

A photograph of a library with rows of bookshelves filled with books. Several light bulbs are hanging from the ceiling, casting a warm glow. The image is framed by a white border with rounded corners.

INSTRUMENTACIÓN,
ESTADÍSTICA Y
LÓGICA

EFFECTO RENOCARDIOPROTECTOR DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA-2 EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

RENOCARDIOPROTECTIVE EFFECT OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Christian Alexis Varela-Vidales

(0009-0005-8397-2853)¹

Andrea Ibarra-Villalpando

(0009-0001-6924-4367)¹

Christian Lorena López-González

(0000-0003-0275-428X)¹

Daniela LC Delgado Lara

(0000-0002-1968-4815)^{1*}

¹Departamento de Formación Universitaria. Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México.

*Autor de correspondencia: daniela.delgadolar@gmail.com

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad crónica prevalente en Occidente, caracterizada por hiperglucemia crónica y complicaciones microvasculares. El diagnóstico se realiza mediante pruebas de tolerancia a la glucosa y hemoglobina glicosilada. El tratamiento inicial incluye metformina, y posteriormente se añaden otros agentes antidiabéticos como los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2, si no se alcanza el objetivo glucémico. Estos inhibidores tienen efectos beneficiosos en insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. El

objetivo de esta revisión es conocer los efectos reno-cardioprotectores de los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed de ensayos clínicos publicados entre 2014 y 2024 con términos MeSH. Se excluyeron estudios no aleatorios, revisiones sistemáticas, metaanálisis y duplicados. Resultados: Seis artículos cumplieron con los criterios de inclusión y mencionan que los inhibidores reducen significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca y tienen efecto

protector renal. Conclusión: Los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2 ofrecen beneficios renocardioprotectores en pacientes con DM-

2, al reducir la formación de especies reactivas de oxígeno y la glomeruloesclerosis, lo que aminora la progresión de la enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Inhibidores de SGLT-2, agente cardiorrenal, DM-2, insuficiencia crónica renal, insuficiencia cardíaca.

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes mellitus is a prevalent chronic disease in the Western world, characterized by chronic hyperglycemia and microvascular complications. Diagnosis is made through glucose tolerance tests and glycated hemoglobin levels. Initial treatment includes metformin, with further antidiabetic agents such as sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors added if glycemic targets are not achieved. These inhibitors have shown beneficial effects on heart failure and chronic kidney disease as well. The aim of this review is to explore the renoprotective and cardioprotective effects of sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A systematic

search was conducted in PubMed for clinical trials published between 2014 and 2024 using MeSH terms. Non-randomized studies, systematic reviews, meta-analyses, and duplicates were excluded. **Results:** Six articles met the inclusion criteria and reported that these inhibitors significantly reduce the risk of heart failure and provide renal protection. **Conclusion:** Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors provide renoprotective and cardioprotective beneficial effects in patients with type 2 diabetes mellitus by reducing the formation of reactive oxygen species and the incidence of glomerulosclerosis, thereby slowing the progression of chronic kidney disease.

Keywords: SGLT-2 inhibitors, cardiorenal agent, DM-2, chronic renal failure, heart failure.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), es una enfermedad metabólica crónica, que representa un problema importante de salud pública, con una prevalencia entre el 10 y 13% en occidente [1]. La hiperglucemia crónica aguda es responsable de muerte prematura y discapacidad, así como la generación de complicaciones microvasculares como la enfermedad renal diabética y se asocia con daños a largo plazo y disfunción de tejidos y órganos [1].

Para el correcto diagnóstico bioquímico se deben de considerar ocho horas de ayuno antes de realizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral [2]. Los valores de la curva de tolerancia a

la glucosa oral en pacientes con glucemia plasmática en ayuno con un valor \geq a 200 mg/dL a las dos horas de ingerir una carga de 75 g de glucosa confirman el diagnóstico de DM-2 [2]. De la misma manera la prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c), con base en los límites de \geq 6.5% (48 mmol/mol) se puede utilizar para el diagnóstico de esta enfermedad metabólica [2].

Una vez establecido el diagnóstico de DM-2, el tratamiento farmacológico tradicional consta de una biguanida (metformina), como terapia de primera línea [3]. Con el mantener un objetivo de control glicémico de HbA1c de $<$ 7% (53mmol/mol), en un periodo de tres meses [3,4]. En caso

de no alcanzar el objetivo glicémico de HbA1c, se añade un segundo agente antidiabético, como: sulfonilureas, tiazolidinediona, inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), agonista de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), o un inhibidor del cotransportador sodio/glucosa 2 (SGLT-2) [3,4]. De no alcanzar el objetivo glicémico de HbA1c, mediante una terapia dual, se puede considerar la adición de insulina, como una terapia triple [4].

Los inhibidores de SGLT-2, inhiben a los SGLT-2, mediante la unión competitiva reversible [5]. Los SGLT-2 son proteínas transmembrana transportadoras de glucosa y sodio, son de alta capacidad y baja afinidad, presente en el túbulo contorneado proximal renal. [5]. Es responsable del 90% de la reabsorción de glucosa filtrada por el glomérulo [5]. Al inhibir la reabsorción, se produce un efecto glucosúrico significativo, ya que los cotransportadores de sodio/glucosa 1 (SGLT-1), ubicados en el túbulo contorneado distal, son de baja capacidad y alta afinidad, por lo tanto, no pueden compensar la pérdida glicémica [5]. Como resultado, disminuyen los niveles glicémicos [5].

En pacientes con DM-2 se han reportado interacciones cardiorenales, la insuficiencia cardiaca (IC) y la enfermedad renal crónica (ERC); tienen vías interconectadas, así como cascadas metabólicas y de señalización, por lo tanto, la

Materiales y métodos

Se buscaron estudios publicados desde el año 2014 hasta inicios del año 2024, en la base de datos PubMed. Mediante el uso de MeSH, se utilizó el algoritmo: “(Type 2 Diabetes Mellitus) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors OR SGLT-2 Inhibitors OR Gliflozin) AND (renal agents OR cardiotonics agents OR myocardial stimulant OR cardioprotective agent OR cardio- tonic drug)”, el protocolo se realizó siguiendo las pautas con elementos de informe preferidos para

presencia de cualquiera de las tres condiciones empeora las otras dos [5,7].

La hiperglucemia es responsable de los efectos adversos de la DM-2, debido a la producción de productos finales de glicación avanzada, que activan al receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE), provocando la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) [7]. Esto desencadena inflamación, dando como resultado la apoptosis de los miocitos y, por consiguiente, reduciendo la producción de ATP, que a su vez reduce la absorción de Ca²⁺ interfiriendo con la contracción, además que puede haber fibrosis causando IC [7].

Se debe considerar que tanto la presencia de DM-2 como la hipertensión arterial (HTA) juegan un rol importante en el desarrollo de la ERC al causar hiperfiltración glomerular, hipertrofia glomerular y acumulación de la matriz extracelular conduciendo a la pérdida de podocitos, alteración del mesangio y fibrosis glomerular [7].

Aunque esta familia de fármacos inhibidores de SGLT-2 se le asocia con efectos renocardioprotectores, sin embargo, aún hay implicaciones clínicas desconocidas, como el incremento de C-LDL y a la vez un decremento de triglicéridos circulante [8 y 9]. Por lo que el objetivo de esta revisión sistemática es conocer los efectos renocardioprotectores de los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

protocolos de revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA por sus siglas en inglés).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Ensayos controlados aleatorios, pacientes diagnosticados con DM-2, el grupo experimental recibió inhibidores de SGLT-2 y el grupo control recibió placebo. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Ensayos controlados no aleatorios, revisiones sistemáticas y metaanálisis y publicación duplicada.

La extracción de datos se realizó de la siguiente manera, se recopilaron los siguientes datos de cada estudio incluido: Características iniciales, nombre del primer autor y año de publicación, objetivo conclusión. Se leyó el título, para cerciorarse que fueran ensayos clínicos, posterior-

mente se analizó el resumen, para ver un esbozo de las características requeridas y finalmente los ensayos clínicos que si cumplían con los criterios de inclusión se leían por completo para extraer los datos en una tabla.

Resultados

La búsqueda inicial identificó 37 resultados en la base de datos PubMed y después de la aplicación de criterios de inclusión/exclusión se incluyó para esta muestra final de seis artículos los cuales son ensayos clínicos aleatorios controlados, se publicaron entre el 2014 y el 2024.

En general, los inhibidores de SGLT-2 demostraron eficacia en la reducción de riesgo de eventos cardiovasculares, muertes cardiovasculares y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Además, presentó un perfil diurético beneficioso combinado con diuréticos de asa para pacientes con DM-2. Los inhibidores de SGLT-2 se asocian con beneficios renales y reducción de ácido úrico sérico, HbA1C, peso corporal, presión arterial sistólica y albuminuria en pacientes con DM-2 y enfermedad renal crónica. Las características de los ensayos clínicos incluidos en la revisión se presentan en la Tabla 1.

Autor	Objetivo	Tipo de estudio	Resultados
Bhatt et al. (2021) [10]	Evaluar la eficacia y seguridad de la sotagliflozina en pacientes con DM-2 y el empeoramiento reciente de IC.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	De 1,222 pacientes, la tasa de eventos del punto final fue menor en el grupo de la sotagliflozina vs. placebo [51.0% vs. 76.3% al año; HR: 0.67; intervalo de confianza de 95% (IC), 0.52-0.85; p<0.001]. La tasa de mortalidad por causas cardiovasculares fue de 10.6% (sotagliflozina) vs. 12.4% (placebo) [ratio de riesgo (HR): 0.84; IC 95%; 0.58-1.22]. La tasa de muerte por cualquier causa fue del 13.5% (sotagliflozina) y 16.3% (placebo).

<p>Packer et al. (2020) [11]</p>	<p>Evaluar los efectos de la empagliflozina en pacientes con IC, específicamente en la reducción de eventos cardiovasculares y hospitalizaciones por IC.</p>	<p>Ensayo clínico controlado, aleatorizado.</p>	<p>De 3,730 pacientes, el 19.4% (empagliflozina) vs. 24.7% (placebo), se obtuvo un evento primario en 16 meses, por muerte cardiovascular u hospitalización (HR: 0.75; IC 95%: 0.65-0.86; $p<0.001$). La tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menor con empagliflozina (HR: 0.70; IC 95%: 0.58-0.85; $p<0.001$).</p>
<p>Zinmann et al. (2015) [12]</p>	<p>Evaluar el efecto de la empagliflozina en eventos cardiovasculares en adultos con DM-2 y alto riesgo cardiovascular, comparado con un grupo control que recibió placebo.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.</p>	<p>7,020 pacientes, al cabo de 3.1 años, el evento primario ocurrió en el 10.5% (empagliflozina) vs. 12.1% (placebo) (HR: 0.86; IC 95%: 0.74-0.99; $p=0.04$). Se observó que la empagliflozina redujo las muertes por causas cardiovasculares (3.7% vs. 5.9%), hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (2.7% vs. 4.1%) y muerte por otra causa (5.7% vs. 8.3%).</p>
<p>Griffin et al. (2020) [13]</p>	<p>Evaluar los efectos diuréticos y cardiorrenales agudos a los 14 días de tratamiento con empagliflozina en pacientes con DM-2 e IC.</p>	<p>Estudio cruzado controlado con placebo.</p>	<p>La empagliflozina aumentó la glucosuria (27 veces, $p<0.0001$) y natriuresis (1.2% vs. 0.7%, $P=0.001$). En comparación al placebo, redujo el volumen sanguíneo (-208 mL vs. -14mL, $p=0.035$). No hubo disfunción renal significativa.</p>

Takana et al. (2020) [14]	Evaluar los efectos de la terapia con ipragliflozina, en pacientes con DM-2, centrándose en la función renal y los factores de riesgo cardiovascular.	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo.	Mejoró la tasa de filtración glomerular en el grupo de la ipragliflozina [diferencia entre grupos (Δ)=4.6 (IC 95%: 1.5-7.7) mL/min/1.73 m ² , P= 0.006]. La uricemia disminuyó significativamente [Δ =-52.3 (IC 95%: -85.5-19.1) μ mol/L, p=0.003].
Allegretti et al. (2019) [15]	Evaluar la eficacia y seguridad de la bexagliflozina en pacientes con DM-2 y enfermedad renal crónica.	Ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y multinacional aleatorizado.	De 312 pacientes, se observó que la bexagliflozina redujo la HbA1C en 0.37% (IC 95%: 0.20%-0.54%; p<0.001). Hubo disminución en: peso corporal (1.61 kg P<0.001), presión arterial sistólica (3.8 mm Hg, p=0.02), glicemia en ayunas (0.76 mmol/L, p=0.003) y la albuminuria (redujo el 20.1%; p=0.03).

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos analizado.

Discusión

La DM-2 es una de las enfermedades crónicas degenerativas más frecuentes a nivel mundial, por lo que un mal control de esta patología puede llevar a complicaciones cardíacas y renales. Por lo tanto, es crucial que los tratamientos para DM-2 tengan beneficios renocardioprotectores. Esta revisión sistemática se enfocó en evaluar los efectos renocardioprotectores de los inhibidores de SGLT-2.

El papel principal de los inhibidores de SGLT-2 en la insuficiencia cardíaca es la reducción de la sobrecarga cardíaca mediante la diuresis osmótica y natriuresis [16]. En los resultados de los ensayos clínicos realizados por Bhatt et al., y Packer et al., se observó que los efectos diuréticos de los

inhibidores de SGLT-2 disminuyen el volumen plasmático y la presión arterial, lo que genera una reducción del estrés cardíaco y previene los eventos cardiovasculares adversos [10,11]. Zinmann et al. encontraron que la empagliflozina redujo significativamente los eventos cardiovasculares en adultos con DM-2 y con alto riesgo [12]. Similar a lo que mencionan los autores anteriores, Trum M. et al., además observó efectos cardíacos directos al inhibir el antiportador Na⁺/H⁺ tipo 1 (NHE-1) y reducción de la fuga de calcio (Ca²⁺) sarcoplasmática lo que mejora la contractilidad [16]. Otros beneficios vasculares mencionados por Zelniker et al., de los inhibidores de SGLT-2 son: la reducción de sodio (Na⁺), lo cual mejora

la remodelación del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección, reducción de la presión arterial de 3 a 5 mm Hg, sin aumentar la frecuencia cardíaca, y se ha demostrado que reduce la rigidez arterial [6]. Estos efectos tienen una contribución significativa en la reducción de eventos ateroscleróticos y hospitalizaciones por IC, mejorando la calidad de vida en los pacientes con DM-2 y alto riesgo cardiovascular.

En cuanto a sus efectos renoprotectores, Griffin et al., reportaron que los inhibidores de SGLT-2 inducen glucosuria y natriuresis, lo que promueve la excreción de ácido úrico [13]. Estudios en roedores sugieren que los inhibidores de SGLT-2, pueden generar la excreción de ácido úrico, al inhibir la actividad del transportador de urato 1 (URAT-1) [17]. Este transportador se ubica en la superficie apical de las células tubulares renales, el cual está implicado significativamente en la reabsorción renal del ácido úrico [17]. Esto es importante ya que la hiperuricemia está fuertemente asociada con la incidencia y progresión de la ERC.

En relación con estos mecanismos renoprotectores, Takana et al., en el 2020 observaron que la terapia con ipragliflozina, un inhibidor de SGLT-2, mejoró significativamente la tasa de filtración glomerular (TGF) y disminuyó los niveles de uricemia [14]. Se ha observado que los inhibidores de SGLT-2 limitan la reabsorción anormal de cloruro de sodio (NaCl) en el túbulo proximal, por consiguiente, restaura la actividad normal de la retroalimentación túbulo-glomerular y la filtración glomerular [8]. Esta mejora hemodinámica renal contribuye a la reducción de la albuminuria, un hallazgo respaldado por Allegreti et al., quienes reportaron

Conclusión

Los inhibidores de SGLT-2 son una familia de fármacos relativamente nueva que, además de ser efectivos anti-glucémicos, han demostrado ser

una disminución significativa en la albuminuria en pacientes tratados con bexagliflozina, además de una reducción significativa de la HbA1C, el peso corporal, la presión arterial sistólica y la glicemia en ayunas [15].

Otro hallazgo importante por mencionar es que además de los efectos mediados por los cambios hemodinámicos intrarrenales, los inhibidores de SGLT-2 también tienen efectos renoprotectores antiinflamatorios y antifibróticos directos [8]. Se ha observado que los inhibidores de SGLT-2 suprimen la producción de ROS, disminuyendo la glomeruloesclerosis y la fibrosis tubulointersticial [8]. Los ensayos clínicos convergen en su conclusión que hay efectos benéficos de los inhibidores de SGLT-2 con efectos cardiorrenales en pacientes con DM-2, incluso se han realizado ensayos clínicos que respaldan el uso de inhibidores de SGLT-2 como agente protector cardiorrenal independientemente de la presencia de DM-2 [10]. Sin embargo, aún faltan varios mecanismos moleculares que generan los inhibidores de SGLT-2 por explicar tal y como menciona Zelniker et al., aún hay interrogantes por contestar “¿hay aumento de los niveles de fosforilación de las proteínas reguladoras del miofilamento? ¿hay una modificación epigenética?” [6].

Por último, es importante señalar que, aunque esta es una revisión sistemática de la eficacia de los inhibidores de SGLT-2 sobre los efectos cardiorrenales en pacientes con DM-2, se pueden señalar dos limitaciones: (1) La dosis y duración de los inhibidores de SGLT-2 en cada ensayo clínico incluido fueron diferentes, (2) el tamaño de la muestra variaba considerablemente entre cada estudio.

agentes protectores cardiorrenales en pacientes con DM-2. Esta familia de medicamentos además de reducir la formación de ROS, causantes

de inflamación y fibrosis, también disminuyen la glomeruloesclerosis y la fibrosis tubulointersticial, lo que promueve la insuficiencia cardíaca. Los inhibidores de SGLT-2 han mostrado beneficios adicionales, como la reducción de los niveles de ácido úrico séricos, HbA1c, peso

corporal, presión arterial sistólica y albuminuria en pacientes con DM-2 y enfermedad renal crónica. Estos efectos combinados respaldan su uso como una opción terapéutica integral para mejorar la salud cardiovascular como renal en estos pacientes.

Referencias

- Piperidou A, Loutradis C, Sarafidis P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan;35(1):12-25. doi: 10.1038/s41371-020-00393-4. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778748.
- Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023) [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2023 Jan;135(Suppl 1):7-17. German. doi: 10.1007/s00508-022-02122-y. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37101021; PMCID: PMC10133036.
- Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131:110708. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110708. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32927252.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009. Erratum in: *Diabetes Care*. 2024 Jul 1;47(7):1238. doi: 10.2337/dc24-er07a. PMID: 38078590; PMCID: PMC10725810.
- Young CF, Farnoudi N, Chen J, Shubrook JH. Exploring SGLT-2 Inhibitors: Benefits beyond the Glucose-Lowering Effect—What Is New in 2023? *Endocrines*. 2023;4:630-655. <https://doi.org/10.3390/endocrines4030045>
- Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 4;75(4):422-434. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 22;76(12):1505. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.010. PMID: 32000955.
- Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019 Jul-Aug;62(4):298-302. doi: 10.1016/j.pcad.2019.07.003. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31377223.
- Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, Andreucci M, Conte G, Minutolo R, Provenzano M, De Nicola L. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun 11;55(6):268. doi: 10.3390/medicina55060268. PMID: 31212638; PMCID: PMC6630922.
- Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, Di Prospero NA, Eckel RH, Goldberg IJ. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides with SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Sep;38(9):2207-2216. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311339. PMID: 30354257; PMCID: PMC6207215.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle

- MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):117-128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200892.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
- Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, Suda N, Siwakoti K, Ahmad T, Jacoby D, Riello R, Bellumkonda L, Cox Z, Collins S, Jeon S, Turner JM, Wilson FP, Butler J, Inzucchi SE, Testani JM. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*. 2020 Sep 15;142(11):1028-1039. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691. Epub 2020 May 15. PMID: 32410463; PMCID: PMC7521417.
- Tanaka M, Yamakage H, Inoue T, Odori S, Kusakabe T, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. Beneficial Effects of Ipragliflozin on the Renal Function and Serum Uric Acid Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, 12-week, Open-label, Active-controlled Trial. *Intern Med*. 2020;59(5):601-609. doi: 10.2169/internal-medicine.3473-19. Epub 2020 Mar 1. PMID: 32115517; PMCID: PMC7086326.
- Allegretti AS, Zhang W, Zhou W, Thurber TK, Rigby SP, Bowman-Stroud C, Trescoli C, Serusclat P, Freeman MW, Halvorsen YC. Safety and Effectiveness of Bexagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 3a/3b CKD. *Am J Kidney Dis*. 2019 Sep;74(3):328-337. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.03.417. Epub 2019 May 14. PMID: 31101403; PMCID: PMC10077840.
- Trum M, Riechel J, Wagner S. Cardioprotection by SGLT2 Inhibitors-Does It All Come Down to Na⁺? *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 26;22(15):7976. doi: 10.3390/ijms22157976. PMID: 34360742; PMCID: PMC8347698.
- Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM, Iqbal Z, Krebber MM, Vallon V, Touw D, Hoorn EJ, Nieuwdorp M, Kramer MMH, Joles JA, Bjornstad P, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 May;17(5):663-671. doi: 10.2215/CJN.11480821. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322793; PMCID: PMC9269569.