

CAPÍTULO 13

INIBIDORES DE SGLT2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DIABETES: MECANISMOS E BENEFÍCIOS CLÍNICOS

Liliane Balderrama Pinto

RESUMO

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) emergiram como uma classe terapêutica inovadora no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e da insuficiência cardíaca (IC). Inicialmente desenvolvidos para reduzir a reabsorção de glicose nos túbulos renais, esses fármacos demonstraram benefícios cardiovasculares e renais significativos, indo além do controle glicêmico. No contexto do DM2, os inibidores de SGLT2, como empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina, promovem a excreção urinária de glicose, levando à redução da glicemia e do peso corporal, além de efeitos benéficos na pressão arterial. Diferentemente das terapias convencionais, esses agentes atuam independentemente da insulina, reduzindo o risco de hipoglicemia. Estudos clínicos, como EMPA-REG OUTCOME, DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, evidenciaram que os inibidores de SGLT2 reduzem a hospitalização por insuficiência cardíaca e a mortalidade cardiovascular, mesmo em pacientes sem diabetes. Seus mecanismos cardioprotetores incluem redução da sobrecarga de volume, melhora da função endotelial, diminuição da inflamação e modulação do metabolismo energético miocárdico. Na IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), esses fármacos passaram a integrar as diretrizes internacionais como terapia de primeira linha, ao lado de inibidores da neprilisina e da angiotensina (ARNI), betabloqueadores e antagonistas dos receptores mineralocorticoides. Além disso, estudos recentes sugerem benefícios potenciais na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), ampliando seu espectro de indicações. No cenário renal, os inibidores de SGLT2 retardam a progressão da doença renal crônica, reduzindo albuminúria e preservando a função glomerular, um efeito crucial em pacientes com diabetes e alto risco cardiovascular. Diante desses achados, essa classe farmacológica se consolidou como um pilar no tratamento da IC e DM2, redefinindo paradigmas terapêuticos e proporcionando benefícios além do controle glicêmico, com impacto positivo na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2. Diabetes mellitus tipo 2. Insuficiência cardíaca. Doença renal crônica. Terapia farmacológica.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica que tem aumentado rapidamente em prevalência, afetando mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo¹. Sua frequência e prevalência crescentes são devidas ao decorrer, principalmente, do aumento da obesidade na população em geral. A insuficiência cardíaca (IC) também tem gerado números alarmantes, com uma prevalência mundial estimada em 26 milhões de pessoas². O DM está fortemente associado a doenças cardiovasculares (DCV), especialmente a IC. Portanto, o DM e a IC frequentemente coexistem. A IC é o impacto significativo na morte cardiovascular e hospitalização, devido ao agravamento dos sintomas não apenas em pacientes diabéticos, mas também em pacientes não diabéticos³.

Por isso, tanto o DM quanto a IC representam um dos maiores fardos nas despesas com saúde. A estreita associação entre DM e IC é devido ao efeito prejudicial de fatores patogênicos comuns, incluindo glicotoxicidade³. Essa doença cardiometabólica destaca não apenas a importância do controle glicêmico para o DM, mas também da prevenção e o tratamento da IC. O estresse oxidativo, os produtos finais de glicação avançada (AGE) e a inflamação desempenham um papel importante na fisiopatologia da remodelação estrutural e funcional do miocárdio observada tanto no DM quanto na IC⁴⁻⁶.

O inibidor do cotransportador de sódio-glicose (SGLT) 2 é um medicamento antidiabético que suprime a reabsorção de glicose ao inibir o SGLT2 expresso no túbulo proximal do rim e aumentar sua excreção como açúcar urinário. Além de seus efeitos hipoglicêmicos, os inibidores do SGLT2 exercem efeitos multifacetados, como perda de peso, redução de triglicerídeos, aumento do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e redução da pressão arterial e do ácido úrico. Ensaios clínicos conduzidos desde 2015 para verificar a segurança de medicamentos antidiabéticos para desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 demonstraram que os inibidores de SGLT2 podem reduzir eventos cardiovasculares, especialmente hospitalização por IC⁴⁻⁶.

Além disso, os inibidores de SGLT2, dapagliflozina e empagliflozina demonstraram reduzir a morte CV e a hospitalização por IC em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr)^{7,8}. Mais recentemente, eles apresentaram seus benefícios na IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEmr), assim como na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e IC aguda^{9,10}. Diretrizes para o tratamento da IC nos Estados Unidos, na Europa e no Japão recomendam os inibidores de SGLT2 como tratamento de primeira linha para ICFEr, independentemente da presença ou ausência de DM, a menos que seja contraindicado. Além disso, as diretrizes sugerem o uso de inibidores de SGLT2 em pacientes diabéticos com risco de eventos cardiovasculares, para reduzir hospitalizações devido à IC e morte cardiovasculares¹¹⁻¹³.

2. DIABETES MELLITUS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O DM é um dos fatores de risco para DCVs, como o infarto do miocárdio (IM). Pacientes diabéticos que tiveram IM têm uma incidência maior de morte do que pacientes não diabéticos, durante as fases aguda e crônica¹⁴. O risco maior de mortalidade de pacientes diabéticos é devido, principalmente, ao desenvolvimento de IC¹⁵. O IM produz dilatação progressiva do ventrículo esquerdo (VE), relacionada à hipertrofia do VE não infartado. Essas alterações do VE – conhecidas como remodelação –, contribuem para o surgimento de IC¹⁶. Vários mecanismos, isolados ou em combinação, podem afetar adversamente a remodelação e a falha do VE após IM em pacientes diabéticos. Esses mecanismos incluem DAC grave, reserva vasodilatadora prejudicada das artérias coronárias e disfunção VE preexistente, decorrentes de dano miocárdico diabético¹⁷.

Estudos clínicos demonstraram que a mortalidade é maior em pacientes diabéticos do que em pacientes não diabéticos após IM agudo, apesar das taxas de permeabilidade coronária semelhantes, sugerindo que o aumento da disfunção VE após IM na presença de diabetes pode desempenhar um papel importante¹⁸. Estudos experimentais também demonstraram que o diabetes mellitus estimula a dilatação progressiva da câmara VE e a disfunção contrátil após IM^{19,20}.

A hipertrofia dos miócitos cardíacos, a apoptose e a fibrose intersticial são intensificadas em corações diabéticos pós-IM. Por isso, os processos de remodelação miocárdica podem reforçar no cenário de IM associado ao DM e aumentar ainda mais o desenvolvimento e a progressão da IC. Frequentemente, o DM leva à IC, mesmo na ausência de quaisquer outros fatores de risco, como a DAC, indicando que o próprio DM causa uma forma específica de estado cardiomiopático, independentemente de complicações vasculares²¹.

O DM causa remodelação estrutural do miocárdio caracterizada por hipertrofia e apoptose dos miócitos, bem como fibrose intersticial, que aumenta a rigidez do músculo cardíaco e pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da IC²²⁻²⁴. Quase metade do total de pacientes com IC são diagnosticados com ICfEp. Acredita-se que a ICfEp seja causada por um comprometimento da função diastólica e o DM é reconhecido como um de seus principais fatores de risco²⁵.

3. DESENVOLVIMENTO DO INIBIDOR DE SGLT2

O inibidor de SGLT2 é um medicamento que reduz a glicose no sangue, suprimindo sua absorção e excretando-a como glicose urinária. O desenvolvimento de inibidores de SGLT2 tem uma longa história, começando com a descoberta da florizina na casca de maçãs em 1835. Em 1933, foi demonstrado que a florizina aumentava a excreção urinária de açúcar²⁶.

Na década de 1980, a hiperglicemia foi reconhecida como a base do DM, e o aumento da excreção urinária de glicose foi proposto como sua opção de tratamento. Em 1994, Kanai et al²⁷ descobriram que o SGLT2 era um

cotransportador responsável pela reabsorção de glicose no rim. Em 2012, o inibidor de SGLT2, dapagliflozina, foi aprovado pela primeira vez como um agente farmacológico para DM e, posteriormente, vários inibidores de SGLT2 foram aprovados mundialmente. Além de seus efeitos hipoglicêmicos, os inibidores de SGLT2 têm efeitos multifacetados, como perda de peso, redução de triglicérides, aumento do colesterol HDL, melhora do metabolismo lipídico, redução da pressão arterial e redução do ácido úrico¹⁰.

4. Mecanismos dos inibidores de SGLT2 na IC

Vários mecanismos dos inibidores de SGLT2 foram propostos em diferentes DCVs nos últimos anos. Com base em evidências clínicas com efeitos benéficos precoces dos inibidores de SGLT2, uma melhora dos fatores de risco secundários convencionais, incluindo controle glicêmico melhorado, pressão arterial reduzida, perda de peso ou colesterol melhorado, parece ser improvável para explicar o benefício prognóstico dos inibidores de SGLT2 na IC²⁸⁻³⁰.

É importante diferenciar os efeitos sistêmicos dos miocárdicos ao investigar os possíveis mecanismos dos inibidores de SGLT2 na IC, pois os mecanismos miocárdicos diretos não podem realmente ser elucidados em um cenário sistêmico onde fatores secundários – como pressão arterial alterada – influenciam a função cardíaca. Por isso, corações isolados in vitro e tecido/células miocárdicas com condições bem definidas são mais vantajosos para avaliar os possíveis efeitos cardíacos diretos dos inibidores de SGLT2. Estudos in vivo usando diferentes modelos de doenças, no entanto, são de importância translacional para estudar os efeitos dos inibidores de SGLT2 no cenário sistêmico complexo e multidirecional. Enquanto a expressão do SGLT2 no coração é insignificante^{31,32}, o SGLT1 é expresso no miocárdio³¹. Somente a sotagliflozina demonstrou ter um efeito inibitório relevante sobre SGLT1, enquanto outros inibidores de SGLT2 são altamente seletivos para SGLT2. Porém, efeitos cardíacos diretos no coração foram demonstrados, o que sugere ações independentes do SGLT2 no coração^{33,34}.

4.1 Regulação de volume, hemoconcentração e pré-carga

O bloqueio do SGLT2, que é expresso no túbulo proximal do rim, causa glicosúria, natriurese e diurese osmótica. Foi demonstrado que a empagliflozina causa uma redução no volume sanguíneo e plasmático após 14 dias, em uma coorte de 20 pacientes com DM2 e IC³⁵. Em um ensaio clínico randomizado controlado de 75 pacientes diabéticos, a dapagliflozina foi associada à redução da pressão arterial e do volume plasmático³⁶. Também foi observado que a canagliflozina diminui transitoriamente o volume plasmático nas primeiras semanas de tratamento. No entanto, após 12 semanas, esse efeito foi amplamente atenuado³⁷.

Com isso, foi proposto um efeito diurético dos inibidores de SGLT2 com efeitos favoráveis consecutivos no volume sanguíneo. Um estudo sobre os efeitos diuréticos dos inibidores de SGLT2 utilizou um modelo matemático

baseado em dados de voluntários saudáveis, que foram tratados durante sete dias com dapagliflozina ou bumetanida. Os autores propuseram uma redução mais forte na água livre de eletrólitos e, portanto, no fluido intersticial após dapagliflozina em comparação com bumetanida, o que reduziu bastante o volume intravascular³⁸. Os efeitos diuréticos dos inibidores de SGLT2 foram propostos para regular o volume plasmático sem uma ativação do sistema nervoso simpático ou do eixo renina-angiotensina-aldosterona, como é conhecido para diuréticos de alça³⁵. Essa modulação diferencial de redução do fluido intersticial, sem afetar amplamente o volume intravascular, foi descrita como a hipótese do fluido. Mas, evidências profundas são necessárias para apoiar totalmente essa hipótese³⁹.

Impulsionado por um efeito diurético dos inibidores de SGLT2, a pressão arterial sistólica e o peso corporal foram reduzidos após o tratamento com inibidores de SGLT2³⁶. Alinhado com um possível volume plasmático reduzido, os inibidores de SGLT2 aumentaram o hematócrito de indivíduos com e sem DM2^{36,37}, ao mesmo tempo que exerceu efeitos nos níveis de eritropoietina^{40,41}.

Em relação aos efeitos diuréticos, foi proposto que dos inibidores de SGLT2 reduzem a pré-carga, o que por si só leva a melhores condições de carga cardíaca³⁹. Dados de ressonância magnética cardíaca (RM), por sua vez, mostraram volume diastólico final reduzido em pacientes com DM2 após o tratamento com empagliflozina⁴². Porém, o impacto no volume plasmático só foi relatado em pontos de tempo iniciais³⁵⁻³⁷ e os efeitos diuréticos dos inibidores de SGLT2 diminuíram após semanas⁴³. Portanto, os efeitos diuréticos relevantes dos inibidores de SGLT2 para reduzir a mortalidade cardiovascular e os resultados da IC ainda são questionáveis.

Recentemente, uma análise secundária do estudo EMPEROR-Reduced⁴⁴ não encontrou diferenças entre os efeitos da empagliflozina na mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC em pacientes com sobrecarga de volume – avaliada clinicamente 4 semanas antes da randomização – em comparação com pacientes euvolêmicos. Além disso, marcadores de regulação do volume plasmático como hematócrito, índice de massa corporal, NT-proBNP e albumina não forneceram suporte claro para propriedades diuréticas relevantes. Outro argumento contra um efeito diurético proeminente é o fato de que a dose da medicação diurética no estudo DAPA-HF não pode ser reduzida como consequência do tratamento com dapagliflozina⁴⁵.

4.2 Função vascular e pós-carga

Outra hipótese pela qual os inibidores de SGLT2 poderiam melhorar a função cardíaca é uma redução na pós-carga³⁹. Na IC, disfunções endoteliais e vasculares estão presentes. Otimizar a função endotelial e, portanto, a rigidez vascular pode melhorar a função hemodinâmica e cardíaca por meio da redução da pós-carga, sendo dos inibidores de SGLT2 sugeridos para melhorar a função vascular⁴⁶. Em uma análise post-hoc de pacientes

com DM2 e hipertensão, a empagliflozina reduziu a pressão arterial e melhorou os marcadores de rigidez arterial e resistência vascular⁴⁷, enquanto um pequeno estudo, que investigou 16 pacientes com DM2, concluiu que a dapagliflozina melhorou a função endotelial e a rigidez vascular, independentemente das alterações da pressão arterial⁴⁸. Dados de um estudo mecanicista em preparações aórticas de animais mostrou adicionalmente que a dapagliflozina exerce efeitos vasodilatadores por meio da proteína quinase G (PKG) e canais K dependentes de voltagem⁴⁹.

Os inibidores de SGLT2 causaram efeitos anti-hipertensivos modestos em diferentes ensaios²⁸. Os efeitos dos inibidores de SGLT2 na regulação do volume, rigidez arterial, natriurese e perda de peso podem estar subjacentes à redução da pressão arterial. Porém, como a pressão arterial deve melhorar o risco cardiovascular a longo prazo, parece improvável que a redução modesta da pressão arterial por inibidores de SGLT2 contribua significativamente para os resultados clínicos iniciais observados⁵⁰. Além disso, esperava-se uma redução nos eventos aterotrombóticos por meio da redução da pressão arterial, mas o risco de acidente vascular cerebral não foi influenciado pelos inibidores de SGLT2⁵¹. Uma meta-análise em pacientes com DM2 recebendo inibidores de SGLT2, por sua vez, não mostrou relação entre redução da pressão arterial e eventos cardiovasculares²⁸.

4.3 Efeitos cardiorrenais

O significado prognóstico relevante da doença renal crônica (DRC) para desfechos cardiovasculares e IC tem sido abordado há anos e está bem demonstrado⁵². Uma terapia causal para a síndrome cardiorrenal que pode ajudar a melhorar o prognóstico de pacientes com DRC e DCV, além da terapia padrão com inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina, não tem sido pesquisada há muito tempo⁵³. Nesse caso, os inibidores de SGLT2 podem ser uma alternativa viável, segundo dados do estudo The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPACKD)⁵⁴.

Pacientes com DRC em estágio 2 a 4 foram incluídos nesse estudo, que contou com 67 participantes diabéticos – quase todos administrados com inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor da angiotensina. Foi observado, nesses pacientes, que os inibidores de SGLT2 não apenas melhoraram o prognóstico de parâmetros renais importantes, relacionados aos desfechos renais (declínio da TFGe acima de 50%, doença renal crônica em estágio terminal ou morte por causas renais), mas também reduziram o risco combinado de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC em 29%. Uma redução de 31% na mortalidade por todas as causas também foi registrada⁵⁴.

Normalmente, os efeitos da glicosúria via controle glicêmico e perda de peso não contribuem para os resultados clínicos em pacientes com IC sem DM2. Mas, além da glicosúria, os inibidores de SGLT2 causam um efeito natriurético no rim. Por meio do aumento da natriurese, os inibidores de

SGLT2 aumentaram a quantidade de Na⁺ detectada pelo aparelho justaglomerular nos túbulos renais distais, o que causa uma vasoconstrição do vaso arteriolar aferente. Como em condições hiperglicêmicas, o transporte de Na⁺ para o aparelho justaglomerular é reduzido via inibidor de SGLT2 e o tônus do vaso arteriolar aferente é regulado de forma inadequada. Portanto, o SGLT2i restaura o mecanismo de feedback tubuloglomerular prejudicado⁵⁵. Consecutivamente, o fluxo sanguíneo reduzido estimula a liberação de eritropoietina⁵⁶.

Os inibidores de SGLT2, possivelmente, elevam os níveis de eritropoietina por meio de fatores induzíveis por hipóxia e utilização de corpos cetônicos⁵⁶. O aumento da eritropoietina mediado pelos inibidores de SGLT2 leva ao aumento da massa de glóbulos vermelhos e do hematócrito⁵⁷, potencialmente associado à redução do estresse renal e hiperatividade simpática⁵⁸. No estudo EMPA-REG OUTCOME⁵⁹, os autores consideraram que as alterações no hematócrito e na hemoglobina, relacionadas à alteração do estado do volume, mediam o risco diminuído de morte cardiovascular. Com base no aumento do hematócrito, o suprimento de oxigênio do coração pode ser melhorado, o que teoricamente poderia aumentar a função do coração na IC⁵⁶.

4.4 Ácido úrico

O ácido úrico é um produto da degradação de nucleotídeos de purina, sendo associado a DCVs^{60,61}. Também está relacionado a níveis elevados de inflamação e estresse oxidativo, assim como à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e, com isso, à disfunção endotelial. O sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado pelo ácido úrico⁶².

Dados de uma meta-análise de 62 ensaios clínicos randomizados indicam que os inibidores de SGLT2 são capazes de reduzir o ácido úrico em pacientes com DM2. Embora o efeito tenha persistido durante o tratamento de longo prazo, pacientes com DRC (TFGe < 60 mL/min) não apresentaram declínio no ácido úrico sérico⁶³. Os inibidores de SGLT2 reduzem o ácido úrico sérico por meio do aumento dos níveis de glicose na urina, que supostamente suprimem a reabsorção de urato via SLC2A9. Embora sejam necessários mais dados clínicos e mecanísticos causais, a redução do ácido úrico via SGLT2i pode ter potenciais benefícios cardíacos⁶⁰.

4.5 Efeitos metabólicos e a hipótese do combustível

Como o controle glicêmico não tem influência significativa nos efeitos prognósticos dos inibidores de SGLT2, pelo menos nos ensaios DAPA-HF⁴⁵ e EMPEROR-Reduced⁴⁴, é improvável que a melhora do DM2 e das anormalidades metabólicas relacionadas à hiperglicemia contribuam significativamente para os resultados positivos da IC. No entanto, diferentes efeitos metabólicos dos inibidores de SGLT2 foram propostos, o que por si só pode influenciar a função cardíaca de maneira independente do DM2^{64,65}.

Como a disponibilidade de glicose é reduzida após dos inibidores de SGLT2, a lipólise e a cetogênese demonstraram aumentar em animais e pacientes com DM2^{64,65}. Após o tratamento com dapagliflozina, por exemplo, uma redução do tecido adiposo visceral e do tecido adiposo subcutâneo foi demonstrada em pacientes com DM2 e hipertrofia ventricular esquerda (VE)⁶⁶. Além disso, uma mudança do uso de carboidratos para o uso de lipídios pode ser demonstrada em pacientes com DM2, acompanhada por um aumento nos níveis circulantes de cetona, como β -hidroxibutirato^{67,68}.

Como os corpos cetônicos produzem mais ATP por átomo de oxigênio consumido, em comparação com a glicose ou ácidos graxos livres, a eficácia energética do coração é maior quando os corpos cetônicos são utilizados^{69,70}. Por isso, considera-se que o aumento da utilização de corpos cetônicos após o tratamento com inibidores de SGLT2 poderia alimentar o estado metabólico do coração e, assim, melhorar a energética⁷⁰. Em pacientes humanos com IC em estágio terminal, a utilização de cetonas também é aumentada, independentemente do DM2⁷¹. Em um pequeno ensaio randomizado, por exemplo, a aplicação do corpo cetônico 3-hidroxibutirato causou um aumento na FE em pacientes com IC, sem diminuir a eficiência energética externa do miocárdio⁷².

A regulação metabólica dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), que é alterada na IC⁷³, também foi afetada pela empagliflozina em uma abordagem metabolômica não direcionada, em 25 pacientes com DM2 e DCV⁷⁴. Em um modelo de IC isquêmica não diabética suína – oclusão da artéria descendente anterior esquerda (LDA), a empagliflozina aumentou a utilização dos BCAA, ácidos graxos livres e corpos cetônicos, o que foi associado a uma mitigação da remodelação da IC e à melhora da função do ventrículo esquerdo⁷⁵.

Abastecer o coração por meio de substratos energéticos aprimorados com inibidores de SGLT2 pode melhorar o desempenho cardíaco. No entanto, os efeitos completos dos inibidores de SGLT2 na utilização de corpos cetônicos, sua interferência com outras vias potencialmente adversas e, finalmente, sua relevância para a função cardíaca e benefícios cardiovasculares ainda são controversos⁷⁶⁻⁷⁸. Recentemente, também foi levantada a hipótese de que os inibidores de SGLT2 induzem mais a um programa de dormência na economia de energia do que superabastece o coração⁷⁹.

4.6 Remodelação ventricular e fibrose

Diferentes relatórios sugerem que os inibidores de SGLT2 podem estar envolvidos na remodelação do ventrículo esquerdo. O estudo randomizado e controlado por placebo EMPA-HEART⁸⁰, que avaliou 97 pacientes com DM2, doença arterial coronariana (DAC) e fração de ejeção (FE) preservada, relatou uma redução no índice de massa do ventrículo esquerdo, conforme registrado em ressonância magnética cardíaca (RMC) após 6 meses de tratamento. Em análises exploratórias adicionais, as

alterações na massa do ventrículo esquerdo, no entanto, não foram associadas a alterações na pressão arterial após um período de 6 meses.

Da mesma forma, a empagliflozina demonstrou reduzir a massa do ventrículo esquerdo e melhorar a função diastólica em dados ecocardiográficos de um pequeno estudo não controlado em pacientes com DM2⁸¹. Além disso, a dapagliflozina reduziu significativamente a massa do ventrículo esquerdo em pacientes com DM2⁶⁶. Em um estudo retrospectivo de pacientes diabéticos com e sem IC, os inibidores de SGLT2 promoveram uma melhora no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo ecocardiográfico. Em pacientes com insuficiência cardíaca com razão de ejeção do ventrículo esquerdo (ICFEr), foram sugeridas melhoras na FE do ventrículo esquerdo e na função diastólica⁸².

Em um pequeno estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 56 pacientes diabéticos com FE reduzida relatada anteriormente, Singh et al⁸³ observaram que a dapagliflozina não exerceu efeitos no volume sistólico final do ventrículo esquerdo, volume diastólico final do ventrículo esquerdo ou índice de massa do ventrículo esquerdo obtido por RMC após um ano. Os autores, no entanto, consideraram que o estudo poderia ter sido limitado por um pequeno tamanho de amostra e IC menos grave nos pacientes. Uma possível explicação é oferecida por dados experimentais, nos quais a dapagliflozina atenuou a hipertrofia cardíaca, a apoptose, assim como a fibrose e melhorou a FE do ventrículo esquerdo em camundongos com IC induzida por pressão⁸⁴.

Consideradas conjuntamente, as evidências indicam que os inibidores de SGLT2 afetam favoravelmente a remodelação do ventrículo esquerdo em pacientes com DM2 e em pacientes com IC, o que poderia ser um mecanismo central dos efeitos cardíacos benéficos os inibidores de SGLT2. Mais dados sobre potenciais efeitos diferenciais em ICFEr e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) e sobre os mecanismos subjacentes, no entanto, são necessários⁸⁴.

A fibrose desempenha um papel central no contexto da remodelação estrutural da IC. Nesse caso, a dapagliflozina demonstrou propriedades antifibróticas em um modelo de rato de infarto do miocárdio, reduzindo espécies reativas de nitrogênio e oxigênio, regulando assim a infiltração de miofibroblastos e macrófagos M2⁸⁵. Os inibidores de SGLT2 também reduziram a fibrose cardíaca em modelos animais experimentais de hipertensão e DM2^{86,87}.

Por outro lado, em 35 pacientes com DM2, seis meses de tratamento com empagliflozina não alteraram os índices de fibrose registrados em RMC. Mas, a função do ventrículo esquerdo desses pacientes era normal e, portanto, não pode ser influenciada positivamente pela empagliflozina. A remodelação do ventrículo esquerdo representa uma via comum final de diferentes doenças cardíacas. Embora uma mitigação induzida por inibidores de SGLT2 da remodelação patológica na IC esclareça efeitos importantes na DCV, os mecanismos subjacentes ainda precisam ser elucidados⁸⁸.

4.7 Contração e relaxamento do miocárdio

A melhora do relaxamento miocárdico tem sido proposta como um potencial mecanismo prognóstico dos inibidores de SGLT2. Estudos *in vivo* descreveram seus efeitos na função diastólica. Em um estudo clínico em pacientes com DM2 e DCV estabelecida, a empagliflozina melhorou a função diastólica avaliada por ecocardiografia⁸¹.

No estudo observacional prospectivo de Matsutani et al⁸², a canagliflozina melhorou a função diastólica ecocardiográfica em 38 pacientes com DM2 em após 3 meses de tratamento, enquanto em estudo prospectivo – realizado em pacientes com DM2 e IC estável, independentemente da FE –, Soga et al⁸³ consideraram que a dapagliflozina promove uma melhora nos parâmetros diastólicos ecocardiográficos após seis meses de tratamento, assim como em pacientes com DM2, avaliados por Shim et al⁹¹. Estudos de ressonância magnética registraram diminuição dos volumes diastólicos finais do ventrículo após tratamento com empagliflozina em pacientes com ICFe com e sem DM2, enquanto os efeitos nos parâmetros sistólicos são controversos^{92,93}.

Dados pré-clínicos, por sua vez, apoiam achados de uma função diastólica melhorada *in vivo*. Em ratos diabéticos obesos – caracterizados por um tempo de relaxamento isovolumétrico (IVRT) prolongado –, o tratamento agudo com empagliflozina atenuou a disfunção diastólica, sem mostrar efeitos na FE do ventrículo esquerdo⁹⁴. Em um modelo de camundongo ICFe, a empagliflozina, por sua vez, demonstrou melhorar a função diastólica sem alterar a força sistólica, e foi associada à melhora da hemodinâmica⁹⁵.

Nos modelos de camundongos DM2 tratados cronicamente, a empagliflozina – segundo dados de diferentes estudos – afetou benéficamente os parâmetros diastólicos medidos por ecocardiografia^{96,97} ou cateter de pressão⁹⁸. Por outro lado, outro estudo animal, conduzido por Byrne et al⁹⁹, encontrou uma função sistólica preservada em camundongos com IC induzida por sobrecarga de pressão após tratamento com empagliflozina, sem mostrar efeitos na função diastólica.

Porém, surge a questão sobre os mecanismos potenciais subjacentes à função diastólica melhorada após inibidores de SGLT2. Conforme mencionado, alguns estudos relataram que a melhora na função diastólica estava associada a alterações hemodinâmicas, metabólicas ou estruturais. Essas descobertas, no entanto, não foram consistentes nos diferentes estudos. Um estudo recente em pacientes diabéticos de fato mostrou que a empagliflozina melhorou os parâmetros ecocardiográficos da função diastólica sem afetar os parâmetros hemodinâmicos. Dados *in vitro* – que excluem fatores de confusão sistêmicos como regulação do volume plasmático ou pressão arterial –, de efeitos diretos relacionados aos inibidores de SGLT2 na contratilidade são de importância translacional para esclarecer ainda mais os mecanismos cardíacos subjacentes¹⁰⁰.

Pabel et al⁹⁴ forneceram a primeira evidência dos efeitos mediados por inibidores de SGLT2 na contratilidade miocárdica em trabéculas ventriculares humanas de pacientes com ICfEr, independentemente de DM2. A empagliflozina causou uma redução aguda significativa da tensão diastólica patologicamente aumentada em trabéculas humanas ICfEr em contração, sem alterar a força contrátil sistólica. Os autores esclarecem os mecanismos subjacentes de uma função diastólica melhorada ao demonstrar que a empagliflozina reduz diretamente a rigidez passiva do miofilamento no miocárdio humano ICfEp. Esses efeitos foram mediados por uma fosforilação aumentada, tipicamente desfosforilada em ICfEp, de titina e outras proteínas reguladoras de miofilamentos, por meio da melhora da via de sinalização da guanilil ciclase solúvel em óxido nítrico (NO) (sGC)-proteína quinase dependente de cGMP (PKG) pela empagliflozina^{94,101}.

Essas alterações foram associadas a vias oxidativas e inflamatórias alteradas no miocárdio ICfEp humano e de roedores¹⁰¹. Além disso, em estudos com camundongos diabéticos, a empagliflozina impactou benéficamente a função cardíaca por meio da via NO-sGC-PKG, após 8 semanas de tratamento¹⁰². Como a sinalização alterada de NO-sGC-PKG é um mecanismo-chave da disfunção diastólica e ICfEp^{103,104}, investigações adicionais dessa via sobre inibidores de SGLT2 em ICfEp parecem promissoras. Além disso, o conteúdo fibrótico reduzido após inibidores de SGLT2 ou alterações na homeostase iônica dos cardiomiócitos também podem afetar favoravelmente os pacientes com ICfEp¹⁰⁵.

4.7.1 O que esperar dos inibidores de SGLT2 na ICfEp

Como a dapagliflozina e a empagliflozina demonstraram ser eficazes para o tratamento prognóstico e sintomático de pacientes com ICfEr, independentemente do DM2, surge a questão sobre os benefícios potenciais na ICfEp. As opções terapêuticas atuais para pacientes com ICfEp são limitadas, e nenhum medicamento demonstrou ainda exercer efeitos prognósticos relevantes nesses pacientes com. Dados de uma meta-análise baseada em dados limitados do estudo DECLARE-TMI 58 e do estudo VERTIS CV indicam efeitos do SGLT2 na hospitalização por IC em pacientes com ICfEp¹⁰⁷.

Em geral, pode-se presumir que um número não insignificante de pacientes com ICfEp foi incluído nos estudos devido aos critérios de inclusão e ao perfil de risco do paciente. Além disso, dados pré-clínicos sobre os efeitos dos inibidores de SGLT2 na função diastólica e nas vias envolvidas na fisiopatologia da ICfEp também podem fornecer uma justificativa para a eficácia desses medicamentos nesta doença complexa¹⁰⁵.

4.8 Homeostase do íon cardíaco

O manuseio de Ca^{2+} e Na^{+} dos cardiomiócitos regula o acoplamento excitação-contração e, com isso, a contratilidade cardíaca¹⁰⁸. A desregulação da homeostase de Ca^{2+} e Na^{+} é presente na IC e contribui para a disfunção

contrátil e arritmias^{109,110}. Foram relatados efeitos cardíacos diretos dos inibidores de SGLT2 na homeostase iônica dos cardiomiócitos. Em cardiomiócitos saudáveis de coelhos e ratos, foi relatado que a empagliflozina reduz agudamente o Ca^{2+} e o Na^{+} citosólicos ao inibir o trocador $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ 1 (NHE1) em um ambiente de glicose elevada¹¹¹. A expressão de NHE1, por sua vez se eleva no miocárdio humano com IC¹¹².

O efeito inibitório dos inibidores de SGLT2 no NHE1 também foi demonstrado em tecido atrial humano¹¹³ e miocárdio murino^{113,114}. A homeostase celular comprometida do Ca^{2+} e do Na^{+} na IC, consistindo em transientes sistólicos de Ca^{2+} reduzidos e níveis diastólicos elevados de Ca^{2+} e Na^{+} no citosol, afeta negativamente a função contrátil sistólica e diastólica¹¹⁵⁻¹¹⁷, prejudica a função mitocondrial¹¹⁸, desencadeia atividade pró-arrítmica e induz alterações na sinalização eletrofisiológica que alimentam a remodelação prejudicial¹¹⁰. Portanto, ao reduzir o Na^{+} citosólico – e, consecutivamente, o Ca^{2+} citosólico – a inibição do NHE1 pode afetar favoravelmente a função dos cardiomiócitos¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

As influências dos inibidores de SGLT2 na homeostase do Na^{+} dos cardiomiócitos também foram propostas recentemente no estudo de Philippaert et al¹¹⁹, que destaca os efeitos inibitórios dos inibidores de SGLT2 na corrente tardia de Na^{+} em cardiomiócitos murinos com IC. A corrente tardia de Na^{+} constitui um influxo persistente de Na^{+} ao longo do potencial de ação e contribui para a remodelação elétrica adversa na IC¹²⁰.

As simulações de encaixe molecular indicaram que a empagliflozina se liga à isoforma $\text{Nav} 1.5$ do principal canal cardíaco de Na^{+} e, com isso, reduz a corrente tardia de Na^{+} com poucos efeitos na corrente máxima de Na^{+} ¹¹⁹. Uma redução na corrente tardia de Na^{+} pode diminuir a sobrecarga de Ca^{2+} mediada por NCX no modo reverso, reduzindo os gatilhos pró-arrítmicos e a disfunção contrátil. A inibição desse mecanismo pode, portanto, ser um alvo promissor na IC¹¹⁷.

Outra forma pela qual a empagliflozina pode neutralizar o manuseio comprometido de Ca^{2+} na IC foi proposta em cardiomiócitos murinos e humanos ventriculares em falha. O tratamento com empagliflozina por 24 h reduziu a atividade da proteína quinase II δ dependente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII)¹²¹, que está centralmente envolvida na remodelação miocárdica adversa na doença cardíaca e contribui para arritmias¹²²⁻¹²⁴. No estudo de Moustroph et al¹²¹, a redução de CaMKII atenuou o vazamento diastólico de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, o que contribui para a disfunção contrátil e arritmias¹²⁴. Embora a redução da atividade de CaMKII possa ser um efeito secundário da empagliflozina nas células cultivadas, esse mecanismo pode, no entanto, inibir o círculo vicioso da ativação de CaMKII dependente do vazamento de Ca^{2+} do SR e, assim, amenizar a remodelação elétrica adversa na IC¹²¹.

Porém, outros estudos sobre o impacto dos inibidores de SGLT2 na homeostase do Ca^{2+} dos cardiomiócitos relataram evidências contrastantes, que podem ser explicadas por diferentes protocolos experimentais, como

tempo de tratamento medicamentoso e tipo de cardiomiócitos. A exposição aguda com empagliflozina não alterou o Ca^{2+} sistólico transitório ou o Ca^{2+} citosólico diastólico em cardiomiócitos humanos isolados com IC⁹⁴.

Em um estudo cego usando cardiomiócitos humanos saudáveis de células-tronco pluripotentes induzidas, Pabel et al¹²⁵ verificaram que o tratamento de longo prazo, durante dois meses, também não afetou a homeostase do Ca^{2+} e as proteínas de acoplamento EC. Importante destacar que este é o único estudo sobre homeostase iônica com uma duração de tratamento de acordo com o curso temporal dos efeitos clínicos, de duração de dois meses. Em relação à inibição do NHE1, um estudo recente demonstrou que a exposição aguda com empagliflozina não teve efeitos na função do NHE1 ou na homeostase do Na^{+} em cardiomiócitos de ratos saudáveis isolados¹²⁶. Diferenças em espécies e protocolos de tratamento podem limitar a comparabilidade desses estudos. Por isso, é importante considerar a doença/espécie em questão ao estudar os efeitos dos inibidores de SGLT2 na homeostase iônica. Por fim, como o manuseio de Ca^{2+} e Na^{+} está intimamente interligado com muitas outras cascatas de sinalização – ou seja, estresse oxidativo, função mitocondrial – efeitos secundários dos inibidores de SGLT2 na homeostase iônica também são concebíveis^{111,112,121,125}.

4.9 Estresse oxidativo e inflamação

A inflamação e o estresse oxidativo desempenham um papel central no desenvolvimento e progressão da IC. Ambos estão associados a comorbidades cada vez mais prevalentes, como DRC ou síndrome metabólica¹²⁷. Especificamente na ICfEp, a inflamação e o estresse oxidativo demonstraram causar disfunção diastólica estrutural e funcional^{127,128}. O miocárdio humano com ICfEp tratado com empagliflozina in vitro, por sua vez, exibiu marcadores reduzidos de estresse oxidativo (ou seja, H_2O_2 , GSH, LPO) e inflamação (ICAM, VCAM, $\text{TNF}\alpha$ e IL-6)¹⁰¹.

De fato, em vários estudos, os inibidores de SGLT2 apresentaram propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes¹²⁹, pois a dapagliflozina reduziu o inflamossomo e a fibrose em modelos murinos de DM2¹³⁰ e infarto do miocárdio⁸⁵, a ipragliflozina atenuou os biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação em camundongos diabéticos^{131,132} e a empagliflozina atenuou o estresse oxidativo (associado a alterações metabólicas) em camundongos após infarto do miocárdio¹³³.

Como o aumento da inflamação e do estresse oxidativo demonstrou diminuir a fosforilação do miofilamento, sendo, portanto, capaz de piorar a função diastólica, a melhora da inflamação e do estresse oxidativo pode servir como uma explicação para a via NO-sGC-PKG aprimorada após os inibidores de SGLT2, levando a uma rigidez diastólica atenuada do ventrículo esquerdo na ICfEp. Em contraste a isso, a empagliflozina melhorou a função cardíaca em camundongos diabéticos por meio da melhora da PKG, estresse oxidativo e apoptose¹⁰². Além disso, em uma co-cultura de células endoteliais

microvasculares cardíacas com cardiomiócitos, a empagliflozina reverteu a disfunção microvascular mediada por TNF α , levando ao aumento da disponibilidade de NO¹³⁴.

4.10 Autofagia e adipocinas

Uma explicação potencial para a redução da inflamação e do estresse oxidativo poderia ser os efeitos dos inibidores de SGLT2 na autofagia⁷⁷. Dados experimentais demonstraram autofagia restaurada em diferentes tecidos/células, o que poderia mitigar o estresse oxidativo e a inflamação^{135,136}. A melhora na autofagia foi considerada mediada pela proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), sirtuína-1 e fatores induzíveis por hipóxia¹³⁷. Também foi relatado que diferenças relacionadas à ativação da AMPK estão associadas às propriedades anti-inflamatórias dos inibidores de SGLT2 em camundongos diabéticos. No entanto, são necessárias mais evidências mecanísticas para os efeitos do SGLT2i na autofagia, também com relação à função cardíaca¹³⁰.

Outra possível explicação para o impacto favorável dos inibidores de SGLT2 na inflamação e no estresse oxidativo poderia ser uma influência no perfil de adipocina e na leptina¹³⁸. As adipocinas são secretadas do tecido adiposo epicárdico e demonstraram contribuir para a remodelação relacionada à obesidade/síndrome metabólica e à DCV¹³⁹⁻¹⁴¹. Foi demonstrado que os inibidores de SGLT2 reduzem o tecido adiposo epicárdico e a leptina, o que foi associado à redução da inflamação e do estresse oxidativo^{142,143}.

Também é possível obter efeitos benéficos da eritropoietina no estresse oxidativo e na inflamação, especialmente na síndrome metabólica¹⁴⁴.

REFERÊNCIAS

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:40-50.
2. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11.
3. Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart failure in patients with diabetes mellitus. *Card Fail Rev* 2017;3:52-5.
4. 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.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.

6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
10. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;28:568-74.
11. Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline focused update on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *J Card Fail* 2021;27:1404-44.
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:4901.
13. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895-1032.
14. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
15. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1661-9.

16. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
17. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:49-57.
18. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920-5.
19. Shiomi T, Tsutsui H, Ikeuchi M, et al. Streptozotocin-induced hyperglycemia exacerbates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:165-72.
20. Matsushima S, Kinugawa S, Yokota T, et al. Increased myocardial NAD(P)H oxidase-derived superoxide causes the exacerbation of postinfarct heart failure in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H409-16.
21. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
22. Tsutsui H, Matsushima S, Kinugawa S, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart. *Hypertens Res* 2007;30:439-49.
23. Matsushima S, Kinugawa S, Ide T, et al. Overexpression of glutathione peroxidase attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2237-45.
24. Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000;101:899-907.
25. Ide T, Kaku H, Matsushima S, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure from the large-scale Japanese Registry of Acute Decompensated Heart Failure (JROADHF). *Circ J* 2021;85:1438-50.
26. Chasis H, Jolliffe N, Smith HW. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man. *J Clin Invest* 1933;12:1083-90.

27. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994;93:397-404.
28. Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, Daskalopoulou SS, Leung AA, Rabi DM. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33: 100725.
29. Langslet G, Zinman B, Wanner C, Hantel S, Espadero RM, Fitchett D, et al. Cardiovascular outcomes and LDL-cholesterol levels in EMPA-REG OUTCOME((R)). *Diab Vasc Dis Res.* 2020;17(6):1479164120975256.
30. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation.* 2019;139(11):1384–95.
31. von Lewinski D, Rainer PP, Gasser R, Huber MS, Khafaga M, Wilhelm B, et al. Glucose-transporter-mediated positive inotropic effects in human myocardium of diabetic and nondiabetic patients. *Metabolism.* 2010;59(7):1020–8.
32. Di Franco A, Cantini G, Tani A, Coppini R, Zecchi-Orlandini S, Raimondi L, et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: a new potential pharmacological target. *Int J Cardiol.* 2017;243:86–90.
33. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):83–90.
34. Kurosaki E, Ogasawara H. Ipragliflozin and other sodiumglucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2013;139(1):51–9.
35. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation.* 2020;142(11):1028–39.
36. 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.
37. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang SS, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma

volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(11):1087–95.

38. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479–87.

39. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108–17.

40. Yanai H, Katsuyayama H. A possible mechanism for renoprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor: elevation of erythropoietin production. *J Clin Med Res.* 2017;9(2):178–9.

41. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(6):771–6.

42. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. *Intern Med J.* 2019;49(8):1006–10.

43. Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, Kaspers S, von Eynatten M, et al. Empagliflozin induces transient diuresis without changing long-term overall fluid balance in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2018;9(2):863–71

44. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1381–92.

45. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart.* 2021;heartjnl-2020-318060.

46. Patel AR, Kuvin JT, Pandian NG, Smith JJ, Udelson JE, Mendelsohn ME, et al. Heart failure etiology affects peripheral vascular endothelial function after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):195–200.

47. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, 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.

48. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, 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(1):138.
49. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci*. 2018;197:46–55.
50. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;121:204–14.
51. Guo M, Ding J, Li J, Wang J, Zhang T, Liu C, et al. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1977–82.
52. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840–78.
53. Heerspink HJL, Stefansson 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.
54. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPACKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(10):1700–11.
55. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587–97.
56. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation*. 2020;141(8):704–7.
57. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, Nakamura Y, Ohno M, Utsunomiya K, et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(12):713–20.

58. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019;139(17):1985–7.
59. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):356– 63.
60. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1291–8.
61. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811–21.
62. Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZ. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Can J Diabetes*. 2015;39(3):239–46.
63. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, 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.
64. Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, Rooney S, Cullen MJ, Pelleymounter MA. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(8):1645–52.
65. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124(2):499– 508.
66. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3421–32.
67. Yamada K, Nakayama H, Yoshinobu S, Kawano S, Tsuruta M, Nohara M, et al. Effects of a sodium glucose co-transporter 2 selective inhibitor, ipragliflozin, on the diurnal profile of plasma glucose in patients with type 2 diabetes: a study using continuous glucose monitoring. *J Diabetes Investig*. 2015;6(6):699–707.

68. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, Merovci A, Eldor R, Tripathy D, et al. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2036–41.
69. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPAREG OUTCOME trial: a “Thrifty Substrate” hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108–14.
70. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis *J Diabetes Care*. 2016;39(7):1115–22.
71. Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, Aziz M, Mesaros C, Worth AJ, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human Heart failure. *Circulation*. 2016;133(8):706–16.
72. Nielsen R, Moller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sorensen J, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2019;139(18):2129–41.
73. Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, et al. Catabolic Defect of branched-chain amino acids promotes heart failure. *Circulation*. 2016;133(21):2038–49.
74. Kappel BA, Lehrke M, Schutt K, Artati A, Adamski J, Leberherz C, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation*. 2017;136(10):969–72.
75. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1931–44.
76. Lopaschuk GD, Verma S. Empagliflozin’s fuel hypothesis: not so soon. *Cell Metab*. 2016;24(2):200–2.
77. Packer M. Molecular, cellular, and clinical evidence that sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors act as neurohormonal antagonists when used for the treatment of chronic heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16): e016270.

78. Trum M, Wagner S, Maier LS, Mustroph J. CaMKII and GLUT1 in heart failure and the role of gliflozins. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(6): 165729.
79. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting cardiorenal protection of renal sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors via cellular life history programming. *Diabetes Care.* 2020;43(3):501–7.
80. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPAHEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693–702.
81. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care.* 2016;39(12):e212–3.
82. Hwang IC, Cho GY, Yoon YE, Park JJ, Park JB, Lee SP, et al. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):69.
83. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, et al. Dapagliflozin versus placebo on left ventricular remodeling in patients with diabetes and heart failure: the REFORM trial. *Diabetes Care.* 2020;43(6):1356–9.
84. Shi L, Zhu D, Wang S, Jiang A, Li F. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling in mice model of cardiac pressure overload. *Am J Hypertens.* 2019;32(5):452–9.
85. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298–310.
86. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, Chang CY, Liu PL, Jhuang WJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):45.
87. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):15.

88. Hsu JC, Wang CY, Su MM, Lin LY, Yang WS. Effect of empagliflozin on cardiac function, adiposity, and diffuse fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2019;9(1):15348.
89. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, Takeda N, Horiuchi R, Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):73.
90. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):132.
91. Shim CY, Seo J, Cho I, Lee CJ, Cho IJ, Lhagvasuren P, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: the IDDIA trial. *Circulation*. 2021;143(5):510–2.
92. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):243– 55.
93. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DMHF). *Circulation*. 2021;143(6):516–25.
94. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovacs A, Schach C, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1690–700.
95. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, Advani A, Batchu SN, Desjardins JF, et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):27–37.
96. Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):9.
97. Hammoudi N, Jeong D, Singh R, Farhat A, Komajda M, Mayoux E, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(3):233–46.

98. Moellmann J, Klinkhammer BM, Droste P, Kappel B, Haj-Yehia E, Maxeiner S, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic function of db/db mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(8): 165807.
99. Byrne NJ, Parajuli N, Levasseur JL, Boisvenue J, Beker DL, Masson G, et al. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(4):347–54.
100. Rau M, Thiele K, Hartmann NK, Schuh A, Altiok E, Mollmann J, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):6.
101. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lodi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Galpha oxidation. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):495–507.
102. Xue M, Li T, Wang Y, Chang Y, Cheng Y, Lu Y, et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(15):1705–20.
103. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263– 71.
104. Hamdani N, Bishu KG, von Frieling-Salewsky M, Redfield MM, Linke WA. Deranged myofilament phosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2013;97(3):464–71.
105. Pabel S, Hamdani N, Sossalla S. A mechanistic rationale for the investigation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. Letter regarding the article 'Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial'. *Eur J Heart Fail.* 2020.
106. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA.* 2020;324(5):488–504.

107. Butler J, Usman MS, Khan MS, Greene SJ, Friede T, Vaduganathan M, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3298–309.
108. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature.* 2002;415(6868):198–205.
109. Wagner S, Maier LS, Bers DM. Role of sodium and calcium dysregulation in tachyarrhythmias in sudden cardiac death. *Circ Res.* 2015;116(12):1956–70.
110. Fischer TH, Maier LS, Sossalla S. The ryanodine receptor leak: how a tattered receptor plunges the failing heart into crisis. *Heart Fail Rev.* 2013;18(4):475–83.
111. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, 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.
112. Baartscheer A, Schumacher CA, van Borren MM, Belterman CN, Coronel R, Fiolet JW. Increased Na⁺/H⁺-exchange activity is the cause of increased [Na⁺]_i and underlies disturbed calcium handling in the rabbit pressure and volume overload heart failure model. *Cardiovasc Res.* 2003;57(4):1015–24.
113. Trum M, Riechel J, Lebek S, Pabel S, Sossalla ST, Hirt S, et al. Empagliflozin inhibits Na(+) /H(+) exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4429–37.
114. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722–6.
115. Sossalla S, Wagner S, Rasenack EC, Ruff H, Weber SL, Schondube FA, et al. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts—role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;45(1):32–43.
116. Sossalla S, Maurer U, Schotola H, Hartmann N, Didie M, Zimmermann WH, et al. Diastolic dysfunction and arrhythmias caused by overexpression of CaMKIIδ(C) can be reversed by inhibition of late Na(+) current. *Basic Res Cardiol.* 2011;106(2):263–72.

117. Sossalla S, Fluschnik N, Schotola H, Ort KR, Neef S, Schulte T, et al. Inhibition of elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium. *Circ Res*. 2010;107(9):1150–61.
118. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res*. 2018;114(1):12–8.
119. Philippaert K, Kalyaanamoorthy S, Fatehi M, Long W, Soni S, Byrne NJ, et al. Cardiac late sodium channel current is a molecular target for the sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Circulation*. 2021;143(22):2188–204.
120. Dybkova N, Ahmad S, Pabel S, Tirilomis P, Hartmann N, Fischer TH, et al. Differential regulation of sodium channels as a novel proarrhythmic mechanism in the human failing heart. *Cardiovasc Res*. 2018;114(13):1728–37.
121. Mustroph J, Wagemann O, Lucht CM, Trum M, Hammer KP, Sag CM, et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):642–8.
122. Pabel S, Mustroph J, Stehle T, Lebek S, Dybkova N, Keyser A, et al. Dantrolene reduces CaMKII δ -mediated atrial arrhythmias. *Europace*. 2020;22(7):1111–8.
123. Mustroph J, Neef S, Maier LS. CaMKII as a target for arrhythmia suppression. *Pharmacol Ther*. 2017;176:22–31.
124. Mustroph J, Sag CM, Bahr F, Schmidtman AL, Gupta SN, Dietz A, et al. Loss of CASK accelerates heart failure development. *Circ Res*. 2021.
125. Pabel S, Reetz F, Dybkova N, Shomroni O, Salinas G, Mustroph J, et al. Long-term effects of empagliflozin on excitation-contraction coupling in human induced pluripotent stem cell cardiomyocytes. *J Mol Med (Berl)*. 2020.
126. Chung YJ, Park KC, Tokar S, Eykyn TR, Fuller W, Pavlovic D, et al. Off-target effects of SGLT2 blockers: empagliflozin does not inhibit Na⁺/H⁺ exchanger-1 or lower [Na⁺] in the heart. *Cardiovasc Res*. 2020.
127. Zhazykbayeva S, Pabel S, Mugge A, Sossalla S, Hamdani N. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophys Rev*. 2020;12(4):947–68.

128. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschope C, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(4):312–24.
129. Yarbeygi H, Atkin SL, Butler AE, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: an update. *J Cell Physiol.* 2019;234(4):3231–7.
130. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(2):119–32.
131. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(7):975–87.
132. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2013;715(1–3):246–55
133. Yurista SR, Sillje HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):862–73.
134. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, van der Velden J, et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(5):575–91.
135. Mizuno M, Kuno A, Yano T, Miki T, Oshima H, Sato T, et al. Empagliflozin normalizes the size and number of mitochondria and prevents reduction in mitochondrial size after myocardial infarction in diabetic hearts. *Physiol Rep.* 2018;6(12): e13741.
136. Xu C, Wang W, Zhong J, Lei F, Xu N, Zhang Y, et al. Canagliflozin exerts anti-inflammatory effects by inhibiting intracellular glucose metabolism and promoting autophagy in immune cells. *Biochem Pharmacol.* 2018;152:45–59.

137. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):618–28.
138. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1361–6.
139. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(5):H2031–41.
140. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):889–902.
141. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPAREG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016;59(7):1333–9.
142. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018;85:32–7.
143. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):6.
144. Maiese K, Chong ZZ, Hou J, Shang YC. Erythropoietin and oxidative stress. *Curr Neurovasc Res.* 2008;5(2):125–42.