

Sodium-Glucose Cotransporter 2 억제제의 작용 기전 및 다양한 효과

김경수

차의과학대학교 분당차병원 내과학교실

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Mechanisms of Action and Various Effects

Kyung-Soo Kim

Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

Abstract

The basic action mechanism of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor is to lower the glucose burden by excreting the glucose filtered by the kidney into the urine. Although SGLT2 inhibitors are primarily indicated as glucose-lowering agents, they have a broad range of effects on renal function and plasma volume homeostasis, as well as on adiposity and energy metabolism across the entire body. That might be why SGLT2 inhibition causes spill-over of sodium and glucose beyond the proximal tubule, triggering dynamic and reversible realignment of energy metabolism, renal filtration, and plasma volume. A better understanding of SGLT2 inhibition in the kidney and the entire body will lead to more benefits in people with and without diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus, Molecular mechanisms of pharmacological action, Sodium-glucose transporter 2 inhibitors

Corresponding author: Kyung-Soo Kim

Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea,
E-mail: kks982@hanmail.net

Received: May 10, 2019; Accepted: May 17, 2019

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019 Korean Diabetes Association

서론

최근 죽상동맥경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease)의 병력이 있는 당뇨병 환자에서 주요 심혈관 사건(major adverse cardiovascular events)인 심혈관계 관련 사망, 비치명적 심근경색 또는 비치명적 뇌졸중 발생 위험을 감소시킨다는 대규모 임상연구 결과들을 보고한 empagliflozin, canagliflozin은 sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제 계열의 약물이다[1,2]. 이러한 연구결과를 반영하여 미국 당뇨병학회(American Diabetes Association)와 유럽 당뇨병학회(European Association for the Study of Diabetes)에서 공동으로 발표한 제2형 당뇨병 치료지침에서는 SGLT2 억제제를 죽상동맥경화성 심혈관질환의 병력이 있는 당뇨병 환자에서 우선적으로 권고하고 있다[3]. 개념적으로 SGLT2 억제제는 신장에서 포도당이 재흡수되는 것을 억제하여 소변으로 포도당이 배출되도록 하는 기전을 가진 경구혈당강하제이다[4]. 본 글에서는 SGLT2 억제제의 작용 기전 및 다양한 효과에 대해 알아보고자 한다.

본론

1. 신장에서의 포도당 재흡수

정상 성인에서 하루 180 g의 포도당이 신장에서 여과되고 이는 근위세뇨관에서 모두 재흡수된다. 이러한 포도당 재흡수를 담당하는 SGLT에는 근위세뇨관 앞부분(S1 and S2 segment)에 위치한 SGLT2와 뒷부분(S2 and S3 segment)에 위치한 SGLT1이 있다[5]. 정상 혈당에서는 여과된 포도당의 재흡수를 SGLT2가 97%, SGLT1이 3% 정도 담당하지만, 혈당이 너무 높거나 SGLT2가 억제되는 상황에서는 SGLT1에 의한 재흡수가 40~50% (80 g/d)까지 증가한다[6-8]. 정상적으로 혈당 포도당이 200 mg/dL 이하에서는 여과된 포도당이 모두 재흡수되지만 200 mg/dL를 초과하면 소변으로 포도당 배출이 시작된다. 혈당이 지속적

으로 높은 당뇨병 환자에서는 SGLT1과 SGLT2의 발현이 증가하고 근위세뇨관 세포의 증식이 일어나 여과된 포도당의 재흡수가 정상상태에서보다 증가하기도 한다[9-12].

신장에서의 포도당 재흡수는 근위세뇨관의 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ 에 의해 능동적으로 Na^+ 를 세포 밖으로 이동시킴으로써 시작된다[13]. Na^+ 를 세포 밖으로 이동시킴으로써 생성된 전기화학적 힘(electrochemical force)으로 SGLT를 통해 Na^+ 와 포도당이 세포 내로 이동한다. 이때 SGLT1은 2개의 Na^+ , SGLT2는 1개의 Na^+ 와 함께 포도당이 이동하게 된다[4]. 세포 내로 이동한 포도당으로 인해 포도당 농도가 높아지면 세포와 간질 사이의 포도당 농도차이에 따라 포도당은 glucose transporter를 통해 혈류로 다시 흡수된다[14] (Fig. 1).

2. 혈당

SGLT2 억제제는 다른 약제의 사용 여부와 관계없이 추가적으로 당화혈색소를 0.6~0.9%, 공복혈당을 18~36 mg/dL 정도 감소시킨다[15]. 혈당이 높은 환자에게 SGLT2 억제제를 사용할 경우에는 혈당 감소 효과가 더 크게 나타난다[16]. 일반적으로 당화혈색소가 8% 이상인 환자에서는 SGLT2 억제제 용량 의존적으로 혈당 감소 효과를 보이고, 신장에서 여과된 포도당의 양이 많을수록 SGLT2 억제제의 혈당 감소 효과가 크게 나타난다[15,17]. 다만 SGLT2 억제제의 혈당 강하 효과는 사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 이하에서는 저하되고 30 mL/min/1.73 m² 이하에서는 거의 관찰되지 않는다[17].

SGLT2 억제제는 인슐린 비의존적으로 혈당 강하 효과를 나타내므로 인슐린 분비능이 저하되어 있는 상황에서도 혈당 감소 효과를 보인다[16]. 또한 소변으로 포도당의 배출을 증가시킴으로써 인슐린 저항성을 개선시키고 포도당 독성(glucose toxicity)을 개선하여 베타세포의 기능을 보존하는 데 기여한다[18]. 인슐린 사용 환자에게 사용하였을 경우 인슐린 요구량을 줄일 수 있다[19].

SGLT2 억제제는 간접적으로는 혈중 포도당 농도를 낮춤

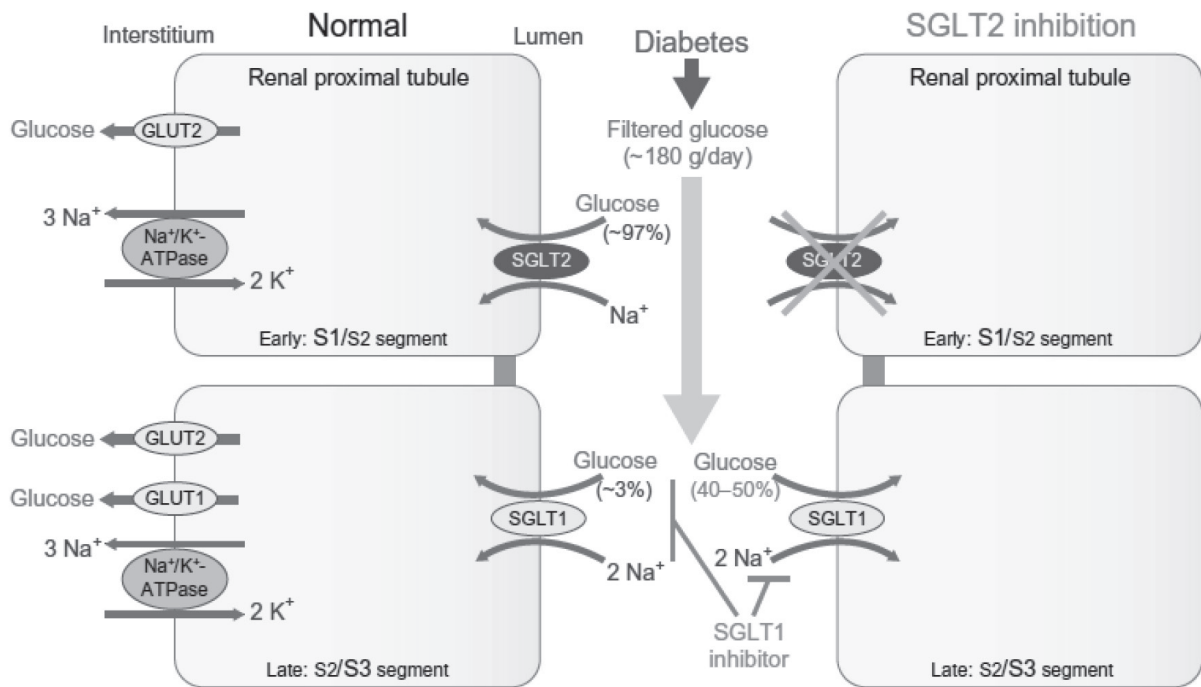


Fig. 1. Roles of renal sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) and SGLT1 in glucose reabsorption under normoglycemic conditions and when SGLT2 is inhibited. GLUT, glucose transporter.

으로써, 직접적으로는 알파세포에 작용하여 혈중 글루카곤의 분비를 증가시킨다[18,20]. 이는 인슐린:글루카곤 비율을 감소시켜 간의 포도당 생성을 증가시킨다[18]. SGLT2 억제제에 의해 증가된 포도당 요구량은 시간이 지나면서 글루카곤 분비 증가, 간의 포도당 생성 증가 등의 보상 작용으로 대체되어 새롭게 평형을 이룬다[21]. SGLT2 억제제 사용이 지속되면 간에서 글리코젠이 고갈되는 등의 다양한 변화가 일어난다[22]. 이로 인해 공복 상태에서처럼 불필요한 포도당 사용을 억제하게 되는데 뇌에서의 포도당 이용은 유지되는 반면 말초 조직에서의 포도당 흡수와 이용은 제한된다[16]. 동시에 지방분해(lipolysis)는 늘어나게 되고 유리지방산이 증가함으로써 케톤 생성 역시 증가한다[23]. 심장과 같은 몇몇 조직에서 포도당을 대신하는 효율적인 에너지원인 케톤의 생성 증가와 지방분해 증가는 전체 에너지 대사를 좀 더 효율적으로 만드는 환경을 조성한다[16,18].

3. 체중

SGLT2 억제제 사용으로 매일 60~80 g의 포도당이 소변으로 배출되는데 이는 매일 30분 달리기하는 정도의 칼로리인 230~310 kcal의 에너지를 소모하는 것과 같다[16]. 따라서 체중에 변화가 없는 당뇨병 환자에게 SGLT2 억제제를 사용하면 이론적으로는 첫 6개월에 7 kg 정도의 체중 감소를 기대할 수 있다. 하지만 실제 체중 감소는 7 kg에 미치지 못하고 SGLT2 억제제 사용 후 7일 이내에 1 kg 정도의 체중이 감소하고 첫 6개월에 2~3 kg 정도의 체중이 감소한다[24]. 아마도 식욕이 증가하여 섭취하는 칼로리가 늘어나면서 이론적으로 보다는 높은 새로운 에너지 평형상태에 도달하기 때문에 지속적으로 체중이 감소하지 않고 2~3 kg 정도 감량된 상태로 유지되는 것으로 생각된다[16,25].

SGLT2 억제제 사용 초기의 체중 감소는 대부분 간의 글리코젠 감소와 탈수 효과로 인한 것이다. 장기적으로는 지방산 산화가 증가하고 지방 세포에서 유리지방산 배출이 늘

어남에 따라 내장지방 및 피하지방 등의 체내 지방량이 감소하여 체중 감소 효과를 나타낸다[26]. 하지만 만성신부전과 같이 SGLT2 억제제에 의한 소변으로의 포도당 배출 효과가 낮은 경우에도 체중 감소 효과가 나타나므로 지방분해 및 체중 감소를 유발하는 다른 기전도 있을 것으로 생각된다[17].

4. 신장 기능

나트륨(sodium)은 신장을 통해 매일 400~600 g이 여과되는데 이 중 60~80% 정도가 근위세뇨관에서 재흡수된다. 여과된 나트륨의 4~6% (~25 g) 정도가 SGLT를 통해 재흡수되는데, 정상 성인에서는 SGLT2가 SGLT를 통한 나트륨 재흡수의 90% 이상을 담당한다[27]. 이는 두 개의 Na^+ 와 하나의 포도당을 재흡수하는 SGLT1이 나트륨에 대한 친화성이 높음에도 불구하고 포도당 재흡수의 90%를 하나의 Na^+ 와 하나의 포도당을 흡수하는 SGLT2가 담당하기 때문이다[27]. 당뇨병 환자에서는 SGLT2의 발현과 활성도가 증가하고 SGLT1의 역할도 증가하여 여과된 나트륨의 10%에 가까운 50 g 가량을 재흡수한다[27].

당뇨병 환자는 포도당과 나트륨을 재흡수하기 위한 에너지가 많이 필요하게 되므로 산소 필요량과 소모량이 늘어나면서 급성신손상(acute kidney injury)과 유사한 저산소증(hypoxia) 환경에 노출된다[16]. SGLT2 억제제 사용은 나트륨과 포도당 재흡수를 억제하여 산소 소모량을 줄임으로써 저산소증 환경에서 벗어나게 하여 신장 기능 보호 효과를 보일 수 있다.

SGLT2 억제제 사용 초기 사구체여과율이 3~4 mL/min/1.73 m² 정도 감소하는데 이는 요세관사구체피드백(tubuloglomerular feedback)에 의해 수입세동맥(afferent arteriole)이 수축하기 때문이다[28,29]. 이러한 변화는 SGLT2 억제제 사용으로 근위세뇨관에서 나트륨의 재흡수가 억제되면 원위세뇨관으로 나트륨 전달이 증가하고 치밀반(macula densa)에서 염분의 증가를 감지하기 때문에 발생한다[30,31]. 사구체 내압 감소에 의한 초기 사구체여과

율 감소는 알부민뇨도 감소시킨다[32]. 최근 대규모 연구에서 SGLT2 억제제 사용으로 대조군 대비 신장기능 악화를 지연시키고 알부민뇨 발생을 줄였다고 보고하였는데 이러한 사구체 내압 감소 등에 의한 효과도 관련이 있을 것으로 생각한다[28,29]. 한편, SGLT2 억제제 사용으로 인한 사구체여과율의 감소는 약제 중단 후 바로 회복된다.

5. 혈압

SGLT2 억제제는 혈압약으로 승인받지는 않았지만 수축기 혈압을 4~6 mm Hg, 이완기 혈압을 1~2 mm Hg 정도 감소시킨다[15,33]. 일반적으로 SGLT2 억제제의 혈압 강하 효과는 혈장 부피(plasma volume)의 감소가 유지되는 것에 기인한다고 생각된다[28]. 정상적으로 혈장 부피는 매우 정교하게 조절되고 있는데 예를 들어 5% 정도의 혈장 부피 감소가 발생하면 교감신경계 활성화, 레닌-앵지오텐신-알도스테론계통(renin-angiotensin-aldosterone system) 활성화, 나트륨이뇨펩티드(natriuretic peptide)의 억제 등으로 나트륨과 수분의 재흡수가 촉진되면서 혈장 부피가 빠르게 회복된다[16]. 하지만 SGLT2 억제제 사용으로 혈장 부피가 감소한 경우 일반적인 이뇨제 사용과 비교하여 혈장 부피 감소 정도는 적지만 이러한 감소가 유지된다는 점에서 차이가 있다[28]. 이는 SGLT2 억제제 사용으로 인한 나트륨배설증가(natriuresis) 때문만이 아니라, 근위세뇨관 이후로도 포도당과 나트륨 농도가 높게 유지됨으로써 콩팥단위(nephron)가 체내 나트륨과 혈장 부피가 많은 상태라고 인지하게 되는 것과 관련이 있다[34]. 물론 SGLT2 억제제 사용시 실제로는 체내 나트륨과 혈장 부피가 증가되어 있지 않고 오히려 SGLT2 억제제 사용 후 체내 나트륨 양은 약간 감소한다[35]. SGLT2 억제제 사용 후에는 혈장 부피가 약간 감소한 상태에서 새로운 항정상태(steady state)에 도달한다. 이러한 혈압 감소 효과는 사구체여과율이 감소하여 혈당 감소 효과가 적거나 거의 없는 환자에서도 관찰된다[34].

결론

SGLT2 억제제는 신장 근위세뇨관에서 SGLT2를 억제함으로써 포도당 재흡수를 억제하여 혈당 감소 효과를 보인다. 이와 함께 체중 감소, 신장 기능 보호, 혈압 감소 등의 효과도 나타나는데 이러한 효과들은 혈당 감소 효과가 적거나 거의 없는 상황에서도 나타난다. 이는 SGLT2 억제로 인한 변화가 단순히 신장에서 포도당과 나트륨 재흡수 억제에만 국한되어 있지 않고 대사 과정(metabolic process) 여러 곳에서 일어나기 때문일 것으로 추정된다. 향후 연구가 진행되어 명확한 기전이 규명된다면 SGLT2 억제제는 지금보다 다양한 영역에서 사용될 수 있을 것이다.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by a grant (K.S.K, 2016F-2) from the Korean Diabetes Association and a grant from the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (NRF-2018R1C1B5042633).

REFERENCES

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.
4. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia* 2018;61:2079-86.
5. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia* 2018;61:2087-97.
6. Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 2012;61:187-96.
7. Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, Koepsell H, Rieg T. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:104-12.
8. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, Thomson SC, Koepsell H, Vallon V. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F188-93.
9. Thomson SC, Deng A, Bao D, Satriano J, Blantz RC, Vallon V. Ornithine decarboxylase, kidney size, and the tubular hypothesis of glomerular hyperfiltration in experimental diabetes. *J Clin Invest* 2001;107:217-24.
10. Vallon V, Rose M, Gerasimova M, Satriano J, Platt KA, Koepsell H, Cunard R, Sharma K, Thomson SC, Rieg T. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates

- hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304:F156-67.
11. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, Koepsell H, Thomson SC, Rieg T. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F194-204.
 12. Wang XX, Luo Y, Wang D, Adorini L, Pruzanski M, Dobrinskikh E, Levi M. A dual agonist of farnesoid X receptor (FXR) and the G protein-coupled receptor TGR5, INT-767, reverses age-related kidney disease in mice. *J Biol Chem* 2017;292:12018-24.
 13. Dennis VW, Brazy PC. Phosphate and glucose transport in the proximal convoluted tubule: mutual dependency on sodium. *Adv Exp Med Biol* 1978;103:79-80.
 14. Cramer SC, Pardridge WM, Hirayama BA, Wright EM. Colocalization of GLUT2 glucose transporter, sodium/glucose cotransporter, and gamma-glutamyl transpeptidase in rat kidney with double-peroxidase immunocytochemistry. *Diabetes* 1992;41:766-70.
 15. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:783-94.
 16. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018;61:2098-107.
 17. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Lund SS. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018;93:231-44.
 18. Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metab* 2017;26:27-38.
 19. Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S, Song Y. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:142-7.
 20. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, Beaucamps C, Delalleau N, Popescu I, Malaisse WJ, Sener A, Deprez B, Abderrahmani A, Staels B, Pattou F. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015;21:512-7.
 21. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499-508.
 22. Sawada Y, Izumida Y, Takeuchi Y, Aita Y, Wada N, Li E, Murayama Y, Piao X, Shikama A, Masuda Y, Nishi-Tatsumi M, Kubota M, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sugano Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Kadowaki T, Shimano H, Yahagi N. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition on weight loss is partly mediated by liver-brain-adipose neurocircuitry. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;493:40-5.
 23. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. 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.
 24. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, Han X, Ji L. The association between the dosage of SGLT2

- inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *Obesity* (Silver Spring) 2018;26:70-80.
25. Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pellemounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. *Obesity* (Silver Spring) 2012;20:1645-52.
26. Lamartina L, Borget I, Mirghani H, Al Ghuzlan A, Berdelou A, Bidault F, Deandreis D, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M, Hartl DM, Leboulleux S. Surgery for neck recurrence of differentiated thyroid cancer: outcomes and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1020-31.
27. Brady JA, Hallow KM. Model-based evaluation of proximal sodium reabsorption through SGLT2 in health and diabetes and the effect of inhibition with canagliflozin. *J Clin Pharmacol* 2017. doi: 10.1002/jcph.1030. [Epub ahead of print]
28. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
29. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:368-75.
30. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752-72.
31. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60:215-25.
32. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Wanner C. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:610-21.
33. 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.
34. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, Muscelli E. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:771-6.
35. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, Striepe K, Ott C, Schneider MP, Boemke-Zelch F, Linz P, Nagel AM, Titze J, Uder M, Schmieder RE. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:5.