

# VAI TRÒ NHÓM THUỐC ỨNG CHẾ KÊNH ĐỒNG VẬN CHUYỂN SODIUM – GLUCOSE 2 Ở ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2: ƯU ĐIỂM VÀ HẠN CHẾ

*Võ Tuấn Khoa\* Nguyễn Thy Khuê\*\**

## TÓM LƯỢC

Việc điều trị đái tháo đường típ 2 đã và đang đạt được nhiều thành tựu đáng kinh ngạc trong hơn nhiều thập kỷ qua. Một trong những nhóm thuốc điều trị đái tháo đường mới nhất hiện nay là nhóm thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Sodium – Glucose 2 (gọi là nhóm ức chế SGLT-2). Đây là nhóm thuốc có cơ chế tác dụng độc đáo với tác động chuyên biệt trên thận. Ngoài hiệu quả kiểm soát đường huyết, thuốc còn có tác dụng giảm huyết áp, giảm cân cùng với lợi ích trên tim mạch, thận và nguy cơ hạ đường huyết thấp. Tuy nhiên, việc dùng thuốc nên theo dõi chặt chẽ vì một số tác dụng phụ như nhiễm trùng niệu dục, giảm thể tích tuần hoàn, tăng LDL, hoại tử Fournier, nhiễm toan xê-tôn và gãy xương gần đây được ghi nhận. Thầy thuốc cần đánh giá cẩn trọng để sử dụng nhóm thuốc này một cách thích hợp ở một số người bệnh đái tháo đường típ 2 có chọn lọc.

## SUMMARY

### ROLE OF SODIUM – GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS IN TYPE 2 DIABETES: PROS AND CONS

The management of type 2 diabetes (T2DM) has dramatical achievements over the past several decades. One of the newest additions to antidiabetic therapy is a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor. This is a drug class with a unique mechanism that specifically targets the kidneys. In addition to control blood glucose, this class also reduced blood pressure, weight, and had potential cardiovascular and renal benefits, with low risk of hypoglycemia. However, based on recently reported safety concerns such as genital mycotic infections, urinary tract infections, volume depletion, LDL-c increase, Fournier gangrene, risk of ketoacidosis and bone fractures, the use of these drugs should be closely monitored. The benefits and risks of SGLT-2 inhibitors should be carefully evaluated in order to appropriately use SGLT-2 inhibitors in selected patients with T2DM.

\*Thạc sĩ - BS Khoa Nội tiết Bệnh viện Nhân dân 115, email: tkhoa.vo@gmail.com

\*\* PGS TS BS Chủ tịch Hội Đái Tháo Đường - Nội tiết Thành phố Hồ Chí Minh

## DẪN NHẬP

Đái tháo đường típ 2 là bệnh lý diễn tiến lâu dài nên cần phối hợp nhiều thuốc để kiểm soát đường huyết tối ưu. Gần đây, nhóm ức chế kênh đồng vận chuyển glucose-natri típ 2 ở ống thận (gọi tắt là SGLT-2) là nhóm thuốc mới ra đời để điều trị đái tháo đường típ 2.<sup>1,2</sup> Đây là nhóm thuốc có tác dụng hạ đường huyết độc lập với insulin thông qua cơ chế ức chế 30-50% lượng tái hấp thu glucose trong dịch lọc từ đó làm tăng bài xuất glucose qua đường niệu góp phần làm giảm glucose máu và cải thiện tình trạng ngộ độc đường trong cơ thể.<sup>3</sup> Ngoài tác động trên glucose huyết, nhóm ức chế SGLT-2 còn có hiệu quả làm giảm cân nặng do làm tăng glucose niệu và tác dụng hạ áp thông qua cơ chế lợi niệu thẩm thấu. Tuy nhiên, một số người bệnh đái tháo đường cũng đối diện với nguy cơ nhiễm trùng niệu-dục, nhiễm xê-tôn với mức glucose huyết bình thường.

Bài tổng quan hệ thống này có mục tiêu đánh giá lợi ích/nguy cơ của nhóm thuốc ức chế SGLT-2, chủ yếu dựa trên các nghiên cứu liên quan các thuốc như canagliflozin, dapagliflozin và empagliflozin.

## SINH LÝ VỀ VIỆC ỨNG CHẾ SGLT-2 TẠI THẬN

Thận là cơ quan quan trọng của cơ thể, có vai trò sống còn như duy trì chuyển hóa, huyết động, cân bằng nước và điện giải, tái hấp thu dưỡng chất và bài tiết hormon.<sup>4</sup> Thận cũng điều hòa glucose máu thông qua hai cơ chế: tân tạo đường tại thận đồng thời lọc và tái hấp thu glucose tại ống thận.

Ở người khỏe mạnh, glucose trong máu được lọc qua màng đáy mao mạch cầu thận và đi vào lòng ống với tốc độ 180g/ngày. Tại thận, việc tái hấp thu glucose được thực hiện thông qua hai họ kênh vận chuyển. Thứ nhất việc vận chuyển glucose từ ống thận vào trong tế bào biểu mô ống thận thông qua kênh đồng vận

chuyển glucose-natri, bản chất là một họ các protein có chức năng chuyên chở glucose chủ động qua màng tế bào ngược với gradient nồng độ với SGLT-2 là chất chuyên chở glucose chịu trách nhiệm tái hấp thu 90% lượng glucose trong dịch lọc. Thứ hai là chất vận chuyển glucose thụ động – GLUTs (glucose transporters) có nhiệm vụ đưa glucose qua màng đáy vào mao mạch quanh ống thận một cách thụ động theo gradient nồng độ.<sup>5</sup>

Như vậy việc phát hiện các chất ức chế SGLT-2 mở ra triển vọng điều trị bệnh đái tháo đường bằng cách giảm glucose huyết thông qua cơ chế giảm tái hấp thu glucose tại ống thận.

### CHỈ ĐỊNH CỦA NHÓM THUỐC ỨC CHẾ SGLT-2

Thuốc có thể là một chọn lựa hữu ích cho người bệnh đái tháo đường kèm thừa cân/béo phì và/hoặc tăng huyết áp do hiệu quả giảm cân và giảm huyết áp của thuốc. Ngoài ra, thuốc cũng giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết quá mức. Nói chung, chống chỉ định của thuốc ức chế SGLT-2 ở người bệnh suy thận với mức lọc cầu thận ước tính dưới 30-45 ml/phút/1.73m<sup>2</sup> da. Một điểm quan trọng là thuốc có thể dùng ở người bệnh bất kể thời gian đái tháo đường bao lâu vì cơ chế tác dụng độc lập với chức năng tế bào beta tụy và quá trình tiết insulin. Do đó, thuốc có thể dùng ở người bệnh có thời gian mắc đái tháo đường kéo dài miễn là chức năng thận chấp nhận được.<sup>6</sup>

### Ưu điểm của nhóm thuốc ức chế SGLT-2

#### *Kiểm soát glucose huyết và HbA1c*

Nhóm ức chế SGLT-2 có thể dùng đơn trị hoặc phối hợp với các thuốc hạ đường huyết khác trong điều trị đái tháo đường típ 2 với hiệu lực giảm HbA1c từ 0.4 đến 1.2%. Độ mạnh tùy thuộc vào HbA1c ban đầu, loại thuốc trong nhóm và liều dùng.<sup>7-9</sup> So sánh với các thuốc hạ đường huyết khác, nhóm ức chế SGLT-2 có hiệu quả hạ đường huyết không thua kém. Nhóm ức chế SGLT-2 làm giảm HbA1c (-0.79%) khi dùng đơn trị liệu và khác biệt trung bình HbA1c(-0.61%) khi dùng kết hợp với các thuốc hạ đường huyết khác.<sup>10</sup>

#### *Giảm cân nặng*

Nhóm ức chế SGLT-2 có thể làm giảm cân thông qua việc mất năng lượng (glucose) qua đường niệu, hiệu quả này có vẻ hằng định theo

thời gian. Mức độ giảm cân cũng tùy loại thuốc và liều dùng như 2.66 kg, 1.81 kg và 1.80 kg tương ứng với canagliflozin 300mg; empagliflozin 25mg và dapagliflozin 10mg uống mỗi ngày<sup>11</sup>.

#### *Giảm huyết áp*

Nhóm ức chế SGLT-2 có thể có tác dụng giảm huyết áp tâm thu (3.4-5.4 mmHg) và huyết áp tâm trương (1.5-2.2 mmHg) bằng cách thúc đẩy tình trạng lợi niệu thẩm thấu và giảm thể tích nội mạch. Tác dụng này dường như không liên hệ đến tác dụng hạ đường huyết bởi vì những người bệnh có giảm chức năng thận trung bình vẫn thấy có giảm huyết áp mặc dù chỉ giảm nhẹ HbA1c. Những người đái tháo đường típ 2 có mức huyết áp không kiểm soát ban đầu có thể có mức giảm huyết áp tâm thu nhiều nhất khi khởi trị với nhóm thuốc này.<sup>7,8,9</sup>

#### *Lipid máu*

Kết quả từ vài thử nghiệm lâm sàng không cho thấy bất kỳ thay đổi nào về bilan lipid, tuy nhiên cũng có vài nghiên cứu cho thấy tăng nhẹ cả HDL và LDL cholesterol nhưng không tác động lên mức triglyceride cũng như tỷ số LDL/HDL. Hiện tại, y khoa chưa biết hết ý nghĩa lâm sàng của những thay đổi lipid máu bao gồm tăng LDL cholesterol.<sup>12</sup>

#### *Lợi ích trên tim mạch*

Trong nghiên cứu tổng phân tích gồm 21 thử nghiệm lâm sàng pha 2b/3, dapagliflozin không làm tăng có ý nghĩa thống kê các biến cố tim mạch trầm trọng (gọi tắt là MACE) so với nhóm chứng.<sup>13</sup> Ngoài ra, đối với người bệnh đái tháo đường típ 2 có nguy cơ cao mắc biến cố tim mạch, nhóm ức chế SGLT-2 cũng có hiệu quả đáng kể như giảm HbA1c, cân nặng và huyết áp tâm thu nhưng không gây ra biến cố tim mạch nghiêm trọng so sánh với placebo.

Trong nghiên cứu EMPAREG OUTCOME với 7020 người bệnh đái tháo đường đã có bệnh tim mạch từ trước, điều trị với empagliflozin làm giảm 38% nguy cơ tương đối tử vong do nguyên nhân tim mạch so với nhóm điều trị chuẩn (p=0.04).<sup>14</sup> Tuy nhiên kết quả thuận lợi này có thể do tác động trực tiếp thông qua kiểm soát đường huyết hiệu quả hay là lợi ích thêm vào của thuốc cần nghiên cứu sâu thêm.

Bên cạnh đó, trong nghiên cứu CANVAS, nhánh điều trị với canagliflozin ở người đái tháo

đường có nguy cơ tim mạch cao cho thấy giảm kết cục MACE đáng kể so với nhánh điều trị chuẩn với tỉ số nguy hại HR 0.86, 95% khoảng tin cậy 0.75-0.97 với  $p=0.02$ ). Ngoài ra, canagliflozin cũng làm giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim (HR 0.67, 95% KTC 0.52-0.87) tương tự như empagliflozin.<sup>15</sup> Một điểm quan trọng là đối tượng trong nghiên cứu CANVAS bao gồm những người có hoặc không có bệnh tim mạch đi kèm, điều này cho thấy canagliflozin có thể có lợi ích trong phòng ngừa tiên phát bệnh tim mạch.<sup>16</sup>

Ngoài ra, trong nghiên cứu DELARE TIMI 58, gồm 17.160 người bệnh đái tháo đường có bệnh tim mạch hoặc nguy cơ cao tim mạch, điều trị với dapagliflozin không làm giảm MACE có ý nghĩa thống kê (HR 0.93, 95%KTC 0.84-1.03 với  $p=0.17$ ) nhưng làm giảm đáng kể tỷ lệ chết do nguyên nhân tim mạch và tỷ lệ nhập viện do suy tim so với giả dược.<sup>17</sup>

Những công bố mới nhất gần đây cũng cho thấy nhóm ức chế SGLT-2 có tác dụng bảo vệ thận, giảm đạm niệu, làm chậm diễn tiến đến suy thận, tuy nhiên cũng cần chờ kết luận của các thử nghiệm lâm sàng dành riêng cho vấn đề này.<sup>24,25</sup>

## Nhược điểm

### *Nhiễm trùng niệu đục*

Nhiễm nấm sinh dục là tác dụng phụ thường gặp nhất khi dùng nhóm ức chế SGLT-2, chủ yếu là viêm qui đầu và viêm âm hộ âm đạo, đôi khi cũng có thể gặp nhiễm trùng đường tiểu do liên quan đến cơ chế tăng thải glucose qua đường niệu. Tuy nhiên, các biểu hiện này thường có mức độ từ nhẹ đến vừa, không cần phải ngưng thuốc ức chế SGLT-2, điều trị đơn giản bằng kháng nấm uống liều duy nhất (như fluconazole) hoặc kem bôi kháng nấm (chứa miconazole, clotrimazole) trong vài ngày. Hiếm khi xuất hiện nhiễm trùng niệu trên như viêm đài bể thận hoặc sốc nhiễm trùng từ đường niệu.<sup>10,14,15</sup> Cũng cần thận trọng theo dõi nhiễm trùng niệu đục ở các bệnh nhân lớn tuổi, có bàng quang thần kinh, nằm lâu, vệ sinh cơ thể kém.

### *Nhiễm toan xê-tôn*

Cơ chế nhiễm toan xê-tôn ở người đái tháo đường khởi đầu từ tình trạng thiếu hụt insulin tuyệt đối, từ đó dẫn đến giảm sử dụng glucose và tăng ly giải mô mỡ; khi đó có sự gia tăng

nồng độ axit béo tự do tại gan cùng với tăng tạo glucagon thúc đẩy quá trình oxy hóa các axit béo tự do và sản xuất ra nhiều thể xê-tôn với biểu hiện lâm sàng bao gồm đường huyết tăng cao (thường trên 250 mg/dL); đường niệu và xê-tôn trong máu tăng.<sup>18</sup>

Tuy nhiên, ở người đái tháo đường có dùng nhóm ức chế SGLT-2, tình trạng nhiễm toan xê-tôn xảy ra khi đường huyết trong giới hạn bình thường. Đầu tiên, nhóm thuốc này làm tăng thải glucose qua đường niệu, từ 50-100 g/ngày. Hậu quả glucose máu giảm 20-25 mg/dL, khi đó để đáp ứng với tình trạng này, cơ thể giảm tiết insulin (khoảng 10 pmol/L lúc đói và 60 pmol/L lúc sau ăn) và tăng tiết glucagon bù trừ. Sự dịch chuyển trong tiết hormon này làm gia tăng quá trình tân tạo glucose tại gan cùng với tăng sản xuất glucose nội sinh ngay lúc đói và sau ăn. Ngoài ra, độ thanh thải glucose tại thận ở người đái tháo đường nhiễm toan xê-tôn có đường huyết bình thường (do dùng nhóm ức chế SGLT-2) lại cao gấp đôi so với người đái tháo đường nhiễm toan xê-tôn (không dùng nhóm ức chế SGLT-2). Cuối cùng, tỉ số insulin/glucagon giảm thấp sẽ kích thích tăng ly giải mô mỡ, làm tăng thu nhận axit béo tự do tại gan và tăng nhẹ sản xuất thể xê-tôn. Nếu tình trạng thiếu insulin là đáng kể hoặc người bệnh bị hạn chế carbohydrate quá mức cần thiết, thì tình trạng tạo xê-tôn mức độ nhẹ này có thể tiến triển thành nhiễm toan xê-tôn. Tóm lại, về mặt sinh lý bệnh, tình trạng nhiễm toan xê-tôn với mức đường huyết bình thường có cơ chế tương tự nhiễm toan xê-tôn thông thường, ngoại trừ tăng thải glucose niệu do dùng nhóm ức chế SGLT-2 làm giảm glucose máu và dẫn đến xu hướng tăng tạo thể xê-tôn. Việc xác định ngưỡng đường huyết nào có thể gây nhiễm toan xê-tôn trong các trường hợp này là rất khó, và đôi khi làm trì hoãn điều trị kịp thời biến chứng này.<sup>19</sup> Ở bệnh nhân đái tháo đường típ 1, do thuốc ức chế SGLT-2 làm giảm glucose huyết nên một số trường hợp bệnh nhân giảm liều insulin, làm tăng nguy cơ nhiễm toan xê-tôn. Hiện nay FDA chưa cho phép sử dụng nhóm thuốc ức chế SGLT-2 ở người đái tháo đường típ 1.

### *Đạon chi dưới*

Trong nghiên cứu CANVAS, tỷ lệ đạon chi

dưới ở nhóm dùng canagliflozin cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (HR 1.97; 95%KTC 1.41-2.75). Nguy cơ đoạn chi tuyệt đối chủ yếu xảy ra ở những người có tiền sử đoạn chi hoặc bệnh động mạch chi dưới, nhưng nguy cơ tương đối lại tương tự trong các subgroup. Cơ chế canagliflozin liên quan đến tăng tỷ lệ đoạn chi hiện chưa rõ.<sup>15</sup>

Tuy nhiên, tác dụng nghiêm trọng này chưa ghi nhận với các thuốc còn lại trong nhóm ức chế SGLT-2. Trong phân tích post-hoc nghiên cứu EMPA-REG OUTCOME, nguy cơ đoạn chi là tương tự giữa nhóm dùng empagliflozin pooled và nhóm giả dược (HR 1; 95%KTC 0.70-1.44).<sup>20</sup>

### *Hoại thư Fournier*

Đây là nhiễm trùng bùng phát dữ dội bao gồm tình trạng hoại tử nhanh chóng cân cơ ở vùng sinh dục, tầng sinh môn và quanh hậu môn do tác giả Jean Alfred Fournier mô tả năm 1883. Bệnh có thể gây tử vong cao ở mọi lứa tuổi và phái tính, đặc trưng bởi sự tiến triển nhanh chóng của nhiễm trùng mô mềm do tác động hiệp đồng của nhiều cơ quan nằm dọc theo mặt phẳng trán vùng chậu, gây ra hoại tử và phá hủy các mô.<sup>21</sup> Đái tháo đường là yếu tố nguy cơ đã xác định của bệnh, nhưng có hiếm trường hợp đái tháo đường có hoại thư Fournier được ghi nhận trong y văn.

Trong vòng 6 năm qua (3/2013 đến 1/2019), cơ quan Kiểm soát thuốc và dược phẩm Hoa Kỳ (gọi tắt FDA) chính thức xác nhận 55 trường hợp hoại thư Fournier có liên quan dùng nhóm ức chế SGLT-2 với đặc điểm nhiễm trùng khởi phát vài ngày đến vài tháng sau khi dùng thuốc và phải ngưng ngay sau đó, đa số cần nhập viện điều trị và can thiệp cắt lọc ngoại khoa tích cực với kết quả 3 ca tử vong, vài ca có biến chứng trầm trọng như 2 ca đoạn chi dưới do nhiễm trùng lan rộng, 9 ca sốc nhiễm trùng/nhiễm trùng huyết, 4 ca tổn thương thận cấp.<sup>22</sup> Mặc dù đây chỉ là nghiên cứu quan sát, báo cáo hàng loạt ca, không thể đưa ra kết luận về mối liên hệ nhân quả, nhưng do mức nghiêm trọng của biến chứng này và con số cao hơn nhiều trước khi nhóm ức chế SGLT-2 được đưa vào thị trường, nên FDA đưa ra 3 biện pháp bổ sung khi dùng nhóm ức chế SGLT-2 như sau: thứ nhất là bác sĩ phải

biết thông tin để khởi trị ngay các trường hợp hoại thư Fournier mới được xác định với kháng sinh phổ rộng, can thiệp ngoại khoa nếu cần đồng thời ngưng ngay thuốc ức chế SGLT-2 đang dùng; thứ hai là người bệnh cần được cảnh báo phải đến các cơ sở y tế ngay nếu có bất kỳ triệu chứng của nhiễm trùng ngoài da quanh tầng sinh môn kèm theo sốt cao, đặc biệt nếu bệnh nhân cảm thấy đau rất nhiều so với sang thương đang có; thứ ba là các cơ quan quản lý yêu cầu các hãng dược phẩm xem xét đính kèm nguy cơ này trong thông tin kê toa nhóm thuốc ức chế SGLT-2.<sup>23</sup>

### KẾT LUẬN

Nhóm thuốc ức chế SGLT-2 là một nhóm thuốc hạ đường huyết mới ra đời gần đây. Việc sử dụng nhóm thuốc này đòi hỏi người thầy thuốc có hiểu biết đầy đủ về nguy cơ cũng như lợi ích của thuốc. Bên cạnh tác dụng cải thiện đường huyết, huyết áp và cân nặng, nhóm thuốc ức chế SGLT-2 còn có lợi ích rõ rệt trên các kết cục tim mạch, có tiềm năng bảo vệ thận. Nên cân nhắc dùng nhóm thuốc ức chế SGLT-2 là thuốc chọn lựa ở hàng thứ hai ở người đái tháo đường đã có bệnh tim mạch do xơ vữa hoặc có nguy cơ tim mạch cao khi không kiểm soát đường huyết được bằng metformin. Tuy nhiên cần thận trọng với một số tác dụng phụ nghiêm trọng khi sử dụng nhóm thuốc này như nhiễm trùng niệu dục, đoạn chi dưới và hoại thư Fournier.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hasan FM, et al. SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; (2014), 104:297-322.
2. Tahrani AA, et al. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*; (2013), 1:140-51.
3. Scheen AJ, et al. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of clinical evidence. *Diabetes Metab*; (2014), 40:S4-11.
4. Duann P, et al. Mitochondria Damage and Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*; (2017), 982:529-51.
5. Asano T, et al. Glucose cotransporter and Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter as molecular targets of antidiabetic drugs. *Curr Med Chem*; (2004), 11:2717-24.
6. Daniel S Hsia, et al. An update on SGLT-2 inhibitors for treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; (2017), 24(1):73-79.
7. Stenlof K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*; (2013), 15:372-382.

8. Roden M, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*; (2013), 1:208-21.
9. Ferrannini E, et al. 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), 33:2217-2224.
10. Vasilakou D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*; (2013), 159:262-74.
11. Pinto LR, et al. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*; (2015), 7(Suppl 1):A58.
12. Desouza CV, et al. Cardiometabolic Effects of a New Class of Antidiabetic Agents. *Clin Ther*; (2015), 37(6):1178-94.
13. Sonesson C, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*; (2016), 15(1):15-37.
14. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; (2015), 373:2117-2128.
15. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; (2017), 377:644-657.
16. Mahaffey KW, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (canagliflozin cardiovascular assessment study). *Circulation*; (2018), 137:323-334.
17. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; (2019), 380:347-357.
18. Rosenstock J, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT-2 Inhibitors. *Diabetes care*; (2015), 38(9):1638-42.
19. Peters AL, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes care*; (2015), 38(9):1687-93.
20. Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*; (2018), 41:e4-e5.
21. Chennamsetty, A., et al. Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. *Ther Adv Urol*; (2015), 7(4) 203 -215.
22. Bersoff-Matcha SJ, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med*; (2019), 170:764-769.
23. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl-2-inhibitors-diabetes%20ngày%2009/07/2018>.
24. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al (2016) Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:323-334
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644-657)