

# INIBIDORES DO SGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA - EFICÁCIA E SEGURANÇA EM DESTAQUE: REVISÃO DE LITERATURA

*Data de submissão: 05/04/2024*

*Data de aceite: 02/05/2024*

### **Neusa Aparecida Refrande**

Mestre em Ciências do Cuidado em Saúde  
- Universidade Federal Fluminense - UFF  
Acadêmica de Medicina - Universidade de  
Vassouras UV. Vassouras - Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/8390441786460897>

### **Natalia Barreto e Sousa**

Professora do Curso de Medicina -  
Universidade de Vassouras- UV  
Vassouras - Rio de Janeiro  
<https://lattes.cnpq.br/4593315918843827>

### **Bruna Fontes Borges Pitanga**

Acadêmica de Medicina - Universidade de  
Vassouras- UV  
Vassouras - Rio de Janeiro  
<https://lattes.cnpq.br/4797736435859773>

### **Mislene Gomes da Silva Monsores**

Acadêmica de Medicina - Universidade de  
Vassouras- UV  
Vassouras - Rio de Janeiro  
<https://lattes.cnpq.br/9286180478571897>

### **Amanda Maia dos Reis**

Acadêmica de Medicina - Universidade de  
Vassouras- UV  
Vassouras - Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/1139581204164159>

### **Fabio Rodrigo Pirrho de Azevedo**

Acadêmico de Medicina - Universidade de  
Vassouras- UV  
Vassouras - Rio de Janeiro  
<https://lattes.cnpq.br/6549665353720430>

**RESUMO:** O artigo tem o objetivo de revisar o uso dos inibidores do cotransportador de glicose de sódio 2 (SGLT2) no tratamento da insuficiência cardíaca (IC), com foco especial na empagliflozina. Destaca-se a eficácia desses medicamentos na redução do risco de morte cardiovascular, hospitalizações por IC e melhoria da função cardíaca e metabólica. Estudos recentes demonstram benefícios sobre sintomas, limitações físicas e qualidade de vida em pacientes com IC, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Foram analisados 2.533 artigos, resultando em 63 selecionados. Após exclusões, 18 artigos foram discutidos, abordando a eficácia dos inibidores do SGLT2 na insuficiência cardíaca. A dapagliflozina, outro inibidor do SGLT2, também apresenta melhorias significativas em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) e preservada (ICFEp),

inclusive em casos com comprometimento sintomático e funcional acentuado. A anemia, comum em pacientes com IC, é abordada, destacando-se que a dapagliflozina corrige e previne a anemia em pacientes com diabetes tipo 2, possivelmente devido ao efeito diurético e ao aumento da eritropoiese. O biomarcador GDF-15, associado à progressão da IC e eventos adversos cardiovasculares, é discutido em relação aos inibidores do SGLT2, sugerindo que esses medicamentos podem influenciar seus níveis plasmáticos. As variações raciais e étnicas na IC, especialmente entre pacientes negros, são consideradas, ressaltando-se a incerteza sobre os benefícios dos inibidores do SGLT2 nesse grupo. Os inibidores do SGLT2 também demonstram benefícios cardíacos, renais e metabólicos, incluindo remodelação reversa cardíaca e melhoria na resistência à insulina. Em resumo, esses medicamentos representam uma nova abordagem terapêutica promissora para a IC, independentemente do status diabético dos pacientes, com potencial para impactar positivamente a prática clínica. Mais estudos são necessários para entender completamente seus mecanismos de ação e efeitos em diferentes grupos populacionais, especialmente em pacientes negros.

**PALAVRAS-CHAVE:** SglT2; insuficiência cardíaca; tratamento.

## SGLT2 INHIBITORS IN HEART FAILURE: EFFICACY AND SAFETY HIGHLIGHTED: LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** The article reviews the use of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure (HF) treatment, focusing on empagliflozin. It highlights these drugs' efficacy in reducing the risk of cardiovascular death, HF hospitalizations, and improving cardiac and metabolic function. Recent studies demonstrate benefits on symptoms, physical limitations, and quality of life in HF patients, regardless of left ventricular ejection fraction (LVEF). 2,533 articles were analyzed, resulting in 63 selected. After exclusions, 18 articles were discussed, addressing the efficacy of SGLT2 inhibitors in HF. Dapagliflozin, another SGLT2 inhibitor, also shows significant improvements in patients with HF with reduced (HFrEF) and preserved (HFpEF) ejection fraction, including cases with pronounced symptomatic and functional impairment. Anemia, common in HF patients, is addressed, highlighting dapagliflozin's correction and prevention of anemia in type 2 diabetes patients, possibly due to its diuretic effect and increased erythropoiesis. The biomarker GDF-15, associated with HF progression and adverse cardiovascular events, is discussed regarding SGLT2 inhibitors, suggesting these drugs may influence its plasma levels. Racial and ethnic variations in HF, especially among Black patients, are considered, emphasizing uncertainty about the benefits of SGLT2 inhibitors in this group. SGLT2 inhibitors also demonstrate cardiac, renal, and metabolic benefits, including reverse cardiac remodeling and improved insulin resistance. In summary, these drugs represent a promising new therapeutic approach for HF, regardless of patients' diabetic status, with the potential to positively impact clinical practice. Further studies are needed to fully understand their mechanisms of action and effects in different populations, especially in Black patients.

**KEYWORDS:** SglT2; heart failure; treatment.

## INTRODUÇÃO

Os inibidores do cotransportador de glicose de sódio 2 (SGLT2) têm se mostrado cada vez mais promissores no tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC) e de suas comorbidades. Um estudo recente demonstrou que os inibidores do SGLT2, como a empagliflozina, reduzem significativamente o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por Insuficiência Cardíaca (IC) em pacientes com IC crônica com Fração de Ejeção reduzida (ICFEr) ou com Fração de Ejeção preservada (ICFEp) (VOORS AA, et al. 2022). Além disso, os inibidores do SGLT2 têm efeitos benéficos sobre os sintomas, limitações físicas e qualidade de vida em pacientes com IC em toda a gama de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (PEIKERT A, et al. 2022).

Muitos pacientes com IC, no entanto, não recebem terapias recomendadas antes da hospitalização, e esses pacientes geralmente são liberados do hospital sem ou com apenas doses baixas dos agentes recomendados para IC. Nesse contexto, a dapagliflozina, outro inibidor do SGLT2, mostrou melhorar significativamente os sintomas, as limitações físicas e a qualidade de vida em pacientes com ICFEr e ICFEp, incluindo aqueles com comprometimento sintomático e funcional acentuado devido à IC (SPERTUS JA, et al. 2022).

É importante destacar que a anemia é uma comorbidade comum em pacientes com IC, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Ensaios clínicos demonstraram que o ferro intravenoso para o tratamento da anemia melhora a capacidade de exercício e a qualidade de vida em pacientes com IC, mas não afeta a mortalidade geral. Por outro lado, a dapagliflozina demonstrou correção e prevenção da anemia em pacientes com diabetes tipo 2, um efeito que pode ser atribuído à hemoconcentração devido ao efeito diurético e ao aumento da eritropoiese (KOSIBOROD MN, et al. 2022).

O fator de diferenciação de crescimento plasmático 15 (GDF-15) é um biomarcador associado à insuficiência cardíaca (IC) e à progressão da IC, além de estar relacionado a eventos adversos cardiovasculares e mortalidade. Estudos recentes sugerem que a empagliflozina, um inibidor do SGLT2, aumenta os níveis plasmáticos de GDF-15 em pacientes com diabetes ou tolerância diminuída à glicose. No entanto, ainda não está claro se a melhora da ICFEr mediada pela empagliflozina está acompanhada por uma alteração nos níveis plasmáticos de GDF-15 (THORVALDSEN T, et al. 2022).

Além disso, as variações raciais e étnicas na etiologia, incidência, prevalência, carga da doença e resposta ao tratamento são bem reconhecidas na insuficiência cardíaca (IC), com disparidades especialmente marcantes entre pacientes negros e outros nos Estados Unidos. Uma preocupação particular em pacientes negros é a associação de taxas muito elevadas de hospitalização e morte com efeitos possivelmente diminuídos de terapias farmacológicas chave, incluindo inibidores do sistema renina-angiotensina e certos bloqueadores beta (FERREIRA JP, et al. 2022).

Recentemente, foi demonstrado que os inibidores do SGLT2 reduzem o risco cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2, embora tenha sido destacada a incerteza sobre seu benefício em pacientes negros. Foi demonstrado que os inibidores do SGLT2 são um tratamento valioso para pacientes com ICFeR, independentemente da história de diabetes. Aqui, descrevemos o efeito desta nova abordagem terapêutica no ensaio DAPA-HF em pacientes negros em comparação com pacientes brancos (ZANNAD F, et al. 2022).

Os inibidores do SGLT2 têm efeitos cardíacos, renais e metabólicos benéficos, incluindo remodelação reversa cardíaca, redução nas pressões de enchimento, pressão arterial e volumes plasmáticos. Vários estudos demonstraram uma redução da glicose no sangue, do peso corporal e também uma melhora na resistência à insulina em pacientes com ICFeR. Um estudo proteômico recente revelou um aumento no GDF-15 plasmático pela empagliflozina em pacientes com diabetes ou tolerância diminuída à glicose (VADUGANATHAN M, et al. 2022).

Em resumo, os inibidores do SGLT2, como a empagliflozina, mostraram-se promissores no tratamento da insuficiência cardíaca, com benefícios que vão desde a redução do risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC até a melhora dos sintomas, das limitações físicas e da qualidade de vida. Esses medicamentos também podem ter efeitos positivos sobre comorbidades comuns, como a anemia, e podem influenciar biomarcadores como o GDF-15, sugerindo um amplo espectro de benefícios para os pacientes com IC (VOORS AA, et al. 2022).

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nos bancos de informações National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: SglT2; heart failure; treatment, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição do requisito de admissão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 2 anos (2022 - 2023), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado e artigos de jornal. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras informações ao tema central e os que não abordavam especificamente os Inibidores do SGLT2 na Insuficiência Cardíaca.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 2.533 trabalhos analisados, 1.860 foram selecionados da base de dados PubMed, 672 na base de dados LILACS e 1 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 2 anos (2022-2023), resultou em um total de 1.521 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 63 artigos. Foram selecionados os artigos em português e inglês, resultando em 63 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 45 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 18 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

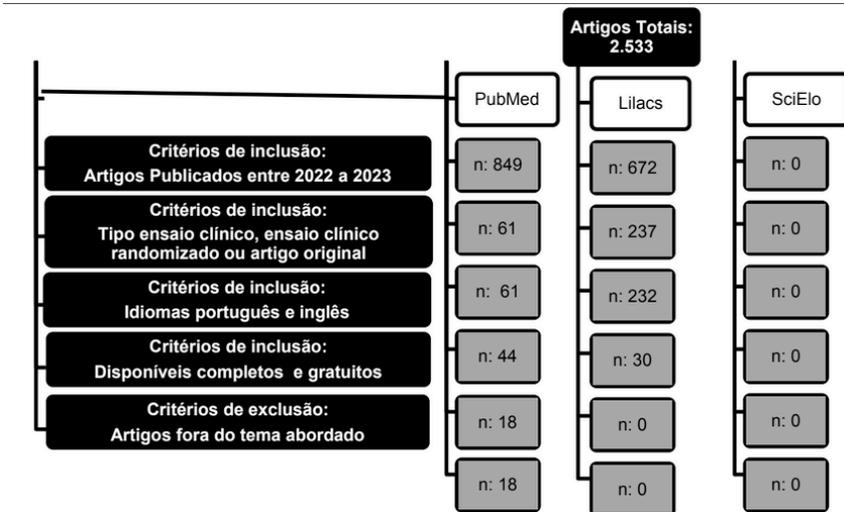


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Fonte: Autores (2024)

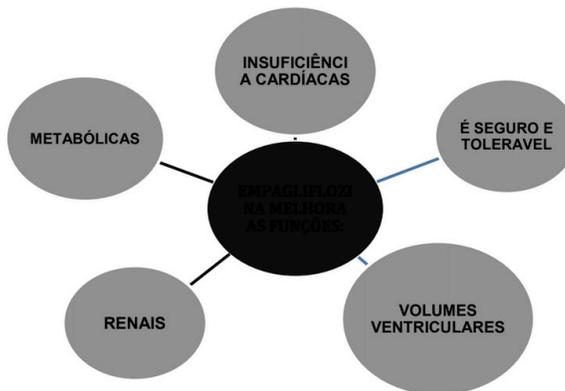


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados na revisão.

Fonte: Autores (2024)

AUTORES	TÍTULO DO ARTIGO	REVISTA	ANO
1. BÖHM M, et al.	Liver tests, cardiovascular outcomes and effects of empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The EMPEROR-Preserved trial	Eur J Heart Fail	2023
2. DOCHERTY KF, et al.	Efficacy of Dapagliflozin in Black Versus White Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.	JACC Heart Fail	2022
3. FERREIRA JP, et al.	Association of Empagliflozin Treatment With Albuminuria Levels in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of EMPEROR-Pooled.	JAMA Cardiol.	2022
4. FUCHS AC, et al.	Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial	Eur J Heart Fail.	2023
5. KOLWELTER J, et al.	The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces tissue sodium content in patients with chronic heart failure: results from a placebo-controlled randomised trial.	Clin Res Cardiol.	2023
6. KOSIBOROD MN, et al.	Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial.	Circulation.	2022
7. NASSIF ME, et al.	Dapagliflozin Improves Heart Failure Symptoms and Physical Limitations Across the Full Range of Ejection Fraction: Pooled Patient-Level Analysis From DEFINE-HF and PRESERVED-HF Trials.	Circ Heart Fail.	2023
8. OMAR M, et al.	The effect of empagliflozin on growth differentiation factor 15 in patients with heart failure: a randomized controlled trial (Empire HF Biomarker).	Cardiovasc Diabetol.	2022
9. PEIKERT A, et al.	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial.	Circ Heart Fail.	2022
10. PITT B, et al.	Effect of Sotagliflozin on Early Mortality and Heart Failure-Related Events: A Post Hoc Analysis of SOLOIST-WHF.	JACC Heart Fail.	2023
11. SPERTUS JA, et al.	The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial.	Nat Med.	2022
12. THORVALDSEN T, et al.	Eligibility for Dapagliflozin and Empagliflozin in a Real-world Heart Failure Population.	J Card Fail.	2022
13. TYE SC, et al.	Initiation of the SGLT2 inhibitor canagliflozin to prevent kidney and heart failure outcomes guided by HbA1c, albuminuria, and predicted risk of kidney failure.	Cardiovasc Diabetol.	2022
14. VADUGANATHAN M, et al.	Stress Cardiac Biomarkers, Cardiovascular and Renal Outcomes, and Response to Canagliflozin.	J Am Coll Cardiol.	2022
15. VOORS AA, et al.	The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial.	Nat Med.	2022
16. VOORS AA, et al.	Renal effects of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: from the EMPULSE trial.	Eur J Heart Fail.	2022
17. ZANNAD F et al.	Effect of empagliflozin on circulating proteomics in heart failure: mechanistic insights into the EMPEROR programme.	Eur Heart J.	2022
18. ZENG J, et al.	Rationale and Design of the ADIDAS Study: Association Between Dapagliflozin-Induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients.	Cardiovasc Drugs Ther.	2022

FIGURA 3: Tabela dos estudos selecionados

Fonte: Autores (2024).

## DISCUSSÃO

Os artigos analisados fornecem uma visão abrangente dos efeitos do inibidor do SGLT2, empagliflozina, em pacientes com diferentes condições cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (ICFEr), com e sem diabetes. Os estudos discutidos destacam uma série de benefícios associados ao uso da empagliflozina, independentemente do status diabético dos pacientes (VOORS AA, et al. 2022).

Um dos principais achados dos estudos discutidos é o efeito da empagliflozina na redução de eventos cardiovasculares adversos, incluindo morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca e agravamento da insuficiência cardíaca. Esses resultados foram consistentes, demonstrando uma redução significativa no risco desses eventos com o uso da empagliflozina (PEIKERT A, et al. 2022) (SPERTUS JA, et al. 2022) (KOSIBOROD MN, et al. 2022). Além disso, foi observado que a empagliflozina melhorou os resultados metabólicos e cardíacos em pacientes com ICFEr, independentemente da presença de diabetes. Especificamente, a empagliflozina resultou em melhorias na função cardíaca, renal e metabólica, como evidenciado por uma redução no volume sistólico final do ventrículo esquerdo (LVESV) e no volume diastólico final do ventrículo esquerdo (LVEDV), além de uma correlação inversa entre o aumento do biomarcador GDF-15 plasmático e a melhoria dos volumes ventriculares (THORVALDSEN T, et al. 2022) (FERREIRA JP, et al. 2022) (ZANNAD F, et al. 2022).

Os mecanismos subjacentes aos benefícios cardiovasculares da empagliflozina estão sendo cada vez mais compreendidos. Estudos sugerem que a empagliflozina pode atuar como um regulador metabólico benéfico, associado à perda de peso, melhor tolerância à glicose e redução do apetite, mesmo em pacientes sem diabetes (VADUGANATHAN M, et al. 2022) (VOORS AA, et al. 2022).

Desta maneira, a empagliflozina parece estimular a eritropoiese através do aumento dos níveis de eritropoetina (EPO), contribuindo potencialmente para melhorias na anemia associada à insuficiência cardíaca (TYE SC, et al. 2022). Esses efeitos metabólicos e hematológicos podem explicar, pelo menos em parte, os benefícios observados da empagliflozina na função cardíaca e na redução de eventos cardiovasculares adversos (TYE SC, et al. 2022).

Outro aspecto importante discutido nos estudos é a segurança e a tolerabilidade da empagliflozina. Os ensaios clínicos revisados destacam um perfil de segurança favorável, com efeitos adversos geralmente leves e bem tolerados pelos pacientes. Os eventos adversos mais comuns incluem infecções do trato urinário e genitais, além de diarreia, que são consistentes com os efeitos colaterais observados com outros inibidores do SGLT2 (FUCHS ANDERSEN C, et al. 2023). Contudo, não foi observado um aumento significativo na incidência de eventos adversos cardiovasculares ou renais graves com o uso da empagliflozina (NASSIF ME, et al. 2023).

É importante ressaltar que os estudos revisados também reconhecem algumas limitações em relação ao desenho do estudo e à interpretação dos resultados. Por exemplo, a maioria dos ensaios clínicos discutidos é de curto prazo, e a extensão dos benefícios observados com o uso da empagliflozina a longo prazo ainda precisa ser elucidada. Além disso, a população de pacientes incluída nos ensaios clínicos pode não ser representativa de toda a população de pacientes com insuficiência cardíaca, o que limita a generalização dos resultados (BÖHM M, et al. 2023).

Outras limitações incluem a predominância de pacientes sem diabetes em alguns estudos e a falta de compreensão completa dos mecanismos pelos quais a empagliflozina exerce seus efeitos cardiovasculares benéficos (BÖHM M, et al. 2023).

No entanto, apesar dessas limitações, os dados revisados fornecem evidências convincentes dos benefícios da empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente do status diabético. A empagliflozina demonstrou consistentemente reduzir o risco de eventos cardiovasculares adversos e melhorar a função cardíaca e metabólica em pacientes com ICFEr. Esses achados têm implicações significativas para a prática clínica, sugerindo que a empagliflozina pode desempenhar um papel importante na gestão da insuficiência cardíaca, tanto em pacientes com diabetes quanto em pacientes sem diabetes (ZANNAD F, et al. 2022).

Em suma, os estudos revisados fornecem uma visão abrangente dos efeitos benéficos da empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca, destacando sua eficácia na redução de eventos cardiovasculares adversos, melhoria da função cardíaca e metabólica, e perfil de segurança favorável. Esses resultados têm o potencial de impactar positivamente a prática clínica, oferecendo uma nova abordagem terapêutica para o manejo da insuficiência cardíaca, independentemente do status diabético dos pacientes (FERREIRA JP, et al. 2022).

## CONCLUSÃO

Os inibidores do cotransportador de glicose de sódio 2 (SGLT2) no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) apresenta evidências sólidas dos benefícios desses medicamentos, como a empagliflozina, na redução do risco de morte cardiovascular, hospitalizações por IC e melhoria da função cardíaca e metabólica. Estudos recentes também sugerem que esses inibidores têm efeitos benéficos sobre sintomas, limitações físicas e qualidade de vida em pacientes com IC, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O texto destaca que muitos pacientes com IC não recebem terapias recomendadas antes da hospitalização, ressaltando a importância de novas abordagens terapêuticas. A dapagliflozina, outro inibidor do SGLT2, também mostrou melhorar sintomas, limitações físicas e qualidade de vida em pacientes com ICFEr e ICfEp, incluindo aqueles com comprometimento sintomático e funcional acentuado devido à IC.

Além disso, a anemia é comum em pacientes com IC, e a dapagliflozina demonstrou corrigir e prevenir a anemia em pacientes com diabetes tipo 2, o que pode ser atribuído ao efeito diurético e ao aumento da eritropoiese. O biomarcador GDF-15, associado à progressão da IC e eventos adversos cardiovasculares, também é discutido como potencialmente afetado pelos inibidores do SGLT2, embora seja necessário mais estudo para compreender completamente essa relação. O texto destaca a importância das variações raciais e étnicas na IC, com disparidades marcantes entre pacientes negros e outros nos Estados Unidos. Os inibidores do SGLT2 têm demonstrado ser um tratamento valioso para pacientes com ICFer, independentemente da história de diabetes, embora haja incerteza sobre seu benefício em pacientes negros. Por fim, os inibidores do SGLT2 têm efeitos benéficos cardíacos, renais e metabólicos, incluindo remodelação reversa cardíaca e melhoria na resistência à insulina. Estudos também sugerem um aumento no GDF-15 plasmático pela empagliflozina, indicando uma possível influência metabólica desses medicamentos. A conclusão do artigo científico deve enfatizar os resultados positivos dos inibidores do SGLT2 no tratamento da IC, ressaltando sua eficácia na redução de eventos cardiovasculares adversos, melhoria da função cardíaca e metabólica, e perfil de segurança favorável. Esses medicamentos representam uma nova abordagem terapêutica promissora para a IC, independentemente do status diabético dos pacientes, e têm o potencial de impactar positivamente a prática clínica. Mais estudos são necessários para entender completamente os mecanismos de ação e os efeitos desses medicamentos em diferentes grupos populacionais, especialmente em pacientes negros.

## REFERÊNCIAS

VOORS AA, et al. **The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial.** *Nat Med.* 2022 Mar;28(3):568-574.

PEIKERT A, et al. **Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial.** *Circ Heart Fail.* 2022 Oct;15(10):e010080.

SPERTUS JA, et al. **The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial.** *Nat Med.* 2022 Apr;28(4):809-813.

KOSIBOROD MN, et al. **Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial.** *Circulation.* 2022 Jul 26;146(4):279-288.

THORVALDSEN T, et al. **Eligibility for Dapagliflozin and Empagliflozin in a Real-world Heart Failure Population.** *J Card Fail.* 2022 Jul;28(7):1050-1062.

FERREIRA JP, et al. **Association of Empagliflozin Treatment With Albuminuria Levels in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of EMPEROR-Pooled.** *JAMA Cardiol.* 2022 Nov 1;7(11):1148-1159.

ZANNAD F et al. **Effect of empagliflozin on circulating proteomics in heart failure: mechanistic insights into the EMPEROR programme.** Eur Heart J. 2022 Dec 21;43(48):4991-5002.

VADUGANATHAN M, et al. **Stress Cardiac Biomarkers, Cardiovascular and Renal Outcomes, and Response to Canagliflozin.** J Am Coll Cardiol. 2022 Feb 8;79(5):432-444.

VOORS AA, et al. **Renal effects of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: from the EMPULSE trial.** Eur J Heart Fail. 2022 Oct;24(10):1844-1852. doi: 10.1002/ehfj.2681. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36066557; PMCID: PMC9828037.

TYE SC, et al. **Initiation of the SGLT2 inhibitor canagliflozin to prevent kidney and heart failure outcomes guided by HbA1c, albuminuria, and predicted risk of kidney failure.** Cardiovasc Diabetol. 2022 Sep 23;21(1):194.

FUCHS AC, et al. **Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial.** Eur J Heart Fail. 2023 Feb;25(2):226-234.

NASSIF ME, et al. **Dapagliflozin Improves Heart Failure Symptoms and Physical Limitations Across the Full Range of Ejection Fraction: Pooled Patient-Level Analysis From DEFINE-HF and PRESERVED-HF Trials.** Circ Heart Fail. 2023 Jul;16(7):e009837.

BÖHM M, et al. **Liver tests, cardiovascular outcomes and effects of empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The EMPEROR-Preserved trial.** Eur J Heart Fail. 2023 Aug;25(8):1375-1383.

DOCHERTY KF, et al. **Efficacy of Dapagliflozin in Black Versus White Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.** JACC Heart Fail. 2022 Jan;10(1):52-64.

PITT B, et al. **Effect of Sotagliflozin on Early Mortality and Heart Failure-Related Events: A Post Hoc Analysis of SOLOIST-WHF.** JACC Heart Fail. 2023 Aug;11(8 Pt 1):879-889.

KOLWELTER J, et al. **The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces tissue sodium content in patients with chronic heart failure: results from a placebo-controlled randomised trial.** Clin Res Cardiol. 2023 Jan;112(1):134-144.

ZENG J, et al. **Rationale and Design of the ADIDAS Study: Association Between Dapagliflozin-Induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients.** Cardiovasc Drugs Ther. 2022 Jun;36(3):505-509.

OMAR M, et al. **The effect of empagliflozin on growth differentiation factor 15 in patients with heart failure: a randomized controlled trial (Empire HF Biomarker).** Cardiovasc Diabetol. 2022 Feb 27;21(1):34.