

ナトリウム-グルコース共輸送体 SGLT2 阻害による適正体液保持作用： 飲水・バソプレシン分泌促進機序の解明

増田 貴博¹, 武藤 重明¹, 吉田 匡秀², Volker Vallon³, 長田 太助¹

¹ 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門, ² 自治医科大学生理学講座神経脳生理学部門,

³ カリフォルニア大学サンディエゴ校腎臓高血圧内科

概要 Na⁺-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬は、腎近位尿細管起始部に発現する SGLT2 を阻害することによりグルコースの再吸収を抑制する血糖降下薬である。SGLT2 阻害薬はナトリウム利尿とグルコースによる浸透圧利尿を誘導するが、糖尿病ラットを用いた私たちの既報 (Masuda et al. *Physiol Rep* 2020) では、飲水およびバソプレシンによる集合管の水再吸収を促進することで適正体液を維持した。一方、臨床で頻用されているループ利尿薬は、脱水に関連した腎機能障害を引き起こす。そこで本研究では、1) SGLT2 阻害薬とループ利尿薬が同様の体液恒常性維持機構を活性化するか、2) これらの機構に関連する因子は何か、を検討した。

非糖尿病の雄性 Sprague-Dawley ラットに、vehicle, SGLT2 阻害薬 ipragliflozin (5 mg/kg), ループ利尿剤 furosemide (50 mg/kg) を連日経口投与し、代謝ケージで 2 日間または 7 日間モニターした。

Ipragliflozin と furosemide は、投与 2 日目の尿量を同程度増加させた。Ipragliflozin は、飲水量、血清 Na⁺濃度、尿中バソプレシン排泄量、自由水再吸収量を増やしたが、furosemide では増加しなかった。Ipragliflozin は、2 日目の体液バランス(体液摂取量-尿量)、7 日目の総水分量および腎機能(血清クレアチニン)を維持した。一方 furosemide は、2 日目の血清 Na⁺濃度、体液バランスを低下させ、7 日目の総体水量を低下させ腎機能は悪化した。

SGLT2 阻害薬の浸透圧利尿は血清 Na⁺濃度を上昇させ、飲水増加とバソプレシンによる水再吸収促進により体液バランスを維持したが、ループ利尿薬は血清 Na⁺濃度を低下させ、代償性の飲水増加とバソプレシン分泌を刺激せず体液減少と腎機能悪化を来した。以上より、SGLT2 阻害薬とループ利尿薬による血清 Na⁺濃度変化の違いが、体液恒常性反応を規定している可能性が示された。

1. 研究目的

ナトリウム (Na⁺)-グルコース共輸送体 (SGLT2) 阻害薬は、腎近位尿細管起始部に発現する SGLT2 の阻害により尿中へのグルコース・Na⁺の排泄を促進し、血糖降下作用と利尿作用を発揮する⁽¹⁾。近年、SGLT2 阻害薬が糖尿病の有無によらず著明な心不全及び腎不全進展抑制作用を有することが明らかとなり、患者適応が拡大している。一方で、臨床で頻用されるループ利尿薬は、強い利尿作用があるものの、心・腎機能悪化のリスクが高いことが大きな課題となっている。最近私たちは、SGLT2 阻害薬には飲

水促進作用とバソプレシン分泌増加を介した過度な尿量増加を抑制する作用があり、これが適正体液保持による心・腎保護作用に重要である可能性を見出した^(2,3,4)。しかし、SGLT2 阻害薬による飲水とバソプレシン分泌の促進機序はいまだ不明である。

そこで本研究では、1) SGLT2 阻害薬とループ利尿薬が同様に体液恒常性維持機構を活性化するか、2) これらの機構に関連する因子は何か、を検討した。

2. 研究方法

2.1 実験動物

5-9 週齢の非糖尿病の雄性 Sprague-Dawley (SD)ラット (日本クレア, 東京)を使用した。10 週齢以上の SD ラット (平均 19.7 + 0.7 週齢)を代謝ケージ内に自由摂食・飲食下で 5 日間飼育後, ランダムに vehicle (Veh)群, SGLT2 阻害薬イプラグリフロジン投与 (Ipra) 群, ループ利尿薬フロセミド投与 (Furo)群の 3 群に分けた。Ipra 群にはイプラフロジン 5 mg/kg, Furo 群にはフロセミド 50 mg/kg を経口投与し, 最長 7 日間飼育した。

2 日目 (day 2)に tail-cuff 法による血圧測定 (Softron BP 98A, Softron, 東京), 7 日目 (day 7)に生体電気インピーダンス (BIS)法による体液量測定 (ImpediMed, サンディエゴ, 米国)を施行した。

2.2 血液・尿検査

インフルランによる短時間の麻酔下で, day 0, 2, 7 に採血し, 尿中バソプレシン, 血漿レニン活性を含む血清, 血漿, 尿の検査項目を SRL (東京)で外注測定した。ヘモグロビン (Hb), ヘマトクリット (Ht)は血液分析装置 (MEK-6558 Celltac α , 日本光電, 東京)で測定した。浸透圧クリアランス (osmolar clearance), 自由水再吸収 (solute-free water reabsorption), 循環血漿量変化率 (Strauss の式)⁶⁾を下記の式で計算した。

$$\begin{aligned} \text{浸透圧クリアランス (mL/day)} &= \\ & \text{浸透圧 (mosmol/kgH}_2\text{O)} \times \text{尿量 (mL/day)} / \text{血清浸透圧} \\ & \text{(mosmol/kgH}_2\text{O)} \\ \text{自由水再吸収 (mL/day)} &= \\ & \text{浸透圧クリアランス (mL/day)} - \text{尿量 (mL/day)} \\ \text{循環血漿量変化率 (Strauss の式)} &= \\ & \text{Hb}_{d0} / \text{Hb}_{d2} \times [(100 - \text{Ht}_{d2}) / (100 - \text{Ht}_{d0}) - 1] \times 100 \\ & \text{d0; day 0, d2; day 2} \end{aligned}$$

2.3 統計解析

データは平均±標準誤差で表記した。3 群の統計解析は一元配置分散分析 (one-way ANOVA)を用い, post hoc 解析で Tukey 法または Student's t検定で 2 群間を比較した。体重変化, 血清クレアチニン, 尿素窒素は, 同一ラットで複数日の測定を行い, 反復測定分散分析 (repeated measure ANOVA)と post hoc 解析では Tukey HSD 法を用いた。血清クレアチニンと尿素窒素は, day 0 と day 7 で対応のある t 検定で解析した。p 値は 0.05 未満を有意差ありとした。

3. 研究結果と考察

3.1 ループ利尿薬は体液量と腎機能を低下させたが, SGLT2 阻害薬は不変だった

非糖尿病 SD ラットの体重は, Veh 群と SGLT 阻害薬 Ipra 群で不変だったが, ループ利尿薬 Furo 群では day 7 まで漸減した (Fig. 1A)。腎機能の指標である血清クレアチニンと尿素窒素は, day 2 では 3 群間で同等だったが, day 7 では Furo 群で有意に上昇した (Fig. 1B, C)。

BIS 法による体液量測定では, day 7 に Furo 群のみ有意に体液量が減少した (Fig. 1D)。

3.2 ループ利尿薬の利尿作用は体液バランスを減少させたが, SGLT2 阻害薬では不変だった

ベースライン (day 0)の食餌量, 飲水量, 尿量は 3 群間で同等だった。day 2 の食餌量は Furo 群でのみ有意に減少した (Fig. 2A)。day 2 の尿中グルコース排泄量は, Ipra 群でのみ増加したが, 尿量は Ipra 群と Furo 群で同等に増加した (Fig. 2C)。飲水量は Ipra 群でのみ増加したため (Fig. 2B), 体液バランス (飲水量 - 尿量)は Furo 群で有意に減少し Ipra 群では不変だった (Fig. 2D)。

3.3 SGLT2 阻害薬はバソプレシン分泌を促進し腎尿細管での水再吸収を増加させた

SGLT2 阻害薬イプラフロジンは, 尿中バソプレシン排泄と腎尿細管での水再吸収を増加させたが, ループ利尿薬フロセミドは増加させなかった (Fig. 3A, B)。また, 注目すべきことにフロセミドはバソプレシン分泌を vehicle よりも有意に低下させた (Fig. 3A)。

3.4 SGLT2 阻害薬は血清 Na⁺, Cl⁻濃度を上昇させ, それらはバソプレシン分泌上昇と関連した

day 2 の血清浸透圧は, 3 群間で同等だった。一方で, 主要な血清浸透圧およびバソプレシン分泌の規定因子である血清 Na⁺と Cl⁻濃度は 3 群間で異なった。Ipra 群では血清 Na⁺と Cl⁻濃度が軽度上昇したが, Furo 群では軽度低下した (Fig. 3C, D)。

また, 3 群全体での解析で, 血清 Na⁺濃度変化率 (r = 0.306, P = 0.031), 血清 Cl⁻濃度変化率 (r = 0.435, P = 0.002)は, 尿中バソプレシン排泄変化率と有意な正相関を示した。一方で, 血清浸透圧変化率は, 尿中バソプレシン排泄変化率との相関がみられなかった (r = 0.048, P = 0.809)。

3.5 ループ利尿薬は循環血漿量を減少させ血漿レニン活性を増加させた

day 2 の Furo 群では循環血漿量が減少し血漿レニン活性が上昇したが, SGLT2 阻害薬群ではこれらは Veh 群と

同等だった (Fig. 4A, B)。一方で, 収縮期血圧は 3 群間で同等だった (Fig. 4C)。

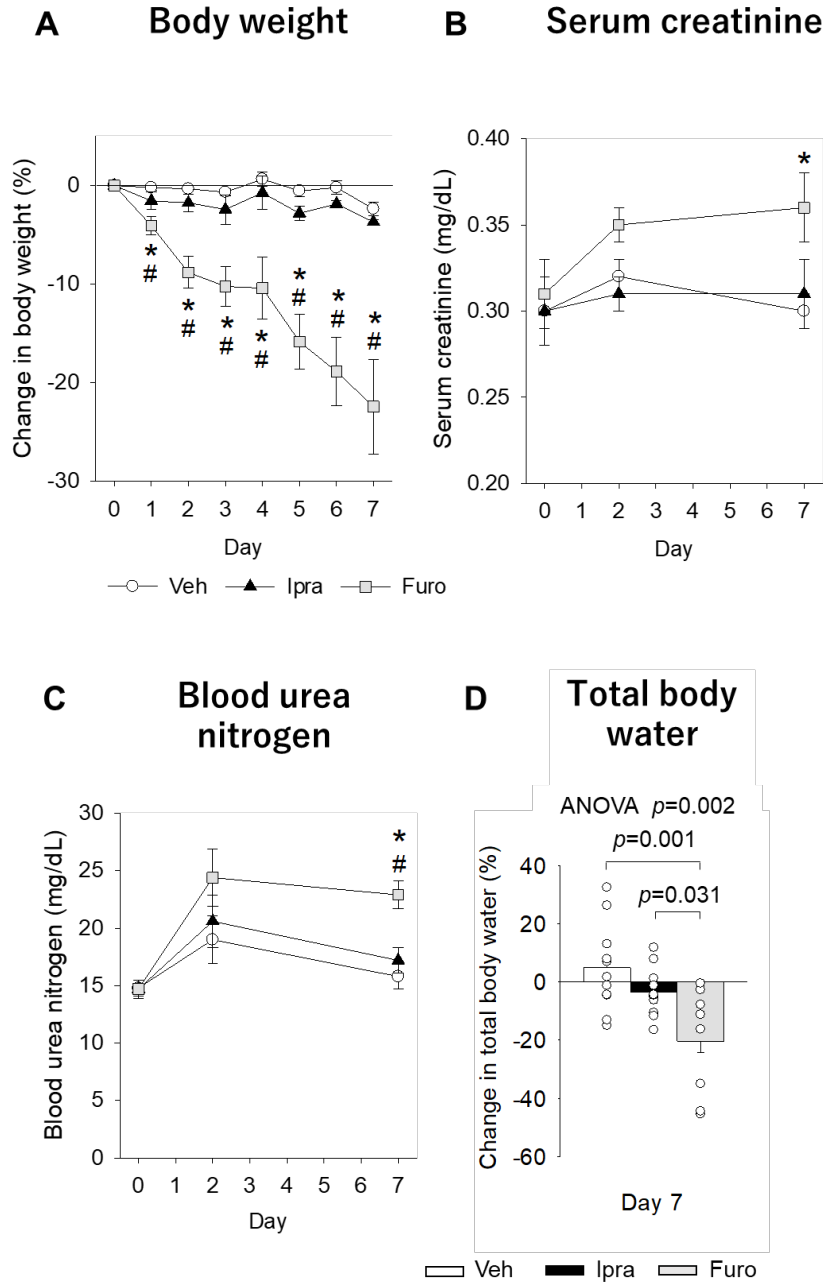


Fig. 1 Effect of ipragliflozin, furosemide, or vehicle administered for 7 days in non-diabetic SD rats on change in body weight (A), serum creatinine (B), blood urea nitrogen (C), and change in total body water (D). Veh: vehicle [0.5% methylcellulose solution], Ipra: ipragliflozin [ipragliflozin 5mg/kg bw in 0.5% methylcellulose], Furo: furosemide [50mg/kg bw in 0.5% methylcellulose]. One-way ANOVA followed by a post hoc Tukey HSD test. * $P < 0.05$ vs. Veh; # $P < 0.05$ vs. Ipra. Values express means \pm standard error; $n = 5-30$ /group.

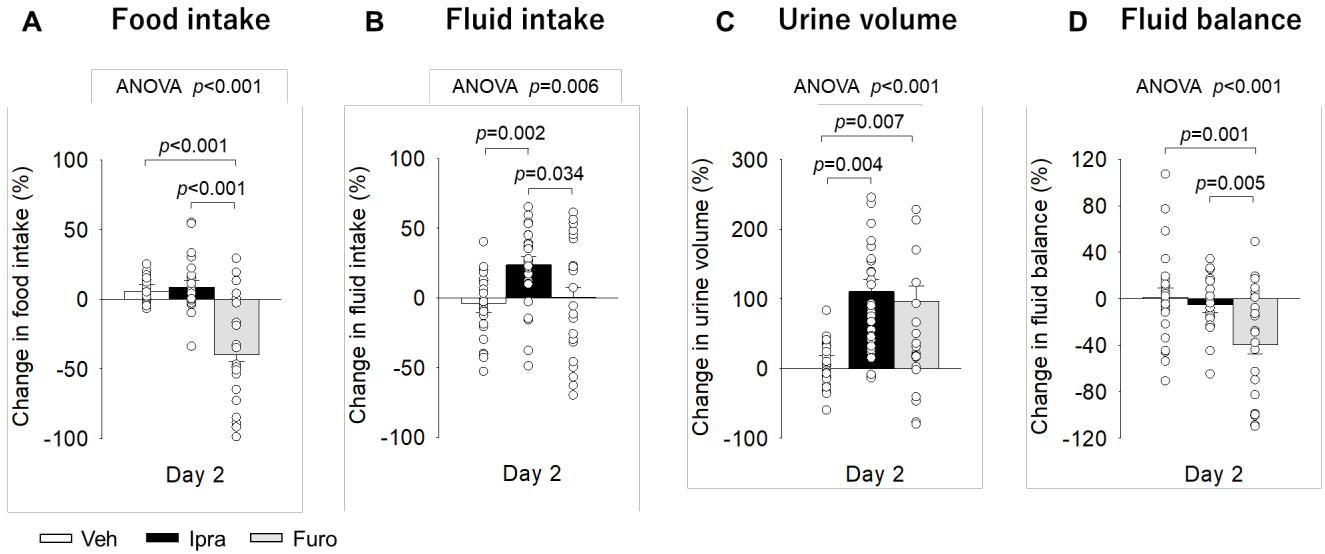


Fig. 2 Effect of ipragliflozin, furosemide, or vehicle on changes in food intake (A), fluid intake (B), urine volume (C), and fluid balance (D) on day 2 in non-diabetic SD rats. Abbreviations and drug doses are in Fig. 1. One-way ANOVA followed by a post hoc Tukey HSD test or Student's t test. Values express means \pm standard error; n = 23-30/group.

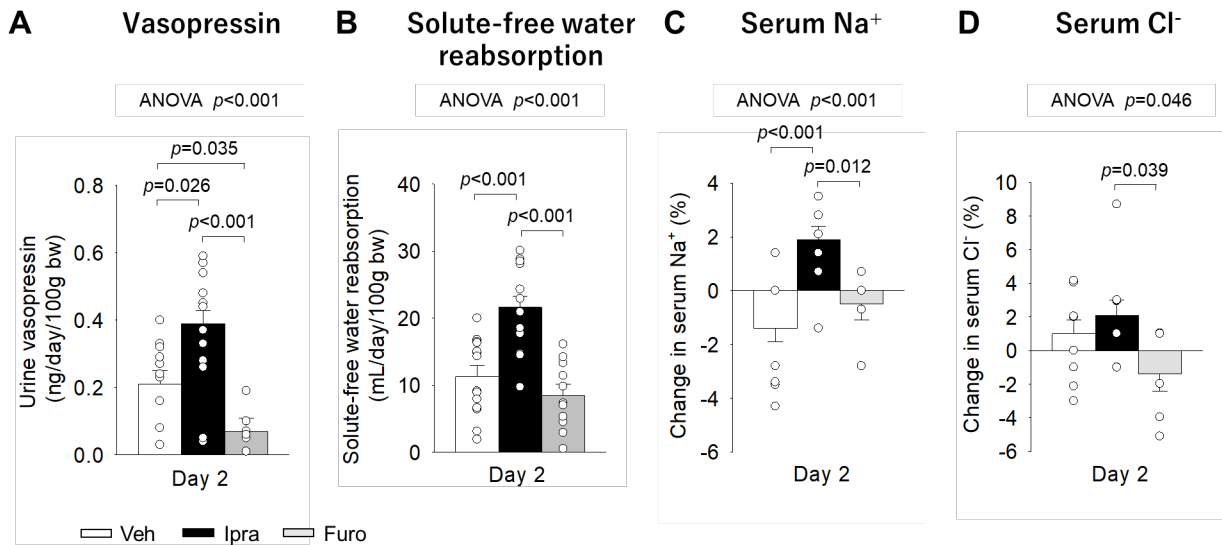


Fig. 3 Effect of ipragliflozin, furosemide, or vehicle on urine vasopressin excretion (A), solute-free water reabsorption (B), change in serum Na^+ (C), and change in serum Cl^- (D) on day 2 in non-diabetic SD rats. Abbreviations and drug doses are as in Fig. 1. One-way ANOVA followed by a post hoc Tukey HSD test. Values express means \pm standard error; n = 7-15/group.

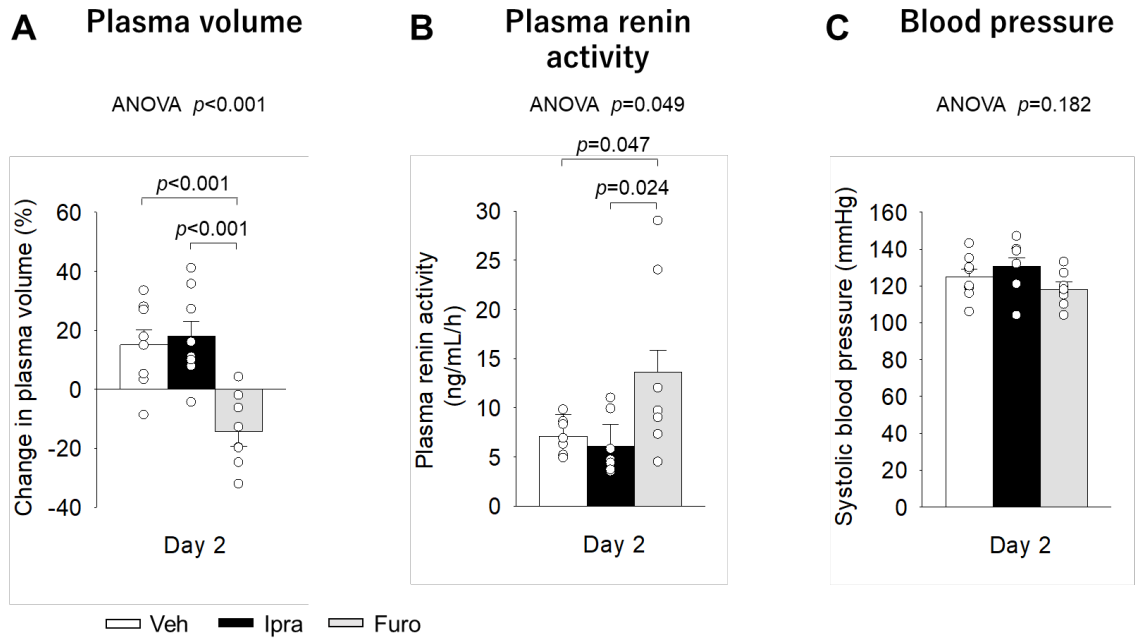


Fig. 4 Effect of ipragliflozin, furosemide, or vehicle on change in plasma volume (A), plasma renin activity (B), and systolic blood pressure (C), on day 2 in non-diabetic SD rats. Abbreviations and drug doses are as in Fig. 1. One-way ANOVA followed by a post hoc Tukey HSD test. Values express means \pm standard error; $n = 6-11$ /group.

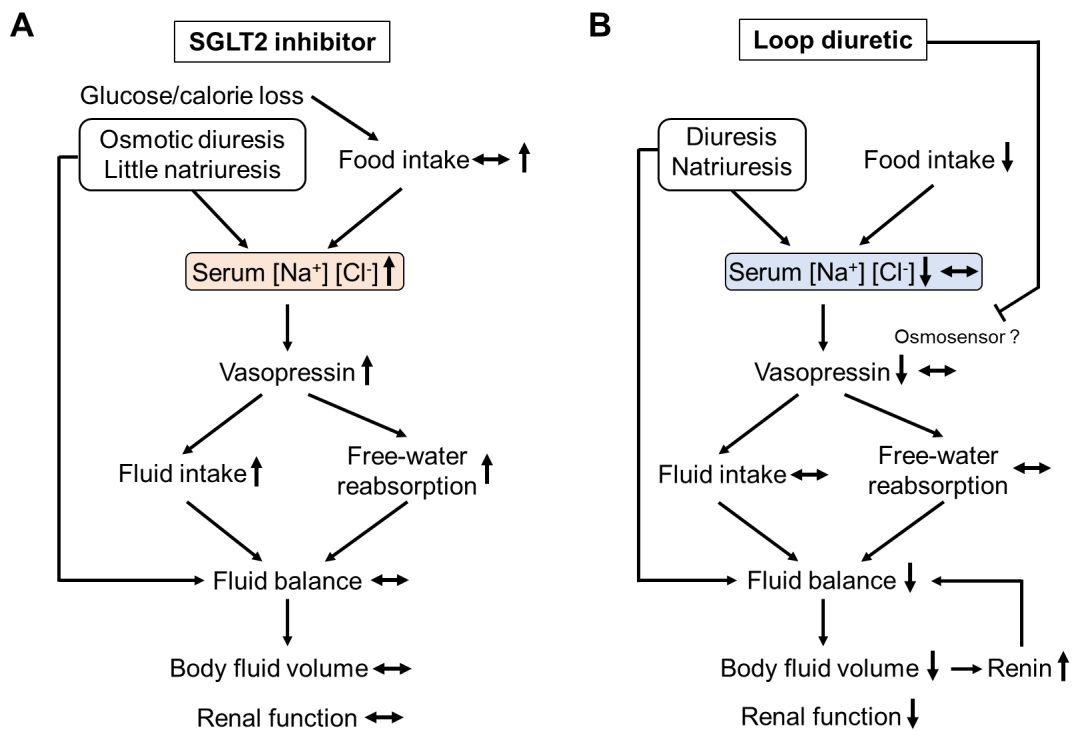


Fig. 5 Proposed effects of SGLT2 inhibitor and loop diuretic on vasopressin and fluid homeostatic responses. A: The increase in serum Na^+ and Cl^- concentrations mainly due to osmotic diuresis by SGLT2 inhibitor induces vasopressin release, which stimulates fluid intake and free-water reabsorption. These compensatory mechanisms in response to diuretic action of SGLT2 inhibitor maintains fluid balance (fluid intake – urine volume), body fluid volume and renal function. B: The decrease in serum Na^+ and Cl^- concentrations due to natriuresis and the reduction of food intake by furosemide attenuated vasopressin release, which fails to stimulate fluid intake and free-water reabsorption. As a result, loop diuretic induces a negative fluid balance and the reduction in body fluid volume, and potentially reduces renal function.

4. 考察

非糖尿病ラットを用いた本研究では、SGLT2 阻害薬イブラフロジンは体液バランスと腎機能を保持したが、ループ利尿薬フロセミドは体液バランスをマイナスにし、腎機能が低下した。イブラフロジンとフロセミドは day 2 に同様に尿量が増加し、腎機能は保持された。しかし、この時点でフロセミドは代償的なバソプレシン分泌を増加させず、体液バランスがマイナスとなり循環血漿量が減少していた。その後 day 7 で、体液量が減少し腎機能も低下した。

対照的に、イブラフロジンの短期投与は、バソプレシン分泌による腎臓での水再吸収と飲水量を促進し、体液量と腎機能を保持した (Fig. 4A)。これらの結果は、2 型糖尿病モデルラットに長期間の SGLT2 阻害薬を投与した私たちの以前の報告と一致する⁽²⁾。したがって、SGLT2 阻害薬は投与期間(短期 or 長期)と糖尿病の有無によらず、利尿作用に反応したバソプレシン分泌を介した水再吸収促進作用があり、体液を適正に保持すると考えられる。また、SGLT2 阻害薬の体液保持機能は糖尿病の有無によらず、脱水リスクを軽減する可能性がある^(2,6)。

本研究同様に、ループ利尿薬フロセミドはバソプレシン分泌を促進しないことが非糖尿病モデルラットや健康成人での検討で報告されている⁽⁷⁻⁹⁾。したがって既報と本研究より、フロセミドのナトリウム利尿作用は、バソプレシン分泌による飲水量と自由水再吸収の増加が起こらず、適正体液保持機能に乏しいと考えられる (Fig. 4B)。

ではなぜ SGLT2 阻害薬とループ利尿薬で、バソプレシン分泌反応に違いがあるのだろうか？ SGLT2 阻害薬イブラフロジンは血清 Na⁺、Cl⁻濃度を上昇させ(血清 Na⁺優位)、ループ利尿薬フロセミドは血清 Na⁺、Cl⁻濃度を軽度低下させた(血清 Cl⁻優位)。バソプレシンの主たる分泌刺激因子である血清浸透圧は、イブラフロジンとフロセミドのいずれにおいても有意に変化しなかった。その理由として、2 型糖尿病ラットを用いた私たちの既報同様に⁽²⁾、イブラフロジン投与で血清 Na⁺、Cl⁻濃度が上昇したが、浸透圧の規定因子である血糖が低下したことが考えられる。また、フロセミド投与では、血清 Na⁺、Cl⁻濃度が軽度低下したが、血糖と尿素窒素が軽度上昇したことで血清浸透圧が変化しなかったと考えられる。血清浸透圧の規定因子の中で、血清 Na⁺、Cl⁻は有効浸透圧物質であるが、尿素とインスリン存在下でのグルコースは有効浸透圧物質ではない。実際

に本研究では、血清 Na⁺濃度変化率、血清 Cl⁻濃度変化率($r = 0.435$, $P = 0.002$)と尿中バソプレシン排泄変化率が有意な正相関を示した一方で、血清浸透圧変化率と尿中バソプレシン排泄変化率に相関はみられなかった。これらの結果から、血清 Na⁺と Cl⁻の濃度変化が SGLT2 阻害薬とループ利尿薬への異なるバソプレシン分泌反応に寄与した可能性がある。

血圧と循環血漿量の減少は、非浸透圧性のバソプレシン分泌刺激となる⁽¹⁰⁾。本研究では、血圧は 3 群間で同等だったため、血圧がイブラフロジンとフロセミド投与後のバソプレシン分泌の違いに関与した可能性は低い。また、フロセミドは循環血漿量を 14.2%低下させ、血漿レニン活性を上昇させたにもかかわらず、バソプレシン分泌は低下した。したがって、フロセミドが脳内の浸透圧センサーに直接作用してバソプレシン分泌を抑制した可能性があり、さらなる検討が必要である。

本研究で明らかにした SGLT2 阻害薬の体液恒常性維持機能は、これまでの大規模臨床試験で示されている心腎予後改善に重要な役割を果たしている可能性がある⁽¹¹⁻¹⁵⁾。特に、脱水の予防効果は、急性腎障害やレニン・アンジオテンシン系、交感神経系の活性化を抑制することで腎・心保護に寄与する可能性がある⁽⁴⁾。対照的に、ループ利尿薬の強いナトリウム利尿作用とバソプレシン分泌反応の減弱は、脱水や心腎予後悪化につながるかもしれない。

5. 結論と今後の課題

非糖尿病ラットにおいて、SGLT2 阻害薬イブラフロジンはバソプレシン分泌を促進し、体液バランスと腎機能を保持したが、ループ利尿薬フロセミドはバソプレシン分泌と体液バランスを減少させ、腎機能を悪化させた。したがって、SGLT2 阻害薬とループ利尿薬によるバソプレシン分泌反応の違いは、体液状態と腎機能を規定することが明らかとなった。今後の課題として、SGLT2 阻害薬とループ利尿薬の脳内投与により、口渇中枢やバソプレシン分泌細胞への直接的な効果を解明していく必要がある。

6. 文献

1. Vallon V. Glucose transporters in the kidney in health and disease. *Pflugers Arch* 2020.
2. Masuda T, Muto S, Fukuda K, Watanabe M, Ohara K, Koepsell H, Vallon V and Nagata D. Osmotic diuresis by SGLT2 inhibition stimulates vasopressin-induced

- water reabsorption to maintain body fluid volume. *Physiol Rep* 8: e14360, 2020.
3. Masuda T, Watanabe Y, Fukuda K, Watanabe M, Onishi A, Ohara K, Imai T, Koepsell H, Muto S, Vallon V and Nagata D. Unmasking a sustained negative effect of SGLT2 inhibition on body fluid volume in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 315: F653-F664, 2018.
 4. Masuda T, Nagata D. Fluid homeostasis induced by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: novel insight for better cardio-renal outcomes in chronic kidney disease. *Hypertens Res* 46: 1195-1201, 2023.
 5. Strauss MB, Davis RK, Rosenbaum JD and Rossmeisl EC. Water diuresis produced during recumbency by the intravenous infusion of isotonic saline solution. *J Clin Invest* 30: 862-868, 1951.
 6. Masuda T, Ohara K, Vallon V and Nagata D. SGLT2 inhibitor and loop diuretic induce different vasopressin and fluid homeostatic responses in nondiabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 323: F361-F369, 2022.
 7. Iwasaki Y, Gaskill MB, Robertson GL. Adaptive resetting of the volume control of vasopressin secretion during sustained hypovolemia. *Am J Physiol* 268: R349-357, 1995.
 8. Baylis PH, De Beer FC. Human plasma vasopressin response to potent loop-diuretic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 20: 343-346, 1981.
 9. Mose FH, Oczachowska-Kulik AE, Fenton RA and Bech JN. Effect of furosemide on body composition and urinary proteins that mediate tubular sodium and sodium transport-A randomized controlled trial. *Physiol Rep* 8: e14653, 2021.
 10. Kanbay M, Yilmaz S, Dincer N, Ortiz A, Sag AA, Covic A, Sanchez-Lozada LG, Lanaspa MA, Cherney DZL, Johnson RJ and Afsar B. Antidiuretic Hormone and Serum Osmolarity Physiology and Related Outcomes: What Is Old, What Is New, and What Is Unknown? *J Clin Endocrinol Metab* 104: 5406-5420, 2019.
 11. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C and Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 388: 117-127, 2023.
 12. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjoström CD, Toto RD, Langkilde AM and Wheeler DC. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383: 1436-1446, 2020.
 13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM and Mahaffey KW. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 380: 2295-2306, 2019.
 14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M and Langkilde AM. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381: 1995-2008, 2019.
 15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C and Zannad F. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383: 1413-1424, 2020.

Fluid Homeostasis by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition: Mechanism of Fluid Intake and Vasopressin Secretion

Takahiro Masuda¹, Shigeaki Muto¹, Masahide Yoshida², Volker Vallon³, Daisuke Nagata¹

¹ Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University,

² Division of Brain and Neurophysiology, Department of Physiology, Jichi Medical University,

³ Division of Nephrology and Hypertension, Departments of Medicine and Pharmacology, University of California-San Diego, USA

Summary

Na⁺-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors are antihyperglycemic agents that suppress glucose reabsorption by inhibiting SGLT2 in the early proximal renal tubules; SGLT2 inhibitors cause mild natriuresis and osmotic diuresis with glucose, as previously reported in diabetic rats. Vasopressin maintains fluid volume by promoting water uptake and reabsorption in the collecting ducts, as previously reported in diabetic rats. Loop diuretics, on the other hand, are commonly used diuretics for the treatment of fluid retention, but they induce renal dysfunction related to hypovolemia. Therefore, we investigated 1) whether SGLT2 inhibitors and loop diuretics activate similar mechanisms of fluid homeostasis and 2) what factors are associated with these mechanisms.

Non-diabetic male Sprague-Dawley rats received daily oral doses of vehicle, the SGLT2 inhibitor ipragliflozin (5 mg/kg) or the loop diuretic furosemide (50 mg/kg), and were monitored for 2 or 7 days in a metabolic cage. Ipragliflozin and furosemide similarly increased urine output on day 2. This was associated with increased water intake, serum Na⁺ and Cl⁻ concentration, urinary vasopressin excretion, and soluble-free water reabsorption in response to ipragliflozin but not furosemide. Ipragliflozin maintained fluid balance (water intake - urine output) on day 2 and total body water as measured by bioimpedance spectroscopy and serum creatinine on day 7. In contrast, furosemide decreased fluid balance on day 2, decreased total body water on day 7, and increased serum creatinine.

In conclusion, the osmotic diuresis of the SGLT2 inhibitor increased serum Na⁺ and Cl⁻ concentration and the vasopressin-related stimulation of fluid intake and renal water reabsorption maintained fluid balance, whereas the loop diuretic did not increase serum Na⁺ and Cl⁻ concentration and did not stimulate the compensatory vasopressin system. These data suggest the differences in vasopressin and fluid homeostatic responses between SGLT2 inhibitor and loop diuretic, and the change in serum Na⁺ and Cl⁻ concentration as a determinant for the differences.