

CAPÍTULO 39

ARTIGO DE REVISÃO

MODULAÇÃO HEMODINÂMICA E PROTEÇÃO CARDIORRENAL POR MEIO DA AÇÃO DOS INIBIDORES DE SGLT2 E AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1

Autor Principal

Jorge João dos Santos Castro Filho

Coautores

Bruno Monteiro Ribeiro

Rommel Wallace Costa Reis

Anna Cecília Barcellos Torres

Henrique Nogueira Manhães

Pedro Evilazio de Souza Junior

Juliana Baldo Nogueira

Resumo A gestão clínica do diabetes mellitus tipo 2 atualmente passa por uma profunda mudança. Se antes a doença era considerada estritamente glicocêntrica, hoje ganha uma abordagem hemodinâmica e vascular integrada. O surgimento dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i) e dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) revelou agentes pleiotrópicos com impacto direto na integridade de órgãos-alvo, posicionando-os como ferramentas indispensáveis na cardiologia e nefrologia preventivas. Os mecanismos biológicos subjacentes a estas classes são distintos e complementares: enquanto os SGLT2i promovem natriurese e diurese osmótica — reduzindo o volume plasmático e intersticial sem ativar o sistema nervoso simpático — os GLP-1 RA atuam na vasodilatação mediada pelo óxido nítrico e, essencialmente, na redução significativa da massa adiposa visceral. Adicionalmente, os SGLT2i restauram o feedback tubuloglomerular e reduzem a rigidez arterial, enquanto os GLP-1 RA inibem o trocador de sódio-hidrogênio 3 renal. As evidências consolidam esta eficácia pressórica. O ensaio EMPA-REG OUTCOME demonstrou reduções sustentadas da pressão arterial sistólica (PAS) de 3 a 5 mmHg, efeito também observado nos programas CANVAS e DECLARE-TIMI 58. Paralelamente, o programa STEP evidenciou que doses elevadas de semaglutida podem reduzir a PAS em até 5 a 6 mmHg, com a tirzepatida apresentando resultados ainda mais significativos no programa SURPASS. Notavelmente, estes benefícios se estendem a pacientes não-diabéticos com insuficiência cardíaca ou doença renal crônica, confirmando que seu efeito é independente da glicemia. As implicações práticas são vastas, incluindo a restauração do padrão circadiano *dipping*, relevante para a proteção contra acidentes vasculares cerebrais, e a utilidade em quadros de hipertensão resistente como terapia adjuvante. No futuro, a integração precoce e abrangente destas classes nas diretrizes internacionais de hipertensão redefinirá o tratamento da síndrome cardiometabólica, visando não apenas o controle tensional, mas a

regressão da fibrose miocárdica e a preservação da longevidade cardiovascular global.

Palavras-chave: SGLT2i; GLP-1 RA; Pressão arterial; Hipertensão; Diabetes mellitus; Proteção cardiovascular.

1. DE HIPOGLICEMIANTES A AGENTES CARDIORRENAIS

A abordagem tradicional do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) focava-se quase exclusivamente na normalização da hemoglobina glicada (HbA1c). Porém, o surgimento dos SGLT2i e GLP-1 RA alterou radicalmente este panorama. Estes medicamentos são agora reconhecidos como agentes pleiotrópicos com impacto direto na hemodinâmica sistêmica e na integridade de órgãos-alvo. A hipertensão arterial, frequentemente coexistente com o DM2 e a obesidade, é um dos principais determinantes da morbidade cardiovascular.

A observação de que tanto os SGLT2i como os GLP-1 RA reduzem a PA de forma modesta, mas persistente, sugeriu que estas classes poderiam atuar como terapias anti-hipertensivas adjuvantes. Diferente dos anti-hipertensivos convencionais, o seu efeito não está associado a mecanismos contrarregulatórios prejudiciais, como a ativação reflexa do sistema nervoso simpático ou o edema periférico. Pelo contrário, estes agentes parecem restaurar o equilíbrio fisiológico vascular e renal, tornando-os ferramentas indispensáveis na cardiologia e nefrologia preventivas atuais.

2. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DOS SGLT2i

O principal mecanismo anti-hipertensivo dos SGLT2i reside na inibição da reabsorção de sódio e glicose no túbulo contorcido proximal. Este bloqueio induz uma natriurese e diurese osmótica imediata, levando a uma redução do volume plasmático e do fluido intersticial. Ao contrário dos diuréticos de alça tradicionais, os SGLT2i promovem uma redução mais seletiva do fluido intersticial em comparação com o volume intravascular, o que minimiza o risco de instabilidade hemodinâmica e ativação simpática.

Além do efeito volêmico, os SGLT2i exercem uma influência profunda no feedback tubuloglomerular. Ao aumentarem a entrega de sódio à mácula densa, estes agentes promovem a vasoconstrição da arteríola aferente, reduzindo a pressão intraglomerular — um mecanismo chave na nefroproteção. Outros mecanismos contribuintes incluem a redução da rigidez arterial, a melhoria da biodisponibilidade de óxido nítrico e a supressão da hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) nos tecidos. Esta combinação de efeitos resulta numa queda sustentada da PA sistólica, independentemente da glicemia.

3. MECANISMOS DOS GLP-1 RA: VASODILATAÇÃO E MODULAÇÃO PONDERAL

Os GLP-1 RA reduzem a pressão arterial através de uma via multifatorial que integra efeitos vasculares diretos e indiretos. A ativação dos receptores de GLP-1 nas células endoteliais e musculares lisas vasculares promove a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico e pelo peptídeo natriurético atrial (ANP). Além disso, estes agentes exercem um efeito natriurético modesto no rim através da inibição do trocador de sódio-hidrogênio 3 (NHE3) no túbulo proximal.

O impacto indireto mais significativo dos GLP-1 RA na PA é mediado pela perda de peso substancial. Através do retardamento do esvaziamento gástrico e da indução de saciedade, estes medicamentos reduzem a massa adiposa visceral. A redução do tecido adiposo diminui a secreção de citocinas inflamatórias e atenua a compressão mecânica renal, dois fatores críticos na patogênese da hipertensão associada à obesidade. Embora alguns GLP-1 RA possam causar um aumento ligeiro na frequência cardíaca matinal (devido à ativação direta do nó sinoatrial), o efeito líquido final é uma redução consistente da PA, particularmente benéfica em pacientes com síndrome metabólica.

SINERGIA HEMODINÂMICA

A combinação de SGLT2i e GLP-1 RA representa uma estratégia terapêutica potente. Enquanto os SGLT2i atuam predominantemente via **natriurese e redução do volume intersticial**, os GLP-1 RA focam na **vasodilatação e redução do peso corporal**. Esta abordagem age em múltiplas frentes da fisiopatologia hipertensiva, permitindo um controle tensional mais eficaz com menor necessidade de doses elevadas de anti-hipertensivos convencionais, reduzindo o risco de efeitos secundários.

4. COMPARAÇÃO DOS MECANISMOS ANTI-HIPERTENSIVOS

As diferenças e complementaridades entre as duas classes medicamentosas são destaque na Tabela 1.

Mecanismo	Inibidores de SGLT2 (SGLT2i)	Agonistas de GLP-1 (GLP-1 RA)
Principal Via Renal	Natriurese e diurese osmótica.	Inibição do NHE3 (natriurese modesta).
Impacto Volêmico	Redução do volume plasmático e intersticial.	Efeito volêmico mínimo.

Mecanismo	Inibidores de SGLT2 (SGLT2i)	Agonistas de GLP-1 (GLP-1 RA)
Efeito Vascular	Redução da rigidez arterial e VOP.	Vasodilatação direta e secreção de ANP.
Perda de Peso	Modesta (2-3 kg), principalmente hídrica/gorda.	Significativa (5-15 kg) via saciedade central.
Frequência Cardíaca	Geralmente neutra ou ligeira queda.	Aumento ligeiro (2-5 bpm).
Feedback Renal	Ativação do feedback tubuloglomerular.	Proteção endotelial renal.
Sistema Simpático	Redução da atividade simpática.	Efeito variável; modulação via peso.

5. EVIDÊNCIAS DOS SGLT2i

A dimensão da redução da pressão arterial (PA) com os inibidores de SGLT2 (SGLT2i) foi uma das descobertas mais consistentes nos ensaios clínicos pivotais (estudos Fase III, amplos, randomizados e controlados). No ensaio EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina), observou-se uma redução média da PA sistólica (PAS) de aproximadamente 3 a 5 mmHg e da PA diastólica (PAD) de 1 a 2 mmHg, efeito que se manteve durante todo o período de seguimento de três anos. Resultados semelhantes foram registrados no programa CANVAS (canagliflozina) e no DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina), consolidando o efeito de classe.

O aspecto mais notável dos SGLT2i é que seu efeito anti-hipertensivo persiste em subgrupos normalmente difíceis de tratar. Nos ensaios DAPA-HF e EMPEROR-Reduced/Preserved, realizados em pacientes com insuficiência cardíaca, por exemplo, a redução da PA ocorreu mesmo em indivíduos com pressões basais mais baixas, sem aumentar o risco de hipotensão sintomática. Da mesma forma, nos ensaios renais DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY, a eficácia pressórica se manteve, apesar do declínio da taxa de filtração glomerular, sugerindo que, embora a eficácia hipoglicemiante diminua na doença renal avançada, os benefícios hemodinâmicos e a natriurese parcial são preservados.

6. GLP-1 RA E O IMPACTO DOS PROGRAMAS SUSTAIN E STEP

Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) apresentam um perfil de redução da PA que está intimamente ligado à dose e à perda ponderal. Nos ensaios de desfechos cardiovasculares iniciais, como o LEADER (liraglutida) e o SUSTAIN-6 (semaglutida injetável), a redução da PAS variou entre 2 e 3 mmHg. Porém, foi com o uso de doses mais elevadas, destinadas ao tratamento da obesidade, que o potencial anti-hipertensivo desta classe se tornou mais evidente.

O programa STEP (semaglutida 2.4 mg) demonstrou reduções na PAS de até 5 a 6 mmHg em indivíduos com excesso de peso ou obesidade. Nestes estudos, uma análise de mediação sugeriu que cerca de 50% do efeito redutor da PA é atribuível diretamente à perda de peso, enquanto o restante é resultado de mecanismos vasculares e natriuréticos diretos. O ensaio SURPASS (com tirzepatida, um agonista duplo GIP/GLP-1) reforçou esta tendência, mostrando quedas tensionais superiores, que acompanham perdas de peso que podem exceder os 20% da massa corporal total.

7. A DINÂMICA TEMPORAL E O EFEITO "BEYOND GLYCEMIA"

Uma diferença essencial entre as duas classes consiste na rapidez da resposta pressórica. Os SGLT2i promovem uma redução da PA quase imediata, observável logo nas primeiras semanas de tratamento, refletindo a rápida depleção de volume e a natriurese osmótica. Por outro lado, o efeito dos GLP-1 RA é mais gradual, atingindo o seu pico em paralelo com a curva de perda ponderal e a estabilização metabólica, geralmente entre os 6 e 12 meses de tratamento.

É importante destacar que estas reduções ocorrem de forma independente do controle glicêmico (medido pela HbA1c). Mesmo em pacientes que não atingem as metas de glicemia, os benefícios na PA e na rigidez arterial são observados. Além disso, ao contrário dos diuréticos tiazídicos, nem os SGLT2i nem os GLP-1 RA causam distúrbios eletrolíticos significativos (como hipocalcemia) ou hiperuricemia, o que os torna perfis de segurança atrativos para a polifarmácia comum no paciente hipertenso e diabético.

EFICÁCIA EM NÃO-DIABÉTICOS

A evidência mais recente dos ensaios **DAPA-CKD** e **EMPEROR-Preserved** confirmou que o efeito redutor da PA dos SGLT2i é **idêntico em pacientes com e sem diabetes**. Este fato posiciona os SGLT2i não apenas como antidiabéticos, mas como verdadeiros moduladores hemodinâmicos e nefroprotetores, sugerindo que o seu papel nas futuras diretrizes de hipertensão poderá se expandir para o tratamento da doença renal e da insuficiência cardíaca independentemente do estado metabólico.

8. REDUÇÕES PRESSÓRICAS NOS PRINCIPAIS ENSAIOS

A Tabela 2 resume as evidências dos ensaios clínicos mais relevantes para as duas classes medicamentosas:

Classe	Ensaio Clínico	População Alvo	Redução PAS (mmHg)	Redução PAD (mmHg)	Notas de Destaque
SGLT2i	EMPA-REG	DM2 + Alto Risco CV	3.9	1.4	Redução consistente e precoce.
SGLT2i	DAPA-HF	Insuf. Cardíaca (HFrEF)	2.5	1.1	Efeito mantido em não-diabéticos.
SGLT2i	CREDENCE	DM2 + doença renal	3.3	0.9	Proteção renal independente da PA.
GLP-1 RA	LEADER	DM2 + alto risco CV	2.3	0.6	Aumento ligeiro da FC (~3 bpm).
GLP-1 RA	STEP 1	Obesidade (Sem DM2)	6.1	2.5	Forte correlação com perda de peso.
GLP-1 RA	SURPASS-2	DM2 (Tirzepatida)	6.3	2.4	Efeito superior com agonismo duplo.
GLP-1 RA	SUSTAIN-6	DM2 + Risco CV	2.6	0.5	Redução sustentada de longo prazo.

9. VALIDANDO A EFICÁCIA NA PRÁTICA CLÍNICA

Embora os ensaios clínicos randomizados (RCTs) sejam referência, a administração medicamentosa na rotina de tratamento fornece uma melhor perspectiva sobre a eficácia destes agentes em populações heterogêneas. Grandes estudos

observacionais, como o CVD-REAL e o EMPRISE, confirmaram que as reduções da pressão arterial (PA) observadas nos ensaios clínicos são replicáveis no dia a dia dos consultórios. Nestas coortes, os pacientes costumam ter mais comorbidades e utilizar regimes anti-hipertensivos mais complexos do que os participantes dos RCTs.

A análise de dados de registros eletrônicos de saúde demonstra que a introdução de um SGLT2i ou de um GLP-1 RA permite, em muitos casos, a simplificação do esquema terapêutico anti-hipertensivo, reduzindo a carga de comprimidos e melhorando a adesão. A redução da PA sistólica também tem se mostrado particularmente significativa em pacientes com hipertensão não controlada na linha de base, sugerindo que estas classes agem de forma mais proeminente onde a necessidade clínica é maior.

10. IMPACTO NA VARIABILIDADE CIRCADIANA E O PADRÃO *DIPPING*

Um dos benefícios mais relevantes dos SGLT2i e GLP-1 RA é a sua capacidade de modular o perfil circadiano da PA. Através da monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA), observou-se que os SGLT2i reduzem a PA de forma consistente durante as 24 horas, com um efeito notável na PA noturna. Em muitos pacientes diabéticos e obesos que apresentam o padrão não imersor (*non-dipper*) — onde a PA não desce adequadamente durante o sono —, estas terapias podem ajudar a restaurar o descenso noturno fisiológico.

A restauração do padrão *dipping* é um marcador prognóstico poderoso, uma vez que a hipertensão noturna é um dos principais preditores de hipertrofia ventricular esquerda e acidente vascular cerebral (AVC). O mecanismo por trás desta melhoria parece envolver a redução da hiperatividade simpática noturna e a otimização do manejo de sódio e fluidos ao longo do ciclo circadiano. Ao estabilizar a PA durante o sono, estas classes oferecem uma camada de proteção cardiovascular que muitos anti-hipertensivos de curta duração falham em proporcionar.

11. O PAPEL NA HIPERTENSÃO RESISTENTE E NO RISCO RESIDUAL

A hipertensão resistente — definida pela falha em atingir as metas pressóricas com três ou mais classes de fármacos — é um desafio crescente. Os SGLT2i estão se tornando cada vez mais uma opção adjuvante lógica (4ª ou 5ª linha) nestes cenários. Sua capacidade de induzir natriurese sem ativar o sistema renina-angiotensina de forma reflexa os tornam as opções ideais em conjunto com os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (como a espironolactona).

Além dos números absolutos da PA, estas classes agem no risco residual cardiovascular. Mesmo quando a PA está tecnicamente controlada, muitos pacientes continuam em risco devido à inflamação vascular, rigidez arterial e albumina. Os SGLT2i e GLP-1 RA atuam nestes domínios, promovendo a regressão

da fibrose miocárdica e melhorando a função microvascular. Esta abordagem multialvo é essencial para pacientes de alto risco, onde a hipertensão é apenas uma das doenças que compõe de uma síndrome cardiometabólica mais ampla.

INIBIDORES DE SGLT2 E A HIPERTENSÃO NO IDOSO FRÁGIL

No manejo de idosos, o medo da hipotensão ortostática e das quedas limita muitas vezes a intensificação da terapia anti-hipertensiva. Os SGLT2i oferecem uma vantagem única: promovem a redução da PA sem induzir grandes flutuações hemodinâmicas agudas ou síncope, uma vez que o seu efeito é mais "modulador" do que "potencializador". Porém, a vigilância sobre a **volemia e o risco de desidratação** permanece essencial, especialmente em pacientes que já utilizam diuréticos de alça.

12. SINERGIA E INTEGRAÇÃO NAS DIRETRIZES FUTURAS

A convergência de efeitos dos SGLT2i (via natriurese e feedback renal) e dos GLP-1 RA (via perda de peso e vasodilatação) cria uma sinergia poderosa. Estudos preliminares que combinam as duas classes demonstram reduções aditivas na PA sistólica, acompanhadas por uma proteção cardiorrenal superior à de cada medicamento isoladamente. Esta dupla abordagem é particularmente eficaz no tratamento da obesidade sarcopênica e da síndrome metabólica.

A evolução das diretrizes da ESC/ESH e da AHA/ACC aponta para uma inclusão mais precoce e abrangente destes agentes. Já não são considerados apenas como medicamentos para o controle da glicose, mas sim como bases da proteção de órgãos-alvo. O desafio agora reside em garantir o acesso equitativo a estas terapias, dado o seu custo elevado, e em educar a comunidade médica para que a PA seja monitorizada e valorizada como um desfecho primário de sucesso ao iniciar estes tratamentos.

13. CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS NA IMPLEMENTAÇÃO CLÍNICA

A Tabela 3 aborda as recomendações para a utilização destes agentes no manejo da PA.

Consideração Clínica	Estratégia Recomendada	Justificação Fisiológica
Ajuste de Diuréticos	Considerar redução da dose de diuréticos de alça ao iniciar SGLT2i.	Prevenir desidratação e hipotensão excessiva.

Consideração Clínica	Estratégia Recomendada	Justificação Fisiológica
Monitoração da PA	Utilizar MAPA ou MRPA para avaliar o efeito noturno.	Capturar a restauração do padrão <i>dipping</i> .
Doente com Obesidade	Priorizar GLP-1 RA de alta dose (ex: Semaglutida 2.4mg).	Maximizar a redução da PA via perda ponderal.
Doente com DRC	Manter SGLT2i mesmo com queda inicial da TFG.	O efeito pressórico contribui para a nefroproteção.
Risco Residual	Associar ambas as classes em doentes de muito alto risco CV.	Sinergia mecânica e metabólica (vasos + volume).
Frequência Cardíaca	Vigilância em doentes com taquicardia basal ao usar GLP-1 RA.	Possível ativação direta do nó sinoatrial.

14. O FUTURO DA HIPERTENSÃO CARDIOMETABÓLICA

Os efeitos pressóricos dos inibidores de SGLT2 e dos agonistas do receptor de GLP-1 representam um dos avanços mais significativos na cardiologia atual. Ao oferecerem uma redução da pressão arterial que é mecanicamente distinta e complementar aos anti-hipertensivos convencionais, estas classes permitem um controle tensional mais profundo e seguro.

A mudança de uma visão glicocêntrica para uma visão hemodinâmica e vascular é importante. O sucesso destas terapias reside na sua capacidade de tratar o paciente como um todo — controlando o peso, protegendo o rim, estabilizando o coração e normalizando a pressão arterial. À medida que os custos diminuem e as evidências de longo prazo se acumulam, é provável que os SGLT2i e GLP-1 RA se tornem componentes padrão de qualquer regime anti-hipertensivo em doentes com complexidade metabólica, redefinindo os padrões de longevidade e saúde cardiovascular no século XXI.

REFERÊNCIAS

1. Belančić A, Sener YZ, Vučković M, Blais JE, Fajkić A, Sher E, et al. Blood pressure effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: Mechanisms, trial evidence and Real-world data. *Br J Clin Pharmacol*. 2025; [Epub ahead of print]. doi:10.1111/bph.70378.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
7. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
11. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
12. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Nielsen S, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-17.

13. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-85.
14. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, 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. *Lancet.* 2019;393(10166):31-39.
15. Brown-Frandsen K, Marso SP, Mann JFE, et al. Blood pressure lowering with liraglutide in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Insights from the LEADER trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2204-12.
16. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation.* 2017;136(3):249-59.
17. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-99.
18. Muskiet MHA, Smits MM, Morsink LM, Tonneijck L. The gut-renal axis: physiological concepts and clinical implications. *Cell Metab.* 2014;19(6):917-31.
19. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17.
20. Scholtes RA, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. Natriuretic effect of the combined SGLT2 inhibitor dapagliflozin and GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):e133-e135.
21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompaint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
22. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28.
23. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35.
24. Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Effects of SGLT2 inhibitors on blood pressure in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2021;44(11):1484-93.

25. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, et al. GLP-1-based therapies and kidney function: 10 years after the first reports. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(5):305-20.
26. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-57.
27. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-29.
28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30.
29. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(6):503-15.
30. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, et al. Guideline-recommended cardiovascular cardio-renal-protective therapies in patients with type 2 diabetes: a consensus statement. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1314-1335.
31. Cherney DZI, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(11):1812-23.
32. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):853-62.
33. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180-93.
34. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral antidiabetic drugs and blood pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8(5):361-7.
35. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(4):262-75.
36. Hupfeld C, Mudaliar S. Navigating the SGLT2 inhibitor landscape: A review of cardiovascular and renal outcomes. *Endocr Pract.* 2019;25(5):480-94.
37. Fonseca VA. Beyond Glycemic Control: The Value of SGLT2 Inhibitors in the Management of Type 2 Diabetes. *Am J Med.* 2020;133(12S):S1-S2.

38. Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, et al. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(1):75-84.
39. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Randomized trial of liraglutide for blood pressure reduction in patients with type 2 diabetes on renin-angiotensin system inhibitors. *J Hypertens.* 2015;33(Suppl 1):e1.
40. Ferreira JP, Inzucchi SE, Wanner C, et al. Empagliflozin and Uric Acid: Lessons from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2022;45(6):1384-91.
41. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, et al. In patients with type 2 diabetes and hypertension, what is the optimal blood pressure goal? Current Evidence and Future Directions. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(5):347-56.
42. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(9):839-48.
43. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet.* 2021;398(10313):1841-61.
44. Wang B, Li J, Jiao S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:849221.
45. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(5):262-9.
46. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(Suppl 1):5-21.
47. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: 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.* 2020;43(2):487-93.
48. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014;114(11):1804-14.
49. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective effects of SGLT2 inhibitors: beyond blood pressure and glycemic control. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):367-75.
50. Scheen AJ. Pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(10):955-72.
51. Smits MM, Muskiet MH, Tonneijck L, et al. Exenatide acutely increases glomerular filtration rate in overweight men with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):1967-74.

52. von Scholten BJ, Hansen TW, Goetze JP, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA) therapy and cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:38.
53. Ferdinand KC, Nasser SA. Management of essential hypertension. *Cardiol Clin.* 2017;35(2):231-46.
54. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.
55. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
56. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6):580-91.
57. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and mechanisms. *Diabetologia.* 2015;58(1):1-10.
58. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15-30.
59. Sarafidis PA, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and blood pressure: the evidence and the mechanisms. *J Hypertens.* 2017;35(4):677-84.
60. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system and hypertension. *J Hypertens.* 2015;33(12):2371-81.