

SGLT2 抑制劑改善貧血的證據與挑戰： 從臨床試驗到真實世界數據的最新進展

鄭湜玄¹ 劉賢德¹ 彭健榮²

¹ 新北市立土城醫院 (委託長庚醫療財團法人興建經營) 藥劑科

² 新北市立土城醫院 (委託長庚醫療財團法人興建經營) 心臟科

摘要

全球貧血的盛行率居高不下，而慢性病相關的貧血是第二常見的貧血原因。其中，慢性腎臟病與慢性心衰竭是慢性病貧血的主要共病，對患者生活品質與臨床預後造成重大影響。近年來，第二型鈉-葡萄糖共同輸送器(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制劑不僅在糖尿病、慢性心衰竭，與慢性腎臟病的治療中有糖心腎保護效果，更因SGLT2抑制劑能透過改善紅血球生成素分泌、與減少慢性發炎等機轉，而具有改善貧血的潛力。本文彙整目前臨床試驗與觀察性研究數據，來探討SGLT2抑制劑在不同病理狀況下改善貧血的機轉及效益，為臨床醫師提供貧血治療應用的最新進展與未來挑戰。

關鍵詞：第二型鈉-葡萄糖共同輸送器抑制劑 (SGLT2 Inhibitors)

貧血 (anemia)

慢性腎臟病 (chronic kidney disease)

心衰竭 (heart failure)

糖尿病 (type 2 diabetes)

前言

第二型鈉-葡萄糖共同輸送器 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制劑，在藥物開發初期是為了降低血糖，然而其在第二型糖尿病患者中的臨床試驗中，結果顯示可降低心血管死亡率、因心臟衰竭住院的風險以及具有腎臟保護效果¹；此外，由於該藥品具有多效性 (pleiotropic effects)²，在心臟衰竭伴隨左心室射出分率減少 (heart failure with reduced

ejection fraction, HFrEF)、射出分率輕度降低或正常的 (preserved/mildly reduced ejection fraction, HFmrEF/HFpEF) 的病人中，試驗顯示 SGLT2 抑制劑對心衰竭預後有益^{3,4}；SGLT2 抑制劑於慢性腎病患者無論患有糖尿病與否，研究已證實具有延緩腎功能惡化與減少心腎相關死亡風險^{5,6}，事後分析指出，這些藥物對多種疾病具有潛在好處，例如改善貧血^{2,7} 改善脂肪肝^{2,8} 以及預防腎結石^{2,9}。

根據世界衛生組織的定義，女性血紅素

(hemoglobin, Hb) 數值低於 12.0 g/dL，男性低於 13.0 g/dL 即為貧血¹⁰。據報導，2019 年全球貧血的盛行病例數為 18 億，年齡標準化後的點盛行率為每 10 萬人口約有 23,177 人¹¹；一項針對據台灣 65 歲以上老年人貧血流行病學之研究指出，男性經年齡校正後的貧血盛行率為 6.5%，女性為 8.3%，且女性貧血盛行率隨年齡增長而逐漸攀升¹²。此外，慢性病貧血更是全球第二常見的貧血原因，許多慢性疾病亦可能導致貧血¹³，包含慢性腎病¹⁴、糖尿病¹⁴與慢性心衰竭等¹⁵；其中慢性腎病患者的貧血盛行率隨著高齡化社會的到來不斷上升¹¹；而在心臟衰竭病人常見的貧血更與心衰住院率增加以及死亡率上升有顯著相關性¹⁶。因此，矯正貧血對於改善患者的生活品質和預後具有重要意義，而目前 SGLT2 抑制劑的相關研究針對貧血議題較少著墨，故本文旨在探討 SGLT2 抑制劑在改善貧血的機制，以及在第二型糖尿病、心衰竭與慢性腎病中改善貧血的多效性，透過整理臨床試驗與真實世界的數據來了解 SGLT2 抑制劑在貧血上的角色。

一、第二型糖尿病、心衰竭與慢性腎病發生貧血之病理機轉

第二型糖尿病、心衰竭與慢性腎病引發的貧血具有共同及各自特異的病理機轉，共同的核心機轉包括慢性發炎反應與鐵代謝異常，加上腎功能受損導致紅血球生成素 (erythropoietin, EPO) 合成減少。此外，個別疾病亦對紅血球的生命週期產生特異性影響，多項機轉相互交織，共同加劇貧血的惡化。以下將針對這些共同與特異機轉進行深入探討，期待有助於臨床選擇更精確的治療策略，來改善患者在不同疾病背景下的預後。

(一) 慢性發炎與鐵代謝異常

發炎是對於損傷和感染的一種免疫反應。發炎過程為急性期反應，會導致低鐵血症 (hypoferremia)，以對抗感染，並涉及細胞激素的分泌，調節鐵的再分配，進而抑制病原體生長¹⁷。慢性疾病引起的貧血 (anemia of

chronic disease)，是慢性疾病下發炎狀態繼發的貧血種類，慢性發炎使得促發炎細胞激素（如 tumor necrosis factor- α 、interleukin-6 等）上升，誘導肝臟生成鐵調素 (hepcidin) 抑制運鐵蛋白 (ferroportin) 的活性，進而阻止鐵從腸道吸收，以及從體內儲存中釋放¹⁸，而此種類型的鐵缺乏狀態，造成全身鐵含量正常但卻無法有效被利用，因而此種類型的鐵缺乏狀態又稱為功能性鐵質缺乏¹⁹。另外促發炎細胞激素濃度升高也會抑制骨髓中紅血球的前驅細胞增殖與分化進一步加重貧血，慢性發炎環境亦促使巨噬細胞加速吞噬老化的紅血球，加速紅血球清除。

慢性疾病引起的貧血第二個致病因素為，促發炎細胞激素濃度升高會抑制腎臟上皮細胞生成 EPO，更會進一步抑制骨髓中紅血球的前驅細胞增殖與分化進一步加重貧血，慢性發炎環境亦促使巨噬細胞加速吞噬老化的紅血球，加速紅血球清除²⁰。

(二) 腎功能受損與 EPO 生成減少

由於許多慢性疾病可能使腎功能受損造成慢性腎病而導致貧血發生，因此腎功能下降所帶來的影響為引發貧血的主要病理機制之一。於正常情況中，腎臟間質中的纖維母細胞 (fibroblasts) 或周細胞 (pericytes) 為腎臟 EPO 生成細胞 (EPO-producing cells, EPCs)²¹。EPO 主要在腎臟合成，僅有少部分由肝臟製造。EPO 的主要作用是促進骨髓中紅血球前驅細胞的增殖與分化，其製造受到缺氧誘導因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 的調控，在低血氧條件下，HIF-2 α 蛋白累積並與 HIF-1 β 蛋白結合形成異源二聚體，進一步與 EPO 基因啟動子上的缺氧反應元 (hypoxia-response element) 結合，啟動下游的缺氧反應基因的轉錄，促進 EPO 基因表達；而正常氧氣濃度條件下，HIF-2 α 蛋白將被脯氨酸羧化酶 (prolyl hydroxylase) 羧化後改變結構，後續下游反應使 HIF-2 α 蛋白遭致降解，避免啟動缺氧反應元²²。然而，在腎臟受損情況下，EPCs 會轉化為肌纖維母細胞 (myofibroblasts)，此類細胞會合成膠原蛋白，而無生成 EPO 的能

力^{21,23}。

糖尿病是慢性腎病的主要病因，會損害腎臟的 EPO 生成。慢性高血糖會使 HIF-2 α 不穩定，降低腎細胞在缺氧狀態下生成 EPO 的能力。糖尿病腎病變的早期階段亦可能出現 EPO 製造不足，貧血甚至可在腎損傷明顯之前出現。心衰竭導致心輸出量下降，腎臟灌流減少，進一步降低氧分壓 (pO_2) 後²⁴，會減少 EPO 合成，即使 EPO 濃度升高，由於慢性發炎反應可能導致骨髓對 EPO 產生阻抗，使 EPO 作用不如預期²⁵，最終使得紅血球製造減少。

(三) 個別疾病狀態縮短紅血球生命週期

1. 糖尿病引起的紅血球生命週期縮短

高血糖環境下的氧化壓力晚期糖基化終產物 (advanced glycation end products, AGEs) 的累積會直接損害紅血球結構，導致細胞膜不穩定和結構異常，容易被巨噬細胞吞噬從而加速紅血球被清除^{26,27}。高血糖環境亦會改變紅血球內部酵素的活性，如 Na^+/K^+ ATP 酶和抗氧化酶，影響紅血球的穩定性與功能。此外，糖尿病患者的微血管損傷和血液呈現高凝血狀態 (hypercoagulability) 也會增加紅血球的損傷和生命週期縮短²⁶。

2. 慢性腎病患者的紅血球異常與生命週期縮短

慢性腎病患者血液中的高濃度尿素會損害紅血球細胞膜的結構及穩定性，加速紅血球被清除，另外慢性發炎反應，紅血球可能被識別為外源引起免疫清除，容易被單核吞噬細胞系統清除。

3. 心衰竭引起的紅血球生成異常與血紅素數值降低

機轉分為兩部分，第一部份為腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 過度活化：RAAS 在心衰竭中扮演核心調節系統的角色，心衰竭伴隨的心輸出量下降，會通過腎臟感知血流灌注不足，來刺激腎素分泌並活化 RAAS²⁸。腎素催化血管收縮素原生成血管收縮素 I (angiotensin I)，進一步通過血管收縮素轉化酶

(angiotensin-converting enzyme, ACE) 生成血管收縮素 II (angiotensin II)，最終促進醛固酮分泌及水鈉滯留，維持血容量和灌流到腎臟的血流分壓²⁸，而此現象可能造成血紅素低下的稀釋性貧血 (假性貧血)²⁹。

第二部分為低血氧狀態：心衰竭導致的低血氧，是一種由心輸出量不足及血液循環障礙引發的慢性缺氧狀態，心輸出量不足導致週邊組織的氧供應減少，加重全身組織缺氧，其中包含低血氧誘導的慢性發炎反應和細胞激素 (如 IL-6 和 TNF- α)³⁰，會抑制骨髓中紅血球前驅細胞的增殖與分化，進一步減少紅血球製造³¹；腎臟灌流不足引發的腎臟缺氧，理論上會促進 EPO 分泌，但心衰竭患者的 EPO 濃度通常無法反應貧血的嚴重程度，這可能與腎功能受損和慢性發炎反應有關。

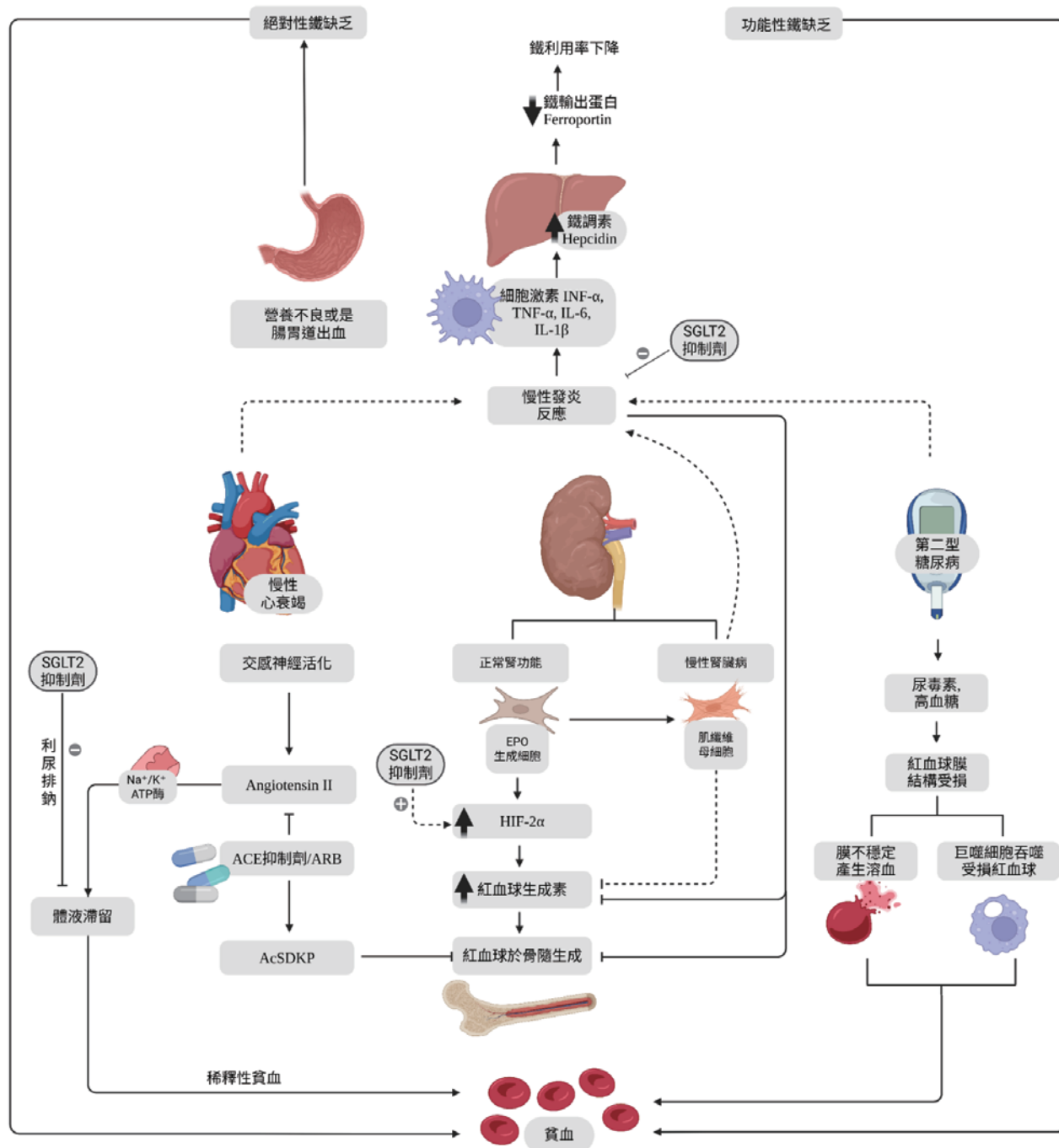
另外，服用 ACE 抑制劑和血管收縮素受體抑制劑 (angiotensin receptor blockers, ARB) 能抑制血管收縮素 II 的作用，在無禁忌症的情況下，ACE 抑制劑和 ARB 目前已被國際指引列為 HFrEF 標準治療藥物之一，能夠改善心血管死亡率，然而 ACE 抑制劑和 ARB 可能透過減少 angiotensin II 或是拮抗 Angiotensin II 第 1 型受體，從而抑制 EPO，進一步降低血紅素濃度³²，而 ACE 抑制劑的作用同時也會減少 N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline (AcSDKP) 被降解，而該物質具有抗紅血球生成作用，AcSDKP 在體內濃度上升進一步導致貧血惡化¹⁹。

二、使用 SGLT2 抑制劑於第二型糖尿病、心衰竭與慢性腎病改善貧血之機轉

SGLT2 是一種由溶質載體家族 (solute carrier family 5 member 2, SLC5A2) 基因編碼的蛋白質，該基因位於人類基因組 16p11.2 區段。此轉運蛋白主要表現在腎臟中，尤其是在近端腎小管第一段中表現最為明顯，SGLT2 在腎臟中主要作為葡萄糖轉運蛋白，負責約 90% 的葡萄糖再吸收，葡萄糖在腎小管的再吸收需依賴鈉離子，SGLT2 以 2 個鈉離子與 1 個葡萄糖分

子協同運輸。SGLT2 抑制劑通過阻斷此協同轉運蛋白，抑制葡萄糖再吸收並增加鈉排泄，更多的鈉離子進入亨利氏環上行支粗段及緻密斑中的鈉感應器 ($\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 轉運蛋白)，活化腎小管-腎小球回饋機制，導致腎小球毛細血

管壓力下降，減少高過濾 (hyperfiltration) 和蛋白尿，從而改善腎小球和腎小管損傷，以下是依據短期、中長期 SGLT2 抑制劑對鐵的調控，以及對血球的影響概述，參考相關文獻整理後¹⁹，機轉詳如圖一：



圖一：SGLT2 抑制劑於第二型糖尿病、心衰竭與慢性腎病改善貧血之機轉^{**}

* Created in BioRender. C, J. (2025) <https://BioRender.com/y77t387>

† 虛線表示間接作用

(一)短期影響：利尿作用與促進 EPO 生成

SGLT2 抑制劑迅速促進鈉和葡萄糖的排泄，增加尿量並減少血管容積，短期內可造成血液濃縮，進而提升血紅素和血比容 (hematocrit, Ht)³³，這種利尿效果在治療初期較為明顯，且與改善腎臟灌流和心臟功能相關。另外，SGLT2 抑制劑快速改善腎皮質缺氧，活化 HIF-2 α ，從而促進腎臟和肝臟生成 EPO，研究發現治療後 2 至 4 週，EPO 濃度明顯上升，與增強紅血球生成有直接相關³⁴。

(二)中長期影響：紅血球生成、降低發炎與氧化壓力

SGLT2 抑制劑透過 EPO 濃度增加，直接刺激骨髓紅血球前驅細胞的增殖與分化。研究顯示，血紅素和血比容數值在治療 2-4 個月內將穩定上升³⁵，而且能顯著減少新發貧血的發生率³⁵。SGLT2 抑制劑經由抑制 IL-6、TNF- α 等促發炎細胞激素，活化 Sirtuin 1 (SIRT1) 路徑以減少氧化壓力^{36,37}，而效果在治療數月內達顯著，這也與改善紅血球生成有關，骨髓中微環境的改善，伴隨發炎指數下降和氧化反應減少，使骨髓環境更適合紅血球生成。

減少發炎反應導致鐵調素表現下降，增加鐵的生物利用率，進而穩定紅血球生成，此調控可改善功能性鐵缺乏，特別是在慢性腎病和心衰竭患者中。紅血球生成的改善提高了血液輸氧能力，減少心臟負擔並延緩腎功能惡化³⁸，進而達到穩定心腎保護的效果。

三、SGLT2 抑制劑於貧血之臨床應用：從臨床試驗到真實數據結果

SGLT2 抑制劑做為心衰竭、慢性腎病與第二型糖尿病指引導向的藥物選擇，是否能藉由上述抑制慢性發炎誘發貧血機轉，來達到預防或是治療貧血的效果，已有些臨床試驗與觀察性研究證據。

首先，由 Kanbay 等人於 2021 發表的系統性文獻回顧與統合分析，其目的為了解 SGLT2 抑制劑對第二型糖尿病患者 Hb 與 Ht 濃度之影響，共收錄 17 篇小型隨機分派研究，

涵蓋總計 14,748 名第二型糖尿病患患者。在統合分析後，SGLT2 抑制劑治療相較安慰劑可顯著提升 Hb (MD 5.6 g/L, 95% CI 3.73-7.47, $p < 0.00001$) 與 Ht (MD 1.32%, 95% CI 1.21-1.44, $p < 0.00001$)，顯示 SGLT2 抑制劑能有效增加 Hb 與 Ht；另依據個別藥物進行次族群分析，canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin 及 ipragliflozin 均可顯著提升血紅素或血比容，唯各藥品間存在程度的異質性³⁹。為此，續針對近年來大型臨床試驗進行更深入的探討，Oshima 等人於 2020 年發表的 CREDENCE 試驗事後分析結果類似，使用 canagliflozin 的第二型糖尿病合併慢性腎病患者，在 2.6 年追蹤期間，在進入試驗前有貧血的患者中，使用 canagliflozin 後 Hb 與 Ht 顯著提升，相較安慰劑組更容易緩解貧血 (HR 2.59, 95% CI 2.18-3.08, $p < 0.0001$)；在受試前非貧血患者中，使用 canagliflozin 亦可降低新發貧血風險 (HR 0.48, 95% CI 0.41-0.55, $p < 0.0001$)。

類似的結果亦可見於 Ferreira 等人 2022 年發表 EMPEROR-Reduced 研究，該研究顯示，HFrEF 患者中，受試前有貧血者相較於無貧血者，具有較高的心血管死亡率及腎功能惡化風險，於 empagliflozin 治療後比起安慰劑組，貧血組患者的 Hb 與 Ht 自第 4 週起顯著上升，12 週時 Hb 較安慰劑組高 0.69 g/dL，Ht 提升 1.64%，且此趨勢持續至 52 週 (Hb 增幅 0.74 g/dL，Ht 增幅 1.94%)，empagliflozin 能顯著降低新發貧血發生率 (HR 0.49, 95% CI 0.41-0.59, $p < 0.001$)。

最後，在 Koshino 等人於 2023 年發表的 DAPA-CKD 之事後分析，研究中，收錄 eGFR 25-75 ml/min/1.73 m² 且尿液白蛋白與肌酸酐的比值 (urine albumin creatinine ratio, UACR) 落在 200-5000 mg/g 的慢性腎臟疾病患者，分析 dapagliflozin 對於進入試驗前有貧血與無貧血者的影響。結果顯示，在受試前貧血組 (男性 Ht < 39%，女性 Ht < 36%) 中，dapagliflozin 治療可使貧血獲得改善 (HR 2.29, 95% CI 1.96-2.68)。相較受試前時無貧血組中，新發貧血發生率在安慰劑組為 23.7%，而 dapagliflozin 組

表一：針對 SGLT2 抑制劑使用於各族群影響貧血之臨床試驗綜整

作者及 發表年份	研究設計	研究組別	研究族群	年齡 (歲)	平均 Hb/Ht	試驗 期間	SGLT2 抑制劑相較於安慰劑		
							對比安慰劑於 紅血球數值的差異	減緩貧血比例 / 新生貧血比例 *	對矯正貧血 / 新發生貧血的 結果 †
Oshima 等人, 2020 ⁴⁰	多中心隨機 雙盲安慰劑 對照式臨床 試驗之事後 分析	Canagliflozin / 安慰劑	1,447 名同時患有糖尿病、慢性腎病，伴有貧血	Canagliflozin -62.9 ± 9.2/ 安慰劑 63.2 ± 9.2	Hb 132.0 ± 17.7 g/L Ht 40.4 ± 5.3%	2.6 年	於第 2.6 年後 Hb 上升 6.8 g/L	減緩貧血 Canagliflozin 275.6 人 / 千人年；安慰劑 109.8 人 / 千人年	HR: 2.59 (95% CI, 2.18-3.08)
		Canagliflozin / 安慰劑	2,601 名合併糖尿病與慢性腎病，無貧血	63.2 ± 9.2	Ht 40.4 ± 5.3%		於第 2.6 年 Hb 上升 7.3 g/L	新生貧血 Canagliflozin 84.2 人 / 千人年；安慰劑 165.6 人 / 千人年 *	HR: 0.48 (95% CI 0.41-0.55) †
Ferreira JP 等人, 2022 ⁴²	隨機雙盲安慰劑對照式 臨床試驗	Empagliflozin / 安慰劑	713 名心臟衰竭，於受試前合併貧血	70.4 ± 10.5	NA	124 週	於第 52 週 Hb 上升 0.74 g/dL Hematocrit 上升 1.94%	於第 52 週 empagliflozin 比起 安慰劑減少 8.5%	NA
		Empagliflozin / 安慰劑	3,013 名心臟衰竭，於受試前未合併貧血	66.0 ± 11.0	NA		NA	新生貧血 Empagliflozin 12.3% / 安慰劑 22.6% *	HR: 0.49 (95% CI 0.41-0.59) †
Koshino 等人, 2023 ⁴¹	多中心隨機 雙盲安慰劑 對照式臨床 試驗之事後 分析	Dapagliflozin / 安慰劑	1716 名慢性腎病，伴有貧血	63.0	Hb 113.9 ± 12.9 g/L Ht 33.8 ± 3.0%	2.4 年	整體於第 2.4 年 Ht 上升 2.3%	減緩貧血 Dapagliflozin (53.3%) versus 安慰劑 (29.4%)	HR: 2.29 (95% CI 1.96-2.68)
		Dapagliflozin / 安慰劑	2576 名慢性腎病，無貧血	61.1	Hb 137.8 ± 14.2 g/L Ht 42.2 ± 3.9%			新生貧血 Dapagliflozin (10.4%) versus 安慰劑 (23.7%) *	HR: 0.39 (95% CI 0.31-0.48) †

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NA, not available; OR, odds ratio;

* 貧血新發生比例於受試前未貧血患者

† 新發生貧血的結果

僅 10.4% (HR 0.39, 95% CI 0.31-0.48)，顯示 dapagliflozin 可降低新發貧血風險。

針對 SGLT2 抑制劑使用於慢性病的貧血相關研究整理如表一。綜上臨床試驗研究結果可發現，無論於慢性腎病^{40,41}、第二型糖尿病⁴⁰或是心衰竭患者⁴²，皆有改善貧血的效果，且於新發生的貧血亦具有預防作用。

在真實世界數據方面，根據 Hu 等人於 2024 年發表的回溯性世代研究，納入 2016 至 2021 年間開始使用 SGLT2 抑制劑，或類升糖素胜肽 -1 受體致效劑 (glucagon-like peptide 1 receptor agonist, GLP-1 RA) 的第二型糖尿病合併慢性腎病患者，結果顯示，SGLT2 抑制劑組的貧血事件發生率較 GLP-1 RA 組低 (HR 0.81, 95% CI 0.73-0.90)，且次族群分析結果指出，SGLT2 抑制劑的貧血保護作用並沒有因為年齡、腎功能程度、與糖化血色素高低等變因而有所差異，SGLT2 抑制劑組的血紅素、血比容與紅血球數在 3 年追蹤期間均較 GLP-1 RA 組維持較高水平，進一步支持其降低貧血風險的效果⁴³。

綜上所述，無論第二型糖尿病患者是否合併腎病，在真實世界研究中已經顯現出與臨床結果一致的貧血保護作用，且不因為個別 SGLT2 抑制劑藥物不同而有所差異⁴³，而心衰竭族群在臨床試驗研究結果同樣有保護作用，但在觀察型研究仍未包含到此族群，有待指引更新後的影響陸續發酵，期待未來研究提供更多數據佐證。

四、結論

SGLT2 抑制劑除了在第二型糖尿病、慢性腎病與心衰竭治療中發揮心腎保護作用，也逐漸展現其改善貧血的潛力。其多重機轉包括，透過促進紅血球生成素分泌來增強紅血球生成、減少慢性發炎與氧化壓力對骨髓的抑制、穩定鐵的代謝並減少紅血球被清除。這些作用可能解釋了 SGLT2 抑制劑在臨床試驗與觀察性研究中，對於血紅素上升與貧血改善的影響。然而，SGLT2 抑制劑對不同貧血病理機制的影響仍待進一步探討，未來應針對不同族群進行

更細緻的研究，以確認其在慢性病貧血治療中的應用潛力。

五、利益衝突

本篇文章未有接受任何來源之贊助，且無應揭露之利益衝突。

參考資料

1. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6(2):148-8.
2. Rastogi A, Januzzi JL, Jr. Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease. *J Clin Med* 2023;12(8):2824.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44(37):3627-39.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145(18):e876-94.
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46.
6. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27.
7. Packer M. Alleviation of Anemia by SGLT2 Inhibitors in Patients with CKD: Mechanisms and Results of Long-Term Placebo-Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;19(4):531-4.
8. Ong Lopez AMC, Pajimna JAT. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2024;14(1):2122.
9. Paik JM, Tesfaye H, Curhan GC, Zakoul H, Wexler DJ, Patorno E. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Nephrolithiasis Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Internal Medicine* 2024;184(3):265-74.
10. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol* 2015;52(4):261-9.
11. Safiri S, Kolahi AA, Noori M, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):185.
12. 劉宏文、張家楨、李佳燕。台灣地區65歲以上老年人貧血流行病學之研究。高雄醫學科學雜誌 1994;10:683-8.
13. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-23.

14. Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes care* 2009;32(7):1320-6.
15. Marques O, Weiss G, Muckenthaler MU. The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation. *Blood* 2022;140(19):2011-23.
16. Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(10):818-27.
17. Latunde-Dada GO. Iron metabolism: microbes, mouse, and man. *Bioessays* 2009;31(12):1309-17.
18. Sirbu O, Floria M, Dascalita P, et al. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges. *Anatol J Cardiol* 2018;20(1):52-9.
19. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation* 2018;138(1):80-98.
20. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2019;133(1):40-50.
21. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(7):394-410.
22. Shih HM, Wu CJ, Lin SL. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *J Formos Med Assoc* 2018;117(11):955-63.
23. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:642296.
24. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004;10(1 Suppl):S5-9.
25. Belonje AM, Voors AA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin in chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 2007;13(5):289-92.
26. Williams A, Bissinger R, Shamaa H et al. Pathophysiology of Red Blood Cell Dysfunction in Diabetes and Its Complications. *Pathophysiology* 2023;30(3):327-45.
27. Ishibashi Y, Matsui T, Nakamura N, Sotokawauchi A, Higashimoto Y, Yamagishi SI. Methylglyoxal-derived hydroimidazolone-1 evokes inflammatory reactions in endothelial cells via an interaction with receptor for advanced glycation end products. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14(5):450-3.
28. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotsoy M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol* 2014;4(3):1201-28.
29. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007;28(2):166-71.
30. Paulus WJ. Cytokines and heart failure. *Heart Fail Monit* 2000;1(2):50-56.
31. Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts. *Clin Interv Aging* 2013;8:111-22.
32. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chiasakul T, Korpaisarn S, Erickson SB. Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *Qjm* 2015;108(11):879-84.
33. Ekanayake P, Mudaliar S. Increase in hematocrit with SGLT-2 inhibitors - Hemoconcentration from diuresis or increased erythropoiesis after amelioration of hypoxia? *Diabetes Metab Syndr* 2023;17(2):102702.
34. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technol Ther* 2019;21(12):713-20.
35. Docherty KF, Curtain JP, Anand IS et al. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *European journal of heart failure* 2021;23(4):617-28.
36. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature* 2005;434(7029):113-8.
37. Packer M. Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur Heart J* 2023;44(48):5027-35.
38. Packer M. Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur Heart J* 2023;44(48):5027-35.
39. Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022;54(4):827-41.
40. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(11):903-14.
41. Koshino A, Schechter M, Chertow GM, et al. Dapagliflozin and anemia in patients with chronic kidney disease. *NEJM Evid* 2023;2(6):EVIDoa2300049.
42. Ferreira JP, Anker SD, Butler J, et al. Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail* 2022;24(4):708-15.
43. Hu JC, Shao SC, Tsai DH, Chuang AT, Liu KH, Lai EC. Use of SGLT2 Inhibitors vs GLP-1 RAs and Anemia in Patients With Diabetes and CKD. *JAMA Netw Open* 2024;7(3):e240946.

Evidence and Challenges of SGLT2 Inhibitors in Anemia Improvement: Latest Advances from Clinical Trials to Real-World Data

Shih-Hsuan Cheng¹, Sian-De Liu¹, Chien-Jung Peng²

*¹Department of Pharmacy, New Taipei Municipal TuCheng Hospital
(Built and Operated by Chang Gung Medical Foundation)*

*²Department of Internal Medicine, Division of Cardiology,
New Taipei Municipal TuCheng Hospital
(Built and Operated by Chang Gung Medical Foundation)*

Anemia remains a global health challenge, with anemia associated with chronic diseases being the second most frequent cause. Among these, chronic kidney disease (CKD) and heart failure (HF) are frequently associated with anemia, which impairs both quality of life and clinical outcomes. In recent years, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have demonstrated significant cardiovascular and renal benefits in patients with diabetes, CKD, and HF. Current evidence suggests that SGLT2 inhibitors may also exert beneficial effects on anemia through mechanisms such as enhanced erythropoietin production and reduced inflammation-mediated suppression of erythropoiesis. This review summarizes findings from clinical trials and observational evidence to explore the mechanistic pathways and clinical implications of SGLT2 inhibitors in anemia management. However, important challenges remain, including insufficient long-term safety data and variability in treatment response among different patient populations. Further large-scale randomized controlled trials are needed to establish the role of SGLT2 inhibitors in anemia treatment and to refine their clinical application.