



* Η επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση και η σημασία της για τη νεφροπροστασία και την καρδιοπροστασία

Ε. Παπαδοπούλου^{1,2}
Χ. Λουτράδης¹

Ε. Αγγελούδη^{1,3}
Π. Σαραφίδης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η αρτηριακή υπέρταση αποτελούν μείζονα προβλήματα δημόσιας υγείας. Η συνύπαρξή τους αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα, νεφρική νόσο τελικού σταδίου και θνησιμότητα. Ο αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε ασθενείς με διαβήτη έχει συσχετιστεί με μείωση του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου. Οι αναστολές των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT-2) στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο είναι μια σχετικά νέα κατηγορία φαρμάκων για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Η αναστολή των SGLT-2 υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη επαναρρόφηση γλυκόζης, αλλά και ήπιες νατριουρητικές και διουρητικές δράσεις, συνδυάζοντας τη δράση ενός διουρητικού που δρα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και ενός διουρητικού με ωσμωτική δράση. Με αυτόν τον τρόπο οι παράγοντες αυτοί είναι ικανοί να παράγουν ήπιες αλλά ουσιαστικές μειώσεις της ΑΠ, και αυτή τους η ιδιότητα οδηγεί σε μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Τα τελευταία χρόνια, ένα συνεχώς αυξανόμενο σύνολο στοιχείων έδειξε ότι η θεραπεία με αναστολές SGLT-2 παράλληλα με τη μείωση της υπεργλυκαιμίας, μειώνει την ΑΠ, τις νεφρικές επιπλοκές, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα. Έτσι, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 προτείνουν ότι μεταξύ των από του στόματος παραγόντων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν μετά μετφορμίνη, οι αναστολές των SGLT-2 θα πρέπει να προτιμώνται σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, χρόνια νεφρική νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτή η ανασκόπηση συνοψίζει την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των αναστολέων των SGLT-2 στην ΑΠ και τις πιθανές σχέσεις αυτής με την καρδιοπροστασία και τη νεφροπροστασία.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Αρτηριακή πίεση, αναστολές SGLT-2, εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, δαπαγλιφλοζίνη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, με επίπτωση που αγγίζει το 6-10% στους ενήλικες πληθυσμούς, αριθμός που προβλέπεται να διπλασιαστεί μέχρι το 2030. Ο ΣΔ τύπου 2 αντι-

προσωπεύει >90% των διαβητικών ασθενών¹. Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της Διεθνούς Ομοσπονδίας για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, βάσει επιδημιολογικών δεδομένων από 111 χώρες, το 2015 υπήρχαν 415 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας 20-79 ετών που έπασχαν από ΣΔ, αριθμός που προβλέ-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, ² Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, ³ Β' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παντελής Α. Σαραφίδης, MD, MSc, PhD, Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη 546 42 • E-mail: psarafidis11@yahoo.gr

πεται να αυξηθεί στα 642 εκατομμύρια μέχρι το 2040². Ο ΣΔ χαρακτηρίζεται από ειδικές μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής νεφροπάθειας, της νευροπάθειας, της αμφιβληστροειδοπάθειας, της στεφανιαίας και της περιφερικής αρτηριακής νόσου³. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η συνύπαρξη ΣΔ τύπου 2 και αρτηριακής υπέρτασης έχει από καιρό διαπιστωθεί στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου, με >90% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 να είναι επίσης υπέρταστοι⁴. Η παρουσία ΣΔ σχεδόν τριπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε οποιοδήποτε επίπεδο συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) ξεκινώντας από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ η παρουσία υπέρτασης αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά τέσσερις φορές σε διαβητικούς ασθενείς⁵⁻⁷. Με βάση τα ευρήματα αυτά, ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίστηκε σαφώς ως μια πάθηση υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου στα συστήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου των κατευθυντήριων οδηγιών της υπέρτασης για αρκετά χρόνια⁸.

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει το βέλτιστο επίπεδο ΑΠ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Παλαιότερα δεδομένα παρατήρησης από τη μελέτη United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 36 υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα ΣΑΠ των 120 mmHg και άνω συνδέονται με τη συνεχή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη⁹. Τα δεδομένα από τις παρεμβατικές μελέτες UKPDS-38 και Hypertension Optimal Treatment (HOT) έδειξαν καρδιαγγειακό όφελος με επίπεδα διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) <85 mmHg και <80 mmHg, αντίστοιχα^{10,11}. Ωστόσο, μετά τη δημοσίευση της μελέτης Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure (ACCORD-BP), στην οποία ο στόχος ΑΠ <120 mmHg έναντι <140 mmHg οδήγησε σε παρόμοια επίπεδα θανατηφόρων και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2¹⁴, οι προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες μεταφέρθηκαν προοδευτικά από έναν στόχο ΣΑΠ <130/80 mmHg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη¹² σε έναν στόχο ΣΑΠ <140/80-90 mmHg^{8,13,14}. Το παραπάνω ζήτημα άλλαξε και πάλι στις πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες από τα Αμερικανικό Κολέγιο Καρδιολογίας/Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας (ACA/AHA), οι

οποίες περιελάμβαναν μια σημαντική αλλαγή, με την εισαγωγή ενός στόχου ΣΑΠ <130/80 σε όλους τους υπέρταστους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ΣΔ¹⁵. Η αλλαγή αυτή βασίστηκε στη μελέτη SPRINT (Systolic-Blood-Pressure-Intervention-Trial), στην οποία ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ≥ 130 mmHg και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, χωρίς ΣΔ, τυχαιοποιήθηκαν σε έναν στόχο ΣΑΠ <Hg (ομάδα εντατικής θεραπείας) ή <Hg (ομάδα στάνταρ θεραπείας), και τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνησιμότητας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της εντατικής θεραπείας¹⁶. Ωστόσο, οι τελευταίες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας δεν ακολούθησαν αυτή τη σύσταση, μετακινώντας τον στόχο της ΑΠ προς την άλλη κατεύθυνση, δηλαδή <140/90 για τους περισσότερους ασθενείς, με εξαίρεση εκείνους με «υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο» (χωρίς περαιτέρω διευκρίνιση), στους οποίους μπορεί να ισχύσει στόχος <130/80 mmHg¹⁷.

Οι αναστολές των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (sodium glucose co-transporter-2, SGLT-2) είναι μια σχετικά νέα κατηγορία από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων, που μειώνουν τη γλυκόζη αίματος αυξάνοντας τη γλυκοζουρία. Παράλληλα έχουν σημαντικές επιπλέον δράσεις, καθώς προκαλούν μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και του σωματικού βάρους, πιθανότατα λόγω της ήπιας διουρητικής δράσης και της απώλειας θερμίδων μέσω της γλυκοζουρίας, αντίστοιχα^{18,19}. Στοιχεία από διάφορες μελέτες υποδηλώνουν σαφώς ότι αυτοί οι παράγοντες είναι επίσης σε θέση να μειώσουν σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα, τα νεφρικά συμβάματα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΣΔ^{20,21}. Μια φαρμακευτική θεραπεία η οποία συνδυάζει τη μείωση της γλυκόζης πλάσματος, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και τη μείωση του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου είναι μάλλον η βέλτιστη επιλογή για τη διαχείριση του ΣΔ τύπου 2 στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου. Ως εκ τούτου, η πρόσφατη δήλωση της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) και της Ευρωπαϊκής Ένωσης Μελέτης του Διαβήτη (EASD) συστήνει ότι μεταξύ των υπογλυκαιμικών παραγόντων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πρόσθετα φάρμακα σε θεραπεία διπλής φαρμακευτικής αγω-

γής με μετφορμίνη, οι SGLT-2 αναστολείς θα πρέπει να προτιμώνται σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, χρόνια νεφρική νόσο (XNN) ή καρδιακή ανεπάρκεια²². Σε αυτήν την ανασκόπηση, συνοψίζουμε την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις επιδράσεις των αναστολέων των SGLT-2 στην ΑΠ, ως μηχανισμό για την καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική τους δράση.

Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΩΝ SGLT-2

Οι αναστολείς των SGLT-2 είναι μία από τις πιο πρόσφατες κατηγορίες υπογλυκαιμικών παραγόντων για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2²³. Αν και η αναστολή των SGLT-2 είχε προταθεί ως μηχανισμός για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας πριν από αρκετά χρόνια, η πρώτη αντίστοιχη φαρμακευτική ένωση, η φλοριζίνη, ένας φυσικός γλυκοζίτης που εξάγεται από τον φλοιό της ρίζας δέντρων μηλιάς, δεν χρησιμοποιήθηκε ποτέ στην κλινική πράξη λόγω της πλημμελούς απορρόφησής του ύστερα από του στόματος χορήγηση και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από το πεπτικό σύστημα²⁴. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, ο συνεχώς αυξανόμενος όγκος στοιχείων για τον σημαντικό ρόλο των νεφρών στην ομοιόσταση της γλυκόζης και στον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ τύπου 2 οδήγησε στην ανάπτυξη νέων αναστολέων των SGLT-2²⁵, δηλαδή των δαπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, ιπραγλιφλοζίνη, λουσεογλιφλοζίνη, τοφογλιφλοζίνη και ερτουγλιφλοζίνη, που κυκλοφορούν σήμερα σε διάφορες χώρες.

Ο μηχανισμός δράσης των SGLT-2 αναστολέων έγκειται στην επίδρασή τους στους συμμεταφορείς γλυκόζης-νατρίου-2, οι οποίοι ευθύνονται για το 90% της επαναρρόφησης της διηθημένης γλυκόζης στους νεφρούς²⁶. Οι SGLT συμμεταφορείς ανήκουν στην οικογένεια SLC5 των ενεργών μεταφορέων γλυκόζης, η οποία αριθμεί 12 πρωτεΐνες μέλη και σχετικά ανθρώπινα γονίδια²⁷. Μέσα σε αυτή την οικογένεια, οι SGLT-1 και SGLT-2 συμμεταφορείς έχουν λάβει τη μεγαλύτερη προσοχή από την ιατρική κοινότητα. Οι SGLT-2 εντοπίζονται κυρίως στο τμήμα S1 του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, το οποίο εκτελεί σχεδόν το 90% της επαναρρόφησης της διηθημένης γλυκόζης, και οι SGLT-1 βρίσκονται στα τμήματα S2 και S3 του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, το οποίο επαναρροφά το υπόλοιπο 10%²⁸. Οι SGLT-2 είναι υπεύθυνοι για

την ενεργό μεταφορά της γλυκόζης και του νατρίου σε αναλογία 1:1, μέσω της αυλικής κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου²⁸. Οι πρωτεΐνες της οικογένειας των SGLT φυσιολογικά απορροφούν σχεδόν όλη την ποσότητα της ελεύθερα διηθημένης από το σπείραμα γλυκόζης μέχρι τον μέγιστο ρυθμό μεταφοράς (Transport maximum), που ανέρχεται περίπου σε 375 mg/min²⁹. Σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας (>200-250 mg/dl) επέρχεται ο κορεσμός των συμμεταφορέων, με αποτέλεσμα την απέκκριση της περισσεύσας διηθημένης γλυκόζης²⁹. Γενικά, σε αντίθεση με το αναμενόμενο, οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη δυνατότητα επαναρρόφησης γλυκόζης κατά 20% σε σύγκριση με υγιή άτομα, επειδή εκκράζουν μέχρι και 3 φορές περισσότερους συμμεταφορείς SGLT-2 στους νεφρούς, ως αποτέλεσμα μιας «προσαρμοστικής» προσπάθειας του νεφρού να διατηρήσει τη γλυκόζη³⁰. Η συνέπεια αυτής της παθοφυσιολογικής αλλαγής είναι η ελαχιστοποίηση της γλυκοζουρίας, η οποία ενισχύει περαιτέρω την υπεργλυκαιμία. Η αναστολή των υποδοχέων των SGLT-2 στους νεφρούς οδηγεί σε γλυκοζουρία, μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα και μείωση του σωματικού βάρους³¹.

ΤΟ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΩΝ SGLT-2

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αναστολή των SGLT-2 δεν έχει ως αποτέλεσμα μόνο την αυξημένη γλυκοζουρία, αλλά και ήπια διουρητική δράση λόγω αυξημένης απέκκρισης νατρίου, εξαιτίας της αναστολής της επαναρρόφησης νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο³². Αυτό το διουρητικό αποτέλεσμα των αναστολέων SGLT-2 είναι πιθανόν να μην έχει μεγάλη κλινική σημασία, δεδομένης της ικανότητας του νεφρού να αντισταθμίσει αυτή τη δράση αυξάνοντας την επαναρρόφηση νατρίου στα κατωφερότερα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου, όπως συμβαίνει με άλλα διουρητικά του εγγύς σωληναρίου, όπως την ακεταζολαμίδα³³. Ωστόσο, η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στον αυλό του σωληναρίου επιφέρει επίσης οσμωτικό αποτέλεσμα που ενισχύει περαιτέρω την απέκκριση νατρίου και νερού, μια επίδραση παρόμοια με αυτή των οσμωτικώς δρώντων διουρητικών³³. Η συνολική διουρητική δραστηριότητα αυτών των παραγόντων δεν μπορεί να ποσοτικοποιηθεί,

καθώς συνδυάζει τα αποτελέσματα δύο ειδών διουρητικών, αλλά είναι προφανές ότι είναι ανάλογη με την ποσότητα νατρίου και γλυκόζης που απεκκρίνονται στα ούρα³⁴. Στοιχεία από τη βιβλιογραφία δείχνουν ότι αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές μειώσεις της ΑΠ σε νατριοεναίσθητα άτομα και να ομαλοποιήσει ένα μη φυσιολογικό προφίλ νυχτερινής εμβύθισης (dipping) της ΑΠ³⁵. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι ένας τυπικός πληθυσμός με ευαίσθητη στο αλάτι υπέρταση³⁶, καθώς παρουσιάζουν εγγενή αδυναμία των νεφρών για νατριούρηση, γεγονός που οδηγεί σε ήπια υπερφόρτωση όγκου και καταστολή της δραστηριότητας της ρενίνης που περιγράφεται κλασικά ως «υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός». Έτσι, οι ασθενείς με ΣΔ είναι μεταξύ εκείνων που συνήθως χρειάζονται διουρητικά για να επιτύχουν τον έλεγχο της ΑΠ, αν και η χρήση διουρητικών επηρεάζει δυσμενώς τον γλυκαιμικό έλεγχο, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις^{37,38}. Πρόσθετοι μηχανισμοί οι οποίοι συμβάλλουν στη συνολική δράση μείωσης της ΑΠ μέσω των αναστολέων των SGLT-2 περιλαμβάνουν τη μείωση όγκου πλάσματος που δεν είναι κλασικά εμφανής με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών³⁹, τη μείωση του σωματικού βάρους και του ολικού σπλαγχνικού λίπους⁴⁰, τη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό πιθανώς μέσω της μεταβολής της μεταφοράς ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάκια⁴¹, τη βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας⁴², τη βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της μείωσης των αγγειακών αντιστάσεων⁴³, καθώς και της μείωσης της υπερδιέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁴⁴.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΑΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗΣ, ΤΗΣ ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠ ΙΑΤΡΕΙΟΥ

Μέχρι στιγμής, αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίδραση διαφόρων αναστολέων των SGLT-2, μεταξύ των οποίων της δαπαγλιφλοζίνης, της καναγλιφλοζίνης και της εμπαγλιφλοζίνης στον γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτοί οι υπογλυκαιμικοί παράγοντες μελετήθηκαν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμένη θεραπεία, έναντι εικονικού φαρμάκου ή ενεργών παραγόντων. Σε αρκετές μελέτες, μεταξύ των διαφόρων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων,

εξετάστηκε η επίδραση αυτών των φαρμάκων στην ΑΠ. Οι πιθανές επιδράσεις της δαπαγλιφλοζίνης στη (ΣΑΠ) και τη (ΔΑΠ) ιατρείου εξετάστηκαν σε μελέτες που συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Σε μια διπλή, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 558 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη σε διάφορες δοσολογίες έναντι του εικονικού φαρμάκου. Διαπιστώθηκαν εμφανείς μειώσεις στη ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου στις διάφορες ομάδες ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη, έως $-5,7/-3,3$ mmHg⁴⁵. Μια άλλη μελέτη σε 800 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε σταθερή δόση ινσουλίνης, με ή χωρίς άλλα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φάρμακα, τυχαιοποίησε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο ως πρόσθετη αγωγή και εμφάνισε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στη ΣΑΠ ιατρείου των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη (μέση μεταβολή: $-1,49$ mmHg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι $-5,30, -4,33$ και $-4,09$ mmHg στις ομάδες που έλαβαν 2,5, 5 και 10 mg δαπαγλιφλοζίνης), με μη σημαντικές μειώσεις της ΔΑΠ έως $-2,96$ mmHg⁴⁶. Αποτελέσματα από άλλη cross-over μελέτη έδειξαν σημαντικές μεταβολές σε σχέση με την αρχική τιμή της ΣΑΠ ύστερα από 48 εβδομάδες σε 592 ασθενείς που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη ($-2,53, -3,01, -4,21$ στις ομάδες των 2,5, 5 και 10 mg δαπαγλιφλοζίνης αντίστοιχα) και σημαντικές μεταβολές της ΔΑΠ στην ομάδα των 10 mg δαπαγλιφλοζίνης ($-2,15$ mmHg)⁴⁷. Ενισχύοντας την ευνοϊκή επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στην ΑΠ, μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη συνέκρινε τη δαπαγλιφλοζίνη έναντι της γλιπιζίδης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που έλαβαν σταθερή δόση μετφορμίνης και ανέδειξαν σημαντικά χαμηλότερη ΣΑΠ με δαπαγλιφλοζίνη, δηλαδή $-5,0$ mmHg ύστερα από 52 εβδομάδες⁴⁸ και $-2,7$ mmHg ύστερα από παρακολούθηση 104 εβδομάδων⁴⁹.

Μελέτες που εξετάζουν τις μεταβολές της ΑΠ σε διαβητικούς ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Η επίδραση της μονοθεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη στην ΑΠ εξετάστηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιελάμβανε 547 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, και τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές αλλαγές στην ΑΠ από την αρχή της μελέτης στις ομάδες 10, 25 και 50 mg της εμπαγλιφλοζίνης ($-5,57 / -3,57, -4,60 / -3,35$ και $-5,21 / -3,03$ mmHg

Πίνακας 1. Μελέτες που εκτίμησαν την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στην ΑΠ ιατρείου

Συγγραφέας, έτος	Πληθυσμός	N	ΑΠ	Διάρκεια μελέτης	Συγκρινόμενα φάρμακα	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ενεργού παράγοντα σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)
Ferrannini E et al., 2010 ⁴⁵	ΣΔ2	558	ΑΠ ιατρείου	24 εβδομάδες	2,5-10 mg ΔΑΠΑ vs placebo	Κύρια ομάδα -4,6/-2,8 (2,5 mg) -2,3/-1,7 (5 mg) -3,6/-2,0 (10 mg) Διευρυντική ομάδα no 1 -4,0/-3,2 (2,5 mg) -5,2/-2,0 (5 mg) -2,3/-1,0 (10 mg) Διευρυντική ομάδα no 2 -5,7/-3,3 -2,5/-2,9	Κύρια ομάδα -0,9/-0,7
Wilding JP et al., 2012 ⁴⁶	ΣΔ2	800	ΑΠ ιατρείου	48 εβδομάδες	2,5-10 mg ΔΑΠΑ vs placebo (≤2 ΑΔ + ινσουλίνη)	-5,30 [*] /-2,96 [*] (2,5 mg) -4,33 [*] /-2,64 [*] (5 mg) -4,09 [*] /-2,85 [*] (10 mg)	-1,44/-1,31 [*]
Lambers-Heerspink HJ et al., 2013 ³⁹	ΣΔ2	75	ΑΠ ιατρείου	12 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs 25 mg HCT vs placebo (MET και/ή ΣΟΥ)	-12,3 [*] /-5,1	-7,2 [*] /-1,6 (HCT) -4,0 [*] /-3,1 (placebo)
Kohan DE et al., 2013 (31) ⁹⁵	ΣΔ2 και ΧΝΑ (30<eGFR≤60)	252	ΑΠ ιατρείου	104 εβδομάδες	5-10 mg ΔΑΠΑ vs placebo (ΑΔ ± ινσουλίνη)	-0,25/-0,55 (5 mg) -2,51/-1,27 (10 mg)	4,14/-0,48
Jabbour SA et al., 2014 ⁹⁶	ΣΔ2	447	ΑΠ ιατρείου	48 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo (ΣΙΤΑ ± MET)	-5,2 [*] /-	-5,4 [*] /-
Kaku K et al., 2014 ⁹⁷	ΣΔ2	728	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	5-10 mg ΔΑΠΑ μονοθεραπεία και 5-10 mg ΔΑΠΑ ως προστιθέμενη θεραπεία (άλλα ΑΔ)	Μονοθεραπεία -5,2 [*] /-2,9 [*] Συνδυαστική θεραπεία -3,9 [*] /-2,1 [*]	
Leiter LA et al., 2014 ⁹⁸	ΣΔ2 και ΚΑ νόσο	962	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo (άλλα ΑΔ εκτός πιογλιταζόνη ± ινσουλίνη)	-3,6 [*]	-0,9
Nauck MA et al., 2014 ⁴⁹	ΣΔ2	814	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	2,5-10 mg ΔΑΠΑ vs 5-20 mg γλιπιζίδη (MET)	-4,3 [*] /-1,6 [*]	0,8/-0,4
Strojek K et al., 2014 ⁴⁷	ΣΔ2	592	ΑΠ ιατρείου	48 εβδομάδες	2,5-10 mg ΔΑΠΑ vs placebo (γλιμεπιρίδη)	-2,53 [*] /-0,91 (2,5 mg) -3,01 [*] /-1,41 (5 mg) -4,21 [*] /-2,15 [*] (10 mg)	1,81/0,79
Del Prato S et al., 2015 ⁹⁹	ΣΔ2	299	ΑΠ ιατρείου	208 εβδομάδες	2,5-10 mg ΔΑΠΑ vs 5-20 mg γλιπιζίδη (MET)	-3,69 [*] /-	-0,02/-
Matthaei S et al., 2015 ¹⁰⁰	ΣΔ2	216	ΑΠ ιατρείου	8 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo (MET+ΣΟΥ)	-4,0/- [*]	-0,3/-
Bailey, 2015 ¹⁰¹	ΣΔ2	274	ΑΠ ιατρείου	102 εβδομάδες	2,5-5-10 mg ΔΑΠΑ vs placebo (MET)	-1,7/-1,1 (2,5 mg) 1,9/-1,4 (5 mg) 3,9/1,7 (10 mg)	2,1/0,5
Schumm-Draeger, 2015 ¹⁰²	ΣΔ2	399	ΑΠ ιατρείου	16 εβδομάδες	2,5 (BID) -5 (BID) -10 mg (QD) ΔΑΠΑ vs placebo (MET)	-3,0/-1,3 (2,5 mg) -3,4/-2,4 (5 mg) -3,5/-1,0 (10 mg)	-1,6/-0,9
Weber MA et al., 2016 ⁶⁰	ΣΔ2 και υπέρταση	613	ΑΠ ιατρείου	12 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo	-10,4/-5,8	-7,3/-4,8
Weber MA et al., 2016 ⁵⁹	ΣΔ2 και υπέρταση	449	ΑΠ ιατρείου	12 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo	-11,9/	-7,62/

Πίνακας 1. (Συνέχεια)

Συγγραφέας, έτος	Πληθυσμός	N	ΑΠ	Διάρκεια μελέτης	Συγκρινόμενα φάρμακα	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ενεργού παράγοντα σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)
Kosiborod M et al., 2017 ¹⁰³	ΣΔ2 και ΚΑ	320	ΑΠ ιατρείου	22 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo	-5,25/	-3,20/
Fadini GP et al., 2017 ¹⁰⁴	ΣΔ2	33	ΑΠ ιατρείου	12 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo	-4,7/-1,3	-1,0/-0,4
Muller-Wieland D et al., 2018 ¹⁰⁵	ΣΔ2	939	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ και 5 mg ΣΑΞ vs 10 mg ΔΑΠΑ vs 1-6 mg γλιμεπιρίδη (ως προ-στιθέμενη αγωγή σε ≥ 1.500 mg/ημέρα MET)	-6,4 (ΔΑΠΑ + ΣΑΞ) -5,6 (ΔΑΠΑ) -1,6 (ΓΛΙΜ)	-
Fadini, G.P. et al., 2018 ¹⁰⁶	ΣΔ2	3.991	ΑΠ ιατρείου	3-12 μήνες	2,5-10 mg ΔΑΠΑ vs άλλα ΑΔ	-3,0 /-1,3	-0,7/-0,3 (DPP-4) 0,1/-0,3 (GLIC) -1,4/0,3 (GLP-1)
Yang W et al., 2018 ¹⁰⁷	ΣΔ2	272	ΑΠ ιατρείου	24 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo (πρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη)	-4,5/-0,4	0,5/-0,1

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠΑ: δαπαγλιφλοζίνη, ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΑΔ: αντιδιαβητικά διοξείδια, HCT: υδροχλωροθειαζίδη, ΧΝΑ: χρόνια νεφρική νόσος, ΣΓΓΑ: σιταγλιπτίνη, MET: μεταφορμίνη, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΣΟΥ: σουλφολινουρία, BID: δις ημερησίως, QD: μία φορά την ημέρα, ΣΑΞ: σαξαγλιπτίνη, ΓΛΙΜ: γλιμεπιρίδη

* σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών στην αρχή και στο τέλος της μελέτης

* σημαντική διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου ή άλλης ενεργού θεραπείας

αντίστοιχα) και μη σημαντικές μειώσεις της ΑΠ στην ομάδα των 5 mg (-2,85 / -2,20 mmHg)⁵⁰. Σε μία μελέτη 986 ασθενών που συνέκρινε την εμπανγλιφλοζίνη έναντι σιταγλιπτίνης ή εικονικού φαρμάκου, η μείωση της ΑΠ στις ομάδες που έλαβαν αναστολέα των SGLT-2 ήταν -2,9 / -1,0 και -3,7 / -1,9 για τις δόσεις των 10 και 25 mg. Οι ομάδες της σιταγλιπτίνης και του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν μη σημαντικές αλλαγές σε σχέση με την έναρξη της μελέτης (0,5 / 0,7 και -0,3 / -0,5 mmHg, αντίστοιχα)⁵¹. Η εμπανγλιφλοζίνη συγκρίθηκε επίσης με τη γλιμεπιρίδη ως πρόσθετη θεραπεία σε μετρορμίνη σε 1.545 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Ύστερα από 104 εβδομάδες παρακολούθησης, η διαφορά της ΑΠ έναντι της γλιμεπιρίδης ήταν -5,6 / -2,7 mmHg (p < 0,001 για τη ΣΑΠ και ΔΑΠ)⁵².

Παράλληλα με τα παραπάνω, αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την αντιυπερτασική δράση της καναγλιφλοζίνης χρησιμοποιώντας μετρήσεις ΑΠ ιατρείου (Πίνακας 3). Σε μια διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, 584 ασθενείς ΣΔ τύπου 2 τυχαιοποιήθηκαν σε καναγλιφλοζίνη 100 ή 300 mg ή σε εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα για 26 εβδομάδες. Σημαντικές μειώσεις των 3,3, 5,0 έναντι 0,4 mmHg στη ΣΑΠ και 1,7, 2,1 έναντι 0,1

mmHg στη ΔΑΠ σημειώθηκαν για τις ομάδες του φαρμάκου⁵³. Σε Ιάπωνες ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, μονοθεραπεία 24 εβδομάδων με 100 και 200 mg καναγλιφλοζίνης σχετίστηκε με μειώσεις της ΣΑΠ της τάξης των 7,88 και 6,24 mmHg αντίστοιχα, ενώ οι αλλαγές στη ΔΑΠ ήταν σημαντικές μόνο στην ομάδα των 100 mg (-4,44 mmHg)⁵⁴. Επιπλέον, η αντιυπερτασική δράση της πρόσθετης θεραπείας με 100 ή 300 mg καναγλιφλοζίνης αξιολογήθηκε σε 342 ασθενείς που λάμβαναν μετρορμίνη και πιογλιταζόνη, και τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές μειώσεις (-3,4 / -2,5 mmHg στην ομάδα των 100 mg και -3,7 / -2,7 mmHg στην ομάδα των 300 mg) συγκριτικά με τις αρχικές μετρήσεις⁵⁵. Μια άλλη μελέτη εξέτασε την ισχύ της καναγλιφλοζίνης ύστερα από χορήγηση 52 εβδομάδων σε συνδυασμό με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες και ινσουλίνη έναντι εικονικού φαρμάκου σε 2.072 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Τα αποτελέσματα αυτής της μεγάλης μελέτης έδειξαν σημαντικές διαφορές στην ΑΠ σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (-3,1 / -1,2 και -6,2 / -2,4 mmHg στις ομάδες των 100 και 300 mg καναγλιφλοζίνης)⁵⁶. Άλλες μελέτες οι οποίες πραγματοποίησαν σύγκριση μεταξύ του αντιυπερτασικού αποτελέσμα-

Πίνακας 2. Μελέτες που εκτίμησαν την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην ΑΠ Ιατρείου

Συγγραφέας, έτος	Πληθυσμός	N	ΑΠ	Διάρκεια μελέτης	Συγκρινόμενα φάρμακα	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ενεργού παράγοντα σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)
Haring HU et al., 2013 ¹⁰⁸	ΣΔ2	666	ΑΠ Ιατρείου	24 εβδομάδες	10-25 mg ΕΜΠΑ vs placebo (MET+ΣΟΥ)	-4,1*/-2,1 (10 mg) -3,5*/-2,2 (25 mg)	-1,4/-1,8
Roden M et al., 2013 ⁵¹	ΣΔ2	986	ΑΠ Ιατρείου	26 εβδομάδες	10-25 mg ΕΜΠΑ vs 25 mg open-label ΕΜΠΑ vs 100 mg ΣΙΤΑ vs placebo	-2,9/-1,0 (10 mg) -3,7/-1,9 (25 mg)	-4,0/-1,6 (25 mg open-label) 0,5/0,7 (ΣΙΤΑ) -0,3/-0,5 (placebo)
Rosanstock J et al., 2013 ¹⁰⁹	ΣΔ2	355	ΑΠ Ιατρείου	12 εβδομάδες	1-50 mg ΕΜΠΑ vs placebo vs 100 mg ΣΙΤΑ (MET)	-2,17/-0,06 (1 mg) -3,03/-0,75 (5 mg) -4,39 [#] /-1,70 (10 mg) -8,51 [#] /-4,16 (25 mg) -3,16/-1,99 (50 mg)	-2,23/-1,01 (placebo) -1,79/-0,35 (ΣΙΤΑ)
Kovacs SC et al., 2014 ¹¹⁰	ΣΔ2	498	ΑΠ Ιατρείου	24 εβδομάδες	10-25 mg ΕΜΠΑ vs placebo (ΠΙΟ±MET)	-3,1*/-1,5* -4,0*/-2,2*	0,7/0,3
Barnett HA et al., 2014 ¹¹¹	ΣΔ2	290	ΑΠ Ιατρείου	52 εβδομάδες	10-25 mg ΕΜΠΑ vs placebo (± άλλα ΑΔs ± ινσουλίνη)	-1,7*/-1,2* (10 mg) -6,2*/-3,0* (25 mg)	1,6/1,5
Haring HU et al., 2014 ¹¹²	ΣΔ2	637	ΑΠ Ιατρείου	24 εβδομάδες	10-25 mg ΕΜΠΑ vs placebo (MET)	-4,5*/-2,0* (10 mg) -5,2*/-1,6* (25 mg)	-0,4/0,0
Kadowaki T et al., 2014 ⁵⁰	ΣΔ2	547	ΑΠ Ιατρείου	12 εβδομάδες	5-50 mg ΕΜΠΑ vs placebo	-2,85/-2,20 (5 mg) -5,57 [#] /-3,57* (10 mg) -4,60 [#] /-3,35* (25 mg) -5,21 [#] /-3,03* (50 mg)	-1,38/-2,00
Ridderstrale M et al., 2014 ⁵²	ΣΔ2	1.545	ΑΠ Ιατρείου	104 εβδομάδες	25 mg ΕΜΠΑ vs 1-4 mg γλιμεπιρίδη (MET)	-3,1*/-1,8*	2,5/0,9
DeFronzo RA et al., 2015 ¹¹³	ΣΔ2	688	ΑΠ Ιατρείου	52 εβδομάδες	25 mg ΕΜΠΑ και 5 mg λιναγλιπτίνη vs 10 mg ΕΜΠΑ και 5 mg λιναγλιπτίνη vs 10-25 mg ΕΜΠΑ vs 5 mg λιναγλιπτίνη (MET)	-3,6/-2,2 [‡] (25 mg ΕΜΠΑ και 5 mg λιναγλιπτίνη) -2,8/-2,2 (10 mg ΕΜΠΑ και 5 mg λιναγλιπτίνη) -2,8/-1,4 (25 mg) -3,5/-1,8 (10 mg)	0,3/-0,6
Nishimura R et al., 2015 ¹¹⁴	ΣΔ2	60	ΑΠ Ιατρείου	29 ημέρες	10-25 mg ΕΜΠΑ vs placebo	-4,9/-1,3 (10 mg) -5,9/-5,4 (25 mg)	1,3/0,7
Tikkanen I et al., 2015 ⁶²	ΣΔ2 και υπέρταση	823	ΑΠ Ιατρείου	12 εβδομάδες	10-25 mg ΕΜΠΑ vs placebo (± άλλα ΑΔ ± ινσουλίνη)	-4,60 [#] /-3,06* (10 mg) -5,47 [#] /-3,02* (25 mg)	-0,67/-1,13
Ridderstrale M et al., 2018 ¹¹⁵	ΣΔ2	1.125	ΑΠ Ιατρείου	12 εβδομάδες	25 mg ΕΜΠΑ vs 1-4 mg γλιμεπιρίδη (πρόσθετη θεραπεία με >1.500 mg MET)	Διαφορά ΣΑΠ στην ομάδα της EMPA vs placebo στην εβδομάδα 12	-6,2/-2,6

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΕΜΠΑ: εμπαγλιφλοζίνη, ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΑΔ: αντιδιαβητικά δισκία, ΣΙΤΑ: σιταγλιπτίνη, MET: μετφορμίνη, ΣΟΥ: σουλφολνουρία, ΠΙΟ: πιογλιταζίνη

[#] σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών στην αρχή και στο τέλος της μελέτης

* σημαντική διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου ή άλλης ενεργού θεραπείας

[‡] σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας που έλαβε λιναγλιπτίνη+μετφορμίνη· μη σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη+MET

τος της καναγλιφλοζίνης και άλλων υπογλυκαιμικών παραγόντων, έδειξαν σημαντική μείωση της ΑΠ σε ασθενείς που έλαβαν αναστολέα των SGLT-2 σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν γλιμεπιρίδη ή εικονικό φάρμακο (-2,0 / -1,3 και -3,1

/-2,2 mmHg στις ομάδες που έλαβαν 100 και 300 mg καναγλιφλοζίνης αντίστοιχα)⁵⁷ και συγκρίθηκαν με σιταγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο (2,9 / -1,4 και -4,0 / -1,5 mmHg στις ομάδες που έλαβαν 100 και 300 mg καναγλιφλοζίνης αντίστοιχα).

Πίνακας 3. Μελέτες που εκτίμησαν την επίδραση της καναλιφλοζίνης στην ΑΠ ιατρείου

Συγγραφέας, έτος	Πληθυσμός	N	ΑΠ	Διάρκεια μελέτης	Συγκρινόμενα φάρμακα	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ενεργού παράγοντα σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)
Bode B et al., 2013 ¹¹⁶	ΣΔ2	714	ΑΠ ιατρείου	104 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs placebo (άλλα ΑΔ ± ινσουλίνη)	-1,2*/-0,8* (100 mg) -3,0*/-1,8* (300 mg)	4,5/0,8
Cefalu TW et al., 2013 ⁴⁰	ΣΔ2	1.450	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs 1-8 mg γλιμεπιρίδη (MET)	-3,3*/-1,8* (100 mg) -4,6*/-2,5* (300 mg)	0,2/-0,1
Lavalle-Gonzalez SΔ2		1.284	ΑΠ ιατρείου	26 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs 100 mg σιταγλιπτίνη vs placebo (MET)	-3,8*/-2,2* (100 mg) -5,1*/-2,1* (300 mg)	1,8*/-1,1* (σιταγλιπτίνη) 1,5/0,3 (placebo)
FJ et al., 2013 ⁵⁸							
Scherthaner G et al., 2013 ¹¹⁷	ΣΔ2	755	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	300 mg KANA vs 100 mg σιταγλιπτίνη (MET+ΣΟΥ)	-5,1*/-3,0*	0,9/-0,3
Stenlof K et al., 2013 ⁵³	ΣΔ2	584	ΑΠ ιατρείου	26 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs placebo	-3,3*/-1,7* (100 mg) -5,0*/-2,1* (300 mg)	-0,4/-0,1
Wilding JP et al., 2013 ¹¹⁸	ΣΔ2	469	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs placebo (MET +ΣΟΥ)	-3,7*/-2,2 (100 mg) -2,9*/-1,7 (300 mg)	0,1/-0,7
Bays HE et al., 2014 ¹¹⁹	Παχύσαρτοι ασθενείς	376	ΑΠ ιατρείου	12 εβδομάδες	50-300 mg KANA vs placebo	-2,1/-1,4 (50 mg) -3,3/-0,7 (100 mg) -2,0/-0,5 (300 mg)	-1,4/-1,8
Forst T et al., 2014 ⁵⁵	ΣΔ2	342	ΑΠ ιατρείου	26 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs placebo (MET+ΠΙΟ)	-5,3*/-3,3* (100 mg) -4,7*/-3,5* (300 mg)	-1,2/-0,9
Inagaki N et al., 2014 ⁵⁴	ΣΔ2	271	ΑΠ ιατρείου	24 εβδομάδες	100-200 mg KANA vs placebo	-7,88*/-4,44* (100 mg) -6,24*/-2,66 (300 mg)	-2,72/-1,84
Sha S et al., 2014 ¹²⁰	ΣΔ2	115	ΑΠ ιατρείου	16 ημέρες	30-600 mg KANA vs placebo	-10,9/-3,9 (30 mg) -2,5/0,1 (30 mg Κορεάτες) -4,7/0,2 (100 mg) -11,5/-4,5 (200 mg) -9,4/-3,4 (400 mg) -9,8/-2,9 (600 mg)	-3,1/-0,4 1,0/1,2
Sha S et al., 2014 ¹²¹	ΣΔ2	35	ΑΠ ιατρείου	12 εβδομάδες	300 mg KANA vs placebo (MET) [#]	ΑΠ σε ύπτια θέση -11,0*/-4,9* ΑΠ σε όρθια θέση -15,3*/-5,6*	ΑΠ σε ύπτια θέση 2,1/1,9 ΑΠ σε όρθια θέση 1,0/2,8
Stenlof K et al., 2014 ¹²²	ΣΔ2	392	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs placebo/σιταγλιπτίνη	-2,4/-0,6 (100 mg) -3,8/-0,9 (300 mg)	-/-
Weir MR et al., 2014 ¹²³	ΣΔ2	2.313	ΑΠ ιατρείου	26 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs placebo [μονοθεραπεία ή MET ή (MET+ΣΟΥ) ή (MET+ΠΙΟ)]	-4,3*/-2,5* (100 mg) -5,0*/-2,4* (300 mg)	-0,3/-0,6
Yale JF et al., 2014 ¹²⁴	ΣΔ2 και XNA (30≤eGFR<50)	269	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs placebo (άλλα ΑΔ ± ινσουλίνη)	-5,5*/-2,0* (100 mg) -6,7*/-2,4* (300 mg)	-0,01/-1,4
Ji L et al., 2015 ¹²⁵	ΣΔ2	676	ΑΠ ιατρείου	18 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs placebo (MET ± ΣΟΥ)	-5,1*/-2,4 (100 mg) -5,5*/-3,0 (300 mg)	-2,0/-1,8
Leiter LA et al., 2015 ⁵⁷	ΣΔ2	1.450	ΑΠ ιατρείου	104 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs 1-8 mg γλιμεπιρίδη (+MET)	-2,0*/-1,3* (100 mg) -3,1*/-2,2* (300 mg)	1,7/-0,02

Πίνακας 3. (Συνέχεια)

Συγγραφέας, έτος	Πληθυσμός N	ΑΠ	Διάρκεια μελέτης	Συγκρινόμενα φάρμακα	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ενεργού παράγοντα σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)	
Neal B et al., 2015 ⁵⁶	ΣΔ2	2.072	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs placebo (άλλα ΑΔ και ινσουλίνη)	Διαφορές της KANA vs placebo στις 52 εβδομάδες -3,1*/-1,2* (100 mg) -6,2*/-2,4* (300 mg)	
Yale JF et al., 2017 ¹²⁶	ΣΔ2	215	ΑΠ ιατρείου	52 εβδομάδες	100-300 mg KANA vs placebo (μονοθεραπεία ΣΟΥ)	Διαφορές στη ΣΑΠ της KANA vs placebo στις 52 εβδομάδες -2,9 (100 mg) -2,3 (300 mg)	
Ramirez AJ et al., 2018 ¹²⁷	ΣΔ2 και υπέρταση	30	ΑΠ ιατρείου	24 εβδομάδες	100 mg KANA vs 10 mg περινδοπρίλη (πρόσθετη θεραπεία σε 10 mg αμιλοδιπίνης και 750-2.000 mg MET)	-24/-9 (12 εβδομάδες) -26/-12 (24 εβδομάδες)	-25/-15 (12 εβδομάδες) -28/-18 (24 εβδομάδες)
Kario K et al., 2018 ¹²⁸	ΣΔ2 και υπέρταση	78	ΑΠ κατ' οίκον	4 εβδομάδες	100 mg KANA vs (placebo)	-6,82/(ΣΑΠ πρωινή) -8,74/(ΣΑΠ απογευμ.) -5,08/(ΣΑΠ βραδινή)	-1,26/(ΣΑΠ πρωινή) -2,36/(ΣΑΠ απογευμ.) -1,38/(ΣΑΠ βραδινή)

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, KANA: καναλιφιλοζίνη, ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΑΔ: αντιδιαβητικά δισκία, ΧΝΑ: χρόνια νεφρική νόσος, ΣΓΤΑ: σιταγλιπτίνη, ΜΕΤ: μετφορμίνη, ΣΟΥ: σουλφολινουρία, ΠΙΟ: πιογλιταζόνη
* σημαντική διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου ή άλλης ενεργού θεραπείας

ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΩΝ SGLT-2 ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Μέχρι τη συγγραφή του παρόντος πονήματος, λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων των SGLT-2 στην περιπατητική αρτηριακή πίεση (Πίνακας 4). Οι Weber και συνεργάτες μελέτησαν τις επιδράσεις της δαπαγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι, παρά την αγωγή με υπογλυκαιμικούς και αντιυπερτασικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένων ACEi ή ARB), παρουσίαζαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και ανεπαρκή έλεγχο της ΑΠ. Σε αμφότερες τις μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη είχαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στην ΑΠ ιατρείου και στην 24ωρη περιπατητική πίεση. Στην πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που περιελάμβανε 613 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η θεραπεία 12 εβδομάδων με 10 mg δαπαγλιφλοζίνης είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ σε συμμετέχοντες που έλα-

βαν θεραπεία 12 εβδομάδων με 10 mg δαπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, 24ωρη ΣΑΠ: -9,6 έναντι -6,7 και 24ωρη ΔΑΠ -6,2 έναντι -5,5 για τις ομάδες που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο αντίστοιχα⁵⁹. Στη δεύτερη μελέτη, μια αλλαγή από τη βασική τιμή -6,88 mmHg και -11,33 mmHg στην 24ωρη ΣΑΠ (P = 0,0012) ήταν εμφανής στις ομάδες που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή δαπαγλιφλοζίνη ως πρόσθετη αγωγή σε θεραπεία με ACEi / ARB και έναν δεύτερο αντιυπερτασικό παράγοντα, αντίστοιχα⁵⁹. Μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη διερεύνησε την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης 10 mg έναντι της υδροχλωροθειαζίδης 25 mg ή του εικονικού φαρμάκου στην 24ωρη ΑΠ σε 75 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Οι μειώσεις στην περιπατητική ΣΑΠ ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα της υδροχλωροθειαζίδης (-6,6 mmHg) και στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (-3,3 mmHg) σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (-0,9 mmHg)³⁹.

Μέχρι στιγμής, μόνο μία μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της καναλιφιλοζίνης στην 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση. Σε αυτή την τυχαιοποι-

Πίνακας 4. Μελέτες που εκτίμησαν την επίδραση των SGLT-2 αναστολέων στην 24ωρη ΑΠ

Συγγραφέας, έτος	Πληθυσμός	N	24ωρη ΑΠ	Διάρκεια μελέτης	Συγκρινόμενα φάρμακα	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ενεργού παράγοντα σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)	ΣΑΠ / ΔΑΠ (mmHg) διαφορά στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με τη βασική τιμή (χορηγούμενη δοσολογία)
Lambers-Heerspink HJ et al., 2013 ⁵⁹	ΣΔ2	75	24ωρη ΑΠ	12 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs 25 mg HCT vs placebo (MET και/ή ΣΟΥ)	-3,3/-	-6,6 [#] /- (HCT) -0,9/- (placebo)
Tikkanen I et al., 2015 ⁶²	ΣΔ2 και υπέρταση	825	24ωρη ΑΠ	12 εβδομάδες	10-25 mg ΕΜΠΑ vs placebo (± άλλα ΑΔ ± ινσουλίνη)	-2,95*/-1,04* (10 mg) -3,68*/-1,40* (25 mg)	0,48/0,32
Weber MA et al., 2016 ⁶⁰	ΣΔ2 και αρρυθμιστη υπέρταση	613	24ωρη ΑΠ	12 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo	-9,6/-6,2	-6,7/-5,5
Weber MA et al., 2016 ⁵⁹	ΣΔ2 και αρρυθμιστη υπέρταση	449	24ωρη ΑΠ	12 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo	-11,33/	-6,88/
Townsend et al., 2016 ⁶¹	ΣΔ2	169	24ωρη ΑΠ	6 εβδομάδες	100 mg-300 mg KANA vs placebo	-4,78/-2,18 (100 mg) -7,31/-3,27 (300 mg)	-1,26/-0,26
Mancia G et al., 2018 ¹²⁹	ΣΔ2 και υπέρταση	1.125	ΑΠ ιατρείου	12 εβδομάδες	10 ή 25 mg ΕΜΠΑ vs placebo (πρόσθετη αγωγή σε 0 ως ≥2 ΑΥ φάρμακα)	Διαφορά ΕΜΠΑ vs placebo 0 ΑΥ φάρμακα: (10 mg: -3,89/-2,58· 25 mg: -3,77/-2,45) 1 ΑΥ φάρμακο: (10 mg: -4,74/-1,97· 25 mg: -4,27/-1,81) ≥2 ΑΥ φάρμακα: (10 mg: -2,36/ 0,68· 25 mg: -4,17/1,54)	
Karg, MV et al., 2018 ¹³⁰	ΣΔ2	59	24ωρη ΑΠ	6 εβδομάδες	10 mg ΔΑΠΑ vs placebo	-3,0 /-2,0	-0,5/0,0

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠΑ: δαπαγλιφλοζίνη, ΚΑΝΑ: καναγλιφλοζίνη, ΕΜΠΑ: εμπαγλιφλοζίνη, ΣΔ2: σαχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΑΔ: αντιδιαβητικά δισκία, HCT: υδροχλωροθειαζίδη, MET: μετφορμίνη, ΣΟΥ: σουλφολινουρία,

[#]σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών στην αρχή και στο τέλος της μελέτης

* σημαντική διαφορά έναντι εικονικού φαρμάκου ή άλλης ενεργού θεραπείας

ημένη, διπλή, τυφλή μελέτη, τυχαιοποιήθηκαν 169 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε τρεις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη 300 mg, καναγλιφλοζίνη 100 mg ή εικονικό φάρμακο για 6 εβδομάδες. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν καναγλιφλοζίνη 300 mg είχαν σημαντικά χαμηλότερη 24ωρη ΣΑΠ σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (-6,2 έναντι Hg, αντίστοιχα, P = 0,006), αλλά εκείνοι που έλαβαν καναγλιφλοζίνη 100 mg εμφάνισαν μη σημαντικές μειώσεις⁶¹. Παρομοίως, μόνο μία μελέτη διερεύνησε την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση, η μελέτη EMPA-REG BP, στην οποία 825 υπερασικοί διαβητικοί ασθενείς

τυχαιοποιήθηκαν σε 10 ή 25 mg εμπαγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου για 12 εβδομάδες⁶². Οι ασθενείς στις ομάδες 10 και 25 mg παρουσίασαν προσαρμοσμένη πτώση της ΑΠ έναντι του εικονικού φαρμάκου -3,44/-1,36 mmHg και -4,16/-1,72 mmHg (P < 0,001 για όλες τις συγκρίσεις έναντι του εικονικού φαρμάκου)⁶².

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΩΝ SGLT-2 ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΜΕΙΖΟΝΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, δύο μεγάλες μελέτες οι οποίες αξιολόγησαν την επίδραση των αναστολέων των SGLT-2 σε μείζονα συμβά-

ματα έδειξαν όχι μόνο μη κατωτερότητα των παραγόντων αυτών σε σύγκριση με τη βασική θεραπεία, αλλά και σημαντικές καρδιοπροστατευτικές και νεφροπροστατευτικές δράσεις⁴. Η πρώτη εξ αυτών και η πρώτη η οποία κατέδειξε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με ένα αντιδιαβητικό φάρμακο ήταν η μελέτη Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME)²⁰. Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 7.028 διαβητικοί τύπου 2 ασθενείς τέθηκαν σε θεραπεία με 10 ή 25 mg εμπαγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου και παρέμειναν υπό παρακολούθηση για μέσο χρονικό διάστημα 3,1 ετών. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο, ή θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) (HR 0,86, 95% CI 0,74-0,99, P = 0,04 για ανωτερότητα), ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία (HR 0,68, 95% CI 0,57-0,82), ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια (HR 0,62, 95% CI 0,49-0,77) και, τέλος, η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια (HR 0,65, 95% CI 0,50-0,85) μειώθηκαν σημαντικά στην ενοποιημένη ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης. Το μόνο καταληκτικό σημείο που παρουσίασε μη σημαντικές διαφορές για τους ασθενείς που τέθηκαν σε αγωγή με εμπαγλιφλοζίνη ήταν η εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 1,18, 95% CI 0,89-1,56), όπου η εκτίμηση ευνόησε την ομάδα του εικονικού φαρμάκου²⁰. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι η αύξηση της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν επίσης αποτέλεσμα συμβάντων μετά τη διακοπή της θεραπείας και κατά τη διάρκεια των 4 εβδομάδων παρακολούθησης έως το κλείσιμο της μελέτης. Παράλληλα, υπήρξε σημαντική αύξηση των επιπέδων του αιματοκρίτη (της τάξεως του 5%) στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη πιθανώς λόγω αιμοσυμπύκνωσης. Συνεπώς, η διατήρηση της αύξησης του αιματοκρίτη και η απουσία προστασίας από την εμπαγλιφλοζίνη θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην εμφάνιση αυτών των εγκεφαλικών επεισοδίων⁸⁹.

Μια ανάλυση των νεφρικών εκβάσεων της μελέτης EMPA-REG OUTCOME⁶³ έδειξε επίσης μείωση του προκαθορισμένου τελικού σημείου της «εξέλιξης της μακροαλβουμινουρίας, διπλασιασμού της τιμής της κρεατινίνης ορού, έναρξης νεφρικής υποκατάστασης ή θανάτου από νεφρική

νόσο» (HR 0,61, 95% CI 0,53-0,70, P <0,001) και ενός post-hoc νεφρικού τελικού σημείου διπλασιασμού της κρεατινίνης έναρξης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ή θανάτου από νεφρική νόσο (HR 0,54, 95% CI 0,75, P <0,001). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι για όλα τα παραπάνω μεμονωμένα στοιχεία αυτής της έκβασης, υπάρχουν σημαντικές διαφορές του ίδιου περιόδου μεγέθους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁶³.

Η μελέτη (CANVAS) (The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) και η μελέτη CANVAS-Renal εξέτασαν τη δράση της καναγλιφλοζίνης σε μείζονα συμβάματα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Στις μελέτες αυτές, 10.142 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν καναγλιφλοζίνη (αρχική δόση 100 mg/ημέρα και προαιρετική αύξηση στα 300 mg/ημέρα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης) ή εικονικό φάρμακο ή αντίστοιχα σε καναγλιφλοζίνη 100 mmHg/ημέρα ή 300 mmHg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα περίπου 188,2 εβδομάδων²¹. Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 0,86, 95% CI 0,75-0,97, P = 0,02 για ανωτερότητα), τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια (HR 0,67, 95% CI 0,52-0,87) και προκάλεσε οριακή μείωση του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (HR 0,87, 95% CI 0,74-1,01). Ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν ήταν διαφορετικός μεταξύ των ομάδων, αλλά η σημειακή εκτίμηση ευνοούσε την καναγλιφλοζίνη σε αυτή την περίπτωση (HR 0,87, 95% CI 0,67-1,09). Αποτελεί ενδιαφέρον το γεγονός ότι το καταληκτικό σημείο της μείωσης κατά 40% του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), της ανάγκης για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή θανάτου από νεφρικά αίτια ήταν και πάλι χαμηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (HR 0,60, 95% CI 0,47-0,77)²¹.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αμφότερες τις παραπάνω μελέτες, οι επιδράσεις στην ΑΠ ήταν παρόμοιες με όλων των μικρότερων μελετών που αναφέρθηκαν παραπάνω. Στη μελέτη EMPA-REG

OUTCOME οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εμπλαγλιφλοζίνη παρουσίασαν ήπια αλλά συνεχή μείωση της ΑΠ, με μέσο όρο 4/1,5 mmHg χωρίς αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Δεδομένου ότι οι πρόσθετοι αντιυπερτασικοί παράγοντες μπορούσαν να αλλάξουν κατά την κρίση του ερευνητή, ο αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης αυξήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και αυτό συνάδει με υποκειμένο επιπλέον όφελος της εμπλαγλιφλοζίνης στην ΑΠ. Στη μελέτη CANVAS²¹ παρατηρήθηκε μια σχεδόν ταυτόσημη με παραπάνω μέση μείωση (3,93/1,39 mmHg) στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου (P < 0,001) καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής²¹. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή τη στιγμή βρίσκεται σε εξέλιξη μια μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που έχει ως σκοπό να ελέγξει την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα⁶⁴, καθώς και τρεις μεγάλες μελέτες (με καναγλιφλοζίνη, δαπαγλιφλοζίνη και εμπλαγλιφλοζίνη) με σημαντικά νεφρικά αποτελέσματα ως πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία⁶⁵⁻⁶⁸.

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΥΝΟΪΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ SGLT-2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

Εκτός από τις έμμεσες ευεργετικές επιδράσεις που ασκούνται στους νεφρούς μέσω της μείωσης της ΑΠ, του σωματικού βάρους και της μείωσης των επιπέδων ουρικού οξέος, έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί άμεσης νεφροπροστατευτικής δράσης των SGLT-2 αναστολέων, όπως αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αναστροφή της νεφρικής υποξίας και αντινωπτικές δράσεις⁶⁹⁻⁷³. Ωστόσο, ο βασικότερος μηχανισμός είναι η άμεση μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης μέσω της αναστροφής της αγγειοδιαστολής του προσαγωγού αρτηριολίου^{69,70}. Εν συντομία, είναι γνωστό ότι ο ΣΔ προάγει τη νεφρική βλάβη μέσω διαφόρων οδών που έχουν ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή του προσαγωγού και τη συνακόλουθη αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης και της λευκωματινουρίας^{74,75}. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ένας από αυτούς τους μηχανισμούς είναι η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου και γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, μέσω των SGLT-2, ως αποτέλεσμα της αύξησης της συγκέντρωσης και δρα-

στικότητας των συμμεταφορέων, όπως συζητήθηκε παραπάνω. Αυτός ο μηχανισμός οδηγεί σε μειωμένη προσφορά νατρίου στην πυκνή κηλίδα, καταστολή της φυσιολογικής σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης (tubulo-glomerular feedback) και αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριολίου⁷⁶⁻⁷⁸. Σε μια μελέτη που περιελάμβανε, μεταξύ άλλων, 27 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και υπερδιήθηση κατά τη διάρκεια ευγλυκαιμικού υπερησουλιναιμικού clamp, οι Cherney και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με εμπλαγλιφλοζίνη για 8 εβδομάδες οδήγησε σε πτώση του βασικού (baseline), μετρούμενου με ινουλίνη, (GFR) κατά 33 ml/min/1,73 m², με συνοδό μείωση της νεφρικής αιματικής ροής, μετρούμενης με παρα-αμινο-ιππουροϊκό⁷⁹. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι SGLT-2 αναστολείς, μέσω της αυξημένης προσφοράς νατρίου στην πυκνή κηλίδα και της αποκατάστασης της σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης, είναι σε θέση να διορθώσουν την αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριολίου, τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της πρωτεϊνουρικής διαβητικής νεφροπάθειας. Αυτή η δράση ερμηνεύει τη χαρακτηριστική ελαφρά πτώση του eGFR, που παρατηρείται τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη των SGLT-2 αναστολέων, η οποία είναι πλήρως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του φαρμάκου⁷⁰. Ειδικότερα, η σχετιζόμενη μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης επεξηγεί την επιβράδυνση της εξέλιξης της λευκωματινουρίας και της νεφρικής βλάβης. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι δράσεις δεν σχετίζονται με την αγγειοδιαστολή του απαγωγού αρτηριολίου που προκαλείται από την αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, προσφέροντας με αυτόν τον τρόπο έναν επιπρόσθετο μηχανισμό νεφροπροστασίας. Οι ανωτέρω επιδράσεις των SGLT-2 αναστολέων στη μείωση της σπειραματικής υπερδιήθησης και της ενδοσπειραματικής πίεσης υποστηρίζονται σαφώς από διάφορες μελέτες, οι οποίες καταδεικνύουν τη δράση τους στη μείωση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα^{80,81}.

Όσον αφορά την καρδιοπροστατευτική δράση της αναστολής των SGLT-2, αρκετές υποθέσεις βασιζόμενες σε αντίστοιχους μηχανισμούς έχουν επίσης διατυπωθεί τα τελευταία χρόνια. Αυτές περιλαμβάνουν μείωση της γλυκόζης πλάσματος, του σωματικού βάρους, του σπλαχνικού λίπους, των επιπέδων του ουρικού οξέος, της λευκωματινου-

ρίας, του συμπαθητικού τόνου, αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, καθώς και αύξηση της παραγωγής λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα κετονών, όπως β-υδροξυβουτυρικό οξύ, το οποίο αποτελεί ένα καλύτερο καύσιμο για τον καρδιακό μυ^{20,21,25,82,83}. Εκτός από τα παραπάνω, μπορεί να ενέχονται και άμεσα αποτελέσματα των αναστολέων SGLT-2 στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα⁸⁴. Τα καρδιακά μυϊκά κύτταρα δεν παρουσιάζουν συμμεταφορείς SGLT-2, αλλά οι αναστολείς των SGLT-2 μπορούν επίσης να αναστείλουν τον ανταλλάκτη νατρίου-υδρογόνου 1 (NHE1), που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης νατρίου και μετατόπιση του ενδοκυττάρου ασβεστίου από το κυτταρόπλασμα στα μιτοχόνδρια, βελτιώνοντας έτσι τη συστολική καρδιακή λειτουργία^{85,86}.

Ωστόσο, η διάσταση των καμπύλων των εκβάσεων που εμφάνιζαν τις μεγαλύτερες διαφορές μεταξύ των ομάδων, δηλαδή της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια στις μελέτες EMPA-REG OUTCOME ή CANVAS παρατηρήθηκαν κατά τις πρώτες εβδομάδες, και έτσι η διαφορά στις εκβάσεις είναι πολύ πιθανό να οφείλεται σε αιμοδυναμικούς μηχανισμούς. Η παρατηρούμενη μείωση της ΑΠ σε συνάρτηση με την ήπια αλλά συνεχή διουρητική δράση θα μπορούσε να παίζει σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς αυτούς⁸⁷. Στον ΣΔ τύπου 2, η μείωση της ΑΠ αποφέρει τα μέγιστα δυνατά καρδιαγγειακά οφέλη σε σχέση με την τροποποίηση όλων των υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου. Για παράδειγμα, στη μελέτη UKPDS-38, μια πώση της ΑΠ της τάξης των 10/5 mmHg συσχετίστηκε με 32% μείωση του συνδεδεμένου με τον διαβήτη θανάτου (συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού θανάτου)¹⁰. Στη μελέτη ADVANCE, μια διαφορά ΑΠ 5/2 mmHg (135/75 έναντι 140/77 mmHg) που αφορούσε την ομάδα ενεργής θεραπείας συσχετίστηκε με μειώσεις κατά 14% της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες ($P = 0,025$) και 18% των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια ($P = 0,02$)⁸⁸. Στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME και στη μελέτη CANVAS οι αλλαγές στα επίπεδα της ΑΠ δεν απέχουν πολύ από τα παραπάνω (οι ασθενείς στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης στην EMPA-REG OUTCOME είχαν μέση ΑΠ 135,3/76,6 mmHg στην έναρξη και 131,3/75,1 mmHg στο τέλος της μελέτης, ενώ στην CANVAS BP η ΑΠ ήταν 136,4/77,6 και 132,5/76,2 mmHg, αντίστοιχα^{4,89}).

Ορισμένοι αμφισβήτησαν τη σημασία της μείωσης της ΑΠ στα αποτελέσματα της EMPA-REG OUTCOME λόγω της ασήμαντης επίδρασης στα εγκεφαλικά επεισόδια, αλλά αυτό μάλλον οφείλεται σε άλλα αίτια όπως έχει διευκρινιστεί παραπάνω, και μια τέτοια επίδραση δεν διαπιστώθηκε στη μελέτη CANVAS. Επιπλέον, τα δεδομένα από τις σημαντικότερες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που διαμόρφωσαν τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης υποδηλώνουν ότι το τελικό σημείο το οποίο παρουσίασε μεγαλύτερη μείωση στις ομάδες ενεργής θεραπείας ήταν η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και όχι τα ΑΕΕ⁹⁰. Εντέλει, η μείωση της ΑΠ που επιτεύχθηκε μέσω των αναστολέων των SGLT-2 ερμηνεύει, τουλάχιστον σε έναν βαθμό, το όφελος το οποίο παρατηρήθηκε στις μελέτες EMPA-REG OUTCOME και CANVAS. Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι η μέση ΣΑΠ η οποία επιτεύχθηκε στις μελέτες EMPA-REG OUTCOME και CANVAS, δηλ. 131-133 mmHg, είναι σχεδόν παρόμοια με το 133 mmHg που επιτεύχθηκε στην ομάδα ελέγχου της ACCORD-BP⁹¹. Αυτά τα αποτελέσματα ενισχύουν την υπόθεση που διατυπώθηκε από εμάς και άλλους συγγραφείς ότι επίπεδα ΣΑΠ περίξ των 130 mmHg σχετίζονται με τη βέλτιστη επιβίωση των ασθενών με ΣΔ^{4,89}.

Παράλληλα με τα παραπάνω, στα παρατηρούμενα οφέλη θα πρέπει να προσμετρηθεί το διουρητικό αποτέλεσμα των φαρμάκων αυτών. Στην EMPA-REG OUTCOME παρατηρήθηκε μια μείωση κατά 38% της χρήσης διουρητικών της αγκύλης στις ομάδες της εμπαγλιφλοζίνης, επιβεβαιώνοντας τη διουρητική της δράση⁹². Στη μελέτη Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), η προσθήκη γλωροθαλιδόνης, λισινοπρίλης και αμλοδιπίνης, δεν παρουσίασε διαφορές στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο ή στον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Ωστόσο, η γλωροθαλιδόνη συσχετίστηκε με μειωμένα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με οποιοδήποτε από τα δύο άλλα φάρμακα τόσο στον συνολικό πληθυσμό, όσο και στον υποπληθυσμό των διαβητικών ασθενών⁹³. Στις EMPA-REG OUTCOME και CANVAS δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα των βασικών ηλεκτρολυτών μεταξύ των ομάδων. Συνεπώς, η φυσιολογικά διαφορετική, ηπιότερη και συνεχής διουρητική δράση αυτών των παραγόντων μπορεί να συνέβαλε στα κλινικά τους οφέλη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, το οποίο συνυπάρχει συνήθως με την υπέρταση, μια συσχέτιση που αυξάνει περαιτέρω τον καρδιαγγειακό και τον νεφρικό κίνδυνο⁴. Τα τελευταία χρόνια, η χρήση των αναστολέων SGLT-2 παρείχε μια νέα σημαντική επιλογή στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2. Στοιχεία από διάφορες μελέτες υποδηλώνουν ότι οι παράγοντες αυτοί παρουσιάζουν πέρα από την υπογλυκαιμική δράση και μια δράση μείωσης της ΑΠ της τάξης των 4-5/2-3 mmHg. Επιπλέον, δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, οι μελέτες EMPA-REG OUTCOME²⁰ και CANVAS⁹⁴, κατέδειξαν μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, των νεφρικών συμβαμάτων και της θνησιμότητας έπειτα από θεραπεία με αναστολείς SGLT-2 σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η θέση των αναστολέων των SGLT-2 στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του ΣΔ τύπου 2 έχει αλλάξει, και η χρήση τους συνιστάται (ύστερα από μετρορμίνη) ειδικότερα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, ΧΝΝ ή καρδιακή ανεπάρκεια^{22,23}. Αυτή η ήπια αλλά κλινικά σημαντική μείωση της ΑΠ μαζί με την ήπια αλλά συνεχή διουρητική δράση τους παίζει μάλλον καθοριστικό ρόλο στα παρατηρούμενα καρδιακά και νεφρικά οφέλη των παραγόντων αυτών. Μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες, που σκοπό έχουν να εξετάσουν λεπτομερώς αυτές τις δράσεις, για παράδειγμα αξιολογώντας την ΑΠ μέσω της καταγραφής της περιπατητικής ΑΠ, θα ενισχύσουν τη γνώση και κατανόηση του τρόπου δράσης των αναστολέων των SGLT-2 προκειμένου να επιτευχθεί η αποτελεσματικότερη χρήση αυτών των φαρμάκων προς όφελος των ασθενών μας.

SUMMARY

Papadopoulou E, Loutradis Ch, Aggeloudi E, Sarafidis P

The effect of SGLT-2 inhibitors on blood pressure: a pleiotropic action favouring cardio- and nephroprotection

Arterial Hypertension 2019; 28: 122-140.

Type 2 diabetes mellitus and hypertension are a major public health problem. Their co-existence

largely increases the risk for cardiovascular events, end-stage renal disease and mortality. Strict blood pressure (BP) control in patients with diabetes has been associated with reductions in cardiovascular and renal risk. Inhibitors of the sodium-glucose transporter 2 (SGLT-2) in the proximal tubule is a relatively novel class of agents for treatment of type 2 diabetes. Inhibition of SGLT-2 receptors result in reduced glucose reabsorption, but also mild natriuretic and diuretic effects, combining actions of a proximal tubule diuretic and an osmotic diuretic. Thus, these agents are able to also produce mild but meaningful reductions in BP, these properties are expected to lead to small blood pressure (BP) reductions. Over the past few years, a growing body of evidence suggested that treatment with SGLT-2 inhibitors, in parallel to decrease of hyperglycemia, they also reduce BP, renal and cardiovascular events and mortality. Thus, recent guidelines for the management of type 2 diabetes now suggest that among oral agents to be used together with metformin, SGLT-2 inhibitors should be preferred in patients at increased cardiovascular risk, chronic kidney disease or heart failure. This review summarizes current literature on the effect of SGLT-2 inhibitors on BP, and its potential relationships with cardio and nephroprotection.

Key-words: Blood pressure, SGLT-2 inhibitors, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 4-14.
2. Ogurtsova K, Da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40-50.
3. Martin-Timon I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Canizo-Gomez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes* 2014; 5(4): 444-470.
4. Papadopoulou E, Angeloudi E, Karras S, Sarafidis P. The optimal blood pressure target in diabetes mellitus: a quest coming to an end? *J Hum Hypertens* 2018; doi:10.1038/s41371-018-0079-5.
5. Group IDFDA. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109(3): 461-465.
6. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215-2222.

7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16(2): 434-444.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; 23(1): 3-16.
9. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Bmj* 2000; 321(7258): 412-419.
10. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj* 1998; 317(7160): 703-713.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755-1762.
12. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension--its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(1): 51-58.
13. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013; 36: Suppl 1: S11-66.
14. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014; 311(5): 507-520.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): 1269-1324.
16. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103-2116.
17. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S86-s104.
18. Xu X, Wang G, Zhou T, Chen L, Chen J, Shen X. Novel approaches to drug discovery for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Discov* 2014; 9(9): 1047-1058.
19. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30(5): 354-371.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128.
21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644-657.
22. Davies MJ, D'aleccio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2017; doi:10.2337/dci18-0033 dci180033.
23. ADA. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S73-S85.
24. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1335-1380.
25. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12(3): 230-238.
26. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab* 2017; 26(1): 27-38.
27. Wright EM. Glucose transport families SLC5 and SLC50. *Mol Aspects Med* 2013; 34(2-3): 183-196.
28. Defronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(1): 5-14.
29. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch* 2004; 447(5): 510-518.
30. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(8): 1272-1276.
31. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(7): 551-559.
32. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Mechanisms of blood pressure reduction with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(12): 1581-1583.
33. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(2): 243-257.
34. Imprialos KP, Sarafidis PA, Karagiannis AI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and blood pressure decrease: a valuable effect of a novel antidiabetic class? *J Hypertens* 2015; 33(11): 2185-2197.
35. Tamura K, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Umemura S. Circadian blood pressure rhythm as a possible key target of SGLT2 inhibitors used for the treatment of Type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2016; 39(6): 396-398.
36. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol* 2007; 27(1): 44-54.
37. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2592-2597.

38. Sarafidis PA, Bakris GL. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertension: an epidemiologic approach. *J Cardimetab Syndr* 2006; 1(5): 334-342; quiz 343.
39. Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(9): 853-862.
40. Cefalu WT, Stenlof K, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015; 58(6): 1183-1187.
41. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014; 35(7): 391-404.
42. 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(12): 1180-1193.
43. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, Kramer MH, Heerspink HJ, Van Raalte DH. Pleiotropic effects of type 2 diabetes management strategies on renal risk factors. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(5): 367-381.
44. Jordan J, Tank J, Heusser K, et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11(9): 604-612.
45. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. 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(10): 2217-2224.
46. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(6): 405-415.
47. Strojek K, Yoon KH, Hruby V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S. Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Diabetes Ther* 2014; 5(1): 267-283.
48. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015-2022.
49. Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(11): 1111-1120.
50. Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, et al. Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Adv Ther* 2014; 31(6): 621-638.
51. Roden M, Weng J, Eilbracht J, 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(3): 208-219.
52. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(9): 691-700.
53. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, 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(4): 372-382.
54. Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Takahashi N, Susuta Y, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(11): 1501-1515.
55. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 467-477.
56. Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 403-411.
57. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 355-364.
58. Lavalley-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia* 2013; 56(12): 2582-2592.
59. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(3): 211-220.
60. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. *Blood Press* 2016; 25(2): 93-103.
61. Townsend RR, Machin I, Ren J, et al. Reductions in Mean 24-Hour Ambulatory Blood Pressure After 6-Week Treatment With Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18(1): 43-52.
62. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 420-428.

63. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323-334.
64. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). *ClinicalTrials.gov* NCT01730534 (2018).
65. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol* 2017; 46(6): 462-472.
66. Phase 3 CREDENCE Renal Outcomes Trial of INVOKANA® (canagliflozin) is Being Stopped Early for Positive Efficacy Findings (27 September 2018).
67. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (Dapa-CKD). *ClinicalTrials.gov* NCT03036150 (2017).
68. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). *ClinicalTrials.gov* NCT03594110 (2018).
69. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016; 134(10): 752-772.
70. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94(1): 26-39.
71. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 2014; 9(6): e100777.
72. O'neill J, Fasching A, Pihl L, Patinha D, Franzen S, Palm F. Acute SGLT inhibition normalizes O₂ tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309(3): F227-234.
73. Chang YK, Choi H, Jeong JY, et al. Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *PLoS One* 2016; 11(7): e0158810.
74. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49(6): 1774-1777.
75. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(1): 12-26.
76. Norton L, Shannon CE, Fourcaudot M, et al. Sodium-glucose co-transporter (SGLT) and glucose transporter (GLUT) expression in the kidney of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(9): 1322-1326.
77. Solini A, Rossi C, Mazzanti CM, Proietti A, Koepsell H, Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporter (SGLT)2 and SGLT1 renal expression in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(9): 1289-1294.
78. Skrtic M, Yang GK, Perkins BA, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia* 2014; 57(12): 2599-2602.
79. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129(5): 587-597.
80. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(1): 368-375.
81. Piperidou A, Sarafidis PA, Boutou A, Alexandrou ME, Tsapas A, Karagiannis AI. The effect of sgl-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (submitted) (2018).
82. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1108-1114.
83. Marx N, Mcguire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016; 37(42): 3192-3200.
84. Flores E, Santos-Gallego CG, Diaz-Mejia N, Badimon JJ. Do the SGLT-2 Inhibitors Offer More than Hypoglycemic Activity? *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32(2): 213-222.
85. 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(3): 568-573.
86. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger, lowering of cytosolic Na⁽⁺⁾ and vasodilation. *Diabetologia* 2018; 61(3): 722-726.
87. Sarafidis PA, Tsapas A. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 374(11): 1092.
88. Patel A, Macmahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9590): 829-840.
89. Sarafidis PA, Lazaridis AA, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Blood pressure reduction in diabetes: lessons from ACCORD, SPRINT and EMPA-REG OUTCOME. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(6): 365-374.
90. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(5): 1214-1218.
91. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575-1585.
92. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19): 1526-1534.
93. Major outcomes in high-risk hypertensive patients random-

- ized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2002; 288(23): 2981-2997.
94. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 137(4): 323-334.
 95. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85(4): 962-971.
 96. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2014; 37(3): 740-750.
 97. Kaku K, Maegawa H, Tanizawa Y, et al. Dapagliflozin as monotherapy or combination therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: an open-label study. *Diabetes Ther* 2014; 5(2): 415-433.
 98. Leiter LA, Cefalu WT, De Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(7): 1252-1262.
 99. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(6): 581-590.
 100. Matthaai S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulphonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 365-372.
 101. Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med* 2015; 32(4): 531-541.
 102. Schumm-Draeger PM, Burgess L, Koranyi L, Hruba V, Hamer-Maansson JE, De Bruin TW. Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(1): 42-51.
 103. Kosiborod M, Gause-Nilsson I, Xu J, Sonesson C, Johnsson E. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and concomitant heart failure. *J Diabetes Complications* 2017; 31(7): 1215-1221.
 104. Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 42.
 105. Muller-Wieland D, Kellerer M, Cypryk K, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(11): 2598-2607.
 106. Fadini GP, Zatti G, Baldi I, et al. Use and effectiveness of dapagliflozin in routine clinical practice: An Italian multicentre retrospective study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(7): 1781-1786.
 107. Yang W, Ma J, Li Y, et al. Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral antihyperglycemic drugs: A randomized controlled trial. *J Diabetes* 2018; 10(7): 589-599.
 108. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3396-3404.
 109. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(12): 1154-1160.
 110. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 147-158.
 111. Barnett AH, Mithal A, Manasse J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5): 369-384.
 112. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1650-1659.
 113. Defronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 384-393.
 114. Nishimura R, Tanaka Y, Koiwai K, et al. Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 11.
 115. Ridderstrale M, Rosenstock J, Andersen KR, Woerle HJ, Salsali A. Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; doi:10.1111/dom.13457.
 116. Bode B, Stenlof K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract (1995)* 2013; 41(2): 72-84.
 117. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2508-2515.

118. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67(12): 1267-1282.
119. Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22(4): 1042-1049.
120. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Pharmacodynamic effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, from a randomized study in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2014; 9(9): e110069.
121. Sha S, Polidori D, Heise T, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(11): 1087-1095.
122. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(2): 163-175.
123. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16(12): 875-882.
124. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(10): 1016-1027.
125. Ji L, Han P, Liu Y, et al. Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(1): 23-31.
126. Yale JF, Xie J, Sherman SE, Garceau C. Canagliflozin in Conjunction With Sulphonylurea Maintains Glycemic Control and Weight Loss Over 52 Weeks: A Randomized, Controlled Trial in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2017; 39(11): 2230-2242. e2232.
127. Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens* 2018. doi:10.1097/hjh.0000000000001907.
128. Kario K, Hoshida S, Okawara Y, et al. Effect of canagliflozin on nocturnal home blood pressure in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The SHIFT-J study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(10): 1527-1535.
129. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, et al. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. *Hypertension* 2016; 68(6): 1355-1364.
130. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 5.