

SOBAŃSKA, Natalia, TEICHMAN, Rafał, BANASIAK, Aleksandra Paulina, KASPROWICZ, Jakub, PIERZCHAŁA, Jakub Rafał, HYJEK, Michał, ABRAM, Kamila, BANAŚ, Patryk, BEDNARZ, Katarzyna & ADAMUS, Justyna. Gliflozins and their beneficial hypoglycaemic effect profile and prevention of cardiovascular complications in patients treated for type II diabetes mellitus. *Quality in Sport*. 2023;9(2):11-17. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.09.02.001>
<https://apcz.umk.pl/QS/article/view/42030>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przynależność dyscypliny naukowej: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 20.01.2023. Revised: 20.01.2023. Accepted: 18.02.2023.

Gliflozins and their beneficial hypoglycaemic effect profile and prevention of cardiovascular complications in patients treated for type II diabetes mellitus

Gliflozyny i ich korzystny profil działania hipoglikemizującego oraz zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy typu II

Authors:

Natalia Sobańska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-6384-7514> | n.sobanska1995@gmail.com

Rafał Teichman

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-7853-4879> | rafalteichman@gmail.com

Aleksandra Paulina Banasiak

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-7293-1451> | olaabanasiak@gmail.com

Jakub Kasprowicz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-0425-1670> | kasprowicz1996@gmail.com

Jakub Rafał Pierzchała

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-8833-8086> | pierzchalakuba@gmail.com

Michał Hyjek

Independent Public Clinical Hospital No.1 in Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-6020-0165> | m.hyjek17@gmail.com

Kamila Abram

SP ZOZ MSWiA w Katowicach im. Sierżanta Grzegorza Załogi w Katowicach

<https://orcid.org/0000-0003-1093-706X> | abram.kamila@gmail.com

Patryk Banaś

Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

<https://orcid.org/0000-0002-6531-6941> | pa1tryk@gmail.com

Katarzyna Bednarz
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie
<https://orcid.org/0000-0001-9577-7039> | bedn.katarzyna@gmail.com

Justyna Adamus
Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie
<https://orcid.org/0000-0002-3957-5149> | justyna.adamus@onet.eu

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus type 2 (DM2) is a population disease, it is predicted that by 2030 the DM2 will affect 7% of the population. Patients due to progress of the disease in case of micro and macro angiovascular changes develop organ complications mainly in terms of cardiovascular disease (CV). Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are relatively new group of drugs that apart from the hypoglycemic effect, also have other beneficial effects. Due to the scale and importance of the problem of diabetes complications researchers from around the world are working on its solution.

Aim of the study: The aim of this study was to present the effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular complications in DM2 patients.

Methods and materials

We reviewed the literature contained in the PubMed database, using keywords: „Diabetes type 2”; „SGLT2 inhibitors”; „Cardiovascular disease”; „Heart failure”

Results: In addition to their hypoglycaemic effects, SGLT2 inhibitors have also been shown to have beneficial effects on the CV system. Studies have shown that in DM2 patients treated with gliflozins, the risk of hospitalisation for heart failure decreased by 35% and the risk of death from cardiovascular causes by 38%. Retrospective studies have been carried out in which the efficacy of all drugs in the group in question, and not just individual substances, has been proven. In clinical experiments, phlazines were confirmed to reduce the risk of CV complications, including heart failure, myocardial infarction, angina, stroke or atrial fibrillation.

Conclusions: SGLT2 drugs reduce the risk of cardiovascular complications and reduce hospitalisations for heart failure in patients with DM2. Future studies should seek to determine at what stage treatment should be implemented to maximise the resulting benefits to the patient.

Keywords: „Diabetes type 2” ; „SGLT2 inhibitors”; „Cardiovascular disease”; „Heart failure”

Abstrakt

Wprowadzenie: Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, wynikającym z niedoboru lub nieprawidłowego działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do angiopatii oraz neuropatii, czego konsekwencją jest niewydolność sercowo-naczyniowa (CV), nerek, oczu. Wyróżniamy cukrzycę typu I, typu II, i inne. Cukrzyca typu II (DM2) charakteryzuje się opornością na insulinę oraz względnym niedoborem insuliny. Gliflozyny – inhibitory kontransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) to nowa grupa leków stosowana w leczeniu DM 2, która poza efektem hipoglikemizującym, w postaci zwiększonego wydalania glukozy z moczem, ma również korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Cel: Celem pracy było przedstawienie wpływu inhibitorów SGLT2 na powikłania układu sercowo-naczyniowego u osób chorych na DM2.

Materiały i metody

Dokonałiśmy przeglądu literatury zawartej w PubMed, przy użyciu słów kluczy: „Diabetes type 2”; „SGLT2 inhibitors”; „Cardiovascular disease”; „Heart failure”

Wyniki: Udowodniono, że Inhibitory SGLT2 poza działaniem hipoglikemizującym mają również korzystny wpływ na układ CV. W badaniach wykazano, iż u osób z DM2, leczonych flozynami ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca spadło o 35%, a ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 38%. Przeprowadzono retrospektywne badania, w których udowodniono skuteczność wszystkich leków z omawianej grupy, a nie tylko pojedynczych substancji. W doświadczeniach klinicznych potwierdzono, że flozyny zmniejszają ryzyko powikłań CV, w tym niewydolności serca, zawału serca, dławicy piersiowej, udaru czy migotania przedsionków.

Podsumowanie: Leki z grupy SGLT2 zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i redukują liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z DM2. Przyszłe badania powinny dążyć do określenia na jakim etapie należy wdrożyć leczenie, aby zmaksymalizować wynikające z niego korzyści dla pacjenta.

Słowa klucze: „Diabetes type 2”; „SGLT2 inhibitors”; „Cardiovascular disease”; „Heart failure”

I. Wprowadzenie

Cukrzyca typu drugiego (DM2) to choroba metaboliczna polegająca na nieprawidłowym stężeniu glukozy we krwi. Charakteryzuje się stopniowym postępowaniem objawów i zwiększoną podatnością na inne choroby, w tym głównie choroby układu sercowo-naczyniowego (CV) i nerek [1]. Szacuje się że w 2017 roku na całym świecie chorowało na nią 462 mln osób, to 6,28% całej populacji, w tym samym roku z jej powodu zmarło ponad 1 milion osób. W 2030 roku przewiduje się że liczba chorych wzrośnie do 7% populacji. Częstość występowania cukrzycy jest wyższa w krajach wysoko rozwiniętych, aczkolwiek najnowsze doniesienia niepokoją zwiększoną liczbą przypadków, w krajach o niskim dochodzie[2]. Leczenie cukrzycy na każdym jej etapie powinno zawierać odpowiednią dietę i ilość aktywności ruchowej, nawet niewielka utrata masy ciała może powodować zauważalną poprawę kontroli glikemii [3,4]. Główną przyczyną zgonów z powodu cukrzycy są powikłania układu sercowo-naczyniowego, które stanowią ponad 70% zgonów pacjentów z DM2, co przy tak dużej liczbie chorych stanowi poważny problem dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie [5,6]. W 2008 roku FDA zgłosiło obawy dotyczące potencjalnych powikłań CV spowodowanych stosowanymi dotychczas lekami przeciwcukrzycowymi. W wyniku przeprowadzonych badań potwierdzono bezpieczeństwo wielu leków i odkryto, iż leki z grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) mogą mieć korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. Co zapoczątkowało dalsze badania tych leków i potencjalnych korzyści płynących z ich stosowania [7].

II. Cel pracy

Celem naszej pracy było przeanalizowanie dostępnych badań naukowych i przedstawienie wpływu inhibitorów SGLT2 na powikłania układu sercowo-naczyniowego u osób chorych na cukrzycę typu 2. Mamy nadzieję, że nasza praca przyczyni się do lepszego poznania i bardziej powszechnego stosowania omawianych leków.

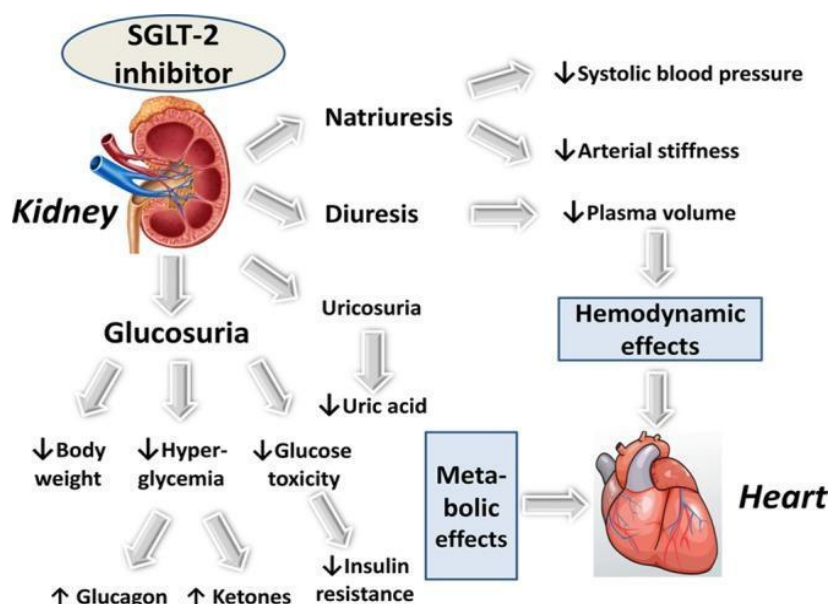
III. Materiały i metody

Dokonałiśmy przeglądu literatury zawartej w bazie PubMed, przy użyciu słów kluczy: „Diabetes type 2”; „SGLT2 inhibitors”; „Cardiovascular disease”; „Heart failure”

IV. Wyniki- opis stanu wiedzy

IV.A Mechanizm działania inhibitorów kotransportera sodowo- glukozonego 2

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozonego 2 to leki wpływające na receptory znajdujące się w obrębie błony luminalnej kanalika proksymalnego nerki. Efekt hipoglikemizujący osiągają zwiększając wydalanie glukozy z moczem poprzez zahamowanie wychwytu zwrotnego glukozy z kanalika krętego proksymalnego kłębuszka nerkowego [8,9]. W konsekwencji glukozurii wynikającej ze stosowania tych leków stężenie glukozy we krwi obniża się, przy czym nie dochodzi do hipoglikemii. Ponadto spada glukotoksyczność co powoduje spadek oporności komórek na insulinę, a masa ciała pacjentów ulega obniżeniu. W wyniku nasilonej diurezy zmniejszeniu ulega również ciśnienie skurczowe, oraz objętość krwi krążącej co powoduje spadek obciążenia wstępnego i następczego serca [8,10]. Dzięki temu, iż SGLT2 swoje działanie wykonują niezależnie od insuliny, jej poziom w organizmie ulega obniżeniu [8]. Istnieją badania wykazujące że w przypadku zawału serca leki te dzięki swojemu działaniu hamującemu autozę działają bezpośrednio kardioprotekcyjnie w czasie zawału serca [11]. Podstawowe korzyści stosowania SGLT2 i mechanizmy z których one wynikają przedstawiono na rycinie. [Ryc. 1]



Ryc. 1 Rycina podstawowych mechanizmów działania inhibitorów kotransportera sodowo-glukozonego 2 [10].

IV.B Korzyści wynikające ze stosowania SGLT2 na układ CV u pacjentów z cukrzycą typu 2

W badaniach stosowanych dotychczas leków przeciwcukrzycowych z grup innych niż SGLT2 nie wykazano zmniejszenia częstości hospitalizacji wynikającej z niewydolności serca (HF) [12]. Z powodu tak wysokiego odsetka pacjentów z DM2 umierających na wskutek powikłań CV, naukowcy poszukując bardziej skutecznych metod zapobiegania rozwojowi i progresji tych powikłań u chorych dokonali przełomowych odkryć opisanych w badaniach CANVAS, DAPA, EMPA-REG OUTCOME.

IV.C Kanagliflozyna

Program badawczy CANVAS przeprowadzony został na 10142 uczestnikach z cukrzycą typu 2, którzy zostali poddani obserwacji przez średnio 188,2 tygodni przy medianie czasu obserwacji 126,1 tygodni. Uczestnikami badania byli kobiety i mężczyźni z DM2 w wieku 30 i więcej lat z objawową chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, lub pacjenci z ukończonym 50 rokiem życia, z co najmniej dwoma określonymi czynnikami ryzyka chorób CV. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do jednej z trzech grup, w których po przejściu 2 tygodniowego okresu wstępnego z placebo, otrzymywali 100mg kanagliflozyny, 300mg kanagliflozyny lub placebo. Wyniki uzyskane z programu CANVAS, potwierdziły skuteczność leków z grupy SGLT2 odnośnie zmniejszenia liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji wynikających z HF (o 22%) u pacjentów przyjmujących kanagliflozyny w porównaniu do grupy, która przyjmowała placebo [13,14]. Ponadto u osób, które przyjmowały kanagliflozyny średnia różnica masy ciała wynosiła -1,6 kg, a średnia różnica ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi wynosiły odpowiednio -3,93 mmHg i -1,39 mmHg w porównaniu do chorych z grupy placebo [13].

IV.D Dapagliflozyna

Badanie kliniczne z użyciem dapagliflozyny zostało przeprowadzone na 4744 pacjentach z HF z DM2 lub bez. Osoby biorące udział w badaniu zostały losowo podzielone na grupy i otrzymywały odpowiednio 10mg leku lub placebo. Ustalono że liczba chorych na DM2 biorących udział w badaniu wynosiła 2139 osób, w grupie tej stopień zaawansowania niewydolności serca w skali New York Heart Association był wyższy, a mediana wskaźnika masy ciała również była wyższa [15,16]. W grupie pacjentów zażywających dapagliflozynę zauważono zmniejszenie zgonów z przyczyn CV lub zaostrzenia HF o 26% w porównaniu do grupy zażywającej placebo [16]. Potwierdza to skuteczność dodawania dapagliflozyny do terapii konwencjonalnej w badanej grupie pacjentów [15].

IV.E Empagliflozyna

Opublikowane w 2015 roku badanie EMPA-REG OUTCOME opierało się na danych pozyskanych od 7020 pacjentów chorych na DM2, z rozpoznaną i prawidłowo leczoną chorobą sercowo-naczyniową. Chorzy zostali losowo podzieleni na trzy grupy, w których otrzymywali odpowiednio 10mg empagliflozyny, 25mg empagliflozyny lub placebo. Zaobserwowano, iż u pacjentów zażywających empagliflozynę ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF uległo znacznemu obniżeniu odpowiednio o 38% i 35%, w porównaniu do grupy zażywającej placebo. Wyniki pomiędzy grupą 10mg i 25mg empagliflozyny jeśli chodzi o ryzyko CV były bardzo zbliżone [17].

IV.E Leki z grupy inhibitorów SGLT2

Z powodu, iż istnieje niewiele porównań wpływu poszczególnych leków z grupy SGLT2 na układ sercowo-naczyniowy w 2019 roku Kluger AY et al. dokonali retrospektywnego badania w którym przeanalizowano wpływ dapagliflozyny, empagliflozyny, i kanagliflozyny. Wynik jednoznacznie określa iż leki te mają pozytywny wpływ na układ CV [18]. W 2022 Yuta Suzuki et al. przeprowadzili retrospektywne badanie kohortowego, aby określić czy korzyści te są zbliżone dla wszystkich leków z grupy, czy wynikają z działań indywidualnych poszczególnych leków. Porównano oddziaływania terapii empagliflozyny, kanagliflozyny, dapagliflozyny, ibragliflozyny, tofogliflozyny i luseogliflozyny. Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdziły, że ryzyko zdarzeń CV w tym niewydolności serca, zawału serca, dławicy piersiowej, udaru czy migotania przedsionków były podobne dla wszystkich wymienionych wyżej leków z grupy SGLT2 [19]. Jednakże leki te wykazują różnice w sile działania pomiędzy poszczególnymi grupami etnicznymi. Kanagliflozyna jest bardziej skuteczna u osób rasy czarnej i kaukaskiej, w porównaniu do osób żółtej natomiast empagliflozyna jest skuteczniejsza u osób rasy żółtej i kaukaskiej w porównaniu z osobami rasy czarnej [20,21].

V. Podsumowanie

Częstotliwość zgonów i powikłań spowodowanych chorobami sercowo-naczyniowymi u pacjentów z cukrzycą typu 2 stanowi obecnie wielki problem. Leki z grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 są nową nadzieją dla pacjentów. Omówione powyżej badania i analizy jednoznacznie podkreślają korzystny wpływ SGLT2 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także hospitalizacji z powodu HF u pacjentów, u których w wyniku DM2 doszło do rozwoju powikłań ze strony tegoż układu. Coraz częstsze występowanie cukrzycy typu 2 i wiążących się z nią powikłań powoduje duży nacisk na zapobieganie ich progresji w jak najwcześniejszym stadium choroby. Wymaga to kolejnych badań, z uwzględnieniem chorych w mniej zaawansowanych stadiach. Takie badania pomogą określić najlepszy moment, w którym powinniśmy włączyć do terapii SGLT2, aby zmaksymalizować korzyści wynikające z stosowania ich przez pacjenta.

References:

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001. PMID: 32175717; PMCID: PMC7310804.
2. Zou CY, Liu XK, Sang YQ, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(49):e18245. doi: 10.1097/MD.00000000000018245. PMID: 31804352; PMCID: PMC6919451.

3. 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. PMID: 32000955.
4. Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circ Res*. 2018 May 11;122(10):1439-1459. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311588. PMID: 29748368; PMCID: PMC5959222.
5. Ni L, Yuan C, Chen G, et al. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Jun 26;19(1):98. doi: 10.1186/s12933-020-01071-y. PMID: 32590982; PMCID: PMC7320582.
6. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2239-2251. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2. Epub 2017 Feb 10. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2192. PMID: 28190580.
7. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec 19. Erratum in: *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1670. PMID: 31857443; PMCID: PMC6971782.
8. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 Jan;21(2):1-218. doi: 10.3310/hta21020. Erratum in: *Health Technol Assess*. 2018 Feb;21(2):219-220. PMID: 28105986; PMCID: PMC5292646.
9. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 2021 Sep 17;2(12):2027-2037. doi: 10.34067/KID.0002772021. PMID: 35419546; PMCID: PMC8986039.
10. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients*. 2020 Jul 27;12(8):2236. doi: 10.3390/nu12082236. PMID: 32726990; PMCID: PMC7468821.
11. Jiang K, Xu Y, Wang D, Chen F, Tu Z, Qian J, Xu S, Xu Y, Hwa J, Li J, Shang H, Xiang Y. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein Cell*. 2022 May;13(5):336-359. doi: 10.1007/s13238-020-00809-4. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33417139; PMCID: PMC9008115.
12. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan;19(1):43-53. doi: 10.1002/ejhf.633. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27653447.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608.
14. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*. 2018 Jul 31;138(5):458-468. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222. PMID: 29526832; PMCID: PMC6075881.
15. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjöstrand M, Solomon SD; DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019 May;21(5):665-675. doi: 10.1002/ejhf.1432. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30895697; PMCID: PMC6607736.
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez

- M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. 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.
 18. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, Cobble ME, McCullough PA. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Aug 5;18(1):99. doi: 10.1186/s12933-019-0903-4. PMID: 31382965; PMCID: PMC6683461.
 19. Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 May 18;21(1):67. doi: 10.1186/s12933-022-01508-6. PMID: 35585590; PMCID: PMC9115977.
 20. Rastogi A, Bhansali A. SGLT2 Inhibitors Through the Windows of EMPA-REG and CANVAS Trials: A Review. *Diabetes Ther*. 2017 Dec;8(6):1245-1251. doi: 10.1007/s13300-017-0320-1. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29076040; PMCID: PMC5688986.
 21. Goh LGH, Sun J, Ong BSK, Khoo D, Sum CF, Ng K. Real-world evaluation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for managing type 2 diabetes mellitus: a retrospective multi-ethnic cohort study. *J Diabetes Metab Disord*. 2022 Mar 3;21(1):521-555. doi: 10.1007/s40200-022-01004-4. PMID: 35673518; PMCID: PMC9167339.