

*Πλειοτροπικοί μηχανισμοί δράσης των αναστολέων SGLT2 στην αθηροσκλήρυνση και στη χρόνια νεφρική νόσο

**Π. Θεοφίλης
Π. Παπαποστόλου
Ν. Βόλης
Γ. Βλαχοπάνος
Π. Μαρινάκη**

**Α. Βορδώνη
Α. Καμπουρέλλη
Ε. Ξανθοπούλου
Μ. Κουκουλάκη
Ρ. Καλαϊτζίδης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές οι οποίες εμφανίζονται παρά τον επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες για τη δημιουργία νέων φαρμάκων που στοχεύουν στην περίπλοκη παθοφυσιολογία που συνοδεύει αυτές τις επιπλοκές. Σε αυτή την ανασκόπηση, παρουσιάζουμε τα σημαντικότερα ευρήματα και τα τελευταία δεδομένα της χορήγησης των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2-HbA1cX) στον ΣΔ2, στην αθηροσκλήρυνση και την χρόνια νεφρική νόσο. Λόγω της αυξημένης γλυκοζουρίας, οι SGLT2 αναστολείς είναι αποτελεσματικοί, ως επιπρόσθετη θεραπεία ή μονοθεραπεία, στη μείωση της γλυκόζης και στη βελτίωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Τα αποτελέσματα πειραματικών μελετών έχουν αναδείξει τις πλειοτροπικές τους δράσεις που αφορούν κυρίως την αυτοφαγία, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την ίνωση και την απόπτωση. Στις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες οι SGLT2 αναστολείς πέρα από τον σημαντικό ρόλο τους στον σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν και μία σημαντική μείωση της εμφάνισης ή και της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη του σακχαρώδους διαβήτη. Παράλληλα, με τη χρήση τους διαπιστώνεται και μια σημαντική μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων η οποία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και τεκμηρίωσης. Συμπερασματικά, οι SGLT2 αναστολείς, με τις πλειοτροπικές ιδιότητές τους, σε συνδυασμό με άλλες νέες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, μειώνουν σημαντικά την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου και της αθηροσκλήρυνσης.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: SGLT2 αναστολείς, σακχαρώδης διαβήτης; αθηροσκλήρυνση; χρόνια νεφρική νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις δυτικές κοινωνίες ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί μια αναδυόμενη πανδημία, με σημαντικές επιπλοκές όπως η αθηροσκλήρυνση, η χρόνια νεφρική νόσος, τα ηπατικά νοσήματα, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η νευροπάθεια. Οι παραδοσιακές θεραπείες στόχευαν στη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας, χωρίς ωστόσο να επιτυγχάνουν

σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Σήμερα, η πρόσφατη πρόοδος στη φαρμακοθεραπεία του ΣΔ2 στοχεύει στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας αλλά και στην αναστροφή ή βελτίωση των περίπλοκων πολλαπλών επιπλοκών του. Σε αυτή την κατεύθυνση, οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2-i) είναι μια νέα κατηγο-

*Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

• E-mail: rigaska@gmail.com

ρία φαρμάκων για τους ασθενείς με ΣΔ2. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης, εστιάζουμε στην ευεργετική δράση των SGLT2 αναστολέων πέραν της υπογλυκαιμικής τους δράσης, στην εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και της νεφρικής νόσου.

Οι SGLT2 αναστολείς στη θεραπεία του ΣΔ

Οι SGLT1 και SGLT2 μεταφορείς, που εντοπίζονται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, είναι σημαντικοί ρυθμιστές της ομοιόστασης της γλυκόζης λόγω της δράσης τους στην επαναρρόφιση του μεγαλύτερου ποσοστού της γλυκόζης που διηθείται στο σπείραμα. Το 90% της επαναρρόφισης πραγματοποιείται από τους SGLT2 μεταφορείς^{1,2}. Η γλυκόζη στη συνέχεια ελευθερώνεται στην κυκλοφορία μέσω των μεταφορέων γλυκόζης (glucose transporters, GLUTs) που εντοπίζονται στην επιθηλιακή στιβάδα του εγγύς σωληναρίου¹. Σε ασθενείς με ΣΔ, έχει αναφερθεί η υπερέκφραση των γονιδίων των GLUTs, που προκαλούν την αύξηση των SGLT2 μεταφορέων και, συνεπώς, αυξημένη επαναρρόφιση³. Οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά φαίνεται πως συνδέονται με τη συνυπάρχουσα υπεργλυκαιμία³.

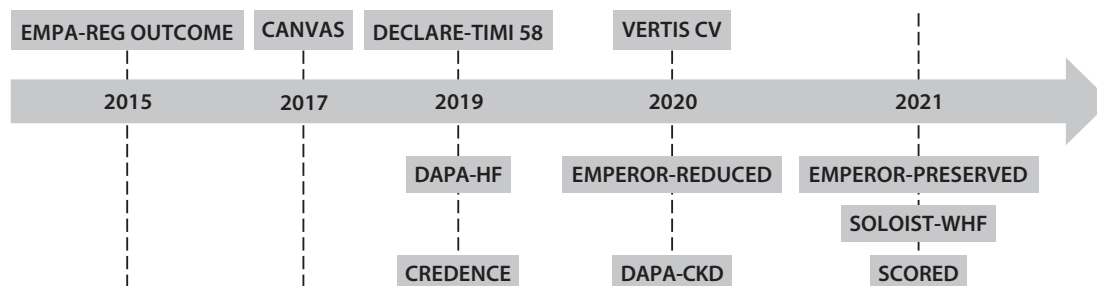
Στον ΣΔ, η σημασία της αναστολής των SGLT μεταφορέων φάνηκε αρχικά το 1987, με τη χρησιμοποίηση του μη ειδικού SGLT1 και SGLT2 αναστολέα φλοριζίνη⁴. Σε ένα πειραματικό μοντέλο ΣΔ2, η χορήγησή του οδήγησε σε βελτίωση της υπεργλυκαιμίας και αυξημένη γλυκοζουρία. Ωστόσο, οι συνυπάρχουσες επιπλοκές με την αναστολή των SGLT1 μεταφορέων στο έντερο, με κυριότερη τη διάρροια λόγω δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης⁵, αποτελούσαν έναν σημαντικό περιορισμό. Παράλληλα, η υδρόλυση της φλοριζίνης σε φλορετίνη, η οποία αναστέλλει τον GLUT1, θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένη πρόσληψη της γλυ-

κόζης σε διάφορους ιστούς⁶. Αυτές οι δυσκολίες ξεπεράστηκαν με την εφεύρεση εκλεκτικών SGLT2 αναστολέων, όπως η νταπαγλιφλοζίνη⁷, η καναγλιφλοζίνη⁸, η εμπαγλιφλοζίνη⁹ και η ερτουγλιφλοζίνη¹⁰. Έχουν μελετηθεί και άλλα μόρια της συγκεκριμένης κατηγορίας (ιπραγλιφλοζίνη, τοφογλιφλοζίνη, λουσεογλιφλοζίνη) σε μικρότερο βαθμό.

Όσον αφορά την υπογλυκαιμική τους δράση, όλοι οι εγκεκριμένοι παράγοντες έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη μείωση της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στις αντίστοιχες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η δράση τους στον γλυκαιμικό έλεγχο έχει επιβεβαιωθεί είτε ως μονοθεραπεία¹¹⁻¹⁴, ή ως επιπρόσθετη θεραπεία σε άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα όπως η μεταφορμίνη¹⁵⁻¹⁸, η πιογλιταζόνη¹⁹⁻²¹, οι αγωνιστές του GLP1 υποδοχέα^{22,23}, οι αναστολείς της διπεπτιδυλο-πεπτιδάσης 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4)²⁴⁻²⁷ και η ινσουλίνη²⁸⁻³¹. Οι SGLT2 αναστολείς είναι εξίσου αποτελεσματικοί με τα περισσότερα αντιδιαβητικά σκευάσματα αναφορικά με τον γλυκαιμικό έλεγχο (32-34), με μοναδική ίσως εξαίρεση τους αγωνιστές του GLP1 υποδοχέα^{35,36}. Επιπρόσθετα, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση³⁷, φάνηκε ότι η τιτλοποίηση της δοσολογίας των SGLT2 αναστολέων μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, ενώ η χρήση ενός SGLT2 αναστολέα σε ασθενείς με υψηλές τιμές HbA1c μπορεί να επιφέρει ένα μεγαλύτερο όφελος³⁸.

Πλειοτροπικές δράσεις των SGLT2 αναστολέων

Πέραν της υπογλυκαιμικής τους δράσης, έχουν αναφερθεί σημαντικές πλειοτροπικές δράσεις με τη χρήση των SGLT2 αναστολέων. Με βάση τα αποτελέσματα των στατιστικών αναλύσεων των μεγάλων κλινικών μελετών, η αύξηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης με τη χορήγηση των SGLT2 ανα-



Εικόνα 1. Πλειοτροπικές δράσεις των SGLT2 αναστολέων στην αθηροσκλήρυνση και στους νεφρούς.

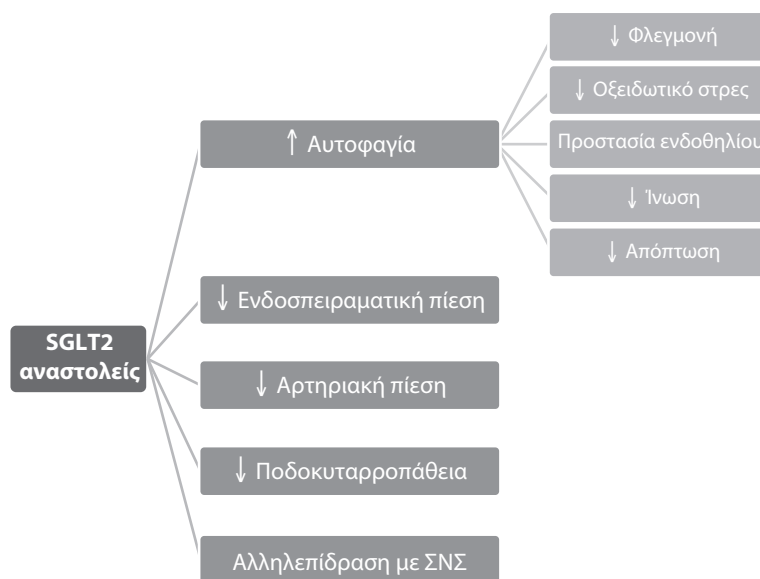
ATP: adenosine triphosphate, NHE: sodium-hydrogen exchanger, VSMC: vascular smooth muscle cells, SNS: sympathetic nervous system

στολέων οδήγησε σε επανεκτίμηση του πιθανού μηχανισμού δράσης τους^{39,40}. Έτσι, η δράση των SGLT2 αναστολέων στην ερυθροποίηση διερευνήθηκε περαιτέρω σε μια υπομελέτη της EMPA-HEART CardioLink-6 τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης. Σε αυτήν τη μελέτη φάνηκε αύξηση στην ερυθροποιητίνη, στην αιμοσφαιρίνη και στον αιματοκρίτη 6 μήνες μετά την τυχαιοποίηση⁴¹, με πιθανούς μηχανισμούς την παρέμβαση στην δράση παραγόντων επαγόμενων από υποξία (hypoxia-inducible factors, HIFs)⁴², στη βελτίωση του μονοπατιού της σιρτουίνης-1/AMPK και στην αναστολή του μονοπατιού Akt/mTORC1^{43,44}. Βασικό αποτέλεσμα της χορήγησης των SGLT2 αναστολέων είναι η επαναφορά της αυτοφαγίας, η μείωση του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και η αύξηση της κάθαρσης των κατεστραμμένων οργανιδίων και υπολειμμάτων από τα λυσοσώματα. Με βάση αυτήν την πρόσφατη υπόθεση, η αναστολή των SGLT2 μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια θρεπτικών συστατικών στα ούρα και χαμηλότερη διανομή γλυκόζης στους ιστούς, επηρεάζοντας την ισορροπία των προαναφερθέντων μονοπατιών. Όντως, φαίνεται πως η σπειραματική έκφραση του SGLT2 είναι αντιστρόφως ανάλογη της έκφρασης της σιρτουίνης¹⁴⁵, ενώ η χορήγηση SGLT2 αναστολέων οδήγησε σε ευόδωση του μονοπατιού σιρτουίνης-1/AMPK σε άλλα όργανα⁴⁶⁻⁴⁹, παράλληλα με την αναστολή του μονοπατιού Akt/mTOR⁵⁰.

Η επαναφορά της αυτοφαγίας με τους SGLT2

μπορεί να ευθύνεται και για τη μείωση του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Πίνακας 1). Αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις των SGLT2-ι έχουν φανεί σε πειραματικά μοντέλα νεφρικής νόσου^{51,52}, με συμμετοχή βασικών φλεγμονωδών μηχανισμών όπως το φλεγμονόσωμα NLRP3 και ο πυρηνικός παράγοντας κB. Προχωρώντας στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες⁵³, οι SGLT2 αναστολείς βελτίωσαν τη βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξέος και μείωσαν την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων πιθανότατα λόγω της βελτίωσης της ερυθροποίησης⁵⁴, της αύξησης του AMPK⁵⁵, της αυξημένης ενεργοποίησης του μονοπατιού Akt/ενδοθηλιακής NO συνθάσης⁵⁶, της ενεργοποίησης των καναλιών καλίου και της πρωτεϊνικής κινάσης-G⁵⁷. Επιπρόσθετα σε πειραματικά μοντέλα έχει παρατηρηθεί μειωμένη έκφραση αρκετών βιοδεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και βελτιωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή⁵⁸. Ωστόσο, δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα για τη δράση των SGLT2 αναστολέων στα ενδοθηλιακά κύτταρα του νεφρού.

Η ίνωση είναι ένας ακόμα σημαντικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην πρόοδο και στην πρόγνωση των καρδιαγγειακών και νεφρικών παθήσεων⁷²⁻⁷⁴. Στο επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας, η χορήγηση SGLT2 αναστολέων (εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη) οδήγησε σε μείωση της διάμεσης και της σπειραματικής ίνωσης^{52,60}. Τέλος, αντιπροπο-



Εικόνα 2. Χρονολόγιο των σημαντικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών των SGLT2 αναστολέων.

γκρι ανοικτό: μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων, γκρι σκούρο: μελέτες σε πληθυσμό με καρδιακή ανεπάρκεια, μύρο χρώμα: μελέτες σε πληθυσμό με χρόνια νεφρική νόσο

τικά αποτελέσματα έχουν περιγραφεί μετά από χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης σε πειραματικό μοντέλο διαβητικής νεφροπάθειας, με μείωση του λόγου ΒΑΧ/Β-κυτταρικού λεμφώματος-2⁵⁹.

Οι αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις των SGLT2 αναστολέων

Η αθηροσκληρόωση είναι μια εξελικτική παθολογική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από άσηπτη φλεγμονή⁷⁵, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁵³, εναπόθεση λιπιδίων και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, καταλήγοντας τελικά σε καταστροφικές επιπλοκές και συμβάματα όπως μεταξύ άλλων έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο πλειοτροπικός μηχανισμός δράσης των SGLT2 αναστολέων περιλαμβάνει σημαντικές αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις. Αρκετά μονοπάτια μεταβάλλονται μετά από την αναστολή των SGLT2 μεταφορέων, συμπεριλαμβανομένων της φλεγμονής⁷⁶, του οξειδωτικού stress⁷⁷, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁷⁶ και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων⁷⁸. Ο περιορισμός της ανάπτυξης και της μετανάστευσης των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων μέσω της οξυγενάσης της αίμης θα μπορούσε επίσης να εμπλέκεται στις αντιαθηροσκληρωτικές δράσεις των συγκεκριμένων φαρμάκων^{79,80}. Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι η εμπαγλιφλοζίνη φαίνεται πως αυξάνει τη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Β^{81,82}, μια πιθανή επιβλαβής ιδιότητα. Όσον αφορά τη μικροκυκλοφορία, παρά το γεγονός ότι πειραματικές μελέτες ανέδειξαν βελτίωση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας^{83,84}, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης δεν αναφέρουν βελτίωση στη στεφανιαία εφεδρεία ροής μετά από χορήγηση SGLT2-αναστολέων⁸⁵.

Οι μεγάλες κλινικές μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων, παρά το γεγονός ότι εντόπισαν σημαντικές μειώσεις στη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και βελτίωση στις νεφρικές εκβάσεις, δεν διαπίστωσαν μείωση στα ισχαιμικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε μια post hoc ανάλυση των μελετών της καναγλιφλοζίνης δεν παρατηρήθηκε μείωση στην επίπτωση του εμφράγματος μυοκαρδίου⁸⁶. Στη μελέτη EMPA-REG outcome, η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τα θανατηφόρα και μη εμφράγματα μυοκαρδίου σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο, χωρίς ωστόσο να μειώνονται τα ποσοστά αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων⁸⁷. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης DECLARE-TIMI 58, οι ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου είχαν

αυξημένο κίνδυνο επόμενου ισχαιμικού συμβάματος, ο οποίος μειώθηκε με τη χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο⁸⁸. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των μεγάλων μελετών, τα δεδομένα στον πραγματικό κόσμο αναδεικνύουν μειωμένη επίπτωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και των εμφραγμάτων μυοκαρδίου μετά από την χορήγηση των SGLT2 αναστολέων⁸⁹. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων είναι αντιφατικά όσον αφορά τη μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων^{90,91}.

Οι νεφρικές δράσεις των SGLT2 αναστολέων

Ο ΣΔ αποτελεί τον βασικότερο παράγοντα που οδηγεί σε χρόνια νεφρική νόσο (XNN)⁹². Καθώς αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα, κρίνεται επιτακτική η μείωση αυτού του επιπρόσθετου κινδύνου⁹³. Οι SGLT2 αναστολείς έχουν μελετηθεί εκτενώς σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο αναφορικά με την επίδρασή τους στους νεφρούς (Πίνακας 1). Έχουν περιγραφεί πολλαπλοί μηχανισμοί σχετικά με τις νεφροπροστατευτικές τους ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των ενδοπείραματικών πιέσεων (προσπειραματική αγγειοσύσπαση και μεταπειραματική αγγειοδιαστολή)⁹⁴, των μεταβολών στα μονοπάτια της φλεγμονής⁵¹, του οξειδωτικού stress⁵², της ίνωσης⁶⁰ και της απόπτωσης⁵⁹. Επιπρόσθετα, πρόσφατα φάνηκε σε πειραματικό μοντέλο διαβητικής νεφροπάθειας πως η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει την ποδοκυτταροπάθεια⁹⁵. Πέρα από τις προαναφερθείσες ενεργητικές δράσεις, οι SGLT2 αναστολείς συμβάλλουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και της υδατικής κατάστασης, ενώ πιθανολογείται η αλληλεπίδρασή τους και με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα⁹⁶.

Πρώιμα δεδομένα αναφορικά με τις νεφροπροστατευτικές ιδιότητες των SGLT2 δημοσιεύτηκαν και από τη μελέτη EMPA-REG OUTCOME, η οποία στρατολόγησε ασθενείς με ΣΔ2 και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ερευνητές παρατήρησαν μια σημαντική μείωση του σύνθετου νεφρολογικού καταληκτικού σημείου, της εμφάνισης ή επιδείνωσης της νεφρικής νόσου και του τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας⁶². Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και στις επακόλουθες μελέτες CANVAS⁶⁷, DECLARE-TIMI 58⁶³ και VERTIS CV⁶⁵.

Τις κλινικές μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων ακολούθησαν κλινικές μελέτες νεφρικών εκβάσεων, αρχίζοντας με την μελέτη CREDENCE στην οποία παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση του σύνθετου

Πίνακας 1. Νεφροπροστατευτικές δράσεις των SGLT2-ι σε προκλινικές και κλινικές μελέτες

Προκλινικές μελέτες			
Μελέτη	SGLT2-ι	Πειραματικό μοντέλο	Ευρήματα
Pirkbauer et al (51)	Εμπαγλιφλοζίνη	Κύτταρα εγγύς σωληναρίου	Αντιοξειδωτική Αντιφλεγμονώδης Αντινοσηπτική
Elkazzaz et al (59)	Ντραπαγλιφλοζίνη	Διαβητική νεφροπάθεια	↓ TNF-α, PTK3, BAX ↑ B-cell lymphoma-2
Castoldi et al (60)	Εμπαγλιφλοζίνη	Νεφροπάθεια από κυκλοσπορίνη	↓ Κολλαγόνο-1 and -4 ↓ διήθηση μονοκυττάρων/μακροφάγων
Ali et al (52)	Καναγλιφλοζίνη	XNN	↓ SODM, κατάλαση, glutathione reductase ↓ IL-6, IL-1β, TNF-α
Birnbaum et al (61)	Ντραπαγλιφλοζίνη	Διαβητική νεφροπάθεια	↓ Διάμεσης φλεγμονής και ίνωσης ↓ κολλαγόνο-1 και -3 ↓ ενεργοποίηση NLRP3 φλεγμονοσώματος
Κλινικές μελέτες			
Μελέτη	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Ευρήματα
EMPA-REG OUTCOME (62)	ΣΔ2 και αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg or 25 mg OD vs. placebo	Μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης/επιδείνωσης νεφροπάθειας (39%), διαπλασασμού κρεατινίνης ορού (44%) και ανάγκης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (55%).
DECLARE-TIMI 58 (63)	ΣΔ2 και αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος	Ντραπαγλιφλοζίνη 10 mg OD vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (σταθερή μείωση eGFR ≥40% σε eGFR <60 ml/min/1,73m ² , ESKD, νεφρικός θάνατος) κατά 47%.
CANVAS (64)	ΣΔ2 με αθηροσκληρωτική νόσο ή πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου	Καναγλιφλοζίνη 100 mg or 300 mg vs. placebo	Επιβράδυνση της πρόοδου της αβουμινουρίας κατά 27% και μείωση στο ΣΝΚΣ (40% μείωση του eGFR, θέρσπεια νεφρικής υποκατάστασης ή νεφρικός θάνατος) κατά 40%.
VERTIS CV (65)	ΣΔ2 και αθηροσκληρωτική νόσος	Ερτονγλιφλοζίνη 5 mg or 15 mg OD vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (σταθερή μείωση eGFR ≥40%, ESKD, ή νεφρικός θάνατος) κατά 34%.
DAPA-CKD (66)	XNN + Αλβουμινουρία	Ντραπαγλιφλοζίνη 10 mg OD vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (πρώση eGFR ≥50%, ESKD, ή νεφρικός θάνατος) κατά 44%.
CREDESCENCE (67)	ΣΔ2 + XNN + Αλβουμινουρία	Καναγλιφλοζίνη 100 mg vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (ESKD, διαπλασασμός κρεατινίνης ορού ή νεφρικός θάνατος) κατά 34%.
SCORED (68)	ΣΔ2 + XNN + αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος	Σοταγλιφλοζίνη 200 mg vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (πρώση του eGFR ≥50%, ESKD, μεταμόσχευση νεφρού) κατά 29%.
EMPEROR-REDUCED (69)	HFrEF γλάσης II-IV	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg OD vs. placebo	Μείωση στο ΣΝΚΣ (ESKD ή σταθερή μείωση του eGFR ≥40% κατά 50%).
EMPEROR-PRESERVED (70)	HF γλάσης II-IV με KEAK >40%	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg OD vs. placebo	Καμία διαφορά στη θνητότητα ή στο σύνθετο νεφρολογικό καταληκτικό σημείο.
DAPA-HF (71)	HFrEF γλάσης II-IV	Ντραπαγλιφλοζίνη 10 mg OD vs. placebo	Μη σημαντική 29% μείωση στο ΣΝΚΣ (πρώση eGFR ≥50%, ESKD ή νεφρικός θάνατος).

SGLT2-ι: sodium-glucose transport protein-2 inhibitors, IL: interleukin, NLR: Nod-Like Receptor family pyrin domain containing, NOV: nephroblastoma overexpressed, PTK3: pentraxin, TNF: tumor necrosis factor, SODM: superoxide dismutase, ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΣΝΚΣ: σύνθετο νεφρολογικό καταληκτικό σημείο, HF: heart failure, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESKD: end-stage kidney disease, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, KEAK: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

καταληκτικού σημείου που αφορά την εξέλιξη σε τελικό στάδιο ΧΝΝ, του διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού ή του θανάτου από καρδιαγγειακά ή άλλα αίτια σε ασθενείς που ελάμβαναν καναλιφλοζίνη⁶⁷. Σημαντικά είναι τα ευρήματα που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη. Αρχικά, τα παρατηρούμενα οφέλη ήταν ανεξάρτητα από τις βασικές τιμές της νεφρικής λειτουργίας⁹⁷ και παρέμειναν σταθερά σε όλο το φάσμα των σταδίων της νεφρικής νόσου^{98,99}, με το μεγαλύτερο όφελος να παρατηρείται στις υποομάδες με το χαμηλότερο eGFR, παρά τη συχνή αρχικά μείωσή του¹⁰⁰. Επιπρόσθετα οι ερευνητές εντόπισαν και τις παράπλευρες δράσεις των SGLT2 αναστολέων όπως η μειωμένη επίπτωση της αναμιάς¹⁰¹ και η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης¹⁰². Μετά τη μελέτη CREDENCE, η μελέτη DAPA-CKD συμπεριέλαβε ασθενείς με ΧΝΝ, όπου διαπιστώθηκε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου (μείωση eGFR $\geq 50\%$, τελικό στάδιο νεφρικής νόσου ή θάνατος από καρδιαγγειακά/νεφρολογικά αίτια) σε ασθενείς που έλαβαν νταπαγλιφλοζίνη (66), ανεξαρτήτως της ύπαρξης ΣΔ ή της αιτιολογίας της ΧΝΝ¹⁰³. Η νταπαγλιφλοζίνη επίσης οδήγησε σε επιβράδυνση της μείωσης του eGFR σε διαβητικούς ασθενείς με πολύ υψηλές τιμές HbA1c και αυξημένο λόγο αλβουμίνης / κρεατινίνης ούρων (urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)^{104,105}. Επιπλέον, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η μείωση των βιοδεικτών που σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου συνηγορούν σε μια ευνοϊκή δράση της χορήγησης της νταπαγλιφλοζίνης¹⁰⁶. Οι αναλύσεις της μελέτης αποκάλυψαν μια μείωση της εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας¹⁰⁷ και μια μείωση της ολικής θνητότητας λόγω λοιμώξεων ή/και κακοηθειών¹⁰⁸, ενώ η νεφρική προστασία παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με υποβόσκουσα IgA σπειραματονεφρίτιδα¹⁰⁹. Τέλος, στη μελέτη SCORED σε ασθενείς με ΣΔ και ΧΝΝ, η χρήση σοταγλιφλοζίνης οδήγησε σε 29% μείωση του σύνθετου νεφρολογικού καταληκτικού σημείου παράλληλα με 26% μείωση στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας ή της νοσηλείας/επίσκεψης για καρδιακή ανεπάρκεια⁶⁸.

Σημαντικά συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν από τις μελέτες των SGLT2-αναστολέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενός σημαντικού προδιαθεσικού παράγοντα στην ανάπτυξη νεφρικής δυσλειτουργίας. Στην μελέτη EMPEROR-REDUCED η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης συσχετίστηκε με μια επιβράδυνση της μείωσης του eGFR καθώς

και με χαμηλότερο κίνδυνο σοβαρών νεφρικών συμβαμάτων⁶⁹. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη DAPA-HF με τη χορήγηση νταπαγλιφλοζίνης⁷¹. Με την πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης EMPEROR-PRESERVED, πραγματοποιήθηκε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων των 2 μελετών της EMPEROR. Παρ' όλο που και οι δύο μελέτες διαπίστωσαν επιβραδυνόμενη μείωση του eGFR με την χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στα σοβαρά νεφρικά συμβάματα στην μελέτη EMPEROR-PRESERVED¹¹⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αναστολείς των SGLT2 μεταφορέων, οι οποίοι αρχικά σχεδιάστηκαν για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΔ2, αποτελούν μια πολύ ενδιαφέρουσα και ασφαλή θεραπευτική επιλογή σε αρκετές άλλες κλινικές καταστάσεις λόγω των πλειοτροπικών μηχανισμών δράσης τους. Μία πληθώρα δεδομένων από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχει τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ενώ επίσης πιθανολογείται και η αντιαθηροσκληρωτική τους δράση. Η χορήγηση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων, παράλληλα με άλλους νέους παράγοντες όπως η φινερενόνη (αναστολέας του υποδοχέα των αλλατοκορτικοειδών), δύναται να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της εμφάνισης ή της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Τέτοιου είδους θεραπευτικές παρεμβάσεις αποτελούν τον ιδανικότερο σήμερα τρόπο για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο ή με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου.

SUMMARY

P. Theofilis, A. Vordoni, P. Papapostolou, A. Kampourelli, N. Volis, E. Xanthopoulou, G. Vlachopoulos, M. Koukoulaki, R. Kalaitzidis

Pleiotropic mechanisms of action of SGLT2 inhibitors in atherosclerosis and chronic kidney disease

Arterial Hypertension 2022; 31: 111-121.

Type 2 diabetes mellitus (DM 2) is accompanied by serious complications that occur despite adequate glycemic control. In the most recent years, efforts have been made to develop new drugs aimed at the complex pathophysiology that accompanies these complications. In this review, we present the most important findings and the latest data on the administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2-HbA1cX) in DM 2, atherosclerosis and chronic kidney

disease. Due to their action and increased glucosuria, SGLT2 inhibitors are effective, as adjunctive therapy or monotherapy, in lowering glucose and improving glycosylated hemoglobin.

The results of experimental studies have also highlighted their pleiotropic actions that mainly concern autophagy, inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, fibrosis and apoptosis.

In randomized clinical trials, SGLT2 inhibitors in addition to their important role in diabetes mellitus show a significant reduction in the incidence or progression of chronic kidney disease, regardless of the presence of diabetes mellitus. Concurrently, with their use, a significant reduction of ischemic events is found, which needs further investigation and documentation. In conclusion, SGLT2 inhibitors, due to their pleiotropic properties, in combination with other new drug interventions, significantly reduce the progression of chronic kidney disease and atherosclerosis.

Key-words: SGLT2 inhibitors; diabetes; atherosclerosis, chronic kidney disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney international* 2009; 75(12): 1272-7.
- Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+) / glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney international Supplement* 2007; (106): S27-35.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54(12): 3427-34.
- Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *The Journal of clinical investigation* 1987; 79(5): 1510-5.
- Wright EM. I. Glucose galactose malabsorption. *The American journal of physiology* 1998; 275(5): G879-82.
- Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Current opinion in investigational drugs* 2007; 8(4): 285-92.
- Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of medicinal chemistry* 2008; 51(5): 1145-9.
- Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, et al. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Journal of medicinal chemistry* 2010; 53(17): 6355-60.
- Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012; 14(1): 83-90.
- Mascitti V, Maurer TS, Robinson RP, et al. Discovery of a clinical candidate from the structurally unique dioxabicyclo[3.2.1]octane class of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors. *Journal of medicinal chemistry* 2011; 54(8): 2952-60.
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. 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): 2217-24.
- 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, obesity & metabolism* 2013; 15(4): 372-82.
- 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. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2013; 1(3): 208-19.
- Aronson R, Frias J, Goldman A, et al. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20(6): 1453-60.
- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9733): 2223-33.
- Yang T, Lu M, Ma L, et al. Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology* 2015; 71(11): 1325-32.
- 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): 1650-9.
- Rosenstock J, Frias J, Pall D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20(3): 520-9.
- Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes care* 2012; 35(7): 1473-8.
- 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, obesity & metabolism* 2014; 16(5): 467-77.
- 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, obesity & metabolism* 2014; 16(2): 147-58.
- Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019; 7(5): 356-67.
- Terauchi Y, Utsunomiya K, Yasui A, et al. Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add-On Therapy to GLP-1

- Receptor Agonist (Liraglutide) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Phase 4 Study. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2019; 10(3): 951-63.
24. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. 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): 740-50.
25. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, et al. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016; 18(8): 812-9.
26. Softeland E, Meier JJ, Vangen B, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes care* 2017; 40(2): 201-9.
27. Miller S, Kruminis T, Zhou H, et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2018; 9(1): 253-68.
28. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Dapagliflozin 006 Study G. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(2): 124-36.
29. Inagaki N, Harashima S, Maruyama N, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology* 2016; 15: 89.
30. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015; 17(10): 936-48.
31. Lingvay I, Greenberg M, Gallo S, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021; 23(7): 1640-51.
32. Gebrie D, Getnet D, Manyazewal T. Cardiovascular safety and efficacy of metformin-SGLT2i versus metformin-sulfonylureas in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports* 2021; 11(1): 137.
33. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20(1): 113-20.
34. Cho YK, Kim YJ, Kang YM, et al. Comparison between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and pioglitazone as additions to insulin therapy in type 2 diabetes patients: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Journal of diabetes investigation* 2018; 9(4): 882-92.
35. Inoue H, Tamaki Y, Kashihara Y, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology* 2019; 85(2): 393-402.
36. Lingvay I, Capehorn MS, Catarig AM, et al. Efficacy of Once-Weekly Semaglutide vs Empagliflozin Added to Metformin in Type 2 Diabetes: Patient-Level Meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020; 1; 105(12): e4593-e4604.
37. Shi FH, Li H, Shen L, et al. High-dose sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors are superior in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021; 23(9): 2125-36.
38. Uhrig JL, Page SO, Mishriky BM, et al. Should Baseline Hemoglobin A1c or Dose of SGLT-2i Guide Treatment With SGLT-2i Versus DPP-4i in People With Type 2 Diabetes? A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of clinical pharmacology* 2020; 60(8): 980-91.
39. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes care* 2018; 41(2): 356-63.
40. Li J, Woodward M, Perkovic V, et al. Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC Heart failure* 2020; 8(1): 57-66.
41. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation* 2020; 141(8): 704-7.
42. Solak Y, Cetiner M, Siroopol D, et al. Novel Masters of Erythropoiesis: Hypoxia Inducible Factors and Recent Advances in Anemia of Renal Disease. *Blood purification* 2016; 42(2): 160-7.
43. Hsu YJ, Hsu SC, Hsu CP, et al. Sirtuin 1 protects the aging heart from contractile dysfunction mediated through the inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in cardiac-specific Sirtuin 1 knockout mouse model. *International journal of cardiology* 2017; 228: 543-52.
44. Sciarretta S, Volpe M, Sadoshima J. Mammalian target of rapamycin signaling in cardiac physiology and disease. *Circulation research* 2014; 114(3): 549-64.
45. Umino H, Hasegawa K, Minakuchi H, et al. High Basolateral Glucose Increases Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Reduces Sirtuin-1 in Renal Tubules through Glucose Transporter-2 Detection. *Scientific reports* 2018; 8(1): 6791.
46. Lee JY, Lee M, Lee JY, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Ameliorates High-Fat Diet-Induced Metabolic Changes by Upregulating Energy Expenditure through Activation of the AMPK/SIRT1 Pathway. *Diabetes & metabolism journal* 2021; 45(6): 921-932.
47. Yang X, Liu Q, Li Y, et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodeling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1alpha signalling pathway. *Adipocyte* 2020; 9(1): 484-94.
48. Ying Y, Jiang C, Zhang M, et al. Phloretin protects against cardiac damage and remodeling via restoring SIRT1 and anti-inflammatory effects in the streptozotocin-induced diabetic mouse model. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(9): 2822-35.

49. Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ, et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1beta-stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanisms. *Scientific reports* 2018; 8(1): 5276.
50. Osataphan S, Macchi C, Singhal G, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms. *JCI insight* 2019 7; 4(5): e123130.
51. Pirklbauer M, Sallaberger S, Staudinger P, et al. Empagliflozin Inhibits IL-1beta-Mediated Inflammatory Response in Human Proximal Tubular Cells. *International journal of molecular sciences* 2021; 11; 22(10): 5089.
52. Ali BH, Al Salam S, Al Suleimani Y, et al. Effects of the SGLT-2 Inhibitor Canagliflozin on Adenine-Induced Chronic Kidney Disease in Rats. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 2019; 52(1): 27-39.
53. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines* 2021; 6; 9(7): 781.
54. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation* 2019; 139(17): 1985-7.
55. Moustafa Ahmed Y, Shehata Messiha BA, El-Sayed El-Daly M, Abo-Saif AA. Effects of ticagrelor, empagliflozin and tamoxifen against experimentally-induced vascular reactivity defects in rats in vivo and in vitro. *Pharmacological reports: PR* 2019; 71(6): 1034-43.
56. Nakao M, Shimizu I, Katsumi G, et al. Empagliflozin maintains capillarization and improves cardiac function in a murine model of left ventricular pressure overload. *Scientific reports* 2021; 11(1): 18384.
57. Li H, Shin SE, Seo MS, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life sciences* 2018; 197: 46-55.
58. Alshnbari AS, Millar SA, O'Sullivan SE, Idris I. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Endothelial Function: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2020; 11(9): 1947-63.
59. Elkazzaz SK, Khodeer DM, El Fayoumi HM, Moustafa YM. Role of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors dapagliflozin on diabetic nephropathy in rats; Inflammation, angiogenesis and apoptosis. *Life sciences* 2021; 280: 119018.
60. Castoldi G, Carletti R, Ippolito S, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition prevents renal fibrosis in cyclosporine nephropathy. *Acta diabetologica* 2021; 58(8): 1059-70.
61. Birnbaum Y, Chen H, Tran D, et al. Ticagrelor and Dapagliflozin Have Additive Effects in Ameliorating Diabetic Nephropathy in Mice with Type-2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular drugs and therapy* 2021. doi: 10.1007/s10557-021-07222
62. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375(4): 323-34.
63. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019; 7(8): 606-17.
64. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2017; 377(7): 644-57.
65. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia* 2021; 64(6): 1256-67.
66. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine* 2020; 383(15): 1436-46.
67. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England journal of medicine* 2019; 380(24): 2295-306.
68. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine* 2021; 384(2): 129-39.
69. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2020; 383(15): 1413-24.
70. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2021; 14;385(16): 1451-1461.
71. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021; 143(4): 298-309.
72. Oikonomou E, Karlis D, Tsalamadris S, et al. Galectin-3 and Arterial Stiffness in Patients with Heart Failure: A Pilot Study. *Current vascular pharmacology* 2019; 17(4): 396-400.
73. Panizo S, Martinez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *International journal of molecular sciences* 2021; 22(1).
74. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 158(6): 1611-25 e12.
75. Oikonomou E, Leopoulou M, Theofilis P, et al. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: Clinical and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 2020; 309: 16-26.
76. Xu J, Kitada M, Ogura Y, Liu H, Koya D. Dapagliflozin Restores Impaired Autophagy and Suppresses Inflammation in High Glucose-Treated HK-2 Cells. *Cells* 2021; 10;10(6):1457.
77. Uthman L, Homayr A, Juni RP, et al. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor alpha-Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cellular physiology and biochemistry: international journal*

- of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology 2019; 53(5): 865-86.
78. Kohlmorgen C, Gerfer S, Feldmann K, et al. Dapagliflozin reduces thrombin generation and platelet activation: implications for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2021; 64(8): 1834-49.
 79. Behnammanesh G, Durante GL, Khanna YP, Peyton KJ, Durante W. Canagliflozin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration: Role of heme oxygenase-1. *Redox biology* 2020; 32: 101527.
 80. Takahashi H, Nomiya T, Terawaki Y, et al. Combined treatment with DPP-4 inhibitor linagliptin and SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates neointima formation after vascular injury in diabetic mice. *Biochemistry and biophysics reports* 2019; 18: 100640.
 81. Rau M, Thiele K, Korbinian Hartmann NU, et al. Effects of empagliflozin on lipoprotein subfractions in patients with type 2 diabetes: data from a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2021; 330: 8-13.
 82. Sanchez-Garcia A, Simental-Mendia M, Millan-Alanis JM, Simental-Mendia LE. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacological research* 2020; 160: 105068.
 83. Adingupu DD, Gopel SO, Gronros J, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob(-/-) mice. *Cardiovascular diabetology* 2019; 18(1): 16.
 84. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC Basic to translational science* 2019; 4(5): 575-91.
 85. Jurgens M, Schou M, Hasbak P, et al. Effects of Empagliflozin on Myocardial Flow Reserve in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The SIMPLE Trial. *Journal of the American Heart Association* 2021; 10(15): e020418.
 86. Yu J, Li J, Leaver PJ, et al. Effects of canagliflozin on myocardial infarction: a post hoc analysis of the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Cardiovascular research* 2022; 16;118(4):1103-1114.
 87. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPAREG OUTCOME trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2020; 8(12): 949-59.
 88. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* 2019; 139(22): 2516-27.
 89. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71(23): 2628-39.
 90. Ye G, Wang S, Peng D. Effects of SGLT2 Inhibitor on Ischemic Events Stemming From Atherosclerotic Coronary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2021; 77(6): 787-95.
 91. Mascolo A, Scavone C, Scisciola L, et al. SGLT-2 inhibitors reduce the risk of cerebrovascular/cardiovascular outcomes and mortality: a systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies. *Pharmacological research* 2021: 105836.
 92. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology* 2016; 12(2): 73-81.
 93. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004; 351(13): 1296-305.
 94. Thomson SC, Vallon V. Effects of SGLT2 inhibitor and dietary NaCl on glomerular hemodynamics assessed by micropuncture in diabetic rats. *American journal of physiology Renal physiology* 2021; 320(5): F761-F771.
 95. Klimontov VV, Korbut AI, Taskaeva IS, et al. Empagliflozin alleviates podocytopathy and enhances glomerular nephrin expression in db/db diabetic mice. *World journal of diabetes* . 2020; 11(12): 596-610.
 96. Leoncini G, Russo E, Bussalino E, et al. SGLT2is and Renal Protection: From Biological Mechanisms to Real-World Clinical Benefits. *International journal of molecular sciences* 2021; 23; 22(9): 4441.
 97. Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R, et al. Evaluating the Effects of Canagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease According to Baseline HbA1c, Including Those With HbA1c <7%: Results From the CREDENCE Trial. *Circulation* 2020; 141(5): 407-10.
 98. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2020; 31(5): 1128-39.
 99. Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m(2): Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2020; 15(12): 1705-14.
 100. Oshima M, Jardine MJ, Agarwal R, et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney international* 2021; 99(4): 999-1009.
 101. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2020; 8(11): 903-14.
 102. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, et al. Blood Pressure Effects of Canagliflozin and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Insights From the CREDENCE Trial. *Circulation* 2021; 143(18): 1735-49.
 103. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2021; 9(1): 22-31.

104. Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2021; 9(11): 743-54.
105. Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2021; 9(11): 755-66.
106. Sen T, Li J, Neuen BL, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor canagliflozin on plasma biomarkers TNFR-1, TNFR-2 and KIM-1 in the CANVAS trial. *Diabetologia* 2022; 64(10): 2147-2158.
107. Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, et al. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney international* 2022; 101(1): 174-184.
108. Heerspink HJL, Sjoström CD, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *European heart journal* 2021; 42(13): 1216-27.
109. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney international* 2021; 100(1): 215-24.
110. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2021; 4; 385(16): 1531-1533.