에는 통계적인 유의성은 없었다고 보고되었으며 소변의 나트륨 배설은 1주 및 12주에 모두 대조군에 비해서 증가하지 않았다고 보고하였다[26].

따라서 SGLT2 억제제에 의한 고혈압의 개선에 대한 기전에 대해서는 추가 연구가 필요해 보이며 장기적인 심혈관질환에 대한 영향을 같이 분석할 때 RAAS 축의 변화도 같이 분석이 되어야 할 것으로 보이며 앞에서 신장기능 보호에 대한 효과에서도 언급했듯이 RAAS억제제의 병용투여에 대한 포괄적인 연구도 필요하다고 생각된다.

레닌-안지오텐신-알도스테론 축의 변화

SGLTs와 RAAS와의 관련성도 중요하다. 동물실험에서 당뇨병 쥐 모델에서 losartan 치료에 의해서 SGLT2 발현이 감소했다는 보고가 있다[27]. 반면에 familial renal glycosuria 환자에서는 RAAS축의 활성이 증가되어 있다는 보고들이 있으며 당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제 투여 시 혈압감소와 과여과율의 감소 등 이로운 혈액학적 변화와 동반해서 레닌-안지오텐신-알도스테론 축의 활성이 증가한다고 보고되었다[10,28]. 또한 RAAS 차단제와 SGLT2 억제제가 각 약제의 단독요법 보다 신장보호효과가 더 우수하다는 동물실험 결과가 있으므로 향후 임상연구를 통해서 확인할 필요가 있다[10,23].

요산 배설 증가

SGLT2 억제제 투여의 특징점 중 또 다른 하나는 혈청 요산 농도의 감소 효과이다[29]. 당뇨병은 요산혈증과 밀접한 관계가 있는데 인슐린이 요산의 재흡수를 증가시키고, 반면에 소변으로 포도당 배설이 증가하면 혈청 요산은 약간 감소한다. 따라서 요당의 증가와 소변

의 요산 배설은 관련이 있으며 SGLT2 억제제 이러한 기전을 통해서 작용할 것으로 추정할 수 있으며 실제로 SGLT2 억제제 투여 후 소변 포도당 배설량과 소변의 요산 배설량과 비례한다[30]. 건강한 성인에서 시행된 임상연구에서 luseogliflozin의 경우 1일 5 mg 혹은 10 mg 투여시 1주째에는 혈청 요산 농도를 1.71~1.76 mg/dL 정도 감소시키는 효과를 보였으며 실제 소변에서 요산 배설량은 대개 투여 첫날에 가장 많았는데 기저치에 비해 약제 투여 시 투여 첫날에는 243~279 mg/day 정도 배설이 증가하였지만 이러한 배설량의 증가는 수 일 정도만 유지되다가 크게 감소하는 경향을 보였다[30].

혈청 요산 농도는 신장의 배설에 의해서도 영향을 받는데 사구체로 여과된 요산의 ~90%는 근위관세포에 의해서 재흡수된다[30]. 근위관세포에서 요산의 재흡수에 관여되는 uric acid transporter 1 (URAT1, SLC22A12), organic anion transporter 4 (OAT4, SLC22A11), OAT10 (SLC22A13), GLUT9 isoform 1 (SLC2A9a) 등이 알려져 있고 losartan과 salicylic acid는 URAT1을 억제한다[31]. 포도당 수송체 GLUT9은 간과 신장에서 발현되고, 신장에서 GLUT9 아형1 (SLC2A9a)은 기저 측막에 발현되고 GLUT9 아형2 (SLC2A9b)는 첨막에 발현되며 SGLT2 억제제에 의해서 근위세뇨관의 소변에서 포도당 농도가 증가하면 포도당은 GLUT9 아형2 (SLC2A9b)에 의한 요산의 재흡수를 신장의 근위세뇨관과 수집관에서 억제하는 것으로 여겨진다[30]. 하지만 SGLT2 억제제에 의한 요산 배설의 증가에 다른 요산 수송체들이 더 관여하는지에 대해서는 추가 연구가 필요해 보인다. 혈청 요산 농도의 증가는 통풍뿐만 아니라 대사증후군, 만성 신장질환, 고혈압, 심혈관 질환 등과도 관련성이 있기 때문에 비교적 작은 농도변화이기도 하지만 SGLT2 억제제 투여에 의한 혈청 요산 농도감소는 이 약제의 장점이 될 수 있다고 여겨진다[32].

혈청 지질의 변화

제2형 당뇨병 환자에서 canagliflozin 투여 시 HDL-콜레스테롤 농도를 유의하게 증가시키고 LDL-콜레스테롤 농도를 증가시키며 대상자에 따라서 중성지방 농도를 감소시킨다는 보고도 있다[22,33]. 그러나 CKD 3기 환자에서 canagliflozin 52주 투여 임상연구에서는 오히려 LDL 콜레스테롤 농도가 대조군에 비해서 낮고, HDL 콜레스테롤은 높은 경향을 보였다[18]. Dapagliflozin 역시 HDL-콜레스테롤 농도를 증가시키며 LDL 농도를 증가시킨다[29]. SGLT1과 SGLT2를

동시에 억제하는 약제들은 glucagon-like peptide-1 분비를 통하여 중성지방 감소 효과가 더 잘 나타날 가능성도 제시되었다[34]. 콜레스테롤 농도변화의 기전과 canagliflozin 및 dapagliflozin 외에 다른 SGLT2 억제제 들에서도 일관된 변화를 보이는지 향후 더 분석할 필요가 있다.

심혈관 질환에 대한 영향

최근까지 발표된 임상연구결과나 메타 분석들에서 SGLT 억제제가 심혈관 질환을 줄이거나 증가시킨다는 증거는 없다. 하지만 심혈관 질환이 있는 환자에서 약물투여 초기에 탈수 등에 의한 부작용으로 인해서 심혈관질환이 악화되거나 초래될 위험에 대해서는 주의할 필요가 있다[19].

결론

SGLT2억제제는 혈당 조절 외에도 신장에서 사구체 과여과에 의한 손상과 여러 가지 병태생리에 대한 작용을 통하여 신장 보호효과가 있을 가능성이 있으나 현재는 단백뇨 감소 외에는 임상적으로 입증된 효능은 없지만, 혈압강하, 체중감소, 그리고 요산 농도감소 등은 비교적 일관되게 관찰되어 왔고 그 외에 지질 농도변화, 칼로리 섭취에 대한 영향, 호르몬의 변화, 그리고 RAAS 차단제와 병합효과 등등에 대해서는 더 추가적인 연구결과들이 나와야 할 것으로 보이며 심혈관 질환에 대한 영향과 SGLT1에 대한 부분적인 억제 효과에 대해서도 향후 결과가 기대된다.

Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) Grant funded by the Korea government (MSIP) (2008-0062484) and by the Basic Science Research Program through the NRF funded by the Ministry of Education (2011-0010128).

참고문헌

- Freitas HS, Anhê GF, Melo KF, Okamoto MM, Oliveira-Souza M, Bordin S, Machado UF. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology* 2008;149:717-24.

2. 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;54:3427-34.
3. Beloto-Silva O, Machado UF, Oliveira-Souza M. Glucose-induced regulation of NHEs activity and SGLTs expression involves the PKA signaling pathway. *J Membr Biol* 2011;239:157-65.
4. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:R1009-22.
5. Kitada K, Nakano D, Ohsaki H, Hitomi H, Minamino T, Yatabe J, Felder RA, Mori H, Masaki T, Kobori H, Nishiyama A. Hyperglycemia causes cellular senescence via a SGLT2- and p21-dependent pathway in proximal tubules in the early stage of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2014 Jun 4 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.05.010>.
6. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:406-12.
7. 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:e54442.
8. 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:F194-204.
9. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Sagliocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014;64:16-24.
10. 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;129:587-97.
11. 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;52:691-7.
12. Ruggerenti 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;35:2061-8.
13. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka T, Wada J, Nakatsuka A, Eguchi J, Horiguchi CS, Nishii N, Yamada H, Takei K, Makino H. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 2014;9:e100777.
14. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, Mayoux E, Todorov VT, Hohenstein B, Hugo C. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307:F317-25.
15. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853-62.
16. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.
17. Yamout H, Perkovic V, Davies M, Woo V, de Zeeuw D, Mayer C, Vijapurkar U, Kline I, Usiskin K, Meininger G, Bakris G. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy. *Am J Nephrol* 2014;40:64-74.
18. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Nieto J, David-Neto E, Yue D, Wajs E, Figueroa K, Jiang J, Law G, Usiskin K, Meininger G; on behalf of the DIA3004 Study Group. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2014 Jun 25 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12348>.
19. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
20. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:330-9.
21. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1020-31.
22. Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL, Zhao X, Moeckel GW, Samuel VT, Whaley JM, Shulman GI, Kibbey RG. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes* 2011;60:890-8.

23. Kojima N, Williams JM, Takahashi T, Miyata N, Roman RJ. Effects of a new SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on diabetic nephropathy in T2DN rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;345:464-72.
24. Merovci 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;124:509-14.
25. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513-9.
26. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang SS, Sica D, Rothenberg P, Plum-Mörschel L. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014 Jun 17 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12322>.
27. Osorio H, Bautista R, Rios A, Franco M, Santamaría J, Escalante B. Effect of treatment with losartan on salt sensitivity and SGLT2 expression in hypertensive diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:e46-9.
28. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:133-41.
29. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012;72:2289-312.
30. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi JI, 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 Jul 7. <http://dx.doi.org/10.1002/bdd.1909>.
31. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120:1791-9.
32. Zoppini G, Targher G, Negri C, Stoico V, Perrone F, Muggeo M, Bonora E. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1716-20.
33. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W; Canagliflozin DIA 2001 Study Group. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1232-8.
34. Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, Ruff D, Shadoan M, Banks P, Mseeh F, Rawlins DB, Goodwin NC, Mabon R, Harrison BA, Wilson A, Sands A, Powell DR. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:158-69.