

综述

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 治疗阻塞性睡眠呼吸暂停的研究进展

高路阳, 黄志华, 罗勤, 赵智慧, 赵青, 柳志红

(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院 肺血管病中心, 北京, 100037)

摘要: 阻塞性睡眠呼吸暂停(OOSA)是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病,其特征是睡眠期间反复出现上气道阻塞,导致间歇性低氧和睡眠片段化。持续气道正压通气是OSA的一线治疗方法,但因依从性不佳等因素尚未得到广泛应用。新型降糖药格列净类药物是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT-2i),已应用于糖尿病、心力衰竭与慢性肾脏病等疾病的临床治疗中。近年来,有研究显示,SGLT-2i可以使OSA患者获益。作者对格列净类药物用于治疗OSA的研究进展进行综述。

关键词: 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂;阻塞性睡眠呼吸暂停;2型糖尿病;心力衰竭;慢性肾脏病;胰岛素抵抗

中图分类号: R 766; R 587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)07-133-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20230293

Research advances of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of obstructive sleep apnea

GAO Luyang, HUANG Zhihua, LUO Qin, ZHAO Zhihui,
ZHAO Qing, LIU Zhihong

(Center for Pulmonary Vascular Disease, Fuwai Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100037)

Abstract: Obstructive Sleep apnea (OSA) is a common sleep-breathing disorder characterized by recurrent upper airway obstruction during sleep, resulting in intermittent hypoxia and sleep fragmentation. Continuous positive airway pressure is the first-line treatment for OSA, but it has not been widely used due to poor compliance and other factors. The new hypoglycemic drug gliflozin is a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, which has been used in the clinical treatment of diabetes, heart failure, chronic kidney disease and other diseases. In recent years, studies have suggested that SGLT-2i can benefit OSA patients. This author reviewed the research progress of gliflozin in the treatment of OSA.

Key words: sodium glucose co-transporter 2 inhibitor; obstructive sleep apnea; type 2 diabetes mellitus; heart failure; chronic kidney disease; insulin resistance

阻塞性睡眠呼吸暂停(OOSA)是一种常见的睡眠呼吸疾病,以呼吸暂停低通气指数(AHI) ≥ 5 次/h为诊断标准。中国约有1.76亿患者,患病人数位居全球首位,与糖尿病、心力衰竭、房颤、肺动脉高压、慢性肾脏病等多种疾病密切相关^[1],其特征是睡眠期间反复出现上气道阻塞,导致间歇性低氧和睡眠片段化^[2]。目前,OSA的治疗方法包括持续气道正压通气(CPAP)、外科手术等,然而前者在实际临床应用中却存在不可忽视的耐

受性和依从性等问题,后者属于侵入性操作,有一定风险^[3]。因此,OSA的新型治疗方法对于降低OSA患者总体发病率和病死率、提高患者依从性尤为重要^[4]。新型降糖药格列净类药物是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT-2i),可减少肾脏对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄。近年来,研究提示,SGLT-2i可以使OSA患者获益。本综述概述OSA与SGLT-2i适应证的关系,探讨SGLT-2i治疗OSA的可能机制,通过总结现有的

收稿日期: 2023-02-07 修回日期: 2023-03-09

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助项目(2022-GSP-GG-35); 首都卫生发展科研专项项目(2020-SHF03)

通信作者: 柳志红, E-mail: zhihongliufuwai@163.com

临床证据说明 SGLT-2i 治疗 OSA 的有效性,为 OSA 的药物治疗提供新思路。

1 OSA 与 SGLT-2i 适应证的关系

SGLT-2i 最初是针对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的降糖治疗,但随后的各项研究还证明,SGLT-2i 还可控制血脂、肌酐、尿酸、血压、体质量等,具有显著的心、肾保护作用,可用于心力衰竭 (HF) 与慢性肾脏病 (CKD) 的患者,改善其临床结局^[5-6]。OSA 会造成间歇性低氧血症、高碳酸血症、微觉醒、氧化应激、炎症和睡眠片段化,这些不良反应是导致代谢和心血管风险增大的重要因素,与各种心血管代谢性疾病的发病与进展均密切相关^[7]。SGLT-2i 能够使合并 T2DM、HF 或 CKD 的 OSA 患者获益,可以认为 OSA 是 SGLT-2i 潜在的治疗靶点。

OSA 合并 2 型糖尿病: T2DM 中 OSA 的患病率报道不一,大多为 24% ~ 36%,有时甚至高达 70%; OSA 患者发生 T2DM 的风险也同样增大,发生率约为 30% ~ 71%,当 AHI > 30 次/h 时 T2DM 患病率更高^[8]。OSA 和 T2DM 之间的关系本质上可能是双向的^[9]。一方面,OSA 患者的交感神经兴奋性过度增加,胰岛素、胰高血糖素等血糖调节激素之间比例失调,糖耐量减低,最终导致 T2DM 风险增大。另一方面,糖尿病性神经病变对呼吸中枢控制和上呼吸道神经反射产生影响,从而促进睡眠呼吸障碍。PRIOU P 等^[10]研究发现,校正多种混杂因素后,OSA 严重程度的增大与 T2DM 患者糖化血红蛋白水平升高显著相关,提示如果 T2DM 患者血糖控制较差可能是未对合并 OSA 进行干预。

OSA 合并心力衰竭: OSA 导致的心血管不良事件,包括间歇性缺氧、氧化应激、全身炎症、胸内负压升高、交感神经过度激活以及血压升高,均可影响心肌收缩功能,从而导致 HF 的发生和进展^[11]。反之, HF 失代偿期间的体液潴留可导致仰卧位时下肢等外周体液向颈部转移,可能导致咽部血管充血和水肿,进一步加重 OSA^[12]。GOTTLIEB D J 等^[13]的一项前瞻性研究显示,AHI \geq 11 次/h 的 OSA 患者 HF 发生率增高 2.38 倍,AHI \geq 30 次/h 的男性发生 HF 的可能性比 AHI < 5 次/h 的男性高 58%。此外, HF 人群中 OSA 的患病率为 20% ~ 60%,射血分数保留性 HF 患者的 OSA 患病率通常高于射血分数降低

性 HF 患者;合并 OSA 的 HF 患者的生活质量更差、再住院率更高、生存期更短,对 OSA 进行有效治疗可能会降低 HF 患者的再入院率并提高生存率^[14]。

OSA 合并慢性肾脏病: 根据使用的 AHI 截断值不同,CKD 中报告的 OSA 患病率差异很大,但即使以中重度 OSA 的标准 (AHI > 15 次/h) 来统计,OSA 在 CKD 中也很常见。另一方面,中重度 OSA 患者患有 CKD 的占比也显著高于无 OSA 患者或轻度 OSA 患者^[15]。OSA 引起的低氧、交感系统张力增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活、高血压、动脉血管壁僵硬等均加速了 CKD 的发展;CKD 患者的体液潴留导致睡眠时下肢液体向头端转移,导致颈部液体积聚、上呼吸道横截面积减小和塌陷增大;尿毒症相关神经病变可能使上呼吸道感觉功能受损,尿毒症相关肌病使上呼吸道肌肉僵硬,在夜间睡眠时更易塌陷,此外,CKD 可引起化学感受器反应性改变,继而导致呼吸不稳定^[16]。

2 SGLT-2i 治疗 OSA 的可能机制

间歇性低氧对 OSA 患者的化学感受器形成刺激,可引起交感兴奋和去甲肾上腺素的释放,反复缺氧使得颈动脉体敏感性增加,进一步加速了交感神经活动,增加肾素-血管紧张素-醛固酮系统介导的水钠潴留,导致液体负荷增加和血压升高^[17]。研究^[18-19]发现,对于接受 SGLT-2i 治疗的患者,其收缩期血压、舒张期血压和血容量均降低,且并未出现代偿性心率升高,表明交感神经活动可能受到抑制。SGLT-2i 可以通过增加尿钠排出、降低肾交感系统兴奋性从而减少水钠潴留,改善夜间平卧位时液体向胸部转移导致的上气道塌陷^[20],进而降低 OSA 患者的心血管风险^[21]。与夜间血压 (非杓型或上升型夜间血压) 相比,诊室血压能更好地提供预后信息,是心血管事件及相关死亡率的重要预测因子^[22]。SGLT-2i 通过抑制心血管交感兴奋性改善动脉硬化,降低夜间高血压,减少心血管事件的发生^[23]。

SGLT-2 抑制剂对肾脏的保护作用的关键机制是增强管球反馈^[8]。SGLT-2i 作用于近曲小管导致致密斑处 Na^+ 浓度增加,引发腺苷介导的信号级联反应,导致入球小动脉收缩,降低肾小球内压力,从而减小 OSA 间歇性缺氧和血压升高导致的肾小球高滤过和相关损伤,降低交感神经兴奋

性,有助于 OSA 患者肾脏获益^[24-25]。此外, SGLT-2i 还可以通过改善肾小管-间质紊乱(包括肾小管萎缩、肾间质纤维化、糖尿病肾小管病变等)减少蛋白尿的生成,从而起到维护肾功能、间接减少液体潴留、改善 OSA 严重程度的作用^[26]。

SGLT-2i 虽然具有利尿作用,但尿量一般在治疗后 24 h 达到峰值,在 1 周内恢复至基线水平,而血细胞比容(Ht)在 2 个月内持续增加,因此 SGLT-2i 治疗后的 Ht 增加不能仅用血液浓缩解释^[27]。进一步研究^[28]发现, SGLT-2i 使得 Na^+/K^+ 泵对 ATP 的消耗减少,减轻了近端肾小管上皮细胞的应激反应,改善其周围微环境的缺氧环境,继而使得部分肌成纤维细胞转化为产生促红细胞生成素的成纤维细胞,从而导致造血功能增强、Ht 升高。有假设^[29]提出, Ht 升高有助于改善向心脏的氧气输送,从而改善心脏功能。除此之外, SGLT-2i 的心脏益处还体现在能够减少房颤和其他心血管事件的发生^[30]。

OSA 患者的颈部和胸部周围的脂肪堆积可能会加重上呼吸道塌陷,因此减重和健康饮食即可以改善 OSA 的严重程度^[31]。SGLT-2i 通过改善胰高血糖素与胰岛素的比例,促进脂质动员,减少向心性肥胖,从而改善气道塌陷程度、降低 AHI^[32]。一项纳入 40 例 T2DM 合并冠心病患者的前瞻性队列研究显示, SGLT-2i 可以减少患者的心外膜脂肪,降低心血管风险^[33]。

SGLT-2i 有助于减少 OSA 患者的胰岛素抵抗从而改善其代谢紊乱状态。HUANG T 等^[34]的一项前瞻性队列研究显示,空腹胰岛素水平,而非糖化血红蛋白与 OSA 风险相关。因此,独立于肥胖因素,胰岛素抵抗在 OSA 的发病机制中可能比高血糖更加重要。对高脂饮食诱导肥胖的小鼠进行胰岛素耐量试验,结果显示,高剂量恩格列净治疗组较低剂量恩格列净治疗组和对照组的胰岛素抵抗程度更轻^[35]。

炎症反应和内皮功能障碍是 OSA 的重要发病机制^[36]。XU L 等^[35]报道显示,恩格列净能够诱导小鼠白色脂肪细胞和肝脏内巨噬细胞的抗炎表型,降低血浆 TNF- α 水平,继而减轻肥胖引起的炎症反应。MONE P 等^[37]评估了射血分数保留的 HF 患者血浆中患者调节内皮功能的 miRNA 的表达,发现相比于健康人群, HF 患者血浆内 miR-21 和 miR-92 表达上调,在接受 3 个月恩格列净治疗后,检测到 2 种 miRNA 水平下降,提示

SGLT-2i 具有一定的内皮保护作用。进一步研究^[38]显示, SGLT-2i 通过抑制黄嘌呤氧化酶-内质网钙-ATP 酶 2-钙/钙调蛋白依赖性激酶 II-丝切蛋白(XO-SERCA2-CaMKII-cofilin)通路来抑制内皮功能紊乱。

3 SGLT-2i 治疗 OSA 的有效性

近年来,研究围绕 SGLT-2i 能否带来心血管获益与肾脏获益开展了多个大型随机对照试验,部分能提供 SGLT-2i 治疗 OSA 有效性临床证据的研究如下。

一项对 2 型糖尿病患者心血管结局和死亡率的大型随机对照研究中,纳入 7 020 例患有糖尿病及其他心血管疾病患者,观察恩格列净对于 OSA 发病率的影响^[39]。该试验将患者随机分组,分别接受低剂量恩格列净(10 mg)、高剂量恩格列净(25 mg)和安慰剂治疗,中位随访时间为 3.1 年。结果显示,无论 OSA 严重程度如何,恩格列净均能显著降低不良结局(包括主要心血管不良事件、心衰住院、肾病事件)的风险。此外,50 例患者在停药后 7 d 内报告了新诊断的 OSA,而这种情况在恩格列净治疗组中发生率较低。因此,不管是否存在 OSA,恩格列净对危险因素、心血管事件和肾脏预后都有良好的影响,并可能降低发生 OSA 的风险。

一项采用艾托格列净治疗 2 型糖尿病和动脉粥样硬化性心脏病的患者的双盲、安慰剂对照试验中,将 8 246 例 2 型糖尿病和动脉粥样硬化性心脏病的患者随机分组,分别接受低剂量艾托格列净(5 mg)、高剂量艾托格列净(15 mg)和安慰剂治疗,中位随访时间为 3.5 年^[40]。研究发现,接受艾托格列净治疗组 OSA 发病率分别为 1.44/1 000 人年,而安慰剂组 OSA 发病率为 2.61/1 000 人年,相对风险降低 48%,艾托格列净将 T2DM 和动脉粥样硬化性心脏病患者的 OSA 发病率降低了近一半,提示 SGLT-2i 可能对 OSA 产生显著的有益影响^[41]。其他大型随机对照试验在评估 SGLT-2i 与不良事件发生的关系时,也统计了 OSA 的发病率。QIU M 等^[42]纳入 9 项大型随机对照试验的荟萃分析,并评估 SGLT-2i 的副作用时发现,安慰剂组 24 200 例患者中有 16 例出现了睡眠呼吸暂停综合征,相对危险度为 0.36,认为 SGLT-2i 降低了睡眠呼吸暂停发生的可能性。

除以上随机对照研究和大型荟萃分析以外,

一些小型非随机对照试验也探讨了 SGLT-2i 治疗 OSA 的疗效问题。睡眠呼吸障碍(SDB)定义为平均每小时至少发生 5 次血氧下降 $\geq 3\%$ (3% ODI)。FURUKAWA S 等^[43] 一项纳入 30 例 T2DM 和 SDB 患者的前瞻性研究显示,服用达格列净后,空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和肾小球滤过率显著下降,在中度至重度 SDB 患者中观察到 3% ODI 改善。由此可见,达格列净可能会改善 T2DM 患者的中度至重度 SDB,但对于轻度 SDB 疗效不显著。TANG Y 等^[44] 评估了达格列净联合二甲双胍治疗合并 OSA 的 2 型糖尿病的疗效。结果显示,相比于格列美脲联合二甲双胍治疗,达格列净联合二甲双胍可以显著降低 OSA 患者的 AHI、血糖、体质量指数、血压,改善睡眠缺氧情况以及白天嗜睡情况,因此可能成为 OSA 的潜在治疗手段。

4 总结与展望

综上所述, SGLT-2i 用于治疗 OSA 尚处于探索阶段。SGLT-2i 在一定程度上可降低 AHI, 促进脂肪分解, 保护心肾功能, 改善胰岛素抵抗, 炎症状态与内皮功能紊乱, 弥补临床治疗的不足。OSA 患者通常有各种代谢与心血管合并症, 其中许多合并症已被证明是 SGLT-2i 的适应证, 临床医生可考虑对这类患者进行 SGLT-2i 药物治疗。未来需要进一步的研究来比较 SGLT-2i 与常规无创治疗手段分别用于有无合并糖尿病的 OSA 患者的疗效。此外, 目前有关 SGLT-2i 治疗 OSA 有效性的结论多从心衰、肾病等大型随机对照试验中获得, 其余研究多为基于小样本的非随机对照研究, 未来应基于 OSA 的病理生理特点和不同种类 SGLT-2i 药代动力学与药效动力学的差异, 在无糖尿病及相关心血管疾病的患者人群中开展以 OSA 为中心的随机对照研究, 探讨用于 OSA 的适应证范围和 SGLT-2i 的种类与用法、用量, 为临床应用提供更多循证医学证据。

参考文献

- [1] LARATTA C R, AYAS N T, POVITZ M, *et al.* Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults[J]. *CMAJ*, 2017, 189(48): E1481 - E1488.
- [2] TAN J W C, LEOW L C, WONG S, *et al.* Asian Pacific society of cardiology consensus statements on the diagnosis and management of obstructive sleep apnoea in patients with cardiovascular disease[J]. *Eur Cardiol*, 2022, 17: e16.
- [3] 李小鸾, 王叶, 陈成. 持续气道正压通气联合药物对 2 型糖尿病伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(22): 52 - 55, 59.
- [4] GOTTLIEB D J, PUNJABI N M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1389 - 1400.
- [5] COWIE M R, FISHER M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12): 761 - 772.
- [6] VALLON V, VERMA S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function [J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 503 - 528.
- [7] PRABHAKAR N R, PENG Y J, NANDURI J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5042 - 5051.
- [8] MONDA V M, PORCELLATI F, STROLLO F, *et al.* Possible preventative/rehabilitative role of gliflozins in OSA and T2DM. A systematic literature review-based hypothesis[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(8): 4195 - 4214.
- [9] REUTRAKUL S, MOKHLESI B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review[J]. *Chest*, 2017, 152(5): 1070 - 1086.
- [10] PRIOU P, LE VAILLANT M, MESLIER N, *et al.* Association between obstructive sleep apnea severity and glucose control in patients with untreated versus treated diabetes[J]. *J Sleep Res*, 2015, 24(4): 425 - 431.
- [11] KASAI T, BRADLEY T D. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2): 119 - 127.
- [12] LI Y E, REN J. Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases[J]. *Acta Biochim Biophys Sin: Shanghai*, 2022, 54(7): 882 - 892.
- [13] GOTTLIEB D J, YENOKYAN G, NEWMAN A B, *et al.* Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study[J]. *Circulation*, 2010, 122(4): 352 - 360.
- [14] JAVAHERI S, JAVAHERI S. Obstructive sleep apnea in heart failure: current knowledge and future directions[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(12): 3458.
- [15] BEAUDIN A E, ON BEHALF OF THE CANADIAN SLEEP AND CIRCADIAN NETWORK (CSCN), RANERI J K, *et al.* Risk of chronic kidney disease in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2022, 45(2): zsab267.
- [16] LIN C H, LURIE R C, LYONS O D. Sleep apnea and chronic kidney disease: a state-of-the-art review[J]. *Chest*, 2020, 157(3): 673 - 685.
- [17] BRADLEY T D, FLORAS J S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences [J]. *Lancet*, 2009, 373(9657): 82 - 93.
- [18] SCHEEN A J. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(8): 70.

- [19] STERNLICHT H, BAKRIS G L. Blood pressure lowering and sodium-glucose Co-transporter 2 inhibitors (SGLT2is); more than osmotic diuresis[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(2): 12.
- [20] SCHÜTZ S G, DUNN A, BRALEY T J, *et al.* New frontiers in pharmacologic obstructive sleep apnea treatment: a narrative review[J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 57: 101473.
- [21] MEHRA R. Sleep apnea and the heart[J]. *Cleve Clin J Med*, 2019, 86(9 suppl 1): 10-18.
- [22] HANSEN T W, LI Y, BOGGIA J, *et al.* Predictive role of the nighttime blood pressure[J]. *Hypertension*, 2011, 57(1): 3-10.
- [23] KARIO K, WILLIAMS B. Nocturnal hypertension and heart failure: mechanisms, evidence, and new treatments[J]. *Hypertension*, 2021, 78(3): 564-577.
- [24] ZELNIKER T A, BRAUNWALD E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(4): 422-434.
- [25] KOSIBOROD M, CAVENDER M A, FU A Z, *et al.* Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)[J]. *Circulation*, 2017, 136(3): 249-259.
- [26] SATO S, TAKAYANAGI K, SHIMIZU T, *et al.* Correlation between albuminuria and interstitial injury marker reductions associated with SGLT2 inhibitor treatment in diabetic patients with renal dysfunction[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 140.
- [27] GHANIM H, ABUAYSHEH S, HEJNA J, *et al.* Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): e1056-e1063.
- [28] LAMBERS HEERSPIJK H J, DE ZEEUW D, WIE L, *et al.* Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(9): 853-862.
- [29] MARUYAMA T, TAKASHIMA H, OGUMA H, *et al.* Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with Anemia of chronic kidney disease[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21(12): 713-720.
- [30] LI H L, LIP G Y H, FENG Q, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 100.
- [31] DOBROSIELSKI D A, PAPANDREOU C, PATIL S P, *et al.* Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk[J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(144): 160110.
- [32] TANRIOVER C, UCKU D, AKYOL M, *et al.* Potential Use of SGLT-2 Inhibitors in Obstructive Sleep Apnea: a new treatment on the horizon[J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(1): 77-89.
- [33] YAGI S, HIRATA Y, ISE T, *et al.* Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 78.
- [34] HUANG T, SANDS S A, STAMPFER M J, *et al.* Insulin resistance, hyperglycemia, and risk of developing obstructive sleep apnea in men and women in the United States[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(10): 1740-1749.
- [35] XU L, NAGATA N, NAGASHIMADA M, *et al.* SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice[J]. *EBio-Medicine*, 2017, 20: 137-149.
- [36] ORRÜG, STORARI M, SCANO A, *et al.* Obstructive Sleep Apnea, oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction-An overview of predictive laboratory biomarkers[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 6939-6948.
- [37] MONE P, LOMBARDI A, KANSAKAR U, *et al.* Empagliflozin improves the microRNA signature of endothelial dysfunction in patients with HFpEF and diabetes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2022: JPET-AR.
- [38] CAMPEAU M A, LEASK R L. Empagliflozin mitigates endothelial inflammation and attenuates endoplasmic reticulum stress signaling caused by sustained glycocalyx disruption[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 12681.
- [39] NEELAND I J, KASAI T, INZUCCHI S E, *et al.* Response to comment on neeland *et al.* the impact of empagliflozin on obstructive sleep apnea and cardiovascular and renal outcomes: an exploratory analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(6): e137-e138.
- [40] COSENTINO F, CANNON C P, CHERNEY D Z I, *et al.* Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial[J]. *Circulation*, 2020, 142(23): 2205-2215.
- [41] WOJECK B S, INZUCCHI S E, NEELAND I J, *et al.* Ertugliflozin and incident obstructive sleep apnea: an analysis from the VERTIS CV trial[J]. *Sleep and Breathing*, 2022.
- [42] QIU M, DING L L, ZHAN Z L, *et al.* Use of SGLT2 inhibitors and occurrence of noninfectious respiratory disorders: a meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors[J]. *Endocrine*, 2021, 73(1): 31-36.
- [43] FURUKAWA S, MIYAKE T, SENBA H, *et al.* The effectiveness of dapagliflozin for sleep-disordered breathing among Japanese patients with obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr J*, 2018, 65(9): 953-961.
- [44] TANG Y, SUN Q, BAI X Y, *et al.* Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a preliminary study[J]. *Nutr Diabetes*, 2019, 9(1): 32.