

Az SGLT2-gátlók lehetséges hatásai a kardiovaszkuláris megbetegedésekben

Kosztin Annamária

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Kosztin Annamária, e-mail: kosztin.annamaria@gmail.com



A szerző
video-összefoglalója

A kettes típusú nátrium-glükóz-transzporter (SGLT2) inhibitorok hatásos antidiabetikus terápiának bizonyultak kettes típusú diabetes mellitusban (T2DM) és a javuló glikémiás kontroll mellett testsúly és vérnyomáscsökkentő hatással is rendelkeznek. Az SGLT2-inhibitorok nagy, multicentrikus randomizált vizsgálatokban az ejekcós frakció teljes spektrumán a diabéteszes státusztól függetlenül javították a kardiovaszkuláris és renális kimenetelt. Ezen előnyös hatások hátterében álló mechanizmusok jelenleg is intenzív kutatás tárgyát képezik, mivel minden bizonnyal túlmutatnak a javuló glikémiás kontrollon. A korai natriuresis, a plazmatérfogat csökkenése, a vaszkuláris funkció javulása, a vérnyomás csökkenése és a szöveti nátriumszint változása mind közrejátszhatnak ezen hatások kialakulásában. Az SGLT2-inhibitorok további előnyös mechanizmusai közé tartoznak a zsírszövet által közvetített gyulladás csökkenése, a ketontestek, mint energiaforrás felé történő elmozdulás, az oxidatív stressz és a szérum húgysavszintjének csökkenése, illetve a csökkent glomeruláris hiperfiltráció. További, megtartott ejekciós frakcióval és nem diabéteszes vesebeteggekkel végzett vizsgálatok még több információt adhatnak majd az SGLT2-gátlók pontos hatásmechanizmusáról.

Kulcsszavak: SGLT2-gátlók, szívelégtelenség

SglT2 inhibitors on cardiovascular outcomes

Sodium-glucose transporter 2 (SGLT2)-inhibitors are proved to be effective antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and are associated with improved glycemic control, reduced body mass and blood pressure. In large, randomized placebo-controlled trials, SGLT2 inhibitors improved the cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure throughout the full spectrum of the ejection fraction regardless of the diabetic status. The possible mechanisms of benefit are being extensively investigated because they are unlikely to be related to improved glycaemic control. Early natriuresis with a reduction in plasma volume, improved vascular function, a reduction in blood pressure and changes in tissue sodium are all likely to have a role. Additional mechanisms include a reduction in adipose tissue-mediated inflammation, a shift towards ketone bodies as the metabolic substrate, reduced oxidative stress, lowered serum uric acid level and reduced glomerular hyperfiltration. Further studies with patients with heart failure with preserved ejection fraction and non-diabetic kidney disease will provide even more information about the exact mechanism of action of SGLT2 inhibitors.

Keywords: SGLT2 inhibitors, heart failure

Bevezetés

A 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM) szenvedőknél két-háromszorosa a valószínűsége a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának, ami a halálozás vezető oka ebben a betegcsoportban (1, 2). A glikémiás kontroll javítása T2DM-ben évtizedek óta áll a fókuszban az egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok csökkenése mellett.

A kettes típusú nátrium-glükóz-kotranszporter (SGLT2)-inhibitorok nagy, multicentrikus, randomizált vizsgálatokban jelentősen javították a kardiovaszkuláris ha-

lálózást és csökkentették a hospitalizációval járó szívelégtelenség rizikóját. Az SGLT2-gátlók szív- és érrendszeri előnyeire vonatkozó következetes, egybehangzó evidenciák vezettek a jelenleg is érvényben lévő nemzetközi ajánlásokhoz, így krónikus szívelégtelenségben ejekciós frakciótól és diabétesz-státusztól függetlenül I-es indikációval alkalmazni kell (3).

Cikkünkben szeretnénk ismertetni az SGLT2-gátlók farmakológiai hatásait, a randomizált klinikai vizsgálatokból nyert evidenciákat és a teljesség igénye nélkül megpróbáljuk összefoglalni azokat a lehetséges me-

chanizmusokat, amelyek a glikémiás kontrollon túl az SGLT2-gátlók előnyös kardiovaszkuláris hatásaihoz vezethetnek.

A nátrium-glükóz-kotranszporterek

A glomerulusokon keresztül filtrált glükóz szinte teljes mértékben visszaszívódik, a plazma 180 mg/dl küszöbértéig. Reabszorpcióját a nátrium-glükóz-kotranszporterek, a membránfehérjék egy családja végzi, amelynek a kettes típusú izoformja (SGLT2) a vesében, szinte kizárólag a proximális tubulus 1-es szegmensének epitheliumán található és magas glükóztranszport-kapacitással és alacsony affinitással rendelkezik. Az SGLT2 felelős a glomerulusokban visszaszívott glükóz több mint 90%-áért (4).

A phlorizin, a gyümölcsfák kérgében található, természetesen előforduló glükozid, amely gátolja a cukorszállítást az ember számos szövetében. Korábbi experimentális kísérletek igazolták, hogy a phlorizin indukált glükózúria hypoglykaemia nélkül képes volt csökkenteni a plazma glükózszintjét és normalizálta az inzulinérzékenységet (5), azonban a phlorizin klinikai használatra alkalmatlannak bizonyult alacsony orális biohasznosulása és a potenciális 1-es típusú glükóztranszporter (GLUT-1) inhibíciós hatása miatt. Ezért a farmakológiai kutatások célja olyan phlorizin származékok kifejlesztése lett, amelyek nagyobb stabilitással és biohasznosulással bírnak. A ma elérhető SGLT2-gátlók mind hasonló farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek: gyors szájon át történő felszívódás, hosszú felezési idő (amely lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást), jelentős májmetabolizáló hatás, alacsony vesén keresztüli ürülés és a releváns gyógyszer-interakciók hiánya (6).

A kardiorenális előnyök lehetséges mechanizmusai

Az SGLT2 expressziója nagymértékben specifikus a veseszövetre (7), az emberi szívben pedig csak az SGLT1 expresszálódik alacsony szinten (8). Ezért az SGLT2-gátlóknak a bal kamra strukturális és funkcionális potenciális hatásaira vonatkozóan hipotézisek vannak, valószínűleg közvetett módon fejtik ki hatásukat az alábbi szisztémás hemodinamikai és metabolikus hatásokon keresztül.

Metabolikus hatások

Glikémiás kontroll

A három leggyakrabban használt SGLT2-gátlóval (kanagliflozin, dapagliflozin és empagliflozin) végzett placebo-kontrollált vizsgálatban a HbA_{1c}-szint 0,6% és 1,0% közötti átlagos csökkentést mutatott a placebohoz képest (9, 10). Mivel az SGLT2-gátlók hatásmechanizmusa nem inzulinfüggő, ezért hypoglykaemizáló hatás is kisebb mértékben fordult elő, mint egyéb más antidiabetikus terápiák esetén (11). Azokban a vizsgálá-

latokban, amelyekben meglévő inzulinterápia mellé adták az SGLT2-gátlókat, nem találtak nagyobb mértékű HbA_{1c} – vagy testtömegcsökkenést, azonban kisebb inzulinigényről számoltak be. (12, 13, 14).

Megnövekedett ketontesttermelő hatás

Az SGLT2 gátlása csökkenti a glükóz oxidációját mind alap, mind inzulin által stimulált körülmények között, növeli a zsírok oxidációját és mérsékelten növeli a ketontestek plazmakoncentrációját (15, 16). Az SGLT2-inhibitor terápia előnyös szív- és érrendszeri hatásának egyik potenciális mechanizmusaként a ketontest-termelés irányába történő elmozdulást (és a glükóz-oxidációtól való távolodást) tartják (17), azonban további kísérleti és klinikai bizonyítékok szükségesek annak meghatározásához, hogy a szívizomsejtek általi ketontest-oxidáció valóban energetikai előnyt jelent-e, különösen azoknál a cukorbetegéknél, akiknél az SGLT2-inhibitorok ketogén hatása szerény.

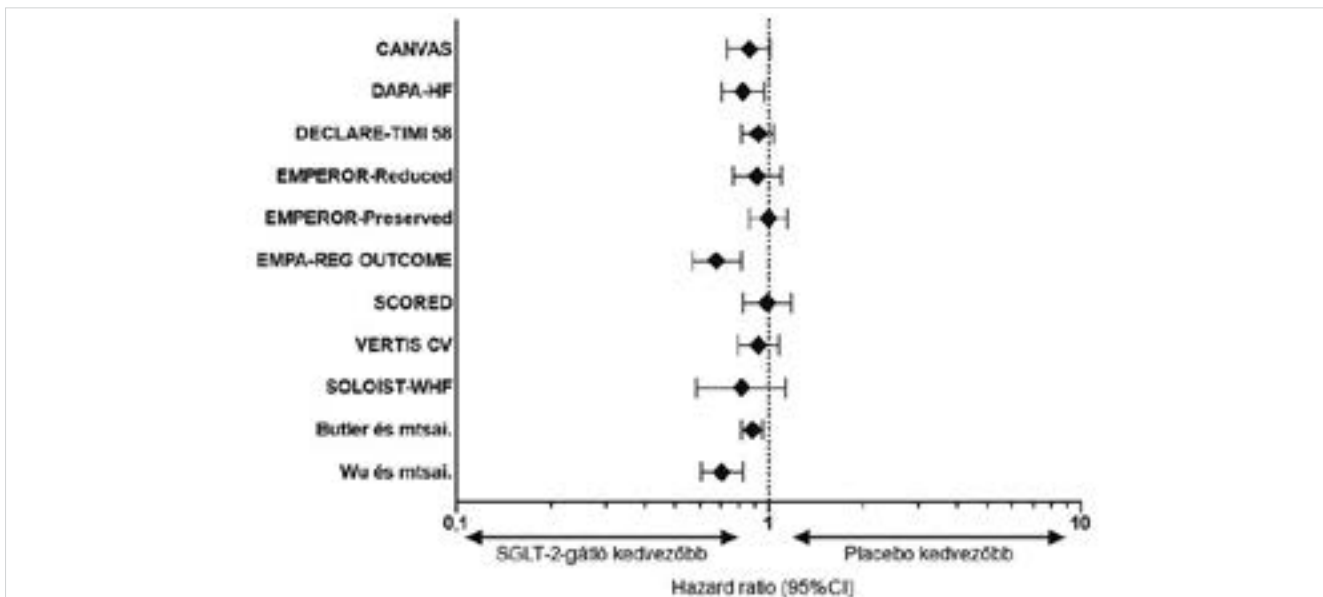
A testtömegre és zsírszövetre gyakorolt hatások

A megnövekedett glükóz kiválasztás miatt az SGLT2-gátlók alkalmazása körülbelül napi 200-250 kcal elvesztésével jár (18). Egy, az SGLT2-gátlókkal végzett vizsgálatokat elemző metaanalízisben az SGLT2-gátlók alkalmazása átlagosan 2 kg-os testsúlycsökkenést mutatott a placebohoz képest (19). Emellett bioimpedancia spektroszkópiával végzett vizsgálatok megerősítették, hogy az SGLT2-gátló terápia mellett középtávon megfigyelhető testtömegcsökkenést a zsírszövet (mind a visceralis, mind a subcutan) tömegének csökkenése okozza (20, 21).

Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása a leptintermelés csökkenésével, valamint a perivisceralis, perivaszkuláris és perikardiális zsírszövet lerakódásának és gyulladásának csökkenésével jár (22, 23, 24, 25). Az epikardiális zsírszövet térfogata összefügg a koszorúér-betegség súlyosságával (26), a kardiometabolikus betegségek kockázatával, valamint a pitvarfibrilláció és valószínűleg a cardiomyopathia kialakulásával és progressziójával (27, 28). Az epikardiális zsír egy metabolikusan rendkívül aktív szövet, amely különösen cukorbetegéknél profibrotikus és gyulladást elősegítő citokineket választ ki, amely hátrányosan befolyásolhatja a szívizom funkcióját és a koszorúérrendszert (29). Egy kisebb, randomizált klinikai vizsgálatban összehasonlítva más antidiabetikus kezelésekkel a dapagliflozin-kezelés az epikardiális zsírszövet térfogatának csökkenésével járt, és ez a plazma tumornekrozis-faktor-alfa (TNFα) koncentrációjának csökkenéséhez vezetett (30).

Csökkent plazmahúgysavszint

Az SGLT2-inhibitorok csökkentik a plazma húgysavszintjét; mivel az SGLT2 gátlása által megnövekszik a glikozuria, ami csökkenti az urát felszívódását a proximális tubulusban a GLUT9b-transzporterrel keresztül (31). A húgysav valószínűleg növeli az oxidatív stresszt és a re-



1. ÁBRA. Az SGLT2-gátlók hatása a mortalitásra (61)

aktív oxigénfajták szintjét, aktiválja a RAAS-rendszert, és növeli a gyulladáscsökkentő citokinek koncentrációját (32), így szintjének csökkentése előnyös kardiovaszkuláris hatásokkal jár szívelégtelen betegpopulációban is (33).

Hemodinamikai- és renális hatások

Vérnyomáscsökkentő hatás

Egy 2016-ban készült metaanalízis szerint (19) az SGLT2-gátlás esetén átlagosan 4 Hgmm-rel alacsonyabb szisztolés és 2 Hgmm-rel alacsonyabb diasztolés vérnyomást figyeltek meg, amelynek hátterében a terápia bevezetésével járó extracelluláris volumencsökkenés, valamint a zsírszövet tömegének csökkenése állhat (13). Emellett a vérnyomás és a plazmatérfogat csökkenése ellenére a szívfrekvencia nem emelkedik (19), ami a szív szimpatikus gátlásra és/vagy fokozott paraszimpatikus tónusra utalhat (34).

Natriurézis és a keringési térfogat kezdeti csökkenése

Mivel a glükóz és a nátrium felszívódása a proximális tubulusban összekapcsolódik, az SGLT2-gátlás enyhe negatív nátrium-víz egyensúlyhoz, valamint az extracelluláris folyadék és a plazmatérfogat kezdeti csökkenéséhez vezet (35). Emellett feltételezhető, hogy az SGLT2-inhibitor által kiváltott ozmotikus diurézis nagyobb elektrolitmentes vízvesztést eredményez az intersticiális folyadéktérből, mint a keringésből (36). Így a nátriurézis és a plazmatérfogat csökkenése valószínűsíthető a szívelégtelenség hospitalizáció rizikójának igen korai csökkenésében is (37, 38).

Az afferens arteriolák vazokonstriktója

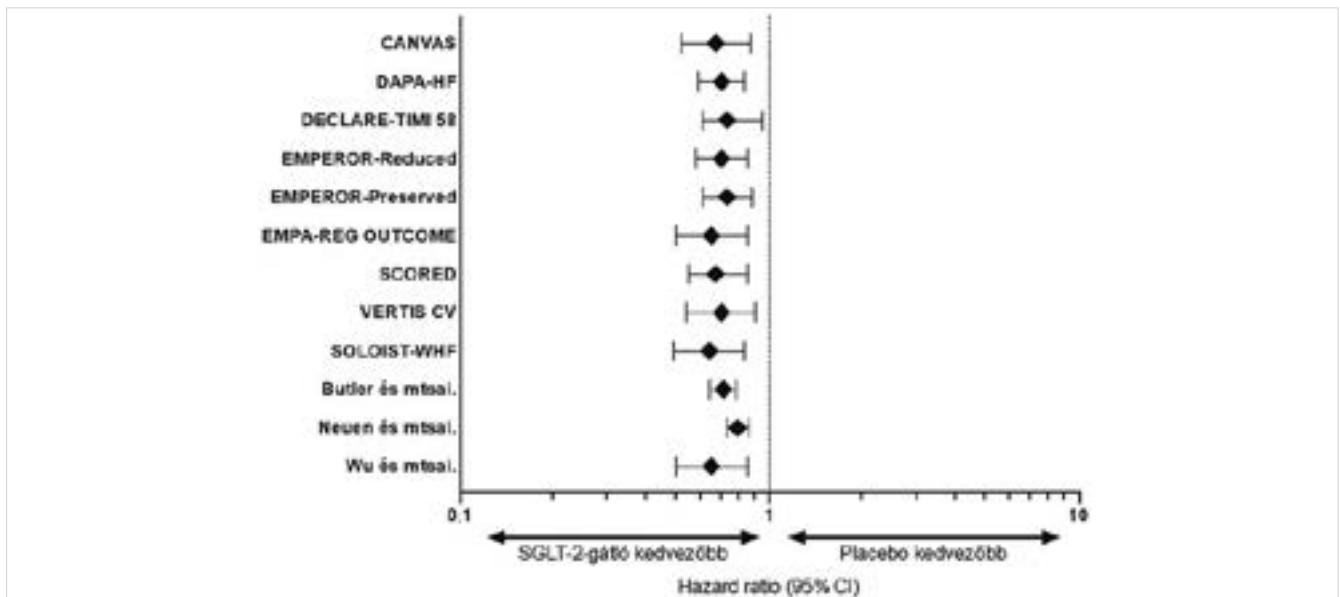
Az SGLT2-inhibitor-terápia bár akután a vesefunkció enyhe beszűkülését okozza (38, 39), a kezdeti csökkenés után az eGFR általában visszatér a kiindulási értékhez vagy akár javulhat is, tartós alkalmazása pedig

renoprotektív hatású placebohoz képest (39). Az eGFR ezen akut csökkenésének hátterében a glomeruláris afferens arteriolák vazokonstriktója állhat, amely a fokozott tubuloglomeruláris feedback miatt alakul ki. Ez a hatás ellentétes a RAAS-gátlókéval, amelyek az intraglomeruláris nyomás csökkentésével érik el a nefroprotektív hatást az efferens (nem afferens) arteriolák dilatációja révén, ami az intraglomeruláris hipertónia és a vese hiperfiltrációjának csökkenéséhez vezet (40).

Az SGLT2-gátlók klinikai jelentősége szívelégtelenségben

A fent részletezett farmakológiai mechanizmus értelmében az SGLT2-gátlók eredetileg antidiabetikus gyógyszerként kerültek kifejlesztésre. A legújabb ADA-EASD ajánlás szerint közepes-magas a glikémiás hatékonyságuk, illetve a kardioresztázis előnyök együtt értékelendők a glikémiás hatékonysággal (41). Hogy lett ezen gyógyszer családból egy dedikált szívelégtelenség gyógyszer pár év leforgása alatt? Ennek oka, hogy egy régebbi antidiabetikus gyógyszer család (tiazolidinonok) egyik tagjáról, a roziglitazonról kiderült, hogy fokozza a kardiovaszkuláris rizikót az eleve nagyon magas kardiovaszkuláris rizikóval bíró cukorbetegekben (42). Ennek következtében az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Engedélyeztetési Hivatal (FDA) mandátumban kötelezte a gyógyszercegeket 2008-tól arra, hogy az új antidiabetikumok esetében bizonyítaniuk kell a kardiovaszkuláris biztonságosságot (43).

Az SGLT2-inhibitorok vonatkozásában az első, nagy randomizált, kardiovaszkuláris végponttal rendelkező vizsgálat, az EMPA-REG OUTCOME (44) kimutatta, hogy az SGLT2-gátló empagliflozin 2-es típusú cukorbetegekben nem fokozza az adverz kardiovaszkuláris eseményeket



2 ÁBRA. Az SGLT2-gátlók hatása a szívelégtelenség-hospitalizációra (62)

a placebohoz képest, sőt, kis mértékben csökkentette ezen primer végpont rizikóját. Ez az eredmény a többi SGLT2-inhibitor (canagliflozin [45], dapagliflozin [46], ertugliflozin [47], sotagliflozin [48]) esetében is konzisztensen megmutatkozott. Azonban egy végpont esetében valamennyi vizsgálat megdöbbentően nagymértékű hatásosságot mutatott. A szívelégtelenség miatti hospitalizációt minden SGLT2-inhibitor mintegy 30%-kal csökkentette (44–48). Az eseménygörbék korai (pár héten belüli) és tartós szétválása azt sugallta, hogy emögött az SGLT2-inhibitorok egy azonnali hemodinamikai hatása állhat, amely részben független az antihyperglykaemiás hatástól. Ennek következtében korán elindultak a dedikált szívelégtelenség vizsgálatok az SGLT2-gátlókkal.

Napjainkig összesen 5 multicentrikus, placebokontrollált, kardiovaszkuláris végpontú, dedikált szívelégtelenség-vizsgálat került publikációra SGLT2-inhibitorokkal (49). Ezek közül két vizsgálat, DAPA HF (dapagliflozin) (50) és EMPEROR-Reduced (empagliflozin) (51), csökkent ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelen (HFrEF) populációban vizsgálta az SGLT2-inhibitorok hatékonyságát. Mindkét vizsgálat esetében a bevont betegek 45-50%-a volt csak 2-es típusú cukorbeteg (52). A dapagliflozin 26%-kal, míg az empagliflozin 25%-kal csökkentette a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és kardiovaszkuláris mortalitás kompozit végpontját placebohoz képest (50, 51). Emellett kiemelendő, hogy a dapagliflozin szignifikánsan csökkentette az össz- és kardiovaszkuláris mortalitást is ezen betegpopulációban (50). Minden alcsoport-analízis szerint ezen két gyógyszer hatása egy irányba mutat, és ugyanolyan hatásosak diabéteszes betegekben, mint nem diabéteszesekben (50). Ezekből adódóan az Európai Kardiológusok Társaságának (ESC) legfrissebb irányelve szerint ezen két SGLT2-inhibitor indikált HF-rEF-betegek ellátásában függetlenül a cukorbetegség-

től a béta-blokkolók, mineralokortikoid-receptor-antagonisták, és angiotenzin-konvertáló enziminhibitorok/angiotenzinreceptor-blokkolók/sacubitril-valsartan mellett, bázisterápiaként I-es indikációval alkalmazandó a morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében (53). Azonban a szívelégtelenségben szenvedő betegek mindössze fele szenved HF-rEF-ben, a betegek másik felének bal kamrai ejekciós frakciója megtartott (HFpEF) (54). Ezen betegcsoport esetében pár évvel ezelőtt még nem volt erős evidencián alapuló hatásos gyógyszer a betegség kimenetelének módosítására. Azonban a SOLOIST WHF- (55) vizsgálat volt az első a világon, amely egy gyógyszerről, a sotagliflozinról kimutatta, hogy szignifikánsan csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és kardiovaszkuláris mortalitást kompozit végpontját HF-pEF-alcsoportban. Ezen vizsgálat kizárólag olyan 2-es típusú cukorbetegeket vont be, akik nem régen szívelégtelenség progresszió miatt kerültek kórházba (55). Ezt követően két dedikált HFpEF-vizsgálat, EMPEROR-Preserved (empagliflozin) (56) és DELIVER (dapagliflozin) (57), kimutatta, hogy az SGLT2-gátló empagliflozin és dapagliflozin szignifikáns mértékben csökkenti a primer kompozit végpontot (szívelégtelenség miatti hospitalizáció és kardiovaszkuláris mortalitás). Kiemelendő, hogy a bal kamrai ejekciós frakció nominális strátumaiban továbbá annak kontinuitásában is hasonló mértékben hatásosnak bizonyult mindkét gyógyszer a primer végpont tekintetében (58, 59). Ezekből adódóan ezen két gyógyszer vélhetően a legmagasabb szintű ajánlást fogja kapni a legközelebbi szívelégtelenség irányelvekben és ezzel az SGLT2-gátlók az első olyan gyógyszer-család, amely bizonyítottan javítja a klinikai kimenetelt HFpEF-ben (60).

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn pénzügyi, vagy

egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségek, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott megállapításokat.

Irodalom

1. de Mattos Matheus AS, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens* 2013; 653789. <https://doi.org/10.1155/2013/653789>
2. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Res* 2010; 20: 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.01.008>
3. Buse JB, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221–228. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
4. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733–794. <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009>
5. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510–1515. <https://doi.org/10.1172/JCI112981>
6. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015; 75: 33–59. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0337-y>
7. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, et al. The effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes – a cardiac MRI study. *Intern Med J* 2019; 49: 1006–1010. <https://doi.org/10.1111/imj.14260>
8. Verma S, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioliNK-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2019; 140: 1693–1702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>
9. Vasilakou D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262–274. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007>
10. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
11. Rosenstock J, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hyperglycaemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815–1823. <https://doi.org/10.2337/dc13-3055>
12. Wilding JP, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 405–415. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003>
13. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
14. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230–238. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0275-6>
15. Ferrannini E, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499–508. <https://doi.org/10.1172/JCI12227>
16. Ferrannini E, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 1190–1195. <https://doi.org/10.2337/db15-1356>
17. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. Cardiovascular protection in the EMPA-REG OUT-COME trial: a 'thrifty substrate' hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39: 1108–1114. <https://doi.org/10.2337/dc16-0330>
18. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230–238. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0275-6>
19. Storgaard H, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0166125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166125>
20. Cefalu WT, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382: 941–950. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60683-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60683-2)
21. Bolinder J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260>
22. Fukuda T, et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther* 2017; 8: 851–861. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0279-y>
23. Yagi S, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 78. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0275-4>
24. Xu L, et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine* 2017; 20: 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.028>
25. Naznin F, et al. Canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol* 2017; 794: 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.11.028>
26. Jeong J-W, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71: 536–539. <https://doi.org/10.1253/circj.71.536>
27. Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition* 2019; 59: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.002>
28. Grulich S, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction. *Circulation* 2012; 126: 2324–2334. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039586>
29. Camarena V, et al. Novel atherogenic pathways from the differential transcriptome analysis of diabetic epicardial adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 739–750. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.05.010>
30. Sato T, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 6. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>

31. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1291–1298. <https://doi.org/10.1111/dom.13670>
32. Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZI. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Can J Diabetes* 2015; 39: 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2014.10.013>
33. Feig DL, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811–1821. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0800885>
34. Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 70. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1165-1>
35. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 853–862. <https://doi.org/10.1111/dom.12127>
36. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 479–487. <https://doi.org/10.1111/dom.13126>
37. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
38. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
39. Wanner C, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
40. Zatz R, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 1925–1930. <https://doi.org/10.1172/JCI1125212>
41. Davies MJ et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetologia* 2022; 65: 1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
42. Nissen SE, Woloski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New Engl J Med* 2007; 356(24): 2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
43. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022; 386(21): 2024–2034. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2115011>
44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin. *Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
45. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
46. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
47. Cannon CP, Pringle R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
48. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384(2): 129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
49. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 400(10354): 757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
50. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
51. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
52. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396(10254): 819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
53. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
54. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet* 2015; 385(9970): 812–824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61889-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61889-4)
55. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384(2): 117–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
56. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
57. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387(12): 1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
58. Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43(5): 416–426. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798>
59. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022; 28(9): 1956–1964. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
60. Merkel ED, Masszi R, Behon A, et al. Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknek – szisztematikus irodalmi áttekintés = Efficacy of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure or at high risk for cardiovascular events – a systematic review. *Cardiologia Hungarica* 2022; 52(2): 142–150. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.142>
61. Merkel ED, Masszi R, Behon A, et al. Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknek – szisztematikus irodalmi áttekintés = Efficacy of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure or at high risk for cardiovascular events – a systematic review. *Cardiologia Hungarica* 2022; 52(2): 142–150. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.142>
62. Merkel ED, Masszi R, Behon A, et al. Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása szívelégtelenségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknek – szisztematikus irodalmi áttekintés = Efficacy of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure or at high risk for cardiovascular events – a systematic review. *Cardiologia Hungarica* 2022; 52(2): 142–150. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.2.142>