Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпагlifлозина

Батюшин М. М.

Развитие хронической болезни почек (ХБП) является фактором риска не только формирования сердечно-сосудистых заболеваний, но и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Статья представляет собой литературный обзор по проблеме применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ2) у больных с ХБП и ХСН. В статье детально представлены механизмы действия НГЛТ2-ингибиторов в свете рено- и кардиопротекции. Помимо глюкозурического эффекта НГЛТ2-ингибиторов они обладают натрийуретическим и диуретическим эффектом. Одним из эффектов НГЛТ2-ингибиторов является способность снижать артериальное давление. Другим эффектом НГЛТ2-ингибиторов, объясняющим их ренопротективное действие, является влияние на гломерулярную фильтрацию. Показана способность НГЛТ2-ингибиторов подавлять процессы перекисного окисления в митохондриях эпителия проксимальных канальцев. Еще одним предполагаемым механизмом органопротективного действия НГЛТ2-ингибиторов является их способность сдерживать активацию симпатической нервной системы.

Изложены результаты исследований с применением эмпагlifлозина при ХСН и ХБП. В частности, в исследовании EMPA-REG OUTCOME было показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями применение эмпагlifлозина привело к снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также снижению риска сердечно-сосудистой смерти на 38% независимо от исходной функции почек. По результатам EMPEROR-Reduced эмпагlifлозин показал благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Отношения и деятельность. Обзор проведен при поддержке компании Берингер Ингельхайм.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Батюшин М. М. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, зав. нефрологическим отделением, ORCID: 0000-0002-2733-4524.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
batjushin-m@rambler.ru

АД — артериальное давление, НГЛТ2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, НН — натрий-водородный обменник, RR — относительный риск.

Рукопись получена 16.02.2021

Рецензия получена 14.03.2021

Принята к публикации 18.03.2021

Для цитирования: Батюшин М. М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпагlifлозина. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4349. doi:10.15829/1560-4071-2021-4349

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure and chronic kidney disease: the role of empagliflozin

Batyushin M. M.

The development of chronic kidney disease (CKD) is a risk factor not only for cardiovascular diseases, but also for heart failure (HF). This article is a literary review on the use of Sodium-glucose co-transporter-2 (NGLT2) inhibitors in patients with CKD and HF. The paper describes in detail the action of NGLT2 inhibitors in the light of nephro- and cardioprotection. In addition to the glucosuric effect of NGLT2 inhibitors, they have a natriuretic and diuretic effect. One of the effects of NGLT2 inhibitors is the ability to lower blood pressure. One of the key effects of NGLT2 inhibitors, explaining nephroprotection, is the influence on glomerular filtration. The ability of NGLT2 inhibitors to suppress the peroxidation in mitochondria of proximal tubular epithelium was shown. Another putative mechanism of the organ protection action of NGLT2 inhibitors is their ability to inhibit the activation of the sympathetic nervous system.

The results of studies using empagliflozin in HF and CKD are presented. In particular, the EMPA-REG OUTCOME study showed that in patients with type 2 diabetes and concomitant cardiovascular diseases, empagliflozin led to a 35% decrease in hospitalization risk due to decompensated HF and decrease of cardiovascular death risk by 38% regardless of baseline renal function. According to the EMPEROR-Reduced study, empagliflozin showed a favorable safety profile.

Keywords: kidney disease, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors.

Relationships and Activities. This review was supported by Boehringer Ingelheim.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Batyushin M. M. ORCID: 0000-0002-2733-4524.

Corresponding author:
batjushin-m@rambler.ru

Received: 16.02.2021 **Revision Received:** 14.03.2021 **Accepted:** 18.03.2021

For citation: Batyushin M. M. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure and chronic kidney disease: the role of empagliflozin. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4349. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4349

В случае развития хронической болезни почек (ХБП) при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) формируется чаще и протекает более тяжело [1]. И наоборот, развитие ХБП является фактором риска не только формирования ССЗ, но и ХСН [2]. Актуальным является поиск новых лекарственных подходов к ведению больных с ХСН, в т.ч. в случае наличия ХБП. Прошло >30 лет с момента проведения исследований с применением природного гликозида флоризина в отношении моделей сахарного диабета (СД), продемонстрировавших его глюкозурический эффект, а позже способность блокировать рецепторы натрий-глюкозного ко-транспортера 1 и 2 типов (НГЛТ1, 2) [3]. В настоящее время большое количество соединений из категории НГЛТ2-ингибиторов получило одобрение применения в клинической практике, включая одобренные в США и Европе: канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин, а также одобренные в Японии ипраглифлозин, лусеоглифлозин и тофоглифлозин, в Индии — ремоглифлозин и двойной ингибитор НГЛТ1 и 2 — сотаглифлозин, одобренный для применения у пациентов с СД 1 типа в Европе, но пока не запущенный для клинического применения. Следует заметить, что для НГЛТ2-ингибиторов в последнее время ХСН рассматривается и регистрируется в качестве дополнительного показания к назначению.

Механизмы действия НГЛТ2-ингибиторов в свете рено- и кардиопroteкции

В норме у здорового человека в почках ежедневно фильтруется ~180 г глюкозы, при этом наблюдается практически полная ее реабсорбция (~99,9%). В проксимальном канальце в начальном его отделе, где концентрируется большая часть НГЛТ2, реабсорбируется до 97% глюкозы, оставшаяся часть реабсорбируется в конечной части проксимального канальца с помощью транспортеров НГЛТ1 [4]. В случае развития СД существенно усиливается клубочковая фильтрация глюкозы, однако это сопровождается и повышением ее реабсорбции до 600 г/сут. [5].

Помимо глюкозурического эффекта НГЛТ2-ингибиторов они обладают натрийуретическим и диуретическим эффектом, который проявляется увеличением объема мочи примерно на 300 мл/сут. в течение первых 2-3 дней и возвращением к исходному уровню диуреза в течение нескольких недель в связи с восстановлением натрий-водного баланса. Диурез при применении НГЛТ2-ингибиторов усиливается как при эугликемии, так и в большей степени при гипергликемии, а также сохраняется повышенным при ХБП 3-4 стадий, ХСН и острой сердечной недостаточности (СН) [6].

Снижение объема плазмы при терапии НГЛТ2-ингибиторами происходит примерно на 7% (5-12%)

к третьему месяцу лечения [7]. В норме НГЛТ2 отвечает за реабсорбцию ~5% натрия в канальцевой моче, тогда как при СД объем реабсорбции возрастает до 15%, что объясняется повышением экспрессии НГЛТ2 и НГЛТ1 в эпителии проксимальных канальцев [8]. Таким образом, блокада НГЛТ2 сопровождается натрийурезом. Более того, НГЛТ2-ингибиторы способны также влиять на натрий-водородный обменник изоформа 3 (NHE3) в проксимальных канальцах, также снижая реабсорбцию натрия [9]. Влияние НГЛТ2-ингибиторов на NHE3 может объясняться тесными функциональными и органическими взаимосвязями НГЛТ2 и NHE3 [10]. В экспериментальных моделях было показано, что применение НГЛТ-ингибитора флоризина заметно повышает выделение натрия и HCO_3^- с мочой. Эти данные согласуются с данными стационарной микроперфузии проксимального канальца *in vivo*, при которой добавление флоризина в люминальную жидкость резко снижает активность NHE3 даже в отсутствии глюкозы. Это свидетельствует о том, что эффект ингибирования НГЛТ не может быть просто опосредован осмотическим мочегонным механизмом, индуцированным люминальной глюкозой. Более того, с помощью иммунофлуоресцентных экспериментов было показано, что НГЛТ2, но не НГЛТ1, экспрессируются вместе с NHE3 на апикальной мембране эпителия проксимального канальца [10]. Кроме того, данные литературы свидетельствуют о существовании в проксимальном канальце почки мультимерного белкового комплекса, включающего 2 транспортера-каркасных белка PDZK1 и MAP17 [11-13]. Показано, что белок MAP17 непосредственно взаимодействует с НГЛТ2, что необходимо для реализации транспортной функции НГЛТ2. Белок MAP17, в свою очередь, взаимодействует с PDZK1, который непосредственно взаимодействует с NHE3 [12].

Одним из эффектов НГЛТ2-ингибиторов является способность снижать артериальное давление (АД). Систolicеское АД у больных с СД 2 типа и АГ снижается в среднем на 3-5 мм рт.ст., диastolicеское — на 1-2 мм рт.ст. [14]. Причем данный эффект сохраняется в полном объеме у больных, несмотря на снижение почечной функции [15].

Одним из ключевых эффектов НГЛТ2-ингибиторов, объясняющих их ренопротективный эффект, является влияние на гломерулярную фильтрацию. Посредством НГЛТ2 происходит не только реабсорбция глюкозы, но и натрия, а в случае блокады НГЛТ2 происходит повышение концентрации натрия в первичной моче, что вызывает воздействие на юктагломерулярный аппарат (*macula densa*) на уровне дистального канальца. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению из клеток юктагломерулярного аппарата аденозинтрифосфата, который расщепляется до аденозина. Аденозин воздействует

на рецепторы аденозина A1 в стенке приводящей артериолы, что сопровождается ее сокращением и снижением давления, а также купированием гиперfiltrации в почечном клубочке. В меньшей степени показано влияние аденозина на A2-рецепторы в отводящей артериоле, возбуждение которых сопровождается дилатацией сосуда [16, 17].

Применение НГЛТ2-ингибиторов сопровождается снижением уровня альбуминурии. В метаанализе 48 рандомизированных клинических исследований с применением НГЛТ2-ингибиторов на протяжении >12 нед., включавших 50 тыс. пациентов, было показано снижение отношения альбумина к креатинину мочи (средневзвешенная разница -14,6 мг/г, $p=0,006$), с более выраженным эффектом у лиц с более высоким исходным отношением альбумина к креатинину мочи [18]. Было, в частности, показано снижение риска развития микроальбуминурии (относительный риск (RR) 0,69, $p=0,032$), макроальбуминурии (RR 0,49, $p<0,001$), прогрессирования нефропатии (RR 0,73, $p=0,012$) и развития терминальной стадии почечной недостаточности (RR 0,70, $p=0,001$).

В последние годы акцент с гиперfiltrации как самостоятельного фактора повреждения почечной паренхимы постепенно смещается на проксимальные канальцы. Гиперfiltrация рассматривается в качестве фактора повышения функциональной нагрузки именно на проксимальный канальцевый эпителий, что приводит к его повреждению. А повреждение эпителия проксимальных канальцев может рассматриваться в качестве ключевого универсального механизма повреждения почек не только при СД, но и целом ряде других патологических процессов, протекающих с явлениями гиперfiltrации. При применении НГЛТ2-ингибиторов за счет купирования гиперfiltrации снижается транспортная нагрузка на проксимальные канальцы. Однако показано и прямое ренопротективное влияние данного класса препаратов на канальцевый эпителий.

Показана способность НГЛТ2-ингибиторов подавлять процессы перекисного окисления в митохондриях эпителия проксимальных канальцев [19, 20]. Гипергликемия при СД и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут вызывать воспалительные реакции, а также гиперпродукцию активных форм кислорода в клетках проксимальных канальцев человека, и эти эффекты подавляются при применении НГЛТ2-ингибиторов [21]. На фоне терапии происходит снижение экспрессии генов воспаления в почечной ткани и оксидативного стресса [22]. Противовоспалительные эффекты НГЛТ2-ингибиторов проявляются в снижении уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухоли в крови, а также ядерного фактора-kB и интерлейкина-6 в почечной ткани крыс с СД [16, 23].

Поскольку при действии НГЛТ2-ингибиторов возрастает реабсорбционная нагрузка в ниже расположенных зонах канальцевого аппарата, которые традиционно потребляют и обеспечиваются меньшим объемом кислорода, это приводит к активации HIF (hypoxia inducible factor)-зависимых механизмов борьбы с гипоксией с последующим повышением выработки эритропоэтинов и улучшением доставки кислорода к почечной ткани [24]. Данный механизм также рассматривается в числе возможных тубулопротективных механизмов действия НГЛТ2-ингибиторов.

Терапия НГЛТ2-ингибиторами сопровождается снижением продукции лептина, а также снижением отложения жира в перивисцеральном, перикардальном и периваскулярном пространстве, что может играть роль в улучшении течения метаболических процессов [25, 26].

Применение НГЛТ2-ингибиторов также сопровождается снижением уровня мочевой кислоты в крови за счет снижения реабсорбции уратов эпителием проксимальных канальцев через GLUT9b [27]. В крупном метаанализе 62 клинических исследований с применением НГЛТ2-ингибиторов было показано, что уровень мочевой кислоты в крови снижался примерно на 35–45 мкмоль/л, при этом эффект развивался быстро и сохранялся в течение всего периода лечения [28].

Кардиопротективное действие НГЛТ2-ингибиторов объясняется целым рядом причин. Несмотря на то, что кардиомиоциты не экспрессируют НГЛТ2, НГЛТ2-ингибиторы способны оказывать прямое воздействие на кардиомиоциты посредством влияния на NHE1. Повышение его активности показано при ХСН, это приводит к росту концентрации натрия и кальция в цитоплазме кардиомиоцитов и может быть связано с активацией оксидативного стресса аритмогенеза [29]. Соответственно, применение НГЛТ2-ингибитора эмпаглицозина в эксперименте *in vitro* продемонстрировало способность ингибировать NHE1 в кардиомиоцитах, снижая внутриклеточные уровни натрия и кальция [30]. Большинство кардиопротективных эффектов НГЛТ2-ингибиторов является опосредованным. Среди них натрий-диуретический эффект, снижение числа продуктов гликирования, обладающих провоспалительными и эндотелиотоксичными свойствами, нормализация углеводного обмена и снижение АД, снижение массы тела и ряд других [31]. Применение НГЛТ2-ингибиторов сопровождается снижением активности интратеренальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также снижением секреции ренина плазмы [32–34].

Еще одним предполагаемым механизмом органопротективного действия НГЛТ2-ингибиторов является их способность сдерживать активацию

симпатической нервной системы. Симпатическая гиперактивность в зоне проксимальных канальцев связана с нарушениями почечной регуляции глюкозы, натрия и воды [35]. Аргументом в пользу данного механизма является то, что проведение почечной симпатической денервации у диабетических крыс OLETF приводило к улучшению метаболизма глюкозы, что объяснялось усилением ее экскреции с мочой за счет подавления сверхэкспрессии НГЛТ2 [36]. При стимуляции симпатической иннервации почек наблюдалось повышение активности NHE3 в апикальной мембране проксимального канальца, что сопровождалось антинатрийуретическим и антидиуретическим эффектом [37]. В свою очередь, в экспериментальных моделях НГЛТ2-ингибиторы снижают симпатическую активность в почках и сердце [38].

Таким образом, кардиопротективный эффект НГЛТ2-ингибиторов при ХСН реализуется как за счет прямого действия на кардиомиоциты, так и опосредованного действия (диуретический, гипотензивный эффекты, подавление активности симпатической нервной системы, эффективное лечение СД 2 типа). Наличие у НГЛТ2-ингибиторов ренопротективного эффекта в условиях ХСН является залогом благотворного влияния на кардио-ренальный континуум.

Результаты исследований с применением эмпаглифлозина при ХСН и ХБП

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME оценивали эффекты эмпаглифлозина, применяемого 1 раз/сут. в дозе 10 мг или 25 мг, по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые события у взрослых с СД 2 типа, высоким сердечно-сосудистым риском и скоростью клубочковой фильтрации >30 мл/мин/1,73 м² [39]. Было показано, что у пациентов с СД 2 типа и сопутствующими ССЗ применение эмпаглифлозина привело к снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также (в анализах подгрупп) к улучшению ряда исходов ХСН, таких как риск первого введения петлевых диуретиков, риск повторной госпитализации по причине ХСН [40]. Также наблюдалось ранее и устойчивое относительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 38% независимо от исходной функции почек. У больных с СД 2 типа и ССЗ лечение эмпаглифлозином привело к быстрому снижению на 59% относительного риска развития или прогрессирования нефропатии, на 44% относительного риска удвоения креатинина сыворотки, а также на 55% риска инициации заместительной почечной терапии по сравнению с плацебо [41]. При этом частота нежелательных явлений, связанных с острым повреждением почек, была ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо.

Следует отметить, что позитивный эффект эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и случаи госпитализации по причине ХСН сохранялся независимо от наличия таких ССЗ, как СН [40], фибрилляции предсердий [42] (Böhm M, et al., 2020), заболевания почек [41], а также проводимой сахароснижающей терапии [40].

Эмпаглифлозин продолжает изучаться в программе клинических исследований EMPower, которая включает пациентов с СН, ХБП, инфарктом миокарда. Так, одними из первых были получены результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPEROR-Reduced, в котором изучался эффект эмпаглифлозина в дозе 10 мг у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) по сравнению с плацебо. В исследование было включено 3730 больных среднего возраста 67 лет, 24% из них были женского пола, 75% с ХСН II, 24% — III и $<1\%$ — IV функционального класса по классификации NYHA. У половины пациентов в анамнезе был СД 2 типа, 73% имели ФВ левого желудочка 30% или менее, 79% — уровень N-терминального пропептида натрийуретического гормона не менее 1000 пг/мл, 48% — расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <60 мл/мин/1,73 м², и почти 20% больных получали сакубитрил/валсартан [43]. Важно отметить, что исследователи заранее запланировали включение тяжелых пациентов с фракцией левого желудочка $<30\%$, либо госпитализированных по причине декомпенсации СН в течение предыдущих 12 мес. или имеющих высокие уровни N-терминального пропептида натрийуретического гормона, а также pСКФ >20 мл/мин/1,73 м².

Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смертность или госпитализации по причине ХСН) встречалась реже на 25% в группе эмпаглифлозина в сравнении с плацебо, а первичные или повторные госпитализации по причине ХСН — на 30% реже [43]. Следует заметить, что позитивный эффект эмпаглифлозина в отношении первичной конечной точки наблюдался вне зависимости от наличия или отсутствия СД, исходной почечной функции, базисного приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов или ингибитора ангиотензинового рецептора — неприлизина.

Одной из вторичных конечных точек была динамика снижения pСКФ на протяжении исследования. Различия в величине снижения pСКФ в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо составляло 1,73 мл/мин в год ($p<0,001$) в пользу НГЛТ2-ингибитора. Терапия эмпаглифлозином у больных с ХСН снижала риск развития комбинированной конечной почечной точки на 50% (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения pСКФ $>40\%$ от исходной) — RR 0,50 (95% доверительный интервал 0,32-0,77).

Стоит сказать, что по результатам EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин показал благоприятный профиль безопасности, т.к. не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза, а частота гипогликемий была сопоставима с плацебо. Кроме того, отсутствовали клинически значимые различия с группой плацебо в нежелательных явлениях, включая гиповолемию, гипотонию, нарушение функции почек, гиперкалиемию.

Результаты этого исследования открывают дополнительные перспективы применения эмпаглифлозина у больных с ХСН без СД, в т.ч. со сниженной почечной функцией и вне зависимости от применения ряда препаратов базисной терапии ХСН.

Следует ожидать в течение года результатов проводимого в настоящее время исследования EMPA-KIDNEY с участием взрослых пациентов с подтвержденной ХБП. В рамках данного исследования изучается ренопротективная и кардиопротективная эффективность эмпаглифлозина у больных с СКФ >20 мл/мин [44]. Получение сведений о влиянии эмпаглифлозина в данном исследовании предоставит дополнительную информацию об эффективности препарата у больных с ХБП и ХСН.

Заключение

НГЛТ2-ингибиторы обладают целым рядом прямых и опосредованных кардио- и ренопротективных эффектов, обеспечивающих эффективность их применения при ХСН, в т.ч. у больных с ХБП. Результаты исследований показывают, что эмпаглифлозин эффективен в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН у пациентов с СД 2 типа и ССЗ, причем эти эффекты сохраняются в различных подгруппах пациентов. У пациентов с СН со сниженной ФВ эмпаглифлозин также показал эффективность по снижению риска госпитализации по причине СН и сердечно-сосудистой смерти, а также замедления снижения функции почек по сравнению с плацебо. Таким образом, эмпаглифлозин предотвращает прогрессирование ССЗ у пациентов с СД 2 типа, с СН со сниженной ФВ независимо от наличия СД, обеспечивая целостный подход к лечению пациентов с ССЗ.

Программа исследования эмпаглифлозина EMPower позволит расширить спектр его фармакологических эффектов в отношении пациентов, где современная терапия имеет серьезные ограничения.

Отношения и деятельность. Обзор проведен при поддержке компании Берингер Ингельхайм.

Литература/References

- Kolegova II, Chernyavina AI, Kozioleva NA. Characteristics of the chronic heart failure course and target organ condition in cardiorenal syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2018;(1):21-26. (In Russ.) Колегова И.И., Черныгина А.И., Козиева Н.А. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):21-26. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-21-26.
- Chen S, Hsu WY, Lin YN, et al. Incidence and risk of major adverse cardiovascular events in middle-aged patients with chronic kidney disease: a population-based cohort study. Int Urol Nephrol. 2019;51(7):1219-27. doi:10.1007/s11255-019-02157-7.
- Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest. 1987;79(5):1510-5. doi:10.1172/JCI112981.
- Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2020;29(2):190-8. doi:10.1097/MNH.0000000000000584.
- Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. Diabetologia. 2017;60(2):215-25. doi:10.1007/s00125-016-4157-3.
- Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. Hypertension. 2020;75(4):894-901. doi:10.1161/hypertension.119.11684.
- Heerspink LHJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2013;15(9):853-62. doi:10.1111/dom.12127.
- Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, et al. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. J. Membr. Biol. 2001;182(2):105-12. doi:10.1007/s00232-001-0036-y.
- Silva Dos Santos D, Polidoro JZ, Borges-Júnior FA, Girardi ACC. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective. Am J Physiol Cell Physiol. 2020;318(2):328-36. doi:10.1152/ajpcell.00275.2019.
- Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. J Am Soc Nephrol. 2014;506(25):2028-39. doi:10.1681/ASN.2013060588.
- Coady MJ, El Tarazi A, Santer R, et al. MAP17 Is a Necessary Activator of Renal Na⁺/Glucose Cotransporter SGLT2. J Am Soc Nephrol. 2017;28(1):85-93. doi:10.1681/ASN.2015111282.
- Pribanic S, Gisler SM, Bacic D, et al. Interactions of MAP17 with the NaPi-IIa/PDZK1 protein complex in renal proximal tubular cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2003;285(4):F784-91. doi:10.1152/ajprenal.00109.2003.
- Thomson R, Wang T, Thomson B, et al. Role of PDZK1 in membrane expression of renal brush border ion exchangers. Proceedings of the Nat Acad of Sci of the USA. 2005;102(37):13331-6. doi:10.1073/pnas.0506578102.
- McGurnaghan SJ, Brierley L, Caparrotta TM, et al. The effect of dapagliflozin on glycaemic control and other cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetes mellitus: a real-world observational study. Diabetologia. 2019;62(4):621-32. doi:10.1007/s00125-018-4806-9.
- Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017;6(5):005686. doi:10.1161/JAHA.117.005686.
- Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. Am. J. Physiol. Ren. Physiol. 2013;306(2):194-204. doi:10.1152/ajprenal.00520.2013.
- Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using *in vivo* imaging. Circulation. 2019;140(4):303-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418.
- Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci. Rep. 2019;9(1):13009. doi:10.1038/s41598-019-49525-y.
- Mulder S, Heerspink HJL, Darshi M, et al. Effects of dapagliflozin on urinary metabolites in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2019;21(1):2422-8. doi:10.1111/dom.13823.
- Lee YH, Kim SH, Kang JM, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. Am J Physiol Renal Physiol. 2019;317:767-80. doi:10.1152/ajprenal.00565.2018.
- Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells — renoprotection in diabetic nephropathy? PLoS One. 2013;8(2):e54442. doi:10.1371/journal.pone.0054442.
- Hatanaka T, Ogawa D, Tachibana H, et al. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice. Pharmacol Res Perspect. 2016;4(2):00239. doi:10.1371/journal.pone.0054442.
- Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice fed a Western diet. Diabetologia. 2017;60(2):364-76. doi:10.1007/s00125-016-4158-2.

-
24. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(5):969-84. doi:10.1152/ajprenal.00551.2017.
 25. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018;17(1):6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
 26. Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition*. 2019;59:1-6. doi:10.1016/j.nut.2018.07.002.
 27. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab*. 2019;21(6):1291-8. doi:10.1111/dom.13670.
 28. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes. Metab*. 2018;20(2):458-62. doi:10.1111/dom.13101.
 29. Clancy CE, Chen-Izu Y, Bers DM, et al. Deranged sodium to sudden death. *J. Physiol*. 2015;593(6):1331-45. doi:10.1113/jphysiol.2014.281204.
 30. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x.
 31. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-72. doi:10.1038/s41569-020-0406-8.
 32. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, et al. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(1):0165703. doi:10.1371/journal.pone.0165703.
 33. Woods TC, Satou R, Miyata K, et al. Canagliflozin Prevents Intrarenal Angiotensinogen Augmentation and Mitigates Kidney Injury and Hypertension in Mouse Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Nephrol*. 2019;49(4):331-42. doi:10.1159/000499597.
 34. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):629. doi:10.3390/ijms20030629.
 35. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(2):197-200. doi:10.1097/00041552-200203000-00011.
 36. Rafiq K, Fujisawa Y, Sherajee SJ, et al. Role of the renal sympathetic nerve in renal glucose metabolism during the development of type 2 diabetes in rats. *Diabetologia*. 2015;58(12):2885-98. doi:10.1007/s00125-015-3771-9.
 37. Healy V, Thompson C, Johns EJ. The adrenergic regulation of proximal tubular Na⁺/H⁺ exchanger 3 in the rat. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210(3):678-89. doi:10.1111/apha.12181.
 38. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens*. 2017;35(10):2059-68. doi:10.1097/HJH.0000000000001434.
 39. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
 40. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
 41. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137:119-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268.
 42. Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(1):126-35. doi:10.1002/ehf.1663.
 43. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
 44. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03594110. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>. (03/02/2021).
-