

第2型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑的降血壓效應： 文獻回顧

蘇貞元 趙庭興

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部心臟血管科

摘 要

高血壓以及糖尿病為重要的心血管疾病因子，且近年來盛行率持續爬升。第二型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制劑為近年來新發展的口服血糖藥物，此藥物的主要的降血糖機轉是透過抑制 SGLT2 來增加尿糖的排除，進而降低血糖。因為非透過胰島素作用，故此藥物較不會有低血糖的風險。研究顯示使用 SGLT2 抑制劑可下降血壓，大型的心血管預後研究也顯示其有心臟與腎臟的保護效果。該藥物降血壓的機轉尚未明確，但目前已知可能透過不同途徑以達降壓效應，包括利尿效果、減重、動脈血管功能的改善以及交感系統的抑制皆扮演重要角色。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes mellitus)
高血壓 (Hypertension)
第二型鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor)

前 言

高血壓是許多心血管疾病的風險因子，也是重要的公共衛生議題。即使已知治療高血壓為預防醫學的重要一環且成本不高，但是近年來高血壓的盛行率依舊有增無減¹。根據 107 年衛福部公布的國人十大死因統計，糖尿病以及高血壓分別居第五位及第八位²。高血壓與糖尿病是很常見的共病，糖尿病患者高血壓的盛行率高達百分之 30 至 60，約為沒有糖尿病患者之兩倍^{3,4}；糖尿病或是肥胖的患者，若合併高血壓其血壓也會變得較難控制⁴。糖尿病腎病變 (diabetic nephropathy)、糖尿病視網膜病變 (diabetic retinopathy)、中風、及其他心血管

疾病都與高血壓息息相關，高血壓也會惡化相關併發症的發生與進展⁵。相較高加索族群，亞洲患者發生糖尿病的年齡層較年輕，也較常看到因早發胰島素抵抗須早期使用胰島素治療之現象；此外，東亞的第二型糖尿病患者相較高加索族群，也有較高的腎臟併發症或中風之風險⁶。

糖尿病患者合併高血壓的機轉不單只源於糖尿病腎病變，可能的原因還包括血管阻抗性增加、鈉離子以及水分滯留、血液中胰島素升高與肥胖等，皆有相關⁷。若早期接受血壓及血糖的治療，可減緩微細血管 (microvascular) 及大血管 (macrovascular) 併發症的進程⁵。考慮到糖尿病與高血壓的高盛行率以及對於預後的

影響，降血糖藥物的心血管效應也受到極高重視。SGLT2 抑制劑為新一代降血糖藥物，本文將針對該藥物對血壓與心血管預後之效應與機轉作文獻回顧。

降血糖之機轉

目前市面上降血糖藥物藉由各種機轉降低血糖，包括：降低胰島素阻抗性、增加胰島素分泌、延長腸泌素作用以及降低腸胃道的碳水化合物吸收等等⁸。存在於腎臟的鈉-葡萄糖共同轉運蛋白受器 (SGLT receptor) 主要功能在將大部分從腎絲球濾出的葡萄糖及鈉，再吸收 (reabsorption) 回血液中而不從尿液排出。腎臟中的 SGLT receptor 有兩型，第二型負責吸收約九成的葡萄糖⁹。SGLT2 receptor 位在近曲小管 (proximal convoluted tubule) 內皮細胞的管腔側 (luminal side)，透過在基底側 (basolateral side) 主動運輸的鈉鉀幫浦 ($\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase pump}$) 所造成的鈉離子濃度差，把腎小管內的葡萄糖跟鈉離子運送進細胞內，而葡萄糖會再藉由位於基底側的葡萄糖轉運蛋白 (GLUT transporter) 再吸收回血液中¹⁰。這個藥物機轉並不會受到胰島素影響 (insulin-independent)¹¹，不會刺激胰島 β 細胞而導致其衰竭，也不易低血糖^{9,11}。SGLT2 抑制劑透過不同劑量、合併用藥等其他方式約可將糖化血色素下降 0.5 ~ 1.6%、下降空腹血糖 30 ~ 60 mg/dl、下降飯後血糖 50 ~ 80 mg/dl 以及下降體重 1.7 ~ 3 kg¹²⁻¹⁴。目前美國食品藥物管理局核可的藥物有 canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin 以及 ertugliflozin，前三項也均已在台灣上市。

SGLT2 抑制劑對於降血壓的效應

許多針對 SGLT2 抑制劑的降糖研究皆有觀察到其降血壓效應。Mazidi 於 2017 年發表於 *Circulation* 一篇系統回顧及薈萃分析，總共分析 43 個隨機分派研究，顯示 SGLT2 抑制劑可以顯著下降收縮壓 2.46 mm Hg 及舒張壓 1.46 mm Hg¹⁵。

24 小時連續血壓監測 (24 - hour ambulatory blood pressure monitoring, 24 - h ABPM)

已知比診間血壓更能預測心血管風險及死亡率¹⁶；許多以 24 - h ABPM 為治療目標的研究也證實 SGLT2 抑制劑的療效。EMPA-REG BP trial 是一個隨機分派的研究，比較安慰劑組與使用十二週 10 mg 或 25mg empagliflozin 後血壓的變化，評估項目包括 24 - h ABPM 與診間血壓。實驗結果顯示無論是 24 小時日間/夜間收縮壓、24 小時日間/夜間舒張壓、診間收縮壓或是診間舒張壓兩組介入組皆有顯著下降 (表一)。此外，介入組中實驗前血壓較高 ($> 130/80$ mmHg) 者相較較低 ($\leq 130/80$ mmHg) 的患者，對藥物降壓的效果更為顯著¹⁷。Baker 在 2017 年發表的薈萃分析顯示 SGLT2 抑制劑可將日間收縮壓下降約 4.34 mmHg，日間舒張壓 2.09 mmHg；夜間收縮壓下降 2.61 mmHg，夜間舒張壓 1.49 mmHg¹⁸。

夜間血壓 (nocturnal hypertension) 的控制也越來越被重視，美國心臟學會 AHA/ACC 於 2017 年將夜間高血壓的定義從 120/70 mmHg 下修至 110/65 mmHg¹⁹。2019 年發表的 SACRA study 為隨機分派研究²⁰，納入合併有高血壓 (診間高血壓且夜間高血壓) 及糖尿病的病人，在已使用血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker) 的前提下，比較 empagliflozin 與安慰劑對降血壓的效果。該研究顯示使用 empagliflozin 12 週後可顯著下降夜間收縮壓 6.3 mmHg，對照安慰劑兩組差異為 - 4.3 mmHg。另一篇 Ferdinand 針對黑人所做的研究也有類似的結果，顯示使用 24 週 SGLT2 抑制劑可顯著下降夜間收縮壓 (表一)。一般來說，黑人在大型研究佔的比例較低，但該族群無論是有將血壓控制達標的比例或是頑固性高血壓的盛行率都是較不理想的。有興趣的是，該研究中 SGLT2 抑制劑的降壓效果並沒有因為族群不同而打折²¹。

高血壓的控制之所以被重視，最終就是希望可以改善心血管的預後。幾個大型的隨機分派研究，包括 EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)、CANVAS (canagliflozin)、DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin) 主要在探討 SGLT2 抑制劑是否可改善臨床上心血管風險及預後，而對

表一：SGLT2 抑制劑降壓效應之臨床研究結果

研究類型	測量方式	期間	介入方式	診間 收縮壓 (mmHg)	診間 舒張壓 (mmHg)	日間 收縮壓 (mmHg)	日間 舒張壓 (mmHg)	夜間 收縮壓 (mmHg)	夜間 舒張壓 (mmHg)	
以血壓為探討主題之研究										
Mazidi et al. ¹⁴	Meta-analysis	NA	NA	NA	-2.46	-1.46	NA	NA	NA	NA
Tikkanen et al. ¹⁶	Randomized controlled trial	Clinic BP, ABPM	12 週	Empagliflozin 10 mg or 25 mg	10 mg: -4.60 25 mg: -5.47	10 mg: -3.06 25 mg: -3.02	10 mg: -3.42 25 mg: -4.25	10 mg: -1.24 25 mg: -1.67	10 mg: -2.10 25 mg: -2.50	10 mg: -0.65 25 mg: -0.84
Baker et al. ¹⁷	Meta-analysis	ABPM	NA	NA	NA	NA	-4.34	-2.09	-2.61	-1.49
Kario et al. ¹⁹	Randomized controlled trial	Clinic BP, ABPM	12 週	Empagliflozin 10mg	-9.9	-3.1	-11.7	-4.1	-4.3	-1.6
Ferdinand et al. ²⁰	Randomized controlled trial	Clinic BP, ABPM	24 週	Empagliflozin 前 4 週 10 mg 之後 25 mg	-10.26	-5.55	-5.79 (24 週)	NA (12 週)	-6.71 (12 週)	NA
以心血管預後為探討主題之研究										
CANVAS ²²	Randomized controlled trial	NA	平均 3.6 年	Canagliflozin 100 mg or 300 mg	組間 差異： -3.93	組間 差異： -1.39	NA	NA	NA	NA
DECLARE-TIMI 58 ²³	Randomized controlled trial	NA	平均 4.2 年	Dapagliflozin 10 mg	組間 差異： -2.7	組間 差異： -0.7	NA	NA	NA	NA

BP : blood pressure ; ABPM : ambulatory blood pressure monitoring ; NA : not available.

於血糖、血壓、體重、蛋白尿的改善效應也有納入分析²²⁻²⁴。

EMPA-REG OUTCOME 中，雖然中風跟心肌梗塞兩項指標並未達統計學差異，但是 empagliflozin 治療可有效改善心因性死亡、心衰竭住院率以及總死亡率。以心血管風險因子來看，在 empagliflozin 這組體重、腰圍、尿酸、血壓皆有小幅下降，且心率持平；安慰劑組則有較多機率使用額外的降血糖及降血壓藥²²。

在 CANVAS 中，在 canagliflozin 組主要終點心血管不良事件 (major cardiovascular event, MACE；包含心因性死亡、非致命中風、非致命心肌梗塞) 的機率較安慰劑組低 (風險比 hazard

ratio 0.86 ; P < 0.001)；關於腎臟功能部分，白蛋白尿惡化的機率在 canagliflozin 組較低；心血管風險因子的結果兩組差異之趨勢與 EMPA-REG OUTCOME 相符²³。

DECLARE-TIMI 58 trial 跟前兩個研究族群差異處在於收納了較多初級預防的受試者 (大約佔六成)，且排除慢性腎臟病的門檻較嚴格 (creatinine clearance < 60 ml/min)。研究中兩組主要終點 MACE 雖未達統計上有意義，但對於心因性死亡跟心衰竭住院這兩個次要終點 dapagliflozin 組可以提供較佳的預後²⁴。

除了心血管疾病，糖尿病腎病變也是糖尿病重要的併發症。去年 2019 年發表的 CRE-DENCE (canagliflozin) 針對有第二期或第三期慢

性腎病變的糖尿病患者，比較使用 canagliflozin 是否有保護腎臟的效果。結果顯示 canagliflozin 組的腎臟風險 (包括透析治療、肌肝酸上升兩倍、或是腎因性死亡) 比對照組下降了三成。MACE 以及心衰竭住院的風險在 canagliflozin 組也是較低²⁵。

總結來說，四個研究大致上的趨勢是一致的：SGLT2 抑制劑對於原本就有心血管疾病的患者，可些微降低粥狀動脈硬化疾病風險，該幫助幅度雖不大 (約下降 11%) 但仍有統計學意義；無論患者是否有心血管疾病或是心衰竭過去病史，對於心衰竭跟腎臟功能則有明顯保護效果^{24,26}。此外，包括 EMPA-REG OUTCOME trial 針對亞洲族群的次分析，以及 CVD-REAL 2 Study 針對不同大洲之人群使用 SGLT2 抑制劑，分析心血管風險下降之日常醫療數據 (real world data)，皆顯示此類藥物對於不同種族具有一致的效應^{27,28}。關於藥物的安全性，根據 2019 Lancet 的一篇薈萃分析，SGLT2 抑制劑使用者確實有較高的生殖道感染以及酮酸中毒的風險；然而前者通常不難治療，後者則發生率

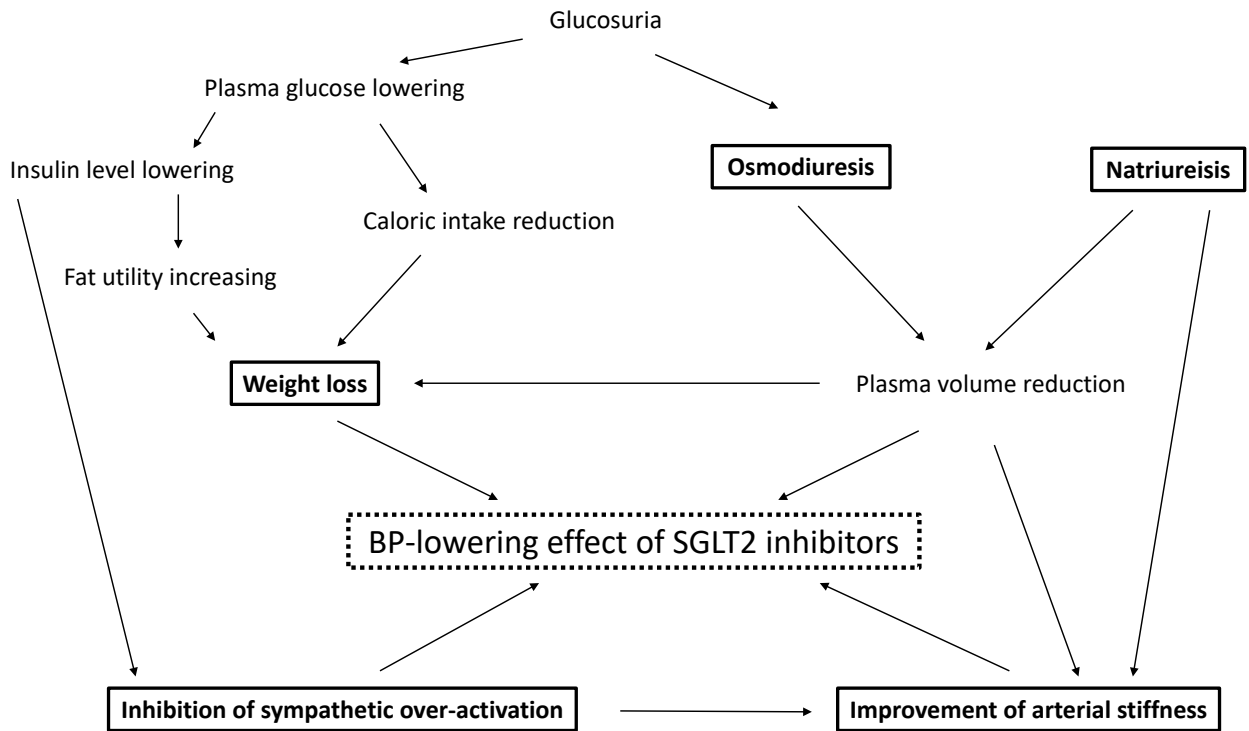
低。關於截肢跟骨折的部分，整體來說也只有單一研究看到高於對照組，其他研究並沒有相同趨勢²⁶。

降血壓之機轉

雖然目前 SGLT2 抑制劑下降血壓的機轉尚未完全了解，但推測與利尿效應、減重效果、血管硬度與內皮功能改善以及交感神經系統之抑制有關聯。以下將針對這些可能的機轉提出討論 (圖一)。

(一) 排鈉利尿與滲透利尿 (natriuresis and osmодиuresis)

SGLT2 receptor 因受藥物抑制把葡萄糖跟鈉排除後，後端的腎小管會將鈉再吸收而抵消掉其部分效果，最終約莫仍可增加 30% 至 60% 尿鈉的排除²⁹。Dapagliflozin 與噻嗪類利尿劑 (thiazide diuretics) 有類似降低體液的效果，但是前者作用期間更持久¹¹。一篇利用放射性碘標記人類白蛋白 (¹²⁵I-human serum albumin) 來評估使用 dapagliflozin 的糖尿病患者體液變化之



圖一：SGLT2 抑制劑降壓效應的潛在機轉。
BP：blood pressure；SGLT2：sodium glucose cotransport-2.

研究顯示，其降低體液的效果在前期最顯著，大約第 8 到 12 週下降趨勢見緩但效果仍可持續至 24 週³⁰。SGLT2 抑制劑的利尿效果並非轉瞬即逝，一篇針對 20 個肥胖病人所做的研究，探討在服用 SGLT2 抑制劑後體重、尿酸 (glycosuria)、尿鈉排除及血壓的變化。在研究的前期，血壓的下降跟排尿量增加 (體液下降)、尿酸、尿鈉及體重皆有相關；而到第六個月時，血壓與尿酸，也就是滲透利尿已無關，但是與尿鈉排除依舊有相關聯³¹。綜合以上，排鈉利尿以及滲透利尿在降血壓上分別扮演部分角色。

(二) 減重

過重或肥胖會增加第二型糖尿病的盛行率與心血管疾病的發生；另一方面，根據 Look AHEAD 研究之事後分析顯示，減重可改善血糖以及血壓等多重心血管風險因子，且減重幅度越大效果越好^{32,33}。此外，即使扣除減重帶來的直接效應，卡路里限制本身亦可改善血糖控制³²。過去的研究中，SGLT2 抑制劑使用約莫可以下降體重 1 至 3 公斤³⁴。SGLT2 抑制劑造成的體重的下降除了利尿效果達到的體液下降跟尿酸導致的卡路里攝取減少外，還包括了改變身體的脂肪組成^{34,35}。因為尿酸的關係，血糖降低會讓胰島素濃度降低，昇糖素增加，進而使身體趨向脂肪利用³⁶。身體脂肪在體液下降趨勢見緩後依舊持續下降，且效果可持續至兩年³⁷。

(三) 動脈血管硬度與內皮功能之改善

在糖尿病病人身上，高血糖引起神經賀爾蒙系統活化，因而導致的內皮細胞功能失常 (endothelial dysfunction)，為造成高血壓的一個重要因子³⁵。研究顯示 SGLT2 抑制劑可以在不影響血糖跟兒茶酚胺 (catecholamine) 濃度下，依舊改善內皮細胞功能以及下降氧化壓力 (oxidative stress)³⁵。也有研究證實，使用 SGLT2 抑制劑後可改善一些反應血管彈性的超音波參數^{38,39}。血管硬度與內皮功能之改善，與藥物達到的減重效果、負向的鈉平衡導致的平滑肌舒

張以及透過減重與降低血糖而改善發炎反應皆可能有關³⁵。

(四) 交感神經系統的抑制

交感神經的活化與人體血壓調控、高血壓以及心衰竭的惡化皆有相關。SGLT2 抑制劑透過排鈉與滲透利尿降低體液及血壓，但卻沒有一般利尿劑因體液降低而產生的反射性交感活化與心跳加快 (reflex-mediated sympathetic activation)，顯示 SGLT2 抑制劑可以抑制交感神經活化^{11,40}。這樣抑制交感神經活化的作用，再加上使用 SGLT2 抑制劑後的體液降低，也許可以解釋在許多大型研究發現改善心衰竭住院的趨勢。

另外，腎素-血管收縮素系統 (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system) 活化、腎受損造成的腎內神經 (renal afferents) 傳導活化、NO 路徑 (nitric oxide pathway) 失調以及氧化壓力增加都會導致交感神經系統的過度活化⁴¹，而這些在微細血管病變、慢性腎臟病的發展中都扮演一定的角色。而包括交感系統過度活化跟血管硬度的改善可能都與 SGLT2 抑制劑可改善心血管與腎臟疾病的預後有關^{35,41}。

結論

SGLT2 抑制劑透過不同的途徑，包括利尿效果、減重、血管功能的改善以及交感系統的抑制達到降低血壓的效應，不同的機轉也互有關聯。吾人必須重視 SGLT2 抑制劑對血壓的影響，主要的原因是高血壓為心血管疾病的重要因子。而吾人也可以透過許多大型的臨床研究看到此類藥物的心腎保護效果，尤其是心衰竭跟慢性腎臟病的預後效應，證實該藥物對於血壓的調控佔有重要角色。未來我們需要更多的研究來更進一步釐清 SGLT2 抑制劑降血壓的作用機轉，拓展相關的研究以及臨床應用。

參考文獻

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165-82.
2. <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-48057-1.html>.

3. Tai TY, Chuang LM, Chen CJ, Lin BJ. Link between hypertension and diabetes mellitus epidemiological study of Chinese adults in Taiwan. *Diabetes Care* 1991;14:1013-20.
4. Jin CN, Yu CM, Sun JP, et al. The healthcare burden of hypertension in Asia. *Heart Asia* 2013;5:238-43.
5. Mohan V, Seedat YK, Pradeepa R. The rising burden of diabetes and hypertension in southeast Asian and African regions: need for effective strategies for prevention and control in primary health care settings. *Int J Hypertens* 2013;2013:409083.
6. Ma RCW, Chan JCN. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:64-91.
7. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertens Res* 2018;41:389-93.
8. Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:153-75.
9. Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther* 2014;5:355-66.
10. Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:463-9.
11. 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;20:629.
12. Yang L, Zhang L, He H, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in East Asians with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2019;10:1921-34.
13. Zurek AM, Yendapally R, Urteaga EM. A Review of the efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A focus on diabetic ketoacidosis. *Diabetes Spectr* 2017;30:137-42.
14. Panikar V, Joshi SR, Deogaonkar N, et al. Efficacy of SGLT2 inhibitors as the fifth drug in the management of type 2 diabetes mellitus in Asian Indians not controlled with at least 4 oral antidiabetic drugs. *J Assoc Physicians India* 2018;66:46-9.
15. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004007.
16. Madin K, Iqbal P. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring: A new tool for determining cardiovascular prognosis. *Postgrad Med J* 2006;82:548-51.
17. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420-8.
18. 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:e005686.
19. Whelton PK, Carey RM, Wilbert S, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-e115.
20. 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.
21. 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.
22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
23. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
25. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
26. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet* 2019;393:31-9.
27. Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease - results from EMPAREG OUTCOME®. *Circ J* 2017;81:227-34.
28. 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. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2628-39.
29. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:771-6.
30. Dekkers CCJ, Sjöström CD, Greasley PJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on estimated plasma volume in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2667-73.
31. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, et al. Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017;18:23.
32. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1481-6.
33. Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2014;68:682-91.
34. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: A review of evi-

- dence and underlying mechanisms. *Obes Rev* 2018;19:1630-41.
35. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28.
36. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016;65:1190-5.
37. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-69.
38. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: A pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:138.
39. Bosch A, Ott C, Jung S, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:44.
40. Jordan J, Tank J, Heusser K, et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:604-12.
41. Kaur J, Young BE, Fade PJ. sympathetic overactivity in chronic kidney disease: consequences and mechanisms. *Int J Mol Sci* 2017;18:1682.

The Anti-hypertensive Effect of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors

Chen-Yuan Su, and Ting-Hsing Chao

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

Hypertension and diabetes mellitus are important risk factors for cardiovascular disease. The prevalence of both diseases are still increasing. The sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor is a relatively new oral anti-diabetic agent. The main mechanism of action for blood glucose lowering with this drug is through glycosuria due to its inhibiting effect on SGLT2 in nephrons. Since the action of the drug is independent from insulin, hypoglycemia is rare with an SGLT2 inhibitor. Many studies had consistently demonstrated blood pressure lowering effect of SGLT2 inhibitors, and large cardiovascular outcome trials also revealed the cardio-renal protection effect of SGLT2 inhibitors. Although the mechanisms of anti-hypertensive effect of SGLT2 inhibitors are not well established, an interplay pathway had been suggested, including diuretic effect, weight loss, improvement of arterial stiffness and endothelial dysfunction, and suppression of sympathetic over-activation. (*J Intern Med Taiwan* 2021; 32: 1-7)