

# Gliflozine e sindrome cardio-renale

## *Gliflozines and cardio-renal syndromes*

Giovanni Petralli, Edoardo Biancalana, Giulia Piazza, Anna Solini

Scuola di Medicina Università di Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2203c>

### ABSTRACT

*SGLT2 inhibitors are molecules able to reduce blood glucose levels and body weight, and to lower systolic blood pressure. They also exert important diuretic and modulatory effects of renal hemodynamics, as well as a series of anti-inflammatory actions, thus contributing to reduce the cardiovascular burden in subjects with and without type 2 diabetes. Such benefit mainly translates into reduced risk for hospitalization due to heart failure, and reduced decline of glomerular filtration, associated with a powerful anti-albuminuric effect. For this reason, they constitute an indispensable treatment in a modern approach to cardiorenal prevention. This review recapitulates the clinical evidence supporting the use of SGLT2 inhibitors in these patients, and the main mechanisms of cardiorenal protection.*

### KEYWORDS

*SGLT2 inhibitors, heart failure, diuretic effect, oxygen bioavailability.*

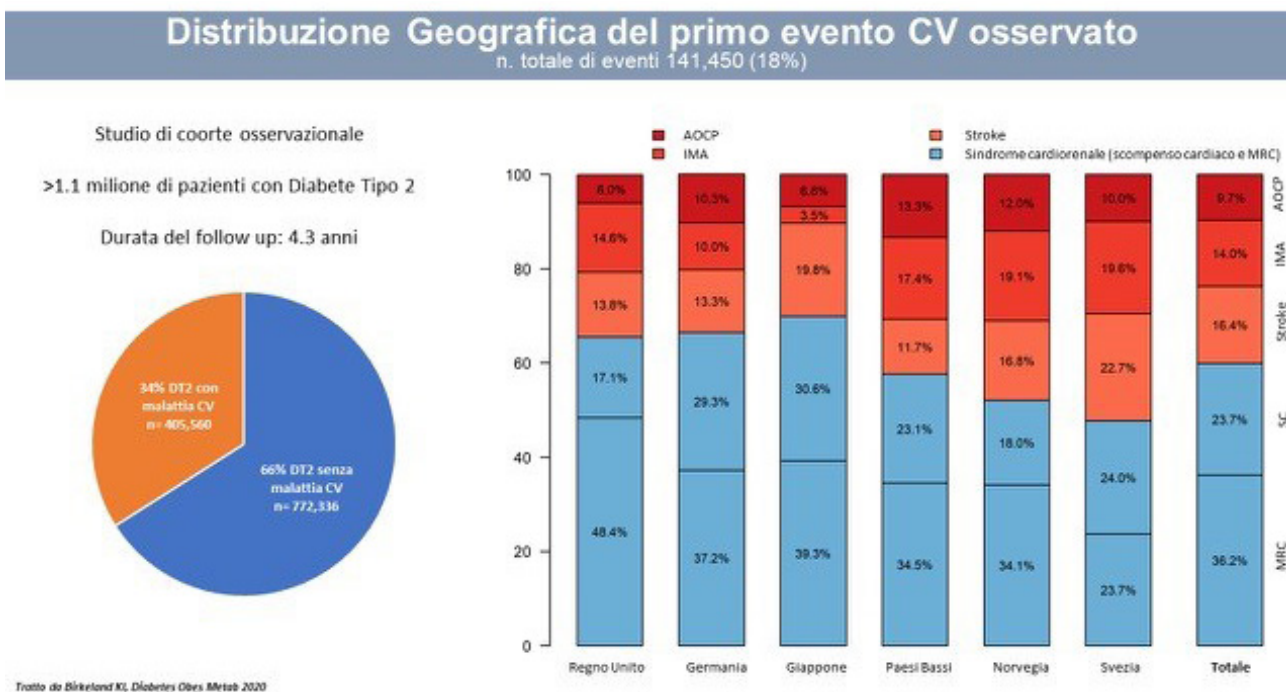
### INTRODUZIONE

Con il termine di *sindrome cardiorenale* (SCR) si intende un insieme di alterazioni della funzionalità renale e cardiaca sostenute da segnali emodinamici, immuno-mediati e neurormonali. La SCR è tutt'altro che rara: in un recente studio osservazionale (Fig. 1) condotto in 177.896 soggetti con diabete di tipo 2 (34% in prevenzione secondaria) seguiti per 5 anni, il 60% dei 137.081 nuovi eventi cardiovascolari era classificabile come SCR (scompenso cardiaco,

HF, o malattia renale cronica, CKD) (1), ed è caratterizzata da un'alta mortalità.

La prevalenza di HF è molto elevata nel paziente con diabete mellito di tipo 2 (DMT2), gravato inoltre da una prognosi peggiore, sia in termini di eventi cardiovascolari che di mortalità (2). Diversi meccanismi contribuiscono alla disfunzione sistolica e diastolica che si osserva nel paziente diabetico. La malattia coronarica, causa principale di HF a frazione di eiezione ridotta (HFReEF) nella popolazione generale, non rappresenta l'elemento dominante in questa classe di pazienti, in cui l'infiammazione sistemica e l'alterato metabolismo glicolipidico sono in grado di modificare il rilascio miocardico ben prima che si manifesti una riduzione della EF. Il fenotipo dominante di HF nel diabete è, piuttosto, quello a EF preservata (HFpEF) (3) che, avendo un decorso clinico più subdolo, viene spesso diagnosticato tardivamente. Parallelamente, negli ultimi due decenni, la prevalenza della CKD e della insufficienza renale terminale nel diabete si è mantenuta stabilmente elevata. Molte condizioni associate a CKD contribuiscono allo sviluppo di HF, che a sua volta ha un impatto negativo sul declino della funzione renale. La riduzione del filtrato glomerulare (eGFR) è un importante predittore di insorgenza di HF, e correla con il rischio di ospedalizzazioni. Non sorprende, quindi, che le due entità cliniche coesistano e si intreccino nel paziente diabetico innescando un pericoloso circolo vizioso (4).

Figura 1 ♦ Rappresentazione grafica dei risultati dello studio osservazionale riportato in (1)



Gli SGLT2 inibitori (SGLT2i) sono una classe di ipoglicemizzanti orali che, inibendo l'attività del trasportatore SGLT2 nel tubulo renale prossimale, aumentano la escrezione urinaria del glucosio e riducono la glicemia, con un rischio pressoché nullo di ipoglicemia. Gli effetti benefici degli SGLT2i si estendono oltre l'efficacia ipoglicemizzante, ma i meccanismi sottesi alla cardio e nefroprotezione documentata da trial clinici randomizzati e da studi real-life sono tuttora parzialmente ignoti (5). Gli effetti sistemici comprendono la riduzione della glicemia, della pressione arteriosa e del peso corporeo che, indirettamente, contribuiscono a ridurre la severità dello scompenso nel paziente con e senza diabete. La SGLT2 inibizione, però, è in grado di innescare una serie di meccanismi riflessi che agiscono direttamente a livello del cuore e dei vasi. In questa rassegna verranno presi in considerazione alcuni degli effetti extraglicemici degli SGLT2i, con particolare attenzione al ruolo del rene nella protezione cardio-renale offerta da questa classe di farmaci.

#### GLIFLOZINE ED EFFETTO DIURETICO

Il tubulo prossimale è il segmento del nefrone in cui quasi tutto il glucosio filtrato viene riassorbito; è inoltre responsabile del riassorbimento di circa il 70% del sodio filtrato,

principalmente grazie all'azione del trasportatore NHE3. Il tubulo prossimale interagisce anche con molti mediatori della comunicazione cuore-rene, tra cui il RAAS e il sistema nervoso autonomo e con specie reattive dell'ossigeno (ROS) e molecole infiammatorie, candidandosi ad essere uno dei principali attori nella nefro e cardio-protezione esercitata dagli SGLT2i.

Un aspetto interessante della riduzione del rischio di ospedalizzazione per HF e di morte cardiovascolare nei pazienti trattati con SGLT2i non è solo la sua entità, ma il fatto che essa si manifesti molto precocemente, a breve distanza dall'inizio della terapia. Molti autori hanno suggerito che questi effetti rapidi siano mediati da modificazioni della emodinamica renale indotte dagli SGLT2i; quindi, aumento della diuresi e della natriuresi, con conseguente riduzione della pressione arteriosa e della volemia. Si osserva, dunque, una riduzione del pre- e del post-carico, ma anche alcune variazioni metaboliche che comportano un metabolismo cardiaco favorevole, con aumento della produzione di ATP, miglioramento della funzione cardiaca e riduzione della massa ventricolare sinistra.

L'effetto diuretico delle gliflozine induce solo una modica contrazione della volemia, come testimoniato da Jensen et al. in una sottoanalisi dello studio Empire HF (6); quanto riguarda gli elettroliti, aumenta (seppur modica-

mente, in cronico) la natriuresi, mentre il K non si modifica; vi è un aumento dei livelli ematici di Mg, e una aumentata escrezione di acido urico. Questo è molto diverso da ciò che si osserva con un diuretico dell'ansa, che induce una aumentata escrezione di Na, K e Mg e una ridotta escrezione di acido urico. Quindi, in qualche modo, gli SGLT2i devono essere considerati come dei diuretici non tradizionali per lo scompenso cardiaco. Essi si differenziano nettamente dai diuretici dell'ansa, in quanto riducono prevalentemente il volume interstiziale, con una modesta riduzione del volume intravascolare. Ciò spiega anche come, a fronte della riduzione della pressione sistemica, essi non aumentino la frequenza cardiaca, comportandosi come diuretici particolarmente intelligenti. Da sottolineare anche la stretta relazione tra SGLT2i e sistema nervoso simpatico: la riduzione del tono adrenergico e delle catecolamine plasmatiche in risposta agli SGLT2i è documentata (7). Meccanismi ancillari che contribuiscono alla riduzione della pressione arteriosa sono il miglioramento della funzione endoteliale e la riduzione della stiffness arteriosa (8).

### GLIFLOZINE E MODULAZIONE DELL'ANTIORTO SODIO-IDROGENO

Tra i meccanismi alla base della cardio e nefroprotezione degli SGLT2i appare particolarmente interessante la possibile interazione con lo scambiatore sodio-idrogeno (NHE). NHE1 è espresso sulla cellula endoteliale cardiaca, e la sua inibizione risulta in un miglioramento della funzione contrattile (9). Questi farmaci modulano anche la calcio-calmodulina 2 K2, riducendo in tal modo la eccitabilità anomala del miocardio e migliorando il suo metabolismo energetico. La isoforma 3 di questo scambiatore (NHE3), identificato nel rene di modelli animali di nefropatia come possibile mediatore del danno (10-12), ha un ruolo tuttora non chiaro nell'uomo.

### GLIFLOZINE ED OSSIGENAZIONE TISSUTALE

L'uso degli SGLT2i si associa ad un aumento di circa due punti percentuali di ematocrito; questo dato, confermato anche nei pazienti con scompenso cardiaco (13) ed inizialmente guardato con preoccupazione, ha poi condotto a scoprire come questi farmaci inducano un miglioramento della ossigenazione tissutale. L'effetto non è da imputare

ad una contrazione dei fluidi intravascolari, ma ad un reale incremento della massa eritrocitaria, conseguente ad un aumento della produzione di eritropoietina (EPO) (14). Altri meccanismi coinvolti sono le variazioni della emodinamica glomerulare, il riequilibrio tra Hypoxia Inducible Factor 1 $\alpha$  e 2 $\alpha$  a favore di questa seconda isoforma attraverso l'attivazione della trascrizione di SIRT1 e AMPK e la inibizione della trascrizione di Akt e mTORC1, indotte dalla perdita di calorie secondaria alla glicosuria (15). Il piccolo incremento della produzione di  $\beta$ -OH-butirrato, diretta conseguenza della glicosuria che induce un aumento della chetogenesi, con effetti vantaggiosi dal punto di vista energetico ed antinfiammatorio, può contribuire ad aumentare la sintesi di EPO (16).

Inoltre, il mancato riassorbimento di glucosio a livello del tubulo contorto prossimale si traduce in una riduzione del carico di lavoro del tubulo, garantendo una migliore ossigenazione corticale (17).

### GLIFLOZINE E STRESS OSSIDATIVO, INFIAMMAZIONE E FIBROSI

Le gliflozine inducono una riduzione della produzione di radicali liberi dell'ossigeno con riduzione dell'infiammazione e della fibrosi interstiziale renale e cardiaca, ed un miglioramento della funzione endoteliale e dell'attività mitocondriale. Per quanto riguarda il rene, la funzionalità cellulare è migliorata, anche attraverso la promozione dell'autofagia, con ridotto danno podocitario, minor accumulo di matrice extracellulare e riduzione della glomerulosclerosi e della fibrosi (18).

L'effetto antifibrotico, che nel rene si traduce soprattutto in una ridotta espansione mesangiale, è mediato dalla riduzione di IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NLPR3 inflammasoma, IL-6 (19), nonché dalla riduzione di TGF- $\beta$ , esito di una down-regolazione dei livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS), la cui produzione è aumentata nel diabete con meccanismo NADPH-dipendente (20). È interessante sottolineare come anche la inibizione di NHE3 si traduca in una riduzione del sodio citosolico, con conseguente maggiore fluidità della membrana mitocondriale e quindi minore produzione di ROS e maggior efficienza energetica (21). Questo meccanismo sembra esitare specificatamente a livello renale in un aumento della biodisponibilità di ATP, con conseguente mantenimento della popolazione cellulare

di fibroblasti produttori di EPO e riduzione della loro transizione verso un fenotipo pro-fibrotico (22).

### GLIFLOZINE ED ACIDO URICO

La riduzione della uricemia operata dalle gliflozine sembrerebbe derivare dalla competizione del farmaco con il trasportatore GLUT9 (23) e dall'effetto su URAT1 (24). Questo si traduce in un aumento dell'escrezione urinaria di acido urico, con riduzione dei livelli plasmatici e ricadute positive sulla pressione arteriosa e sulla funzionalità renale in termini di ridotta produzione di ROS e ridotta angiogenesi.

### EVIDENZE CLINICHE DI NEFROPROTEZIONE NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

#### Pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta

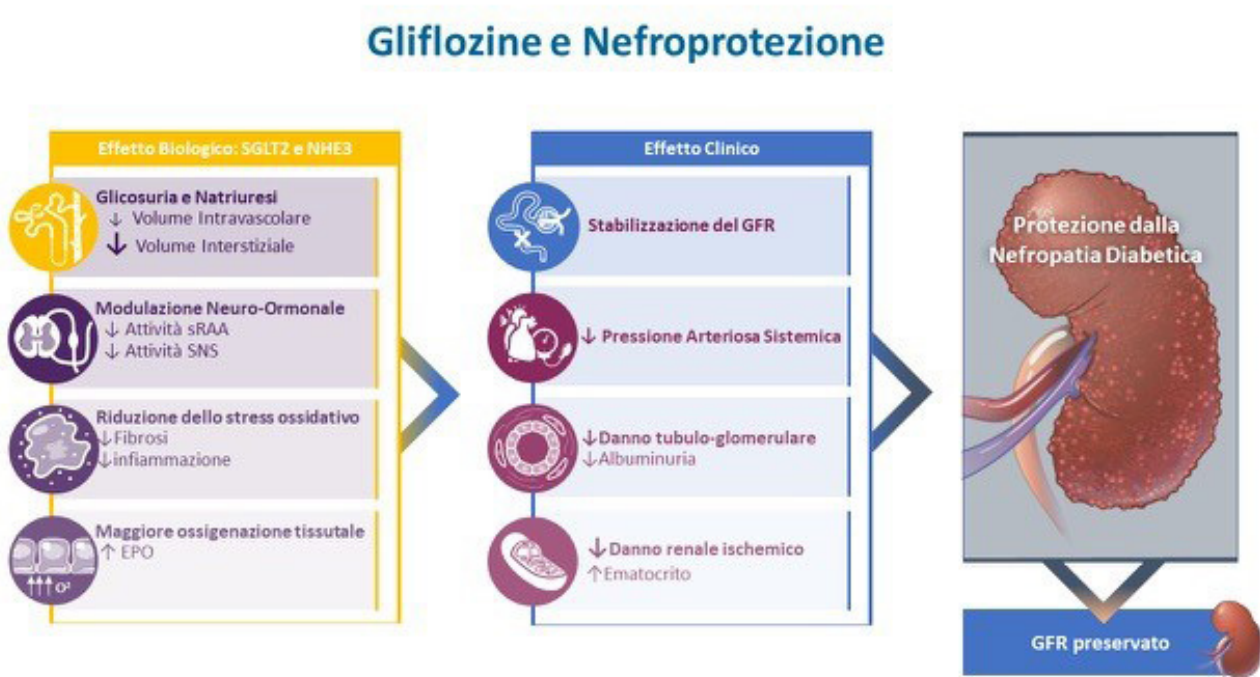
Gli SGLT2i sono in grado di ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF nel paziente con e senza diabete. La gran parte dei pazienti arruolati nei principali CVOTs non aveva HF al basale, e pertanto il beneficio osservato rifletteva essenzialmente una riduzione dell'incidenza di HF (25). Negli ultimi anni diversi studi clinici hanno evidenziato come l'effetto protettivo di questa classe di farmaci si estenda per tutto lo spettro dello scompenso cardiaco e sia indipendente dalla presenza di diabete. Il DAPA-HF trial, pubblicato nel 2019, è stato il primo studio che ha incluso pazienti con HFrEF (<40%), dei quali oltre la metà non diabetici. Dapagliflozin, aggiunto alla terapia medica ottimale, ha ridotto significativamente l'endpoint primario (un composito di morte per cause cardiovascolari o peggioramento acuto di scompenso cardiaco), con una riduzione del 31% delle ospedalizzazioni (26). L'effetto cardioprotettivo di dapagliflozin, inoltre, è risultato indipendente dalla funzione renale al basale (il 41% dei pazienti presentava un eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> all'arruolamento). Andando ad analizzare il rischio di endpoint renale secondario, definito come declino sostenuto del eGFR ≥50%, ESRD o morte per cause renali, emergeva una tendenza alla riduzione con dapagliflozin, pur non statisticamente significativa (HR, 0.71 [95% CI, 0.44-1.16]; p=0.17). L'aspetto più interessante si osserva analizzando l'andamento del eGFR nel tempo: superata la iniziale, transitoria riduzione del eGFR, legata al riarrangiamento emodinamico del

glomerulo, dapagliflozin rallenta la velocità di declino della funzione renale di circa un terzo rispetto a quanto osservato nel braccio in placebo (-1.09 [95% CI, -1.40/-0.77] vs -2.85 [95% CI, -3.17/-2.53], p <0.001) (27).

L'EMPEROR Reduced trial, pubblicato nel 2020, presentava un disegno simile al DAPA-HF, con il vantaggio di aver arruolato pazienti con un grado maggiore di disfunzione ventricolare e compromissione renale. Lo studio ha confermato il beneficio cardio e nefroprotettivo già emerso con dapagliflozin, con una riduzione del 25% dell'endpoint primario indipendentemente dalla presenza di diabete (28). Empagliflozin ha significativamente rallentato la velocità di declino del eGFR (-0.55 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per anno nel braccio in trattamento vs -2.28 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> nel braccio in placebo, p<0.001). Analizzando più dettagliatamente gli outcomes renali si osserva, inoltre, una riduzione significativa dell'endpoint renale secondario (definito come necessità di dialisi o riduzione sostenuta del eGFR ≥40% o caduta del eGFR >5 o 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> a seconda che il eGFR di partenza fosse superiore o inferiore a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), presente sia nel gruppo con diabete che, più marcata, in quello senza diabete (rispettivamente -47% e -58%) (29).

#### Pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata

Risultati positivi in termini di cardioprotezione sono stati riportati anche nei trial più recenti condotti in pazienti con EF preservata. Questi dati rappresentano una novità importante, in quanto in questa classe di pazienti i farmaci classicamente utilizzati per trattare lo HF hanno mostrato effetti modesti e talvolta inconcludenti (30). L'EMPEROR Preserved trial ha arruolato quasi 6000 pazienti con e senza diabete, di cui circa i due terzi aveva una EF >50%. Circa la metà presentava CKD al basale. L'endpoint primario, anche qui un composito di morte per causa cardiovascolare e peggioramento acuto di scompenso cardiaco, si è verificato nel 13.8% dei pazienti nel braccio in trattamento e nel 17.1% nel braccio placebo (HR 0.79; 95% CI, 0.69-0.90; p<0.001). Empagliflozin ha inoltre ridotto le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 27%, indipendentemente dalla presenza di diabete (31). Per quanto riguarda gli outcomes renali, anche in questa classe di pazienti veniva confermato il rallentamento del declino di eGFR emerso nell'EMPEROR Reduced (-1.25 vs -2.62 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per anno con empagliflozin e placebo, rispet-

**Figura 2** ◆ Schema riassuntivo di alcuni dei molteplici effetti nefroprotettivi delle gliflozine

tivamente). Nonostante l'effetto statisticamente significativo sulla slope di eGFR, la riduzione dell'endpoint renale composito non raggiungeva la significatività statistica. Relativamente agli outcomes renali, una post-hoc analisi che ha combinato i dati dell'EMPEROR Preserved e Reduced ha mostrato che, in un follow-up mediano di 21 mesi, un evento avverso maggiore renale si verificava nel 2.8% dei pazienti che ricevevano empagliflozin e nel 3.5% di quelli che ricevevano placebo, pur con una netta eterogeneità tra i due studi (HR 0.51 [95% CI 0.33-0.79] vs HR 0.95 [95% CI, 0.73-1.24]) (32). È interessante notare come, se si stratificano i pazienti dell'EMPEROR Preserved utilizzando come limite per l'endpoint renale una caduta di eGFR  $\geq 50\%$  insieme alla morte per cause renali (avvicinandoci quindi al criterio adottato nel DAPA-HF) si ottiene una riduzione significativa dell'endpoint, ad ulteriore conferma della nefroprotezione esercitata da empagliflozin nei pazienti con HFpEF (33).

Infine, conferme analoghe sono emerse nello studio DELIVER, recentemente pubblicato, che ha arruolato oltre 6000 pazienti con HF e EF  $>40\%$ . In questo studio, Dapagliflozin ha ridotto del 18% l'endpoint primario composito (morte per cause CV e peggioramento di HF) con effetto

indipendente dalla presenza di diabete e dalla EF di partenza (34).

## CONCLUSIONI

Gli SGLT2 inibitori esercitano una protezione renale rilevante in pazienti con DMT2 con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, effetto verosimilmente presente anche in pazienti con scompenso a frazione di eiezione preservata. I dati appaiono promettenti anche nei pazienti scompensati non diabetici. I meccanismi molecolari che mediano questi effetti sono molteplici, e si aggiungono ai noti effetti metabolici di queste molecole, con ricadute positive dirette o indirette su diversi organi (Fig. 2).

## BIBLIOGRAFIA

1. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 22(9): 1607-18, 2020.
2. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Med* 130(6S): S40-S50, 2017.

3. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J* 45(2): 146-57, 2021. Erratum in: *Diabetes Metab J* 45(5): 796, 2021.
4. Matsushita K, Ballew SH, Wang AY et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 10.1038/s41581-022-00616-6, 2022.
5. Chiriaco M, Tricò D, Solini A. Mechanisms of cardio-renal protection of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 66: 102272, 2022.
6. Jensen J, Omar M, Kistorp C et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a pre-specified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(2): 106-16, 2021.
7. Verma S. Are the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors Due to Inhibition of the Sympathetic Nervous System? *JACC Basic Transl Sci* 5(2): 180-82, 2020.
8. Solini A, Giannini L, Seghieri M et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 16(1): 138, 2017.
9. Zuurbier CJ, Baartscheer A, Schumacher CA et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin inhibits the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1: persistent inhibition under various experimental conditions. *Cardiovasc Res* 117(14): 2699-2701, 2021.
10. Hu C, Lakshminpathi J, Stuart D et al. Profiling renal sodium transporters in mice with nephron Ift88 disruption: Association with sex, cysts, and blood pressure. *Physiol Rep* 10(5): e15206, 2022.
11. Leite APO, Li XC et al. Angiotensin II and AT<sub>1a</sub> Receptors in the Proximal Tubules of the Kidney: New Roles in Blood Pressure Control and Hypertension. *Int J Mol Sci*. Feb 22; 23(5): 2402, 2022.
12. Borges-Júnior FA, Silva Dos Santos D, Benetti A et al. Empagliflozin Inhibits Proximal Tubule NHE3 Activity, Preserves GFR, and Restores Euvolemia in Nondiabetic Rats with Induced Heart Failure. *J Am Soc Nephrol* 32(7): 1616-29, 2021.
13. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381(21): 1995-2008, 2019.
14. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW 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* 141(8): 704-07, 2020.
15. Packer M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. *Am J Kidney Dis* 77(2): 280-86, 2021.
16. Byrne NJ, Soni S, Takahara S et al. Chronically Elevating Circulating Ketones Can Reduce Cardiac Inflammation and Blunt the Development of Heart Failure. *Circ Heart Fail* 13(6): e006573, 2020.
17. Laursen JC, Søndergaard-Heinrich N, de Melo JML et al. Acute effects of dapagliflozin on renal oxygenation and perfusion in type 1 diabetes with albuminuria: A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *EClinicalMedicine* 28; 37100895, 2021.
18. Daenen K, Andries A, Mekahli D et al. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 34(6): 975-91, 2019.
19. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 13(1): e006277, 2020.
20. Maki T, Maeno S, Maeda Y et al. Amelioration of diabetic nephropathy by SGLT2 inhibitors independent of its glucose-lowering effect: A possible role of SGLT2 in mesangial cells. *Sci Rep* 18; 9(1): 4703, 2019.
21. Hernansanz-Agustín P, Choya-Foces C, Carregal-Romero S. et al. Na<sup>+</sup> controls hypoxic signalling by the mitochondrial respiratory chain. *Nature* 586(7828): 287-91, 2020.
22. Barutta F, Bernardi S, Gargiulo G et al. SGLT2 inhibition to address the unmet needs in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 35(7): e3171, 2019.
23. Novikov A, Fu Y, Huang W et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol* 316(1): F173-F185, 2019.
24. Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM et al. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 17(5): 663-671, 2022.

25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 26; 373(22): 2117-28, 2015.
26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381(21): 1995-2008, 2019.
27. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF Circulation 143(4): 298-309, 2021.
28. Packer M, Anker SD, Butler J et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383(15): 1413-24, 2020.
29. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 143(4): 337-49, 2021.
30. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 37(5): 455-62, 2016.
31. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385(16): 1451-61, 2021.
32. Packer M, Butler J, Zannad F et al. EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med* 385(16): 1531-33, 2021.
33. Packer M, Zannad F, Butler J et al. Influence of endpoint definitions on the effect of empagliflozin on major renal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 23(10):1798-99, 2021.
34. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 22; 387(12): 1089-98, 2022.