

Η επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση και τους άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες

A. Κατσιμάρδου^{1,2}
P. Καλαϊτζίδης³

M. Δούμας²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT2) πέραν της τεκμηριωμένης αντιδιαβητικής και καρδιονεφροπροστατευτικής τους δράσης ασκούν και άλλες πλειοτροπικές δράσεις στην αρτηριακή πίεση, στο σωματικό βάρος και στα λιπίδια. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης ποικίλλει αναλόγως του υποκείμενου νοσήματος, το σωματικό βάρος ελαττώνεται κατά περίπου 1-2 kg, ενώ αναφορικά με τα λιπίδια, παρατηρείται ελάττωση στα τριγλυκερίδια και αύξηση στις τιμές της ολικής χοληστερόλης και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και υψηλής πυκνότητας (HDL), αν και οι παρατηρούμενες αυτές μεταβολές είναι μικρές και πιθανόν άνευ κλινικής σημασίας. Ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία των άνωθεν φαινομένων. Στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης πιστεύεται ότι συμβάλλουν η νατριούρηση, η ωσμωτική διούρηση, η απώλεια του σωματικού βάρους, η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας, η μείωση του τόνου του συμπαθητικού συστήματος και η ελάττωση του ουρικού οξέος. Στην ελάττωση του σωματικού βάρους πέραν της απώλειας θερμίδων λόγω της γλυκοζουρικής τους δράσης φαίνεται να συμμετέχουν και άλλοι μηχανισμοί, όπως αυτός της φαιάς λιπογένεσης, ενώ αναφορικά με τα λιπίδια οι μηχανισμοί δεν έχουν εξακριβωθεί.

Key-words: Αρτηριακή υπέρταση, SGLT2 αναστολείς, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος

Οι συμμεταφορείς γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (sodium glucose cotransporters type 2, SGLT2) εδράζονται στο S1 τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου συμμετέχοντας στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης στον οργανισμό¹. Υπό φυσιολογικές συνθήκες διηθούνται καθημερινά 180 γραμμάρια γλυκόζης στον νεφρό, τα οποία ωστόσο επαναρροφώνται κατά 90% από τους SGLT2 υποδοχείς, ενώ ταυτόχρονα με τη γλυκόζη επαναρροφάται και το 65% του διηθούμενου νατρίου². Στις περιπτώσεις που η γλυκόζη πλάσματος υπερβεί τα 180 mg/dl, που αποτελεί και τη νεφρική ουδό επαναρρόφησης γλυκόζης, παρατηρείται γλυκοζουρία λόγω κορεσμού των υποδοχέων. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) υπάρχει αφενός μεν αύξηση

του νεφρικού ουδού επαναρρόφησης γλυκόζης, ενώ πιστεύεται πως υπάρχει και αυξημένη έκφραση των SGLT2 υποδοχέων, αν και τα μέχρι τώρα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα^{3,4}. Η αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης και νατρίου έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη προσφορά Na στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας και τη συνεπακόλουθη καταστολή του μηχανισμού της σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης με την πρόκληση αγγειοδιαστολής στο προσαγωγό αρτηρίδιο⁵. Αυτός είναι και ο βασικός προτεινόμενος μηχανισμός για την εμφάνιση της νεφρικής υπερδιήθησης που είναι γνωστό πως χαρακτηρίζει τα αρχικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η γλυκοζουρική δράση των γλιφλοζιτών είναι

¹ Β' Παθολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

² Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

³ Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Αγ. Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Αλεξάνδρα Κατσιμάρδου, MD, PhD, • Β' Παθολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Λεωφ. Παναγιώτη Κανελλόπουλου • Τ.Κ. 11525, Αθήνα • Τηλ.: 6978098908 • E-mail: akatsimardou97@gmail.com

γνωστή εδώ και δεκαετίες, ωστόσο την τελευταία δεκαετία εγκρίθηκε η χορήγηση αυτών κατ' αρχάς σε ασθενείς με ΣΔ, αλλά και σε άλλες κατηγορίες ασθενών στη συνέχεια. Πλέον οι SGLT2 αναστολείς εκτός των ασθενών με ΣΔ2 χορηγούνται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως του κλάσματος εξώθησης και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ. Πέραν όμως της τεκμηριωμένης καρδιονεφροπροστατευτικής τους δράσης, οι SGLT2 αναστολείς έχουν και άλλες πλειοτροπικές δράσεις, καθώς φαίνεται πως επιδρούν στην αρτηριακή πίεση (ΑΠ), στο σωματικό βάρος, στα λιπίδια, στο ουρικό οξύ, στον αιματοκρίτη και στην ηπατική στεάτωση. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της επίδρασης των φαρμάκων αυτών στην αρτηριακή πίεση, στο σωματικό βάρος και στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών.

Επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση και το σωματικό βάρος

Ήδη από τις πρώτες μελέτες φάνηκε πως οι SGLT2 αναστολείς επέφεραν ελάττωση στην αρτηριακή πίεση και στο σωματικό βάρος των ασθενών. Ειδικότερα, μία από τις πρώτες μετα-αναλύσεις που έγιναν πάνω στο συγκεκριμένο θέμα αποκλειστικά σε ασθενείς με ΣΔ2 έδειξε πως τα φάρμακα αυτά επέφεραν ελάττωση στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) κατά 4 (95% CI: -4,4 με -3,5) mmHg και 1,6 (95% CI: -1,9 με -1,3) mmHg, αντίστοιχα. Η παρατηρούμενη αυτή ελάττωση ήταν εμφανής ανεξαρτήτως του τύπου της μελέτης και της ουσίας που χορηγήθηκε. Στην ίδια μετα-ανάλυση το σωματικό βάρος των ασθενών ελαττώθηκε κατά 1,9 (95% CI: -2,5 με -1,2) kg⁶. Σε μία άλλη πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύου όπου αξιολογήθηκε η επίδραση όλων των διαθέσιμων αντιδιαβητικών φαρμάκων στην αρτηριακή πίεση των διαβητικών ασθενών φάνηκε πως οι SGLT2 αναστολείς ελαττώνουν τη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ κατά -2,89 (95% CI: -3,37 με -2,40) mmHg και -1,44 (95% CI: -1,68 με -1,2) mmHg, αντίστοιχα, ενώ μεταξύ των φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας την ισχυρότερη αντιυπερτασική δράση φάνηκε να έχουν η καναγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη ως προς τη ΣΑΠ και η εμπαγλιφλοζίνη, η νταπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη ως προς τη ΔΑΠ. Σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων οι SGLT2 αναστολείς είχαν την ισχυρότερη αντιυπερτασική δράση. Ως προς την επίδρασή τους στο σωματικό βάρος, παρατηρήθηκε ελάττωση

κατά 1,85 (95% CI: -2,13 με -1,58) kg έναντι της ομάδας ελέγχου, ενώ μόνο τα ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) φάνηκε να επιφέρουν μεγαλύτερη επίδραση στο σωματικό βάρος, σε σχέση με τις λοιπές κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων⁷.

Οι SGLT2 αναστολείς επιφέρουν στατιστικά σημαντική ελάττωση και στην 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση διαβητικών ασθενών. Συγκεκριμένα, φάνηκε να ελαττώνουν την 24ωρη περιπατητική ΣΑΠ και ΔΑΠ κατά 3,62 (95% CI: -4,29 με -2,94) mmHg και 1,7 (95% CI: -2,13 με -1,26) mmHg, αντίστοιχα. Η ελάττωση της ΣΑΠ και ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας ήταν -4,32 (95% CI: -5,06 με -3,57) mmHg και -2,03 (95% CI: -2,53 με -1,53) mmHg, και κατά τη διάρκεια της νύχτας -2,62 (95% CI: -3,46 με -1,78) mmHg και -1,39 (95% CI: -1,96 με -0,81) mmHg, αντίστοιχα. Από την ίδια μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε επίσης πως το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα στη διάρκεια του 24ώρου ήταν παρόμοιο ανεξαρτήτως της δόσης του SGLT2 αναστολέα (χαμηλή ή πλήρης δοσολογία) και συγκρίσιμο με αυτό της χορήγησης χαμηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης⁸.

Η μελέτη EMPA-REG BP αξιολόγησε την επίδραση της χορήγησης εμπαγλιφλοζίνης για 12 εβδομάδες στην ΑΠ διαβητικών ασθενών με αρτηριακή υπέρταση σταδίου 1. Παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση στις τιμές της 24ωρης ΣΑΠ (-3,44 mmHg, 95% CI: -4,78 με -2,09 για τα 10 mg νταπαγλιφλοζίνης, -4,16 mmHg, 95% CI: -5,5 με -2,83 για τα 25 mg νταπαγλιφλοζίνης) και ΔΑΠ (-1,36 mmHg, 95% CI: -2,15 με -0,56 για τα 10 mg νταπαγλιφλοζίνης, -1,72 mmHg, 95% CI: -2,51 με -0,93 για τα 25 mg νταπαγλιφλοζίνης)⁹. Ομοίως, η χορήγηση 10 mg νταπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με αρρυθμιστο ΣΔ2 και τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ 140-165 mmHg και 85-105 mmHg, αντίστοιχα, επέφερε ελάττωση στη ΣΑΠ κατά 4,28 (CI: -6,54 με -2,02) mmHg. Η ελάττωση της ΣΑΠ ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που λάμβαναν β-αποκλειστή ή αποκλειστή διαύλων ασβεστίου σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν θειαζιδικά διουρητικά¹⁰.

Ως γνωστόν οι SGLT2 αναστολείς χορηγούνται πλέον σε κατηγορίες ασθενών ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ. Πρόσφατη μετα-ανάλυση διερεύνησε την επίδραση αυτών σε διάφορους καρδιομεταβολικούς παράγοντες σε ασθενείς χωρίς ΣΔ. Εκ των συμπεριλαμβανομένων μελετών στη μετα-ανάλυση οι 3 αφορούσαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Υπήρξε στατιστικά σημαντική ελάττωση, αν και σε

μικρότερο βαθμό, στο σωματικό βάρος των ασθενών [-1,21 (95% CI: -1,82 με -0,61) kg] και τη ΣΑΠ [-1,9 (95% CI: -3,69 με -0,11) mmHg], όχι όμως και στη ΔΑΠ¹¹.

Ομοίως, από δεδομένα πρόσφατης μετα-ανάλυσης που αφορούσε αποκλειστικά ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φάνηκε πως οι SGLT2 αναστολείς επιφέρουν μια οριακή ελάττωση στη ΣΑΠ των ασθενών [-1,68 (95% CI: -2,7 με -0,66) mmHg] χωρίς ωστόσο να επιφέρουν μεταβολές σημαντικές στη ΔΑΠ, ενώ η καρδιακή συχνότητα των ασθενών παρέμεινε αμετάβλητη από τη χρήση των φαρμάκων αυτών. Από την ίδια μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε απώλεια βάρους της τάξης των -1,36 (95% CI: -1,68 με -1,03) kg και στατιστικά σημαντική αύξηση στην τιμή του αιματοκρίτη [1,63 (95% CI: 0,63 με 2,62) %]¹².

Παρότι η υπογλυκαιμική δράση των SGLT2 αναστολέων φθίνει καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) ελαττώνεται, η παρατηρούμενη πτώση της ΑΠ παραμένει και πιθανόν να ενισχύεται παράλληλα με την πτώση του GFR. Αναλυτικότερα, δεδομένα μιας ομαδοποιημένης ανάλυσης μελετών φάσης III έδειξαν πως η χρήση της εμπαγλιφλοζίνης στη δοσολογία των 25 mg για 24 εβδομάδες σε ασθενείς με ΣΔ2 επέφερε σημαντική ελάττωση στη ΣΑΠ ανεξαρτήτως του GFR, με τη μεγαλύτερη ελάττωση να παρατηρείται στους ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα GFR. Ομοίως η ελάττωση στο σωματικό βάρος ήταν εμφανής σε όλα τα στάδια της XNN¹³.

Τα ανωτέρω δεδομένα σε συνδυασμό και με τα αποτελέσματα άλλων μελετών αναφορικά με την επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση διαφόρων πληθυσμιακών κατηγοριών περιγράφονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 1.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης

Ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την παρατηρούμενη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης από τους SGLT2 αναστολείς. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται η νατριούρηση, η ωσμωτική διούρηση με τη συνεπακόλουθη σύμπτυξη του εξωκυττάριου όγκου, η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας, η μείωση του τόνου του συμπαθητικού συστήματος και της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), η απώλεια βάρους και, τέλος, η μείωση του ουρικού οξέος στο πλάσμα (Εικόνα 1).

Οι SGLT2 αναστολείς αναστέλλοντας την επαναρρόφηση γλυκόζης και νατρίου οδηγούν στην εμφάνιση γλυκοζουρίας, νατριούρησης και ωσμωτικής διούρησης. Η αυξημένη προσφορά νατρίου στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας επαναφέρει τον μηχανισμό της σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης προκαλώντας αγγειοσυσπασση στο προσαγωγό αρτηρίδιο, ενώ ταυτόχρονα πιστεύεται πως λόγω της αναστολής της έκκρισης ρενίνης από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής προκαλείται και αγγειοδιαστολή στο απαγωγό αρτηρίδιο, έχοντας ως τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της υπερδιήθησης, την ελάττωση της ενδοσπειραματικής πίεσης διήθησης και την άμβλυνση των φλεγμονωδών και ινωτικών εργασιών που συντελούνται στον νεφρό των διαβητικών ασθενών¹⁴. Κλινικό αποτέλεσμα αυτού του φαινομένου είναι η παρατηρούμενη αρχική πτώση στο GFR κατά την έναρξη της φαρμακοθεραπείας, η οποία ωστόσο είναι πλήρως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή των φαρμάκων αυτών, προσομοιάζοντας τις μεταβολές στο GFR που παρατηρούνται κατά την έναρξη λήψης αποκλειστών του ΣΡΑΑ¹⁵.

Στη νατριουρητική δράση των φαρμάκων αυτών φαίνεται να συμμετέχει και η αναστολή του ανταλλαγέα νατρίου/υδρογόνου 3 από τους SGLT2 αναστολείς¹⁶. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν πως η παρατηρούμενη αυτή νατριούρηση είναι παροδική και σταδιακά ελαττούμενη, πιθανόν στο πλαίσιο επαναρρόφησης του διηθούμενου νατρίου σε κατωφερέστερα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου. Αναλυτικότερα, από μελέτη που διενεργήθηκε σε νορμοτασικούς μη διαβητικούς εθελοντές 180 λεπτά μετά τη λήψη μίας δόσης εμπαγλιφλοζίνης παρατηρήθηκε αύξηση της κλασματικής απέκκρισης νατρίου κατά 35,6%. Έναν μήνα μετά τη λήψη του φαρμάκου, ωστόσο, το ποσοστό της κλασματικής απέκκρισης του νατρίου παρέμεινε αυξημένο μόνο κατά 8%. Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε αύξηση στη συγκέντρωση της ρενίνης και αλδοστερόνης πλάσματος έναν μήνα μετά τη λήψη της αγωγής στο πλαίσιο της ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ, ωστόσο από τα δεδομένα εικοσιτετράωρων καταγραφών της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ κατά 5 mmHg και 2 mmHg, αντίστοιχα¹⁷. Τα δεδομένα αυτά, σε συνδυασμό και με την αντιυπερτασική δράση των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς με χαμηλό eGFR, όπου τα φάρμακα αυτά δεν έχουν ικανοποιητική νατριουρητική και υπογλυκαιμική δράση, υποδηλώνουν την ύπαρξη και άλλων μηχανισμών στην

Πίνακας 1. Επίδραση των SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση.

Συγγραφέας/ Μελέτη/Τύπος μελέτης	Πληθυσμός μελέτης	N	Μέτρηση ΑΠ	Συγκρινόμενες φαρμακευτικές ουσίες	Διάρκεια μελέτης	Μεταβολή στη ΣΑΠ/ΔΑΠ
Μη διαβητικοί ασθενείς						
Zanchi et al [28] Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη	Νορμοτασικοί μη διαβητικοί ασθενείς	39	24ωρη ΑΠ	10 mg εμπαγλιφλοζίνης έναντι ομάδας ελέγχου	1 μήνας	Μεταβολή σε 24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ: Εμπαγλιφλοζίνη: -5/-2 Ομάδα ελέγχου: 3/2 Μεταβολή σε ημερήσια 24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ: Εμπαγλιφλοζίνη: -4/-1 Ομάδα ελέγχου: 1/1 Μεταβολή σε νυκτερινή ΣΑΠ/ΔΑΠ: Εμπαγλιφλοζίνη: -6/-4 Ομάδα ελέγχου: 5/1
Teo et al [11] Μετα-ανάλυση 8 τυχαιοποιημένων μελετών	Ασθενείς μη διαβητικοί	5.233	ΑΠ ιατρείου	Νταπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη έναντι ομάδας ελέγχου	12 w – 18 m	Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -1,9/0,27
Ασθενείς με ΣΔ και ΑΥ						
Kario et al [29] Μελέτη SACRA Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή πολυκεντρική μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2 υπό αγωγή με ΑΤ1 αποκλειστή και αρρυθμιστή νυκτερινή ΑΥ	132	24ωρη ΑΠ	10 mg εμπαγλιφλοζίνης έναντι ομάδας ελέγχου	12 w	Διαφορά μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ομάδας ελέγχου: 24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ: -7,7/-2,9 (p<0,05) Ημερήσια ΣΑΠ/ΔΑΠ: -9,5/-3,9 (p<0,05) Νυκτερινή ΣΑΠ/ΔΑΠ: -4,3/-1,6 (p>0,05)
Kario et al [30] Μελέτη SHIFT-J Τυχαιοποιημένη ανοιχτή κλινική μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2 και αρρυθμιστή ΑΥ υπό σταθερή αντιυπερτασική αγωγή	84	ΑΠ ιατρείου και κατ' οίκον	100 mg καναγλιφλοζίνης έναντι ομάδας ελέγχου	8 w	Ελάττωση στη νυκτερινή ΑΠ: Καναγλιφλοζίνη: -5,23 Ομάδα ελέγχου: -1,04 (p=0,078) Ελάττωση στην απογευματινή ΣΑΠ: Καναγλιφλοζίνη: -8,7 Ομάδα ελέγχου: 2,4 (p=0,012)
Ferdinand et al [31] Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2 και αρρυθμιστή ΑΥ μαύρης φυλής	150	ΑΠ ιατρείου 24ωρη ΑΠ	25 mg εμπαγλιφλοζίνης έναντι ομάδας ελέγχου	24 w	Διαφορά μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ομάδας ελέγχου: 24ωρη ΣΑΠ: -8,39 ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου: -7,43/-4,25
Tikkanen et al [9] Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2 και ΑΥ σταδίου 1	825	ΑΠ ιατρείου 24ωρη ΑΠ	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg έναντι ομάδας ελέγχου	12 w	Μεταβολή σε 24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -3,44/-1,36 με 10 mg εμπαγλιφλοζίνης, -4,16/-1,72 με 25 mg εμπαγλιφλοζίνης Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου έναντι ομάδας ελέγχου: -3,92/-1,93 με 10 mg εμπαγλιφλοζίνης, -4,8/-1,89 με 25 mg εμπαγλιφλοζίνης
Ασθενείς με ΣΔ Papadopoulou et al [20] Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2	85	24ωρη ΑΠ	Νταπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι ομάδας ελέγχου	12 w	24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ: Νταπαγλιφλοζίνη: -5,8/-2,2 Ομάδα ελέγχου: -0,1/0,1 Κεντρική 24ωρη ΣΑΠ: Νταπαγλιφλοζίνη: -4,1 Ομάδα ελέγχου: -0,7
Kario et al [32] Μελέτη LUSCAR Πολυκεντρική μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2	47	ΑΠ ιατρείου και κατ' οίκον	Λουσεογλιφλοζίνη 2,5 mg	12 w	Μεταβολή στη πρωινή ΣΑΠ/ΔΑΠ κατ' οίκον: -5,2/-2,5 Μεταβολή στην απογευματινή ΣΑΠ/ΔΑΠ κατ' οίκον: -5,5/-2,9
Saito et al [33] Μελέτη PROTECT Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2	232	ΑΠ ιατρείου	Ιπραγλιφλοζίνη 50-100 mg έναντι ομάδας ελέγχου	24 μήνες	Διαφορά στη ΣΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων: -3,6 mmHg (-6,2 έως -1 mmHg)
Baker et al [6] Μετα-ανάλυση 27 τυχαιοποιημένων μελετών	Ασθενείς με ΣΔ2	12.960	ΑΠ ιατρείου	Καναγλιφλοζίνη Νταπαγλιφλοζίνη Εμπαγλιφλοζίνη Ιπραγλιφλοζίνη Ρεμογλιφλοζίνη έναντι ομάδας ελέγχου (21 μελέτες) ή άλλης αντιδιαβητικής αγωγής (6 μελέτες)	3-52 w	Μέση διαφορά σε ΣΑΠ/ΔΑΠ: -4/-1,6

Πίνακας 1. (συνέχεια)

Tsapas et al [7] Μετα-ανάλυση 204 τυχαιοποιημένων μελετών	Ασθενείς με ΣΔ2	165.639	ΑΠ ιατρείου	SGLT2 αναστολείς έναντι ομάδας ελέγχου	>24 w	Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -2,89/-1,44
Georgianos et al [8] Μετα-ανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών	Ασθενείς με ΣΔ2	2.381	24ωρη ΑΠ	Νταπαγλιφλοζίνη Εμπαγλιφλοζίνη Καναγλιφλοζίνη Ερτουγλιφλοζίνη έναντι ομάδας ελέγχου (5 μελέτες) και χαμηλής δόσης υδροχλωροθεια- ζιδης (2 μελέτες)	4-12 w	Διαφορά σε 24ωρη ΣΑΠ/ΔΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων: -3,62/-1,7 Διαφορά σε ημερήσια ΣΑΠ/ΔΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων: -4,32/-2,03 Διαφορά μεταξύ νυκτερινής ΣΑΠ/ΔΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων: -2,62/-1,39
Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο						
Ye et al [34] Μελέτη CREDESCENCE Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή πολυ- κεντρική μελέτη	Ασθενείς 2 με ΣΔ και XNN (eGFR 30-90 ml/min/1,73 m ² και UACR 300-5.000 mg /dl)	4.401	ΑΠ ιατρείου	100 mg καναγλιφλοζίνης έναντι ομάδας ελέγχου	2,6 έτη	Διαφορά μεταξύ καναγλιφλοζίνης και ομάδας ελέγχου: ΣΑΠ ιατρείου: -3,3 (p=0,84)
Provenzano et al [35] Μελέτη DAPA-CKD Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη	Ασθενείς με XNN (eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² και UACR 200-5.000 mg/dl)	4.304	ΑΠ ιατρείου	Νταπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι ομάδας ελέγχου	2,4 έτη	Διαφορά μεταξύ νταπαγλιφλοζίνης και ομάδας ελέγχου: ΣΑΠ ιατρείου: -2,9 mmHg
Mayne et al [36] Μελέτη EMPA- KIDNEY Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη	Ασθενείς με XNN (eGFR 20-45 ml/min/1,73 m ² ή 45-90 ml/min/ 1,73 m ² και UACR 200 mg /dl)	6.609	ΑΠ ιατρείου	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι ομάδας ελέγχου	2 έτη	Διαφορά μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ομάδας ελέγχου: ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου: -2,6/-0,5
Barnett et al [37] Μελέτη EMPAREG RENAAL Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή πολυκεντρική μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2 και XNN σταδίου 2 και 3	290 με σταδίου 2 XNN, 374 με σταδίου 3 XNN, 74 με XNN σταδίου 4	ΑΠ ιατρείου	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg έναντι ομάδας ελέγχου	52 w	Με XNN σταδίου 2: Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -3,3/-2,7 με 10 mg εμπαγλιφλοζίνης, -7,8/-4,5 με 25 mg εμπαγλιφλοζίνης Με XNN σταδίου 3: Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -4,3/-1,5 με 25 mg εμπαγλιφλοζίνης Με XNN σταδίου 4: Μεταβολή σε ΣΑΠ/ΔΑΠ έναντι ομάδας ελέγχου: -11,2/-4,3 με 25 mg εμπαγλιφλοζίνης
Kinguchi et al [38] Μελέτη Y-AIDA Προοπτική πολυκεντρική μελέτη	Ασθενείς με ΣΔ2, eGFR ≥45 ml/min/1,73 m ² και UACR ≥30 mg/g κρεατινίνης	86	ΑΠ κατ' οίκον	10 mg	24 w	Μεταβολή πρωινής ΣΑΠ/ΔΑΠ: -8,32/-4,18, p=0.001 Μεταβολή απογευματινής ΣΑΠ/ΔΑΠ: -9,57/-4,48, p=0.001 Μεταβολή νυκτερινής ΣΑΠ/ΔΑΠ: -2,38/-1,17, p<0.05
Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια						
Li et al [12] Μετα-ανάλυση 16 τυχαιοποιημένων μελετών	Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο (8 μελέτες) διατηρημένο (4 μελέτες) ή οποιοδήποτε (4 μελέτες) κλάσμα εξώθησης	7.696	ΑΠ ιατρείου	Νταπαγλιφλοζίνη Εμπαγλιφλοζίνη Καναγλιφλοζίνη Λουσεογλιφλοζίνη έναντι ομάδας ελέγχου	6 w - 26,2 m	Στατιστικά σημαντική ελάττωση της ΣΑΠ κατά -1,68 με τη χρήση SGLT2i
Chatur et al [39] Μελέτη DELIVER Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη	Συμπτωματική ΚΑ με KE>40% και πρόσφατη νοσηλεία εντός 30 ημερών για ΑΠ	654	ΑΠ ιατρείου	Νταπαγλιφλοζίνη 10 mg έναντι ομάδας ελέγχου	1 μήνας	Ομάδα ελέγχου: +1,4 mmHg Νταπαγλιφλοζίνη: +0,2 mmHg Διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων: -1,3 mmHg (-3,6 έως 0,9)

ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

Η επίδραση των SGLT2 αναστολέων στο ενδοθήλιο έχει μελετηθεί σε περιορισμένο αριθμό μελετών στους ασθενείς με ΣΔ. Δεδομένα πρόσφατης μετα-ανάλυσης μελετών στις οποίες αξιολογήθηκε η επίδραση της νταπαγλιφλοζίνης στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή (Flow-Mediated Dilatation, FMD) έδειξαν βελτίωση στις τιμές της FMD, επιβεβαιώνοντας την ευνοϊκή επίδραση της νταπαγλιφλοζίνης στο ενδοθήλιο [αύξηση της FMD κατά 1,66% (95% CI: 0,56 με 2,76, $I^2 = 28\%$, $p = 0,003$)]¹⁸. Ταυτόχρονα, αρκετά δεδομένα δείχνουν πως οι SGLT2 αναστολείς επιδρούν θετικά και στην αρτηριακή σκληρία, ελαττώνοντας την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος^{19,20}.

Τέλος, από πειραματικά δεδομένα φαίνεται πως οι SGLT2 αναστολείς επιδρούν και στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, παρέχοντας μία άλλη εκδοχή για την εξήγηση της αντιυπερτασικής τους δράσης. Από μελέτες σε πειραματόζωα φάνηκε πως η χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης ελάττωσε τη συγκέντρωση της τυροσινικής υδροξυλάσης στον νεφρικό ιστό και τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης, επιφέροντας κλινικά αποτελέσματα όμοια με αυτά της χημικής συμπαθητικής απονεύρωσης²¹.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ελάττωσης του σωματικού βάρους με τους SGLT2 αναστολείς

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, οι SGLT2 ανα-

στολείς επιφέρουν ελάττωση στο σωματικό βάρος των ασθενών κατά περίπου 1-2 κιλά. Η επαγόμενη από τους SGLT2 αναστολείς γλυκοζουρία αντιστοιχεί σε απώλεια κατά προσέγγιση 240-320 θερμίδων/ημέρα. Το σωματικό βάρος σταθεροποιείται μετά τους πρώτους μήνες παρά τη συνεχιζόμενη γλυκοζουρία, πιθανόν στα πλαίσια αντισταθμιστικής υπερφαγίας και μεγαλύτερης κατανάλωσης θερμίδων²².

Βραχυπρόθεσμα η συστολή του εξωκντάρριου όγκου λόγω της ωσμωτικής διούρησης επίσης συμβάλλει στην ελάττωση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, τα 2/3 της παρατηρούμενης ελάττωσης στο ΒΣ οφείλονται σε απώλειες από τον λιπώδη ιστό, με μικρή υπεροχή των απωλειών από το σπλαχνικό έναντι του υποδόριου λίπους²³. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα δείχνουν πως οι SGLT2 αναστολείς επιδρούν στον λιπώδη ιστό και με άλλους μηχανισμούς. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν πως η χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης αύξησε τη συγκέντρωση της τυροσινικής υδροξυλάσης και της νορεπινεφρίνης στον λιπώδη ιστό, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μία στατιστικά μη σημαντική αύξηση στην έκφραση της πρωτεΐνης αποσύζευξης Ucp1 και του μεταγραφικού παράγοντα Pgc-1a, στο πλαίσιο φαιάς λιπογένεσης²⁴.

Επίδραση των SGLT2 αναστολέων στα λιπίδια

Δεδομένα πρόσφατης μετα-ανάλυσης 48 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξαν πως η χορήγηση των



Εικόνα 1. Προτεινόμενοι μηχανισμοί ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης από τους SGLT2 αναστολείς.

SGLT2 αναστολέων επιφέρει ελάττωση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ($-0,10$ mmol/L, 95% CI: $-0,13$ με $-0,07$) και αύξηση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ($0,09$ mmol/L, 95% CI: $0,05$ με $0,13$), της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) ($0,10$ mmol/L, 95% CI: $0,07$ με $0,12$) και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) ($0,06$ mmol/L, 95% CI: $0,05$ με $0,08$), χωρίς ωστόσο να επηρεάζει τον λόγο LDL προς HDL. Η μεγαλύτερη αύξηση της LDL παρατηρήθηκε με τη χορήγηση της καναγλιφλοζίνης (περίπου 5 mg/dl) και η μεγαλύτερη αύξηση της ολικής χοληστερόλης με την εμπανγλιφλοζίνη ($4,25$ mg/dl)²⁵. Τα αίτια αυτών των μεταβολών δεν είναι επακριβώς εξακριβωμένα. Μεταξύ των διαφόρων υποθέσεων, πιθανολογείται πως υπάρχει αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα του ενζύμου 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-συνένζυμο Α αναγωγάση, χαμηλή έκφραση του LDL υποδοχέα στο ηπατικό παρέγχυμα και ελαττωμένη πρόσληψη της LDL από τα ηπατοκύτταρα²⁶. Ταυτόχρονα ωστόσο φαίνεται πως επάγονται και ποιοτικές μεταβολές στην LDL χοληστερόλη. Η χορήγηση της νταπαγλιφλοζίνης για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με ΣΔ2, παρότι δεν μετέβαλε τα ολικά επίπεδα της LDL χοληστερόλης, ελάττωσε τη συγκέντρωση των μικρών πυκνών αθηρογόνων LDL σωματιδίων κατά 20% και αύξησε τη συγκέντρωση των μεγαλύτερων LDL σωματιδίων κατά 18%. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν και στην υποομάδα αυτών στους οποίους παρατηρήθηκε αύξηση στη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης²⁷. Οι άνωθεν μεταβολές, ωστόσο, δεν μεταφράζονται σε καρδιαγγειακό όφελος ή κίνδυνο σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, καθώς περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για αυτό τον σκοπό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, οι SGLT2 αναστολείς ελαττώνουν την ΑΠ σε διαβητικούς και μη ασθενείς σε διαφορετικό βαθμό αναλόγως του υποκείμενου νοσήματος, ελαττώνουν το σωματικό βάρος μέσω ελάττωσης του σπλαχνικού και υποδόριου λίπους, ενώ φαίνεται πως η επίδρασή τους στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών είναι μικρή και πιθανόν άνευ κλινικής σημασίας. Τα μεταβολικά τους οφέλη δεν μπορούν να ερμηνευτούν μόνο διαμέσου της επαγόμενης γλυκοζουρίας-νατριούρησης, ενώ ο αντιυπερτασικός μηχανισμός των SGLT2 αναστολέων είναι πολυπαραγοντικός. Ωστόσο, περαιτέρω δεδομένα είναι αναγκαία για την εξακρίβωση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

SUMMARY

A. Katsimardou, M. Doumas, R. Kalaitzidis

The impact of SGLT2 inhibitors on blood pressure and other cardiometabolic factors

Arterial Hypertension 2024; 33: 39-47.

Beyond their established hypoglycemic, cardioprotective and nephroprotective properties, sodium-glucose cotransporters 2 (SGLT2) inhibitors exert other pleiotropic actions on blood pressure, body weight and lipid metabolism. Blood pressure reduction varies based on the background history, body weight reduction is between 1 to 2 kg, while regarding lipid metabolism, a reduction in triglycerides and an increase in total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) has been reported, although these alterations are small and possibly clinically insignificant. Various pathophysiologic mechanisms have been proposed to explain the abovementioned pleiotropic actions of SGLT2 inhibitors. Natriuresis, osmotic diuresis, body weight reduction, amelioration of endothelial dysfunction and arterial stiffness, sympathetic tone decrease, and uric acid reduction are among those that have been suggested for blood pressure reduction. Apart from glycosuria and calorie loss, other mechanisms seem to contribute to body weight reduction, such as the being of white adipose tissue, while the mechanisms involved in lipid metabolism alterations have not been clearly determined.

Key-words: Arterial hypertension, SGLT2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, heart failure, chronic kidney disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of Human Sodium Glucose Transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733-94.
2. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 422-34.
3. Srinivasan Sridhar V, Ambinathan JPN, Kretzler M, et al. Renal SGLT mRNA expression in human health and disease: a study in two cohorts. *Am J Physiol Physiol* 2019; 317: F1224-F1230.
4. Wang XX, Levi J, Luo Y, et al. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice. *J Biol Chem* 2017; 292: 5335-48.
5. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17: 319-34.
6. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 262-75.e9.
7. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative

- efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2116-24.
8. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019; 42: 693-700.
 9. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin Reduces Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertension. *Diabetes Care* 2014; 38: 420-8.
 10. 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, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 211-20.
 11. Teo YH, Teo YN, Syn NL, et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019463.
 12. Li M, Yi T, Fan F, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 139.
 13. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018; 93: 231-44.
 14. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 386: 2024-34.
 15. Meraz-Muñoz AY, Weinstein J, Wald R. eGFR Decline after SGLT2 Inhibitor Initiation: The Tortoise and the Hare Reimagined. *Kidney360* 2021; 2: 1042-7.
 16. Onishi A, Fu Y, Patel R, et al. A role for tubular Na(+)/H(+) exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 319: F712-F728.
 17. Zanchi A, Burnier M, Muller M-E, et al. Acute and Chronic Effects of SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Renal Oxygenation and Blood Pressure Control in Nondiabetic Normotensive Subjects: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016173.
 18. Patoulias D, Papadopoulos C, Kassimis G, et al. Meta-Analysis Addressing the Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Flow-Mediated Dilation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The American journal of cardiology* 2022; 165: 133-5.
 19. Patoulias D, Papadopoulos C, Kassimis G, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Med* 2022; 27: 433-9.
 20. Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens* 2021; 39: 749-58.
 21. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC Basic to Transl Sci* 2020; 5: 169-79.
 22. Horie I, Abiru N, Hongo R, et al. Increased sugar intake as a form of compensatory hyperphagia in patients with type 2 diabetes under dapagliflozin treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 135: 178-84.
 23. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941-50.
 24. Matthews JR, Herat LY, Magno AL, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoexcitation in White Adipose Tissue: A Novel Mechanism for Beiging. *Biomedicines* 2020; 8: 514.
 25. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020; 160: 105068.
 26. Lingli X, Wenzhang X. Characteristics and molecular mechanisms through which SGLT2 inhibitors improve metabolic diseases: A mechanism review. *Life Sci* 2022; 300: 120543.
 27. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 8.
 28. Zanchi A, Pruijm M, Muller M-E, et al. Twenty-Four Hour Blood Pressure Response to Empagliflozin and Its Determinants in Normotensive Non-diabetic Subjects. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 854230.
 29. Kario K, Okada K, Kato M, et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension. *Circulation* 2019; 139: 2089-97.
 30. 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. *The Journal of Clinical Hypertension* 2018; 20: 1527-35.
 31. Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, et al. Antihyperglycemic and Blood Pressure Effects of Empagliflozin in Black Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Circulation* 2019; 139: 2098-109.
 32. Kario K, Okada K, Murata M, et al. Effects of luseogliflozin on arterial properties in patients with type 2 diabetes mellitus: The multicenter, exploratory LUSCAR study. *The Journal of Clinical Hypertension* 2020; 22: 1585-93.
 33. Saito Y, Tanaka A, Imai T, et al. Long-term effects of ipragliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes: insights from the randomized PROTECT trial. *Hypertension Research* 2024; 47: 168-76.
 34. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, et al. Blood Pressure Effects of Canagliflozin and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2021; 143: 1735-49.

35. Provenzano M, Toto RD, Vart P, et al. POS-255 Effect of Dapagliflozin on blood pressure in patients with CKD: a pre-specified analysis from DAPA-CKD. *Kidney Int Rep* 2022; 7: S112.
36. Mayne KJ, Staplin N, Keane DF, et al. Effects of Empagliflozin on Fluid Overload, Weight and Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2023 Dec 12. doi: 10.1681/ASN.0000000000000271. Online ahead of print.
37. Barnett AH, Mithal A, Manassie 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: 369-84.
38. Kinguchi S, Wakui H, Ito Y, et al. Improved home BP profile with dapagliflozin is associated with amelioration of albuminuria in Japanese patients with diabetic nephropathy: the Yokohama add-on inhibitory efficacy of dapagliflozin on albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study (Y-AIDA study). *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 110.
39. Chatur S, Cunningham JW, Vaduganathan M, et al. Renal and blood pressure effects of dapagliflozin in recently hospitalized patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Insights from the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1170-5.