

A nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók a diabetes mellitus kezelésén túl

Szekeres Zsolt János, Stolcz Tünde, Szabados Eszter

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Prevenációs és Rehabilitációs Tanszék, Pécs

Levelezési cím: Dr. Szabados Eszter

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, 1. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Prevenációs és Rehabilitációs Tanszék, 7623 Pécs, Rákóczi út 2. E-mail: szabados.eszter@pte.hu

A nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók mára a 2-es típusú diabetes mellitus gyógyszeres terápiájának egyik meghatározó elemévé váltak. Számos klinikai tanulmány igazolta ezen hatóanyagok pozitív hatását a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás csökkentésében, így például az EMPA-REG OUTCOME az empagliflozin, a CANVAS, CANVAS-R-vizsgálatok a canagliflozin és a DECLARE-TIMI 58 a dapagliflozin esetében. Ezen kardioprotektív hatások magyarázatára számos hipotézis született. A szénhidrát-anyagcserére való hatásain túl a szervezet számos más részére is hatással vannak. Jelen összefoglaló közleményünkben a nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátlók főbb, szisztemás hatásait kívánjuk bemutatni.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, kardiovaszkuláris protekció, farmakodinámia

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors – beyond the treatment of diabetes mellitus

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors have become one of the determinants of drug therapy for type 2 diabetes. Several clinical studies have demonstrated their positive effect in reducing cardiovascular mortality and morbidity, such as EMPA-REG OUTCOME for empagliflozin, CANVAS, CANVAS-R for canagliflozin, and DECLARE-TIMI 58 for dapagliflozin. Several hypotheses have been created to explain these cardioprotective effects. In addition to their effects on carbohydrate metabolism, they also affect many other parts of the body. In this review, we aim to present the main systemic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors.

Keywords: diabetes mellitus, cardiovascular protection, pharmacodynamics

Bevezetés

Jelenleg 6 humán SGLT (sodium-glucose co-transporter) proteint azonosítottak, amik közül az SGLT1- és SGLT2-receptorokat kutatták alaposabban az elmúlt években. Az SGLT1 és SGLT2 közötti kimagasló szekvenciahomológia ellenére eltérő élettani és biokémiai tulajdonságokat mutatnak. Míg az SGLT1 primeren a belekben expresszálódik, addig az SGLT2 legnagyobb mértékben, a vesekéregben, ahol fontos szerepet játszik a vese glükóz-reabszorpciójában. Az SGLT1 ma-

kor szubsztrátjai a glükóz és a galaktóz, míg az SGLT2 erősen szelektív a glükózra. A kötődő nátrium-glükóz sztöchiometrikus aránya 2:1 az SGLT1, és 1:1 az SGLT2 esetén. Az SGLT1 mutációi glükóz-galaktóz malabszorpciókat okoznak, szemben az SGLT2-mutációival, amiket a familiáris renalis glükózuriával hoztak összefüggésbe. Az SGLT2-gátlókat, beleértve a dapagliflozint, canagliflozint, ipragliflozint, tofogliflozint, luseogliflozint és empagliflozint, a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére vizsgálták számos klinikai tanulmány során. Az SGLT2-receptor iránti szelektivitásuk jelentős szórást

mutat. Míg az empagliflozin 2500×, ertugliflozin 2000×, a dapagliflozin 1200×, addig a canagliflozin 250×, a sotagliflozin csak 20× szelektívebb az SGLT2-receptorra az SGLT1-hez képest, amely a hatásmechanizmusban jelentős eltéréseket okozhat (1). A többi SGLT-receptor pontosabb vizsgálata még kezdeti szakaszban jár. Érdekes módon az SGLT3-nak nincs glükóztranszporter aktivitása, de az enterális idegrendszer neuronjai számára glükózszenzorként szolgálhat. Az SGLT4 nagyobb affinitást mutat mannóz iránt, mint glükózra, és feltehetőleg mannóz-transzporterként funkcionál. Az SGLT5, ami a vesekéregben nagymértékben exprezeződik, szintén magas mannózaffinitással rendelkezik. Az SGLT6, amit SMIT2-ként (mioinozitol-nátrium szimporter) is ismerünk, glükóz helyett inozitolt transzportál (2).

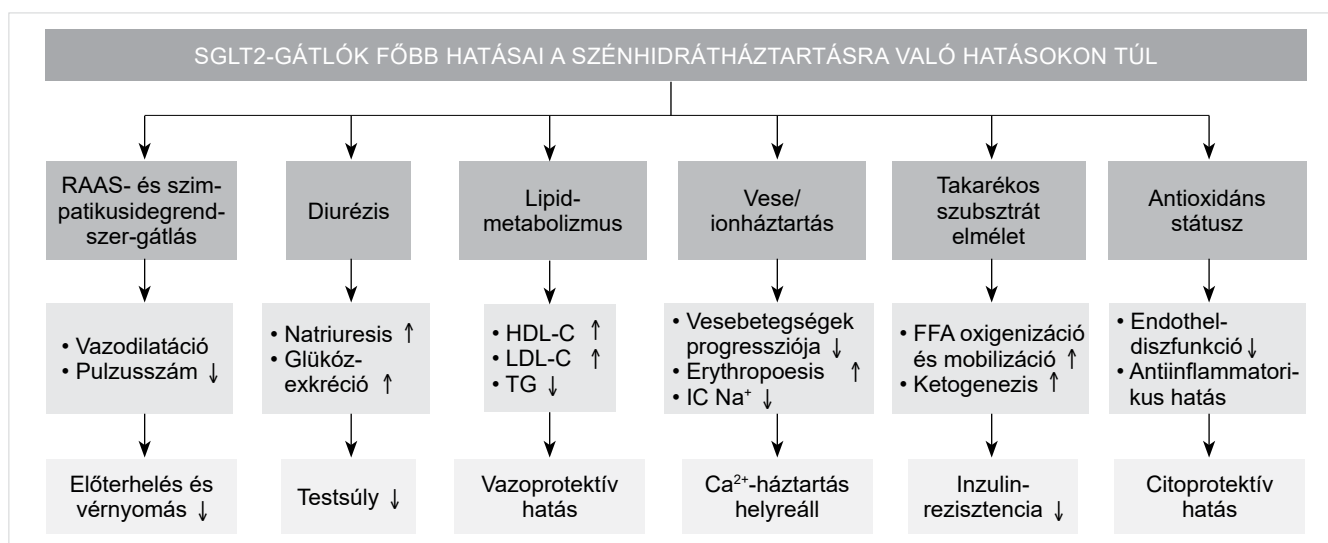
Számos tanulmány kimutatta az SGLT2-gátlók pozitív hatását a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás csökkentésében, így például az EMPA-REG OUTCOME (3) az empagliflozin, a CANVAS (4), CANVAS-R (5) vizsgálatok a canagliflozin és a DECLARE-TIMI 58 (6) a dapagliflozin esetében. Ezen kardioprotektív hatások magyarázatára számos hipotézis született. Jelen közleményünkben az SGLT2-gátlók kardioprotektív és szisztémás hatásait kívánjuk összefoglalni (1. ábra).

A diuretikus hipotézis

Az SGLT2-gátlók fokozzák a natriuresist a proximális renalis tubulusokban, ami ozmotikus diurézishez vezet. A diuretikus hatás mértéke a vércukorszinttől nem teljesen független. Magasabb vércukorszint mellett (pl. diétahiba esetén) nagyobb mértékű hatást észlelhetünk. A volumencsökkenés csökkenti az előterhelést és a kamra töltőnyomását, ebből következő-

leg csökkenti a myocardium feszülését, és a kamrai aritmiák kialakulásának rizikóját (7, 8). Az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat eredményei alapján a hematokrit és a hemoglobin növekedése voltak a legfontosabb mediátorok a kardiovaszkuláris rizikó csökkentésében (9). Ez a növekedés a hematokrit értékében lehetséges, hogy az SGLT2-gátlás okozta ozmotikus diuréziséből következő plazmatérfogat-csökkenésnek köszönhető, de ezen gyógyszerek erythropoesisre való pozitív hatása is felmerült (10). Ezen felül az előterhelés csökkenése részben megmagyarázhatja a bal kamra tömegének csökkenését is (11). Ugyanakkor fontos megemlíteni azt is, hogy ezek a hatások különböznek a diuretikumok más fajtáinak hatásaitól, hiszen az SGLT2-gátlók nem okoznak kompenzatorikus szimpatikus aktivációt, ioneltéréseket, mint pl. a hypokalaemia vagy hypomagnesaemia, nemkívánatos metabolikus hatásokat, mint pl. a hyperurikaemia, sem nemkívánatos renalis hemodinamikai hatásokat (12–15).

A renalis glükózexkréció további hatása a testsúly csökkenése. *Bolinder és munkatársai* egy 24 hetes tanulmány keretén belül 2 csoportot vizsgáltak. Míg az egyik csoport metformin (1500–2000 mg/nap és placebokezelésben részesültek, addig a másik csoport metformint és dapagliflozint kapott (10 mg/nap). Az első eredmények alapján a 2. csoportban intenzívebb polyuriát figyeltek meg, valamint a csípőkörfogot, és a zsírtömegindex erőteljesebb csökkenését (16). A kalóriavesztés hátterében részben a glükóz fokozott eliminációja, másrészt a következményesen megnövekedett lipidmetabolizmus állhat. Továbbá érdekes összehasonlítani az empagliflozin-monoterápia és a metforminnal való kombinált kezelés során észlelt súlyváltozást: monoterápiában 2,1 kg, míg együttes terápiánál 3,3 kg volt a súlyvesztés (17).



1. ÁBRA. Az SGLT2-gátlók főbb hatásai a szénhidrátháztartásra való hatásokon túl. HDL-C: magas sűrűségű lipoprotein-koleszterin (high-density lipoprotein cholesterol); LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin (low-density lipoprotein cholesterol); TG: trigliceridek; IC: intracelluláris; FFA: szabad zsírsavak (free fatty acids)

A vérnyomáscsökkenés hipotézise

Az SGLT2-gátlók csökkentik mind a szisztolés (SBP), mind a diasztolés vérnyomásértékeket (DBP) körülbelül 4-6 Hgmm-rel a szisztolés, és 1-2 Hgmm-rel a diasztolés értéket illetően a natriurézisnek és ozmotikus diurézisnek, a csökkent artériás merevségnek (a csökkent nátriumkoncentráció miatt), és feltehetőleg a csökkent testsúlynak köszönhetően (16–18). Egy újabb, 33 randomizált klinikai tanulmányból készült metaanalízis szerint a rendelőben, ülő helyzetben mért szisztolés érték maximum 49 Hgmm-rel, a diasztolés érték maximum 2,0 Hgmm-rel csökkent 17 600, 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM) szenvedő betegen SGLT2-gátló kezelés mellett. A vérnyomáscsökkenést az alacsonyabb artériás merevséggel, az utóterhelés csökkenésével magyarázták. Ezen túlmenően a dippingmintázat visszatérése, és csökkenő nátriumretenció is megfigyelhető volt (19). Felmerült a lehetőség annak is, hogy az SGLT2-gátlók a vérnyomás cirkadiánritmusának visszaállításával rendelkeznek további kardioprotektív hatással (20–25). Érdekes kérdés, hogy az SGLT2-gátlók milyen hatásmechanizmusa állhat a cirkadiánritmus visszaállítása mögött. Egy lehetséges feltételezés szerint a visceralis zsír felhalmozódása rizikófaktora a cirkadiánritmus felborulásának. Így az SGLT2-gátlók a visceralis zsír csökkentésén keresztül hatással lehetnek a cirkadiánritmusra is (7). A vérnyomáscsökkenő hatás azonban legfőképpen antihipertenzív szerekekkel való kombinációban volt megfigyelhető (26). A SGLT2-gátlók vérnyomásra kifejtett hatásai részben állhatnak a kardioprotektív hatásuk hátterében, mindazonáltal önmagukban nem magyarázzák a megfigyelt kardiovaszkuláris, és a renalis végpontok csökkenését. Fontos továbbá megemlíteni, hogy a vérnyomáscsökkenést nem követte szignifikáns csökkenés a stroke előfordulásában sem a CANVAS, sem az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálatokban (27).

A „takarékos szubsztrát” elmélet

A „takarékos szubsztrát” elmélet szerint az SGLT2-gátlók fokozzák a szabad zsírsavak oxidációját, és ez legalább részben, hozzájárul az inzulinrezisztencia és az endothelialis funkció javulásához, részben az oxidatív stressz csökkentésén, részben az eNOS-funkció helyreállításán keresztül, ami hozzájárul a kardiovaszkuláris betegségek (CVD) rizikójának csökkenéséhez (21). Az SGLT2-gátlás hozzájárul a ketontestek fokozott képződéséhez a szabad zsírsavak fokozott mobilizációja és oxidációja miatt a májban, ami növeli a glükagon/inzulinarányt, valamint a csökkent glükózszint által csökken az inzulinrezisztencia (28). Ilyen ketontest például a keletkező béta-hidroxibutirát, amit kisebb mennyiségben a szívizomsejtek és vesesejtek is képesek felhasználni, ezáltal csökkentve a miokardiális szabadzsírsav- (FFA)

oxidációt és oxigénfelhasználást, ezáltal mind a vese, mind a szív működését javítva (29). A ketontest oxidációja energetikailag hatékonyabb, mint a zsírsav-oxidáció, mert magasabb ATP/oxigénarányt eredményez, mint más szubsztrátok (30). Továbbá a béta-hidroxibutirát antioxidáns és antiaritmiás hatásokkal is rendelkezik (30, 31). Lehetséges, hogy az SGLT2-gátlók a plazmaglükóz-koncentráció csökkentésén túl a myocardium metabolizmusának a zsírsavak és ketontestek felé való eltolásával is rendelkezik kardioprotektív hatással. Ugyanakkor egyéb antidiabetikus gyógyszerek is kompenzatorikus módon növelhetik a ketontestek képződését, de az SGLT2-gátlók emellett fokozzák a lipolízist is, és korlátozhatják a trigliceridek felhalmozódását a szövetekben (32). A „takarékos szubsztrát” elmélet igazolására további vizsgálatokra van szükség, különösen azért is, mert sem az EMPA-REG OUTCOME-, sem a CANVAS-vizsgálatok során nem csökkent szignifikáns mértékben a miokardiális infarktus előfordulása (33).

A metabolikus hatás hipotézise

A metabolikus hatás hipotézise szerint az ozmotikus diuretikus hatás mellett a metabolikus változások a visceralis zsírmennyiség és a testsúly csökkenéséhez vezetnek SGLT2-gátló kezelés során. Azonban az EMPA-REG OUTCOME- és a CANVAS-vizsgálatok adatai alapján nagyobb mértékű testsúlycsökkenés nem járt nagyobb mértékű CV-esemény-csökkenéssel (34). SGLT2-gátlók hatására a szérumtriglicerid-szint csökkenését, valamint a HDL-C szintjének emelkedését figyelték meg. Érdekes módon az LDL-C szintje enyhén emelkedhet, feltehetőleg az LDL-receptorok aktivitásának csökkenése miatt (7).

A pozitív metabolikus hatáshoz hozzátartozik továbbá, hogy az SGLT2-gátlók csak ritkán okoznak hypoglykaemiát, amely köztudottan fokozott szimpatikus aktivitáshoz, magasabb pulzusszámhoz és perifériás szisztolés vérnyomáshoz, aritmiahajlamhoz vezethet (35). Fontos további hatásuk az EPO-szint emelése, ami jelentősen növelheti az oxigénellátást, ezáltal javítva a myocardium funkcióját (14, 36).

Az SGLT2-gátlók ioncsatornákra kifejtett hatása

Az újabb eredmények alapján az SGLT2-gátlók fontos szerepet játszanak a diabéteszes szív ionháztartásában, és potenciálisan protektív hatással bírnak mind szisztolés, mind diasztolés szívelégtelenségben. Szívelégtelenségben a szívizomsejtek fokozott intracelluláris nátrium- és kalciumszintet mutatnak, részben a Na-H (NHE) és a Na-Ca (NCX) transzporterek fokozott aktivitása miatt (37). Empagliflozin hatását vizsgálva izolált kamrai szívizomsejteken emelkedett

extracelluláris glükóz esetén arra az eredményre jutottak, hogy a szívizomsejt citoszol Na^+ és Ca^{2+} -szintje csökken empagliflozin hatására, míg a mitokondriumok Ca^{2+} -koncentrációja nő (37). Bár SGLT2-receptorok nem expresszálódnak az emberi myocardiumban, az SGLT2-gátlók direktén csökkenthetik az NHE és következményesen az NCX-transzporterek aktivitását az NHE1-en található SGLT2-kötőhelyen keresztül, ami csökkent intracelluláris nátriumszinthez, és helyreállított kalciumháztartáshoz vezet, amelyek végeredményben jobb kontraktilis funkciót, valamint csökkent kamrai aritmia és hirtelen szívhalál rizikót jelenthet (37).

Az SGLT2-gátlók hatása a szimpatikus idegrendszerre

A szimpatikus idegrendszer túlzott, krónikus aktivitását számos klinikai állapotban igazolták, beleértve az iszkémiás szívbetegséget, a szívelégtelenséget, a hipertóniát, a T2DM-betegséget és a metabolikus szindrómát. A szimpatikus idegrendszer túlzott aktivitása rossz prognózissal társul szívelégtelen és végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén. A szimpatikus aktivitás krónikus növekedése nemcsak hipertenzió kialakulásához vezethet, de káros hatással van az erekre és a vesékre is. A szimpatikus túlműködés fokozza az artériás merevséget, endothelialis diszfunkciót okoz és megváltoztatja a vese nátrium- és vízhomeosztázisát is. A szimpatikus túlműködés következményeinek epicentruma a vese, az ebből következő renalis stressz pedig tovább fokozhatja a szimpatikus aktivitást. Metabolikus szindrómás patkánymodellben az SGLT2-gátlás visszaállította a szimpatikus idegrendszer cirkadián ritmusát (38).

Az SGLT2-gátlók hatása krónikus vesebetegségre

Az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat eredményei alapján az SGLT2-gátló kezelés hatására szignifikánsan csökkent a vesebetegségek progressziója, beleértve a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) csökkenés progresszióját és a vesepótló kezelések indításának szükségességét. Ezen kívül a CANVAS-vizsgálat eredményei is a canagliflozinterápia renalis kimenetelre való pozitív hatását mutatta (38, 39). A krónikus vesebetegség előrehaladásával fibrózis lép fel, emiatt az EPO-termelés csökkenhet. *Yanagida és társai* vizsgálatának (40) eredményei felvetik a lehetőségét annak, hogy az SGLT2 gátlásával csökken a proximális tubuláris sejtek energiaigényes glükózreszorpciója, ami így a csökkent energiafogyasztás miatt a diabetikus vesék strukturális és funkcionális javulásához vezethet, ami lehetővé teszi az EPO termelésének fokozódását, ezáltal a hematokrit növekedését. A kérdésre, miszerint

az SGLT2-gátlók pontosan milyen hatással vannak a már kialakult diabeteses vesebetegségre a CREDENCE-vizsgálat alapján kaphatunk majd választ (41).

Az SGLT2-gátlók hatása az oxidatív stresszre és gyulladásra

Kísérletes vizsgálatok felvetették az SGLT2-gátlók anti-inflammatorikus, antioxidáns és antiproliferatív hatásait, különösen a proximális renalis tubulusokban, azonban további vizsgálatokra van szükség ezen eredmények emberben való fontosságának megállapítására (42). A canagliflozin az egyik legkevésbé szenzitív az SGLT2-receptorokra az SGLT2-gátlók közül, ami ezáltal nagyobb SGLT1-gátló hatással bír, ami által csökkenti a hyperglykaemia-indukálta reaktív oxigén-szabadgyök termelését a szívben, csökkentve az iszkémiás szívizmot érő oxidatív stressz mértékét (43). 10 hetes empagliflozinkezelésre diabeteses egerekben szignifikánsan javult a kardiális és a perikoronáriás artériás fibrózis és a makrofáginfiltráció mértéke. Az eredmények azt mutatták, hogy szignifikánsan csökkent a szuperoxid-termelés a szívben, ami az SGLT2-gátlók antioxidáns hatására utalhat (44). Ez a hipotézis megmagyarázhatja az empagliflozin előnyös hatását a szívfunkcióra a szisztémás metabolikus vagy hemodinamikai változások hiányában is, ahogy a hirtelen szívhalál rizikójának szignifikáns csökkenését is, amit az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálatban figyeltek meg (45). Fontos megemlíteni az SGLT2-gátlók hatását az érrendszerre. Az ipragliflozinnal kapcsolatos vizsgálatok kimutatták, hogy az endothelialis diszfunkció elleni védő hatása az SGLT2-gátlásnak a gyulladás szabályozásának és az oxidatív stressz csökkentésének köszönhető (46). SGLT2-gátló kezelés hatására csökkent a vaszkuláris inflammatorikus molekulák expressziója, mint például a monocita kemoattraktáns protein-1 (MCP-1), az intracelluláris adhéziós molekula (ICAM) és a vaszkuláris sejt adhéziós molekula-1 szintje (VCAM-1) is (47).

Az SGLT2-gátlók mellékhatásai

Az SGLT2-gátlók számos pozitív hatásának ismertetése után szót kell ejtenünk esetleges mellékhatásairól is. A leggyakoribb mellékhatások közé tartoznak az urogenitális infekciók, mikózisok, bakteriális infekciók, amelyek hátterében a vizelet emelkedett glükózkoncentrációja áll. Elkerülésükhöz elengedhetetlen a fokozott higiénia betartása, amelyre a betegek figyelmét fel kell hívunk (48).

A fokozott diurézis felveti a csontsűrűség csökkenésének lehetőségét, azonban jelenleg a kutatások ezt nem erősítették meg. Azonban a csonttörések incidenciájának enyhe emelkedését figyelték meg canagliflozinterápia során (48).

Az euglykaemiás diabéteszes ketoacidózis (DKA) ritka, de súlyos mellékhatása lehet az SGLT2-gátló gyógyszereknek, amit a ketogenezisnek kedvező körülmények között figyeltek meg, mint például fokozott alkoholfogyasztás, volumenvesztés, infekció, stroke és miokardiális infarktusz (29). SGLT2-gátló gyógyszeres kezelésben részesülőknél fokozódik a DKA rizikója SARS-CoV-2-infekció esetén is. Ilyenkor az SGLT2-gátlók átmeneti felfüggesztése szükséges, és a ketontesztek mérése már a mérsékelt emelkedett vércukorszintek mellett is javasolt (49).

Következtetések

Összegezve megállapíthatjuk, hogy az SGLT2-gátlók pleiotróp, szisztémás hatással rendelkeznek az emberi szervezetre. Annak eldöntésére, hogy az ismert kardioprotektív hatás melyik hatásmechanizmusnak köszönhető elsősorban, illetve, hogy ezen hatások együttes eredménye-e, további vizsgálatok szükségesek. Mindenesetre a pozitív metabolikus és kardioprotektív hatások önmagukban is tanúsítják az SGLT2-gátlók klinikai felhasználásának fontosságát, a szénhidrát-háztartásra való hatásain túl. A jelenleg is folyó kutatások fognak arra választ adni, hogy a jövőben milyen más indikációkkal tudjuk majd az SGLT2-gátlókat alkalmazni.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

- Cinti F, Moffa S, Impronta F, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2905–2919. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S114932>
- Deng D, Yan N GLUT, SGLT, and SWEET. Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Sci* 2016; 25: 546–558. <https://doi.org/10.1002/pro.2858>
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117e2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Bruce N, Vlado Perkovic. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Vlado P, Dick dZ, Kenneth WM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, et al. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Post-*

grad Med 2019; 131: 82–88.

<https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1581971>

- Ferrannini E, Veltkamp SA, Smulders RA, et al. Renal glucose handling: impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 1260–1265. <https://doi.org/10.2337/dc12-1503>
- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPAREG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 356–63. <https://doi.org/10.2337/dc17-1096>
- Sano M, Takei M, Shiraishi Y, et al. Increased hematocrit during sodiumglucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res* 2016; 8: 844–7. <https://doi.org/10.14740/jocmr2760w>
- Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: An important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care* 2016; 39: e212–e3. <https://doi.org/10.2337/dc16-1312>
- Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol* 2018; 71: 471–6. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.12.004>
- Filippatos TD, Tsimihodimos V, Liamis G, et al. SGLT2 inhibitors-induced electrolyte abnormalities: An analysis of the associated mechanisms. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12: 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.003>
- Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017. <https://doi.org/10.1111/dom.13101>
- Tsimihodimos V, Filippatos TD, Filippatos-Ntekouan S, et al. Renoprotective effects of SGLT2 inhibitors: Beyond glucose reabsorption inhibition. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15: 96–102. <https://doi.org/10.2174/157016114666161007163426>
- Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(3): 1020–1031. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260>
- Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815–23. <https://doi.org/10.2337/dc13-3055>
- Ribola FA, Cancado FB, Schoueri JH, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 199–211.
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1180–93. <https://doi.org/10.1111/dom.12572>
- Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Mechanisms of blood pressure reduction with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1581–3. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1201073>
- Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. Cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors are possibly associated with normalization of the circadian rhythm of blood pressure. *Hypertens Res* 2017; 40: 535–40. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.193>
- Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 783–794. <https://doi.org/10.1111/dom.12670>
- Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type

- 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 211–20. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00417-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00417-9)
24. Takeshige Y, Fujisawa Y, Rahman A, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin prevents abnormality of circadian rhythm of blood pressure in salt-treated obese rats. *Hypertens Res* 2016; 39: 415–422. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.2>
25. Tamura K, Wakui H, Azushima K, et al. Circadian blood pressure rhythm as a possible key target of SGLT2 inhibitors used for the treatment of Type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2016; 39: 396–398. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.1>
26. Lambers HHJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 853–862. <https://doi.org/10.1111/dom.12127>
27. Mori H, Okada Y, Kawaguchi M, et al. A case of type 2 diabetes with a change from a non-dipper to a dipper blood pressure pattern by dapagliflozin. *J UOEH* 2016; 38: 149–153. <https://doi.org/10.7888/juoeh.38.149>
28. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2016; 387: 435–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
29. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124: 509–14. <https://doi.org/10.1172/JCI70704>
30. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376: 2300–2. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1701990>
31. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: A “Thrifty Substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1108–14. <https://doi.org/10.2337/dc16-0330>
32. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 298–305. <https://doi.org/10.2337/dc19-0641>
33. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science* 2013; 339: 211–4. <https://doi.org/10.1126/science.1227166>
34. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, et al. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: Mechanisms and effects. *Heart Fail Rev* 2018; 23: 419–437. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9665-9>
35. Frier BM, Scherthner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; 34: S132–7. <https://doi.org/10.2337/dc11-s220>
36. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 15–24. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft132>
37. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017; 60:568–73. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>
38. Byrne NJ, Parajuli N, Lvasseur JL, et al. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. *JACC: Basic to Translational Science* 2017; 2: 347–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.07.003>
39. Hammoudi N, Jeong D, Singh R, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31: 233–46. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6734-1>
40. Yanagida A, Iwaisako K, Hatano E, et al. Downregulation of the Wnt-antagonist Dkk2 links the loss of Sept4 and myofibroblastic transformation of hepatic stellate cells. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1403–1411. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.06.015>
41. Sano M. Hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Clin Med Res* 2017; 9: 457–460. [10.14740/jocmr3011w](https://doi.org/10.14740/jocmr3011w)
42. Sano M, Chen S, Imazeki H, et al. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: Sub-analysis of placebo controlled, double-blind clinical trials. *J Diabetes Investig* 2018. <https://doi.org/10.1111/jdi.12726>
43. Asada N, Takase M, Nakamura J, et al. Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 3981–3990. <https://doi.org/10.1172/JCI57301>
44. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H1060–76. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00646.2012>
45. Darmellah A, Baetz D, Prunier F, et al. Enhanced activity of the myocardial Na⁺/H⁺ exchanger contributes to left ventricular hypertrophy in the GotoKakizaki rat model of type 2 diabetes: critical role of Akt. *Diabetologia* 2007; 50: 1335–44. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0628-x>
46. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2013; 715: 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.05.014>
47. Salim HM, Fukuda D, Yagi S, et al. Glycemic control with ipragliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorated endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mouse. *Front Cardiovasc Med* 2016; 3: 43. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00043>
48. Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab* 2014; 40: S28–S34. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(14\)72693-X](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(14)72693-X)
49. Scheen AJ. SGLT2 inhibition during the COVID-19 epidemic: Friend or Foe? *Diabet Metab* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.06.003>