

Possíveis Mecanismos dos Inibidores de SGLT2 na Insuficiência Cardíaca

Possible Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure

Camila Nicolela Geraldo Martins,¹ Adriana Aparecida Bau,¹ Luis Miguel da Silva,¹ Otavio Rizzi Coelho-Filho¹ 

Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas,¹ Campinas, SP – Brasil

Resumo

Os inibidores dos cotransportadores sódio-glicose 2 (SGLT2) foram introduzidos originalmente para o tratamento de diabetes melito (DM2) em 2013, entre eles canaglifozina, dapaglifozina e empaglifozina. Os estudos de segurança cardiovascular demonstraram não apenas que os inibidores de SGLT2 eram seguros, mas que estavam associados a redução significativa na mortalidade cardiovascular e nos desfechos relacionados com a insuficiência cardíaca (IC), incluindo hospitalizações. Tais resultados motivaram a realização de ensaios clínicos especificamente para investigar o efeito dessa nova classe de medicamentos na IC com fração de ejeção (FE) reduzida, entre eles DAPA-HF e EMPEROR-reduced. Foi comprovado o efeito benéfico dos inibidores SGLT2 na redução de eventos cardiovasculares de pacientes com IC sintomática e com FEVE reduzida (< 40%) adequadamente tratados, o que expandiu a indicação de inibidores de SGLT2 em pacientes com IC sintomáticos com FE reduzida. Os reais mecanismos que explicam esse efeito benéfico dos inibidores de SGLT2 não são completamente esclarecidos. Nesta revisão, analisaremos as várias hipóteses que têm sido consideradas para explicar o efeito cardioprotetor nos inibidores de SGLT2, entre elas: redução da pressão arterial, aumento da natriurese, melhora do metabolismo energético, prevenção de inflamação, perda de peso, melhora do controle glicêmico, inibição do sistema nervoso simpático, prevenção do remodelamento miocárdico, prevenção da lesão de isquemia/reperfusão, inibição dos canais de Na⁺/H⁺, aumento da autofagia e degradação lisossomal, inibição SGLT1, redução da hiperuricemia, redução da gordura epicárdica, aumento dos níveis de eritropoietina, aumento das células progenitoras precursoras, diminuição do estresse oxidativo e melhora da função vascular.

Introdução

Enquanto o número de pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 (DM2) no mundo aproxima-se de 500 milhões,

o número de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) chega a 64 milhões,¹⁻³ sendo que frequentemente a IC e o DM2 podem coexistir determinando um pior prognóstico para ambas condições. Os registros indicam que o DM2 pode ser encontrado em até 40% dos pacientes com IC de fração de ejeção (FE) reduzida e em até 45% da IC com FE preservada. Além disso, pacientes com DM2 têm risco 2,5 a 5 vezes maior de desenvolver IC e um risco 30% maior de requerer internações por IC.⁴

Os mecanismos atribuídos na associação do DM2 com a IC são multifatoriais, incluindo a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), alterações metabólicas com lipotoxicidade, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estresse oxidativo, disfunção microcirculatória, disfunção endotelial, disautonomia e alterações do ciclo do cálcio miocárdico.^{4,5} Classicamente, o tratamento para o DM2 baseia-se no aumento da atividade das células beta, reposição de insulina e restauração da sensibilidade à insulina; enquanto o tratamento medicamentoso da IC com FE reduzida tem como pilar o uso de beta bloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibidor de neprilisina e antagonista de receptor mineralocorticoide.^{2-4,6} Em meados de 2013, os inibidores dos cotransportadores sódio-glicose 2 (SGLT2) foram introduzidos para o tratamento de DM2, entre eles canaglifozina, dapaglifozina e empaglifozina. Surpreendentemente, os estudos de segurança cardiovascular, originalmente propostos pelas agências regulatórias norte-americana e europeia para assegurar a segurança de novos antidiabéticos, demonstraram não apenas que os inibidores de SGLT2 eram seguros, como estavam associados com redução significativa na mortalidade cardiovascular e sobretudo em desfechos relacionados com IC.⁷⁻⁹ Os estudos sobre segurança cardiovascular dos inibidores de SGLT2 e sobretudo sobre seu impacto na redução de desfechos relacionados com IC, mais especificamente internação por IC, motivaram a realização de ensaios clínicos especificamente dedicados para investigar o efeito dessa nova classe de medicamentos na IC com FE reduzida.^{10,11} Mais recentemente ficou também comprovado o efeito favorável dos inibidores SGLT2 na redução de eventos cardiovasculares de pacientes com IC sintomática (classe funcional $\geq$ II da New York Heart Association [NYHA]), com FE reduzida (< 40%) adequadamente tratados; o que motivou, a partir de 2019, a aprovação da agência regulatória norte-americana Food and Drug Administration (FDA) e também da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para expandir a indicação dos inibidores de SGLT2 para o uso em pacientes com IC sintomática com FE reduzida.^{1,4,6} O receptor SGLT2 está presente nos túbulos contorcidos proximais do néfron com a finalidade de mediar a captação de glicose, sendo responsável por cerca de 90% da sua reabsorção. Com a inibição dos

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Diabetes Mellitus; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose.

Correspondência: Otávio Rizzi Coelho-Filho •

Disciplina de Cardiologia, Departamento de Medicina Interna, Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP - Rua Vital Brasil, 251. CEP 13083-888, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Campinas, SP - Brasil
Email: orcfilho@unicamp.br
Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 26/05/2021, aceito em 08/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210007>

Artigo de Revisão

receptores SGLT2, ocorre diminuição na capacidade dos receptores em reabsorver a glicose, promovendo, assim, a sua excreção na urina, ocasionando a redução dos níveis plasmáticos. Esse efeito independe da secreção de insulina, o que significa que a hipoglicemia não é um efeito colateral comumente relacionado a essa classe de drogas.¹² Apesar de tanto a dapaglifozina¹⁰ como a empaglifozina¹¹ terem sido testadas em estudos clínicos rigorosos, comprovando o efeito adicional à terapia padrão para redução de eventos cardiovasculares em pacientes com IC sintomática com FE reduzida, os mecanismos pelos quais essa nova classe de medicamentos efetivamente atua no tratamento da IC não estão totalmente esclarecidos. Esta revisão se propõe a discutir os possíveis mecanismos principais de ação dos SGLT2 na IC.

Perspectiva histórica

A FDA exigiu que a segurança cardiovascular das três principais drogas da classe dos inibidores de SGLT2 fosse testada em estudos, especialmente após evidências apontarem que as tiazolidinedionas¹³⁻¹⁵ e a saxagliptina^{16,17} poderiam aumentar o risco de desfechos relacionados a IC, especificamente hospitalização por IC. O primeiro estudo clínico realizado para estabelecer a segurança cardiovascular dos inibidores do SGLT2 foi o EMPA-REG OUTCOME, publicado em 2015,⁹ que consistiu em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, em que todos os pacientes estudados apresentavam doença cardiovascular estabelecida além de serem portadores de DM2, designados aleatoriamente para receber empaglifozina ou placebo. Foram envolvidos nesse estudo 7.020 pacientes, sendo 4.687 no grupo tratamento e 2.333 no grupo placebo, seguidos por um tempo médio de observação de 3,1 anos. O desfecho primário do estudo foi composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio (IM) não fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. Os resultados observados no desfecho primário, que atingiu diferença estatisticamente significativa não apenas para segurança, mas também para superioridade, mostraram redução do risco relativo de 32% de morte por qualquer causa e redução relativa de 35% na hospitalização por IC, porém sem alterações nas taxas de eventos aterotrombóticos, como IM e AVC.⁹ Em 2017, foi publicado o estudo CANVAS⁸ com a mesma finalidade, incluindo 10.142 portadores de DM2 e alto risco cardiovascular, randomizados para receber canaglifozina ou placebo com segmento médio de cerca de 3,9 anos. A taxa do desfecho primário (morte por todas as causas cardiovasculares, IM ou AVC não fatal) foi significativamente menor com canaglifozina ocorrendo em 26,5 por 1.000 pacientes, sendo que, no grupo placebo, ocorreu em 31,5 por 1.000 pacientes. O estudo também levantou a hipótese sobre um possível benefício renal com redução da progressão da albuminúria, assim como melhora das taxas de filtração glomerular e redução da necessidade de terapia de substituição renal e mortes por causas renais.⁸

Em 2019, tivemos a publicação do maior estudo de desfecho cardiovascular dessa classe de medicamentos e com acompanhamento mais longo, que investigou o efeito da dapaglifozina em eventos cardiovasculares (DECLARE-TIMI 58).⁷ Esse foi também um ensaio clínico

randomizado com a participação de 17.160 pacientes com DM2 e doença aterosclerótica estabelecida ou múltiplos fatores de risco para seu desenvolvimento, os quais foram aleatoriamente distribuídos para receber dapaglifozina 10 mg ao dia ou placebo, acompanhados por uma média de 4,2 anos. Os dois desfechos de eficácia primários do ensaio foram MACE (um composto de morte cardiovascular, IM ou AVC isquêmico) e o composto de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. O uso da dapaglifozina resultou em menores taxas de hospitalizações por IC.⁷ Com a publicação dos três estudos supracitados, ficou claro o benefício nos desfechos cardiovasculares do uso dos inibidores do SGLT2 em pacientes DM2. Com a finalidade de avaliar os possíveis benefícios em pacientes com IC estabelecida, uma vez que poucos pacientes nos estudos EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e DECLARE-TIMI 58 apresentavam diagnóstico de IC no início do estudo, foram desenvolvidos estudos dedicados. Um ensaio duplo-cego, randomizado, em pacientes com IC de FE reduzida crônica portadores ou não de DM2, com intuito de avaliar os efeitos da dapaglifozina 10 mg uma vez ao dia, em comparação com placebo, quando adicionada ao tratamento padrão da IC, cujo desfecho primário foi composto de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou visita urgente por IC. O estudo evidenciou uma redução significativa da ocorrência do desfecho primário, que ocorreu em 16,2% no grupo dapaglifozina e em 21,2% no grupo placebo.⁷ Dados semelhantes foram também obtidos com empaglifozina,¹¹ que do mesmo modo mostrou redução significativa de eventos cardiovasculares maiores em uma população de pacientes com IC sintomática com FE reduzida, corroborando, assim, o benefício clínico real dessa classe de medicamentos no tratamento da IC sintomática com FE reduzida.

Possíveis mecanismos dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca

Como já apontado, os inibidores de SGLT2 inicialmente desenvolvidos para o tratamento do DM2 têm apresentado evidentes benefícios nos desfechos cardiovasculares, sobretudo nos desfechos direcionados para IC com FE reduzida, além dos desfechos renais em pacientes diabéticos ou não diabéticos.¹⁸ Apesar dos mecanismos de ação pelos quais os inibidores de SGLT2 agem efetivamente na IC com FE reduzida não estarem completamente elucidados, diversos estudos experimentais sugerem uma série de possíveis mecanismos (Figura 1). Entre eles, destacam-se os seguintes: 1) redução da pressão arterial; 2) aumento da natriurese; 3) melhora do metabolismo energético; 4) prevenção de inflamação; 5) perda de peso; 6) melhora do controle glicêmico; 7) inibição do sistema nervoso simpático; 8) prevenção do remodelamento miocárdico; 9) prevenção da lesão de isquemia/reperfusão; 10) inibição dos canais de Na⁺/H⁺; 11) aumento da autofagia e degradação lisossomal, inibição SGLT1; 12) redução da hiperuricemia; 13) redução da gordura epicárdica; 14) aumento dos níveis de eritropoietina (EPO); 15) aumento das células progenitoras precursoras; 16) diminuição do estresse oxidativo; e 17) melhora da função vascular. Dessa forma, diversas hipóteses são consideradas para justificar seu efeito, e apresentaremos as principais a seguir.

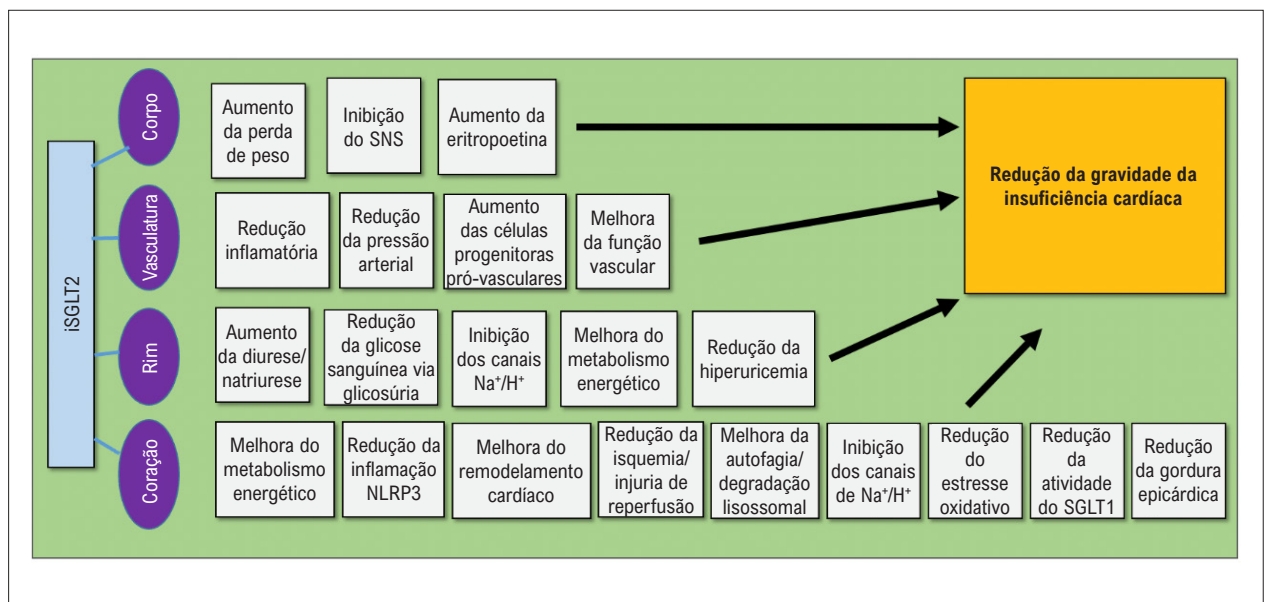


Figura 1 – Possíveis mecanismos pelos quais os inibidores de SGLT2 melhoram a insuficiência cardíaca. iSGLT2: inibidores de cotransportadores sódio-glicose 2; SNS: sistema nervoso simpático; NLRP3: do inglês nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat, and pyrin domain-containing; SGLT1: cotransportadores sódio-glicose 1.

Perda de peso

A excreção de glicose pelos rins secundária ao tratamento com inibidores de SGLT2 resulta em substancial perda de calorias. Em consequência, ocorre uma perda de peso corporal, à medida que os ácidos graxos são mobilizados do tecido adiposo.¹⁸⁻²⁰ Estudos clínicos têm demonstrado redução de peso corporal consistente em pacientes tratados com inibidores de SGLT2.²¹ Considerando que essa perda de peso deva contribuir para os efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2, outros mecanismos também devem estar envolvidos, uma vez que as estratégias de perda de peso em pacientes com IC têm sido muito menos efetivas na redução da gravidade da IC do que a observada com os inibidores de SGLT2. Dessa forma, é improvável que esse seja um mecanismo principal dos benefícios observados na IC. Além disso, o efeito dos inibidores de SGLT2 na perda de peso é moderado e tende diminuir com o tempo devido a mecanismos de contrarregulação, como o aumento da ingestão de energia, acionados para tentar manter o peso.²²

Melhora no controle da glicose

Levando em consideração que os inibidores de SGLT2 são eficazes na redução da glicemia, os benefícios dessa classe de medicamentos na IC não estão relacionados diretamente com a redução glicêmica. A hiperglicemia, isoladamente, tem se mostrado um fator de risco fraco para doença cardiovascular.²³ Somando-se a isso, a rápida eficácia observada (em alguns dias de tratamento) torna difícil a relação dos benefícios clínicos com o efeito de redução da glicose. Além disso, as diferenças no controle glicêmico e nos desfechos cardiovasculares de estudos clínicos foram pequenas, e análises *post hoc* dos estudos sugeriram que a hemoglobina glicada basal ou mudanças na HbA1c não foram necessariamente associadas

a qualquer modificação de tratamento com inibidores de SGLT2.²³ Isso se confirmou no estudo DAPA-HF, em que a eficácia da dapaglifozina foi semelhante em indivíduos diabéticos e não diabéticos.¹⁰ Mesmo nos pacientes não diabéticos, a eficácia foi semelhante à observada naqueles com pré-diabetes ou tolerância diminuída à glicose em comparação aos normoglicêmicos. Dados semelhantes, mostrando eficácia independente da presença de DM2, foram observados em mais um estudo clínico investigando outro inibidor da SGLT2, a empaglifozina, em pacientes com IC e FE reduzida.¹¹ Quando estudada continuamente no DAPA-HF, usando análises polinomiais, a hemoglobina glicada basal não foi relacionada a eficácia da dapaglifozina em reduzir IC e a mortalidade.¹⁰ Além disso, em modelos experimentais de IC, o benefício da inibição de SGLT2 foi observado independente de diabetes ou hiperglicemia.^{24,25}

Redução da pressão arterial

A hipertensão é um fator de risco modificável importante para o desenvolvimento de IC. Tem sido sugerido que alguns dos efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 no cenário de IC se expliquem pela sua atuação na pressão arterial, uma vez que os inibidores de SGLT2 reduzem a pressão arterial.²⁶ Embora os mecanismos exatos pelos quais a inibição de SGLT2 resulte em efeitos anti-hipertensivos não sejam totalmente claros, eles são provavelmente mediados pelos efeitos osmóticos e diuréticos dos inibidores de SGLT2 como resultado de uma inibição da reabsorção de sódio nos túbulos proximais do rim. A inibição do SGLT2 pode resultar em um aumento de 30% a 60% na excreção urinária de sódio.^{26,27} O efeito anti-hipertensivo dos inibidores de SGLT2 é maior do que o dos diuréticos tiazídicos quando usados em associação a β -bloqueadores ou antagonistas do cálcio.^{28,29}

Artigo de Revisão

Ao diminuir a pressão arterial, os inibidores de SGLT2 podem diminuir a pós-carga cardíaca, com a consequente redução da sobrecarga cardíaca e melhora da sua eficiência. Esse seria o mecanismo que beneficia o coração com IC. No entanto, os efeitos da inibição do SGLT2 na redução da pressão arterial são modestos e provavelmente não explicam completamente os efeitos benéficos cardiovasculares e renais desses medicamentos. Além disso, espera-se que a redução da pressão arterial tenha um efeito mais importante nas taxas de AVC em comparação com outros desfechos cardiovasculares, o que não foi observado no estudo EMPA-REG OUTCOME.⁹ Finalmente, no ensaio DAPA-HF, as reduções na pressão arterial foram bastante modestas e provavelmente não estão relacionadas a grande redução nos eventos.¹⁰

Aumento da natriurese

Foi demonstrado que os inibidores de SGLT2 promovem natriurese e glicosúria, e tem sido sugerido que a diurese osmótica resultante pode melhorar os desfechos de IC. Na realidade, análises do EMPA-REG OUTCOME sugeriram que a hemoconcentração (presume-se que secundária à contração de volume) foi responsável por cerca de 50% do benefício cardiovascular observado.⁹ É difícil explicar os benefícios dos inibidores de SGLT2 somente com base na diurese, porque outras estratégias diuréticas em si não foram associadas com uma redução de eventos em estudos de IC. Foi sugerido que os inibidores de SGLT2 podem diferir um pouco dos diuréticos clássicos, devido ao seu mecanismo peculiar e sobretudo ao seu efeito na redução de líquido intersticial. Em um estudo comparando dapaglifozina e hidroclorotiazida, por exemplo, uma redução no volume do plasma e aumento na massa de eritrócitos foi observada com dapaglifozina, mas não com hidroclorotiazida.³⁰ Quando comparado com um diurético de alça (bumetanida), a dapaglifozina foi associada a maior redução no volume intersticial vs. volume intravascular.³¹ Tem-se especulado, portanto, que a inibição de SGLT2 pode proporcionar um efeito diferencial na regulação de fluido intersticial (vs. volume intravascular), o que pode limitar o estimulação neuro-humoral reflexa que ocorre em resposta à contração do volume intravascular com diuréticos tradicionais.

Redução do estímulo simpático

A ativação do SGLT2 atua estimulando o sistema nervoso simpático. A hiperestimulação simpática resulta, entre outros efeitos, no enrijecimento arterial e, em consequência, na elevação crônica da pressão arterial e em eventual dano vascular e renal. Ambos efeitos são diretamente relacionados a piores desfechos na IC.³² Os inibidores de SGLT2 estão associados com redução do tônus simpático, tendo demonstrado capacidade de induzir vasodilatação por meio da ativação de canais de potássio dependentes de voltagem e proteína-G, importantes na regulação do tônus vascular. Além disso, agem melhorando a função endotelial e prevenindo o enrijecimento arterial.¹² O sistema nervoso simpático,^{33,34} por sua vez, desempenha papel fundamental no controle pressórico e fisiopatologia da hipertensão arterial, sendo que a sua ativação pode estar relacionada com ocorrência de IC.^{35,36} Diversos estudos experimentais³⁷ e clínicos³⁸ têm sugerido

que os inibidores do SGLT2 reduzem de maneira eficaz a ativação do sistema nervoso simpático. Apesar de os exatos mecanismos para redução do risco de desenvolvimento de IC e os efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 na IC ainda não estarem totalmente esclarecidos, alguns mecanismos apresentam evidências mais robustas, incluindo o efeito no tônus simpático, conforme ilustramos na Figura 2.

Interessantemente, a redução do tônus simpático causado pelos inibidores de SGLT2 contribui para redução de interações relacionadas com IC.³² Em uma população de pacientes idosos com IC refratária ao tratamento clínico, a ipraglifozina restaurou a atividade simpática fisiológica avaliada pela cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcado com iodo 123 (I¹²³), sugerindo que esse poderia ser um dos mecanismos cardioprotetores dos inibidores de SGLT2.³⁹ Além disso, a hiperativação do sistema nervoso simpático está associada a um pior prognóstico, a arritmias ventriculares e até mesmo a morte súbita. No estudo EMPA-REG OUTCOME, o uso de empaglifozina esteve associado a reduções na incidência de morte súbita.⁹ Apesar de os precisos mecanismos para essa última observação não estarem totalmente elucidados, uma possibilidade é que a atenuação da hiperativação simpática causada pelos inibidores de SGLT2 poderia reduzir o risco de arritmias complexas e reduzir o risco de morte súbita. O estudo EMBODY,⁴⁰ ainda não completo, está investigando se os efeitos de um inibidor de SGLT2 no tônus simpático, ao restabelecer o equilíbrio entre o tônus simpático e parassimpático, poderiam melhorar a sobrevida e reduzir os eventos cardiovasculares assim como a morte súbita. Nesse interessante estudo, pacientes diabéticos com IM serão randomizados para receberem empaglifozina ou placebo, com perspectiva de que seus achados possam fornecer dados inovadores a respeito do papel dessa classe de medicamentos na redução de eventos elétricos cardiovasculares. Enquanto a ativação exacerbada do tônus simpático se associa com remodelamento vascular desfavorável, diversos estudos têm reportado reduções significativas da rigidez arterial em pacientes com DM2 tratados com dapaglifozina,⁴¹ canaglifozina⁴² ou empaglifozina.⁴³ Esse efeito vem sendo demonstrado em conjunto com a melhora da função endotelial,⁴¹ promovendo reduções na pressão arterial e na pressão central com possíveis efeitos na prevenção de eventos cardiovasculares. Mais recentemente, estudando uma corte de 97 pacientes com DM2, Sposito et al. mostram que o tratamento com a dapaglifozina melhorou a função endotelial avaliada pela vasodilatação reativa com o Doppler comparada com a glibencamida.⁴⁴ Essas evidências indicam que o efeito dos inibidores de SGLT1 no tônus simpático, assim como no remodelamento vascular, podem contribuir para os seus benefícios nos pacientes com IC.

Redução da inflamação

A inflamação tem contribuição fundamental na gravidade da IC. Os marcadores inflamatórios estão aumentados em portadores de IC, sendo que eles se correlacionam com a gravidade da doença,^{45,46} tanto na IC de FE reduzida quanto na FE preservada.⁴⁷ Sabe-se que citocinas inflamatórias causam, além de disfunção endotelial, aumento da renovação ou “turnover” de matriz extracelular e aumento

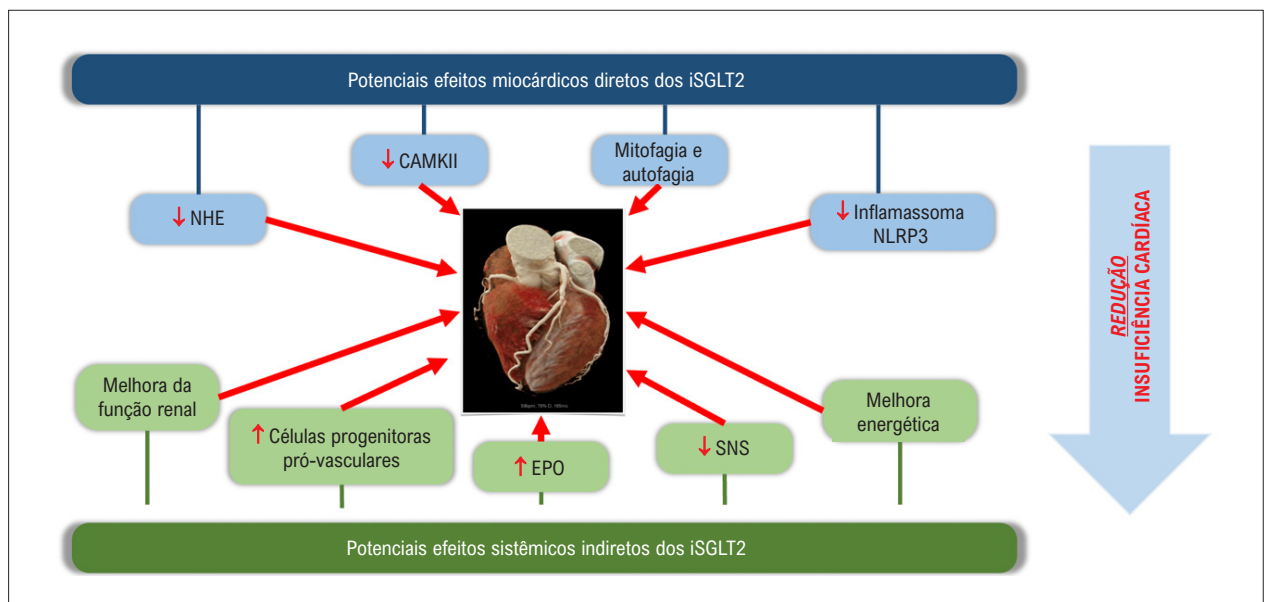


Figura 2 – Potenciais efeitos sistêmicos, diretos e indiretos dos iSGLT2. CAMKII: proteína dependente de calmodulina; EPO: eritropoetina; NHE: trocador sódio/hidrogênio; NLRP3: do inglês nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat, and pyrin domain-containing; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2; SNS: sistema nervoso simpático.

da fibrose. Os inibidores de SGLT2 têm demonstrado potencial para diminuir processos moleculares relacionados a inflamação, como o “turnover” da matriz extracelular e fibrose.⁴⁸ A exemplo disso, a dapaglifozina demonstrou suprimir a síntese de colágeno no miocárdio de ratos, o que comprova seu efeito antifibrótico via modulação da repostas infamatórias.⁴⁸ Apesar dessas evidências, ainda não está totalmente claro como os inibidores de SGLT2 modificam e modulam o processo inflamatório. Postula-se que, inicialmente, reduzem a resposta inflamatória dos macrófagos, já que diminuem os níveis de glicose, fonte preferencial de energia dessas células.⁴⁹ A inflamassoma NLRP3 (do inglês *nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat, and pyrin domain-containing*) desempenha um papel importante na mediação inflamatória. A inflamassoma é um complexo de proteínas de interação celular que desencadeia a maturação de citocinas pró-inflamatórias para iniciar a resposta inflamatória. Essa resposta é amplificada por meio da produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e ativação do óxido nítrico-sintase induzível. Dessa forma, o inflamassoma, mais especificamente o inflamassoma NLRP3, pode desempenhar um papel central na modulação da inflamação crônica, afetando a progressão da IC.⁵⁰ Dados recentes sugerem que os inibidores de SGLT2 têm a capacidade de inibir o inflamassoma NLRP3 no coração,^{51,52} e isso ocorre independentemente da redução de glicose. Não está claro se o efeito dos inibidores de SGLT2 em inibir o inflamassoma NLRP3 é direto ou indireto. Enquanto o beta-hidroxibutirato é um bloqueador eficaz do inflamassoma NLRP3,⁵³ os inibidores de SGLT2 aumentam os níveis circulantes de beta-hidroxibutirato, o que pode, em parte, justificar o seu efeito.

Prevenção do remodelamento cardíaco

O remodelamento cardíaco inclui diversas alterações estruturais do músculo cardíaco, entre elas a hipertrofia cardíaca, a inflamação de cardiomiócitos e a fibrose. Essas alterações implicam em maior gravidade da IC. Os inibidores de SGLT2 têm efeito benéfico no remodelamento cardíaco, e isso foi documentado em diversos estudos.^{24,30,54-58} Um estudo randomizado investigou o efeito da empaglifozina comparada ao placebo, ambos por 6 meses, no modelamento miocárdio em pacientes diabéticos com coronariopatia utilizando a ressonância magnética cardíaca. Esse estudo mostrou que os pacientes tratados com empaglifozina apresentaram redução significativa no índice de massa do VE comparado ao placebo, mesmo em período de tratamento reduzido de 6 meses.⁵⁹ Esse resultado sugere que os inibidores de SGLT2 podem promover o remodelamento reverso do músculo cardíaco. Embora não saibamos claramente como os inibidores de SGLT2 atuam prevenindo o remodelamento, parte desse mecanismo pode ser explicado pela ação anti-inflamatória que pode reduzir a fibrose^{60,61} e, consequentemente, o remodelamento cardíaco. A inibição dos receptores SGLT2 pode, portanto, reverter o remodelamento cardíaco observado na IC, reduzindo o estresse no VE e melhorando a função ventricular.

Supressão da fibrose miocárdica

Conforme previamente mencionado, uma importante atuação dos inibidores de SGLT2 seria na atenuação da fibrose miocárdica, dano irreversível ao miocárdio, que se associa a disfunção ventricular. A IC é marcada pelo remodelamento cardíaco que ocorre por meio da deposição de matriz extracelular, composta por fibrose e deposição de colágeno

Artigo de Revisão

por fibroblastos cardíacos. Nos pacientes DM2, sabe-se que um acréscimo mesmo relativamente pequeno com 3% no volume extracelular do miocárdio correlaciona-se com um aumento muito significativo de até 52% no risco de morte ou hospitalização por IC. É proposto que os inibidores de SGLT2 suprimem a síntese de colágeno, ativando macrófagos M2 e inibindo a diferenciação de miofibroblastos.^{12,18,19} Os macrófagos M2 secretam interleucina 10 (IL-10), citocina anti-inflamatória, desempenhando papel fundamental na cicatrização e homeostase dos tecidos. A redução da fibrose miocárdica pôde ser comprovada não invasivamente pela avaliação do volume extracelular por métodos de imagem avançados, como a ressonância magnética cardíaca, metodologia que vem sendo utilizada por estudos clínicos contemporâneos. No estudo de Mason et al., que randomizou pacientes diabéticos com coronariopatia para receberem empaglifozina ou placebo por 6 meses (Figura 3), o uso de um inibidor de SGLT2 reduziu significativamente o volume extracelular em 1,4% (Figura 4), o que apresentou associação com a redução na massa do VE.⁵⁸

Reduzindo a sobrecarga ventricular

Outro mecanismo proposto para explicar os benefícios na mortalidade dos inibidores de SGLT2 em pacientes com IC e FE reduzida seria a redução da pré e pós-carga, resultando em melhora no funcionamento ventricular.^{12,18,19} Isso ocorre porque a inibição de SGLT2 no túbulo proximal promove a natriurese e a glicosúria, resultando em diurese osmótica,^{18,60} e, em última instância, reduz as pressões de enchimento ventricular e o trabalho do miocárdio.¹⁹ A resposta natriurética, por um *feedback* túbulo glomerular, também

ocasiona vasoconstrição arteriolar aferente, reduzindo a pressão intraglomerular, processo que pode explicar a preservação renal observada com o uso dos inibidores de SGLT2.¹⁸ A variação do volume plasmático reflete em um aumento do hematócrito, que provavelmente foi responsável por mais de 50% do benefício de mortalidade cardiovascular de acordo com o que sugere o estudo EMPA-REG OUTCOME.¹⁹ Outro possível mecanismo complementar à alteração do volume plasmático e do hematócrito seria o aumento na eritropoiese, observado em alguns estudos após o início do tratamento com os inibidores de SGLT2. Além disso, diferentemente de outras classes de diuréticos convencionais, o efeito uricosúrico, que possivelmente promove diferenças em resultados cardiovasculares uma vez que o ácido úrico sérico está associado a risco aumentado de morte cardiovascular, esteve presente com o uso dos inibidores de SGLT2.¹⁹

Reparando a função vascular

A disfunção do endotélio e da musculatura lisa vascular contribuem para a fisiopatologia da IC⁶² e, quando presentes, aumentam a morbidade e mortalidade desses pacientes. O uso dos inibidores de SGLT2 tem demonstrado melhorar a função vascular, uma vez que diminui a ativação da célula endotelial, o que induz relaxamento vascular direto. Além disso, a inibição da SGLT2 reduz a disfunção da célula endotelial e alterações moleculares associadas a aterogênese precoce, reduzindo a rigidez da parede arterial e a resistência vascular.^{63,64} Acrescentam-se aos mecanismos benéficos dos inibidores de SGLT2 já citados a indução de vasodilatação via ativação da proteína quinase G e dos canais de potássio

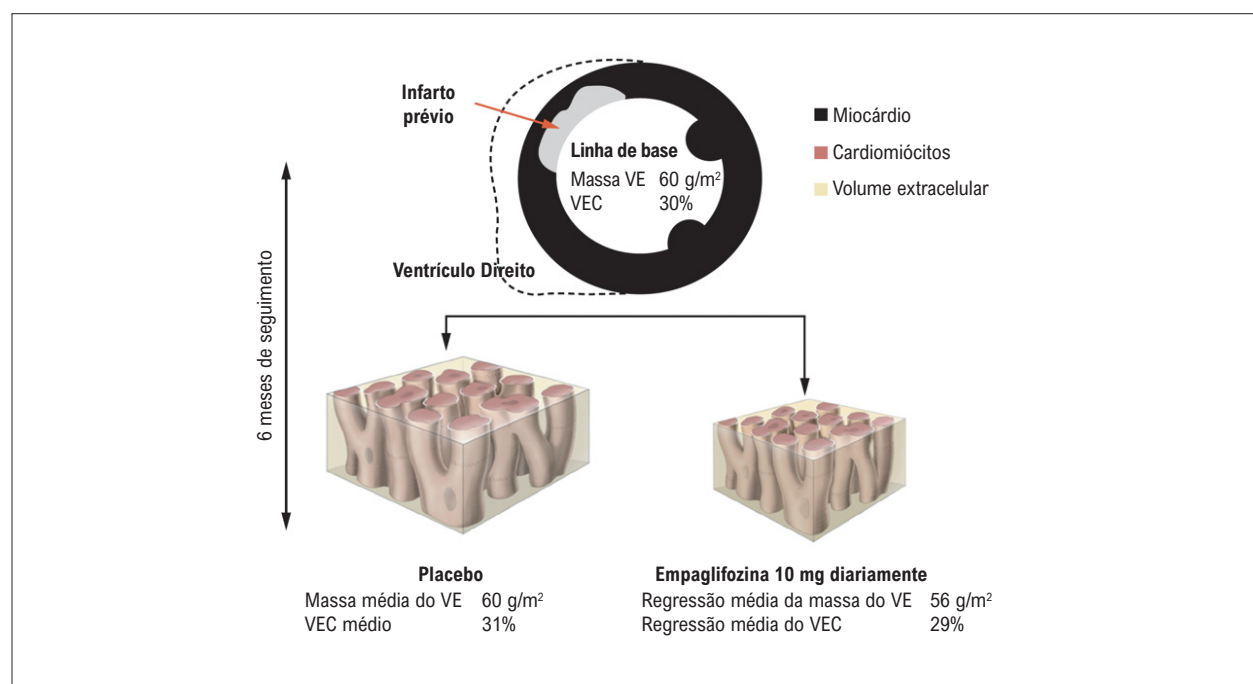


Figura 3 – Estudo que investigou o efeito da empaglifozina ou placebo de forma randomizada e cega por 6 meses em pacientes com diabetes melito 2 (DM2) e doença coronariana (reproduzida com autorização dos autores).⁵⁸ VE: ventrículo esquerdo; VEC: volume extracelular.

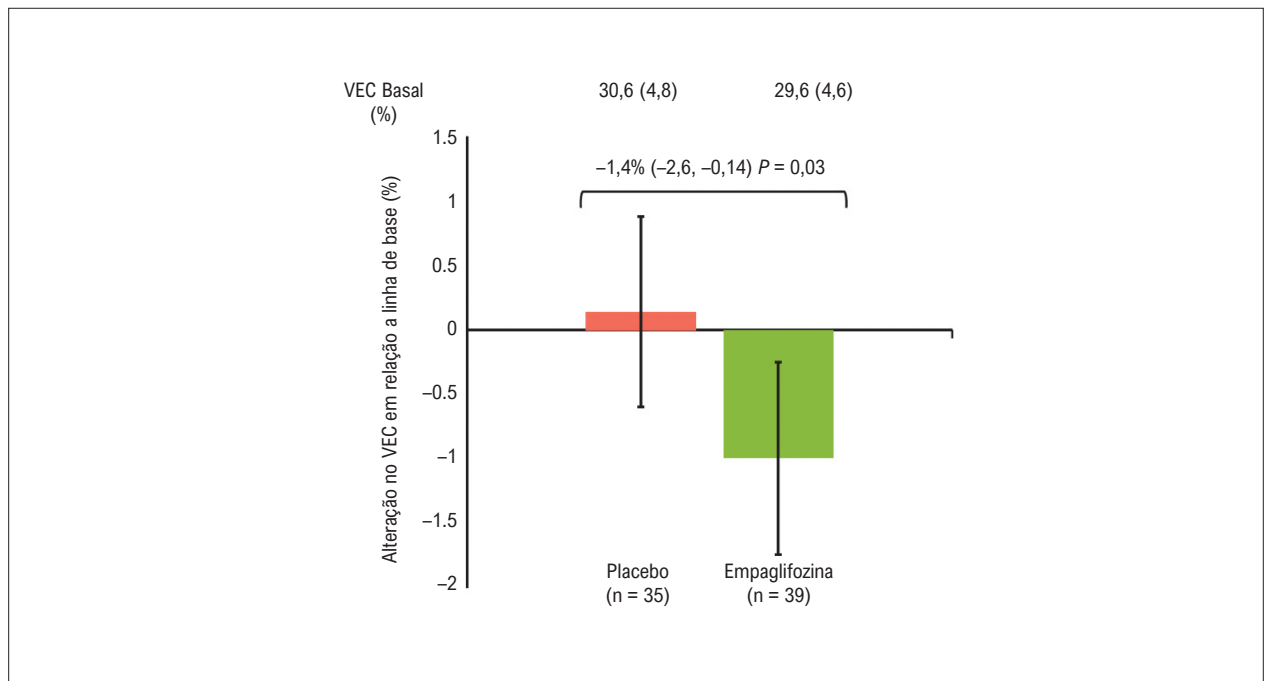


Figura 4 – Tratamento com empaglifozina por 6 meses reduziu significativamente o volume extracelular miocárdico de pacientes diabéticos com coronariopatia (reproduzida com autorização dos autores).⁵⁸ VEC: volume extracelular.

dependentes de voltagem. Os efeitos diretos dos inibidores de SGLT2 no sistema vascular, somados a indução da natriurese e diurese osmótica, contribuem para a hemodinâmica adequada aos pacientes portadores de IC.

Aumentando os níveis de eritropoetina (EPO)

O aumento de hematócrito observado com uso de inibidores de SGLT2, mesmo em indivíduos não diabéticos, sugeriu que essa classe de medicamentos pode aumentar a secreção de EPO pelo rim e, por fim, promover a eritropoiese.⁶⁵ Esse aumento da EPO contribui para a melhora da função mitocondrial dos cardiomiócitos, a angiogênese, a proliferação celular e a inflamação, além do aumento da oferta de oxigênio ao tecido miocárdico.⁶⁵ O estudo clínico randomizado EMPA-Heart Cardio Link-6 demonstrou que pacientes diabéticos e portadores de doença coronária arterial após um mês de tratamento com empaglifozina tiveram seus níveis de EPO significativamente aumentados.⁶⁵ Além disso, nesse mesmo estudo, foram demonstrados aumento significativo do hematócrito, redução da ferritina e redução da concentração de hemoglobina.

Reduzindo a gordura epicárdica

O tecido adiposo epicárdico é a gordura visceral que circunda o coração e está em contato direto com a túnica da artéria coronária. A atenuação mais elevada do tecido adiposo epicárdico, visualizada pela tomografia computadorizada, pode indicar a presença de alterações inflamatórias e neovascularização coronariana, estando associada a aumento do risco de eventos cardiovasculares.²⁰ Os inibidores de

SGLT2 reduzem o acúmulo do tecido adiposo e a inflamação perivascular, minimizando, assim, a secreção de leptina e suas ações produtoras de fibrose no coração.⁶⁶ Em pacientes que possuem, além de diabetes, doença coronariana, a inibição SGLT2 reduz a massa de tecido adiposo epicárdico, bem como moléculas bioativas: TNF-alfa e inibidor do ativador de plasminogênio-1. Isso pode, portanto, atenuar a inflamação e até mesmo o remodelamento relacionados com a IC.⁶⁷

Aumento das células progenitoras pró-vasculares

Um dos mecanismos que poderiam explicar a cardioproteção dos inibidores de SGLT2 seria a restauração do reparo vascular através da mobilização de células pró-vasculares derivadas da medula óssea. A revascularização do tecido requer uma rede de células circulantes que trabalhem em conjunto para mediar avanços microvasculares. Evidências apontam que a inibição da SGLT2 altere o equilíbrio entre as células progenitoras pró-vasculares circulantes, monócitos e células inflamatórias em paciente diabéticos e com doença cardiovascular estabelecida.¹⁸ Em um desses estudos, Hess et al.⁶⁸ observaram que o tratamento com empaglifozina foi associado a uma redução dos macrófagos M1 pró-inflamatórios, aumentando os macrófagos polarizados M2, os quais estão relacionados com resposta anti-inflamatória (Th2). Outros grupos demonstraram anteriormente que a inibição de SGLT2 com florizina aumenta a produção de antioxidante, e a administração de empaglifozina reduziu a produção de NOX1, um importante componente do estresse oxidativo na vasculatura periférica de ratos diabéticos.⁶⁹ A redução sistêmica do estresse oxidativo é reconhecida por

Artigo de Revisão

promover a maturação adequada de células progenitoras na medula óssea.⁷⁰ Foi proposto que a administração do inibidor de SGLT2 está associada a um aumento de células progenitoras pró-angiogênicas e à sua liberação pela medula óssea.⁶⁸

Melhora do metabolismo e da bioenergética cardíaca

Os ácidos graxos são uma das fontes de energia mais importantes para o tecido cardíaco saudável; no entanto, no cenário de IC, a capacidade de oxidação dos ácidos graxos pelo coração fica comprometida. Dessa forma, passa a oxidar corpos cetônicos como fonte alternativa de energia, principalmente por meio da enzima beta-hidroxibutirato desidrogenase 1 (BHD1). Os inibidores de SGLT2 são capazes de aumentar a produção de corpos cetônicos, especificamente do beta-hidroxibutirato, oferecendo uma fonte excedente de energia ao músculo cardíaco.¹⁸ Dessa forma, a mudança de substrato metabólico contribui para maior eficiência e contratilidade do miocárdio. Além disso, acredita-se que o aumento na produção de cetonas reduza os níveis de acetil-CoA que, por sua vez, reduziria a hiperacetilação das enzimas mitocondriais, melhorando a produção de energia mitocondrial.¹²

Inibição dos trocadores de sódio e hidrogênio

Outra explicação para o efeito dos inibidores de SGLT2 na IC seria a sua interação com trocadores de sódio e hidrogênio tipos 1 (NHE1) e 3 (NHE3). O NHE1, encontrado no miocárdio e no tecido vascular, quando ativado, aumenta os níveis de sódio e cálcio intracelular, o primeiro relacionado a IC e lesão de cardiomiócitos. O NHE3, localizado nos rins, promove a reabsorção de sódio e consequente retenção hídrica.¹² Acredita-se que os inibidores de SGLT2 inibam diretamente o NHE1 e promovam natriurese pela redução da expressão do NHE3. Os NHE ajudam a explicar a íntima ligação entre o diabetes e a IC. Eles são estimulados pela glicose e insulina elevadas nos diabéticos e pelos mecanismos neuro-humorais exacerbados nos portadores de IC. Dessa forma, um paciente que apresenta descompensação de IC pode também apresentar uma exacerbação do diabetes.^{12,46} Portanto, a inibição do NHE1 e do NHE3 pode ser um importante mecanismo cardíaco e renal pelo qual os inibidores de SGLT2 tratam a IC.¹⁸

Redução dos níveis de leptina

A leptina, proteína relacionada a homeostase energética, é conhecida como um importante fator para o desenvolvimento de IC em diabéticos. Isso acontece porque essa proteína estimula a ação dos receptores de SGLT2 nos rins, causando retenção de sódio, além de atuar na inflamação e fibrose cardíaca. Os inibidores de SGLT2 podem inibir os efeitos da leptina de diversas maneiras. Ao reduzirem o tecido adiposo visceral, causam redução nos níveis de leptina. Além disso, reduzem a absorção de sódio ao inibirem os receptores SGLT2 nos rins.¹⁸ Os inibidores de SGLT2 atuam também aumentando níveis gerais de adiponectina e, como consequência, diminuem a ação inflamatória por

meio da inibição do TNF-alfa. A adiponectina relaciona-se a diminuição da gordura corporal, estimulando sua redução por meio dos inibidores de SGLT2.

Prevenção de lesões de isquemia/reperfusão

Lesão celular, necrose e morte celular programada (apoptose, necroptose, autofagia) são características fisiopatológicas importantes de uma série de processos desadaptativos no coração, incluindo isquemia miocárdica e IC.⁷¹ Evidências experimentais recentes sugerem que a inibição do SGLT2 tem um efeito cardioprotetor contra lesão de isquemia/reperfusão. Os autores desses estudos hipotetizaram que a melhora da sobrevida cardiovascular observada clinicamente com tratamento por inibidores de SGLT2 estaria associada com efeito citoprotetor direto incluindo proteção contra lesão de isquemia/reperfusão miocárdica. Corações de ratos diabéticos e não diabéticos, em perfusão de Langendorff, tratados por 4 semanas com canaglifozina apresentaram infarto de tamanhos menores, sendo a primeira demonstração do efeito cardioprotetor da canaglifozina contra lesão de isquemia/reperfusão em animais diabéticos e não diabéticos.⁶¹ Esses resultados sugerem ainda que os inibidores de SGLT2 possam ser considerados como novas intervenções cardioprotetoras em pacientes cardiovasculares de alto risco, independentemente do *status* diabético.⁶¹ Esse efeito benéfico do inibidor de SGLT2 na lesão de isquemia/reperfusão está associado com uma diminuição na atividade da calmodulina quinase II, resultando em um fluxo aumentado de cálcio no retículo sarcoplasmático e aumento da contratilidade. No entanto, ainda não está claro se esse efeito ocorre em humanos.

Reduzindo a hiperuricemia

O ácido úrico plasmático afeta negativamente o prognóstico da insuficiência cardíaca.⁷² O nível sérico de ácido úrico está intimamente relacionado a marcadores de resistência à insulina. O nível sérico de ácido úrico em pacientes com DM2 é conhecido por ser menor do que o da população normal, e, até agora, isso é explicado pela diurese osmótica causada pela elevação da glicose sérica. Pequenas reduções no ácido úrico plasmático têm sido evidenciadas com o tratamento com inibidores de SGLT2.⁷³ Isso pode ser atribuído ao aumento da glicosúria nos túbulos proximais, uma vez que os inibidores de SGLT2 estimulam a secreção de ácido úrico.⁷⁴ No entanto, o debate sobre se uma redução na hiperuricemia por inibição de SGLT2 é um marcador ou desempenha um papel causal permanece em aberto.

Conclusões

Vários estudos têm demonstrado os benefícios nos desfechos cardiovasculares com uso dos inibidores de SGLT2. Os mecanismos exatos pelos quais os inibidores de SGLT2 exercem efeito protetor cardiovascular não estão completamente estabelecidos. Vários deles têm sido propostos, como demonstramos acima: redução da atividade simpática, melhora da hemodinâmica cardiovascular e da disponibilidade bioenergética, entre outros. Todos esses

fatores são complexos, interdependentes e potencializam uns aos outros. Por esse motivo, necessitamos de mais estudos que ajudem a entender a ação dos inibidores de SGLT2 no contexto da IC. Vale lembrar que os inibidores de SGLT2 são medicamentos promissores, que têm se mostrado muito úteis no tratamento de diversas doenças crônicas; inicialmente nos pacientes DM2, em 2019, acrescentados aos pilares do tratamento para IC de FE reduzida; e, mais recentemente, após o estudo DAPA-CKD, mostrou também benefícios renais consistentes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins CNG, Bau AA, Silva LM, Coelho-Filho OR.

Referências

1. Khan MS, Vaduganathan M. What makes sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors stand out in heart failure? *Curr Diab Rep.* 2020;20(11):63. doi: 10.1007/s11892-020-01347-3.
2. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Martens P, Mathieu C, Verbrugge FH. Promise of SGLT2 inhibitors in heart failure: diabetes and beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19(3):23. doi: 10.1007/s11936-017-0522-x.
5. Giorda CB. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: what's new? The diabetologist's point of view. *G Ital Cardiol.* 2020;21(4):252-55. doi: 10.1714/3328.32983.
6. Khan MS, Fonarow GC, Greene SJ. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for heart failure: clinical trial efficacy and clinical practice effectiveness. *Eur J Heart Fail.* 2021. doi: 10.1002/ehf.2170.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
8. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, 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.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
12. Nightingale B. A Review of the proposed mechanistic actions of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of heart failure. *Cardiol Res.* 2021;12(2):60-6. doi: 10.14740/cr1221.
13. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71. doi: 10.1056/NEJMoa072761.
14. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180-8. doi: 10.1001/jama.298.10.1180.
15. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA.* 2007;298(22):2634-43. doi: 10.1001/jama.298.22.2634.
16. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014;130(18):1579-88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
17. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, Cavender MA, Mosenzon O, Steg PG, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2015;38(4):696-705. doi: 10.2337/dc14-1850.
18. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
19. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. how does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? insights from a mediation analysis of the EMPA-REG outcome trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-63. doi: 10.2337/dc17-1096.
20. Raggi P, Gadiyaram V, Zhang C, Chen Z, Lopaschuk G, Stillman AE. Statins reduce epicardial adipose tissue attenuation independent of lipid lowering: a potential pleiotropic effect. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(12):e013104. doi: 10.1161/JAHA.119.013104.
21. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, et al. The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26(1):70-80. doi: 10.1002/oby.22066.
22. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev.* 2018;19(12):1630-41. doi: 10.1111/obr.12755.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Artigo de Revisão

23. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56(4):686-95. doi: 10.1007/s00125-012-2817-5.
24. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, Advani A, Batchu SN, Desjardins JF, et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):27-37. doi: 10.1016/j.jacbs.2018.11.010.
25. Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R, Baldassarre J, Bakris G, Charytan DM, et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease according to baseline HbA1c, including those with HbA1c <7%: results from the CREDENCE trial. *Circulation*. 2020;141(5):407-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044359.
26. Mazidi M, Rezaei P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007.
27. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(6):771-6. doi: 10.2337/dc16-2724.
28. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):211-20. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00417-9.
29. Kario K, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Patel M, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction patterns after renal denervation in the SPYRAL HTN-OFF MED trial. *Circulation*. 2018;138(15):1602-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035588.
30. Heerspink HJL, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9):853-62. doi: 10.1111/dom.12127.
31. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):479-87. doi: 10.1111/dom.13126.
32. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-6. doi: 10.1016/j.jcc.2017.12.004.
33. Vecchione C, Argenziano L, Fratta L, Pompeo F, Trimarco B. Sympathetic nervous system and hypertension in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab*. 2000;13(6):327-31.
34. Lim K, Jackson KL, Sata Y, Head GA. Factors responsible for obesity-related hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(7):53. doi: 10.1007/s11906-017-0750-1.
35. Toschi-Dias E, Rondon MUPB, Cogliati C, Paolucci N, Tobaldini E, Montano N. contribution of autonomic reflexes to the hyperadrenergic state in heart failure. *Front Neurosci*. 2017;11:162. doi: 10.3389/fnins.2017.00162.
36. van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Böhm M, Borggrefe M, Brutsaert D, et al. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1361-78. doi: 10.1002/ehf.921.
37. Wan N, Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on sympathetic nervous activity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:421. doi: 10.3389/fendo.2018.00421.
38. Jordan J, Tank J, Heusser K, Heise T, Wanner C, Heer M, et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(9):604-12. doi: 10.1016/j.jash.2017.07.005.
39. Kiuchi S, Hisatake S, Kabuki T, Fujii T, Oka T, Dobashi S, et al. Long-term use of ipragliflozin improved cardiac sympathetic nerve activity in a patient with heart failure: a case report. *Drug Discov Ther*. 2018;12(1):51-4. doi: 10.5582/ddt.2017.01069.
40. Kubota Y, Yamamoto T, Tara S, Tokita Y, Yodogawa K, Iwasaki Y, et al. Effect of Empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: rationale. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):2107-16. doi: 10.1007/s13300-018-0480-7.
41. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):138. doi: 10.1186/s12933-017-0621-8.
42. Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens*. 2019;37(3):636-42. doi: 10.1097/HJH.0000000000001907.
43. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1180-93. doi: 10.1111/dom.12572.
44. Sposito AC, Breder I, Soares AAS, Kimura-Mediorima ST, Munhoz DB, Cintra RMR, et al. Dapagliflozin effect on endothelial dysfunction in diabetic patients with atherosclerotic disease: a randomized active-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):74. doi: 10.1186/s12933-021-01264-z.
45. Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? *Circ Res*. 2016;119(1):159-76. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.
46. Mehta JL, Pothineni NV. Inflammation in heart failure: the holy grail? *Hypertension*. 2016;68(1):27-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07307.
47. Briassoulis A, Androulakis E, Christophides T, Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(2):169-76. doi: 10.1007/s10741-016-9533-z.
48. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298-310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
49. Rotkvić PG, Berković MC, Bulj N, Rotkvić L. Minireview: are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? *Heart Fail Rev*. 2020;25(6):899-905. doi: 10.1007/s10741-019-09849-3.
50. Butts B, Gary RA, Dunbar SB, Butler J. The importance of nlrp3 inflammasome in heart failure. *J Card Fail*. 2015;21(7):586-93. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.014.
51. Ye Y, Jia X, Bajaj M, Birnbaum Y. Dapagliflozin attenuates Na⁺/H⁺ Exchanger-1 in cardiofibroblasts via AMPK activation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(6):553-8. doi: 10.1007/s10557-018-6837-3.
52. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, Darwesh AM, 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*. 2020;13(1):e006277. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277.
53. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*. 2015;21(3):263-9. doi: 10.1038/nm.3804.
54. Byrne NJ, Parajuli N, Levasseur JL, Boisvenue J, Beker DL, Masson G, et al. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(4):347-54. doi: 10.1016/j.jacbs.2017.07.003.
55. Shi L, Zhu D, Wang S, Jiang A, Li F. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling in mice model of cardiac pressure overload. *Am J Hypertens*. 2019;32(5):452-9. doi: 10.1093/ajh/hpz016.

56. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of Empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care*. 2016;39(12):e212-e213. doi: 10.2337/dc16-1312.
57. Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. Mechanisms in endocrinology: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):R113-R125. doi: 10.1530/EJE-17-0832.
58. Mason T, Coelho-Filho OR, Verma S, Chowdhury B, Zuo F, Quan A, et al. Empagliflozin reduces myocardial extracellular volume in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;S1936-878X(20)30939-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.10.017.
59. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, 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(21):1693-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
60. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng C, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct effects of Empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPA-REG OUTCOME results. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):543-53. doi: 10.1016/j.cjca.2019.08.033.
61. Lim VG, Bell RM, Arjun S, Kolatsi-Joannou M, Long DA, Yellon DM. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):15-26. doi: 10.1016/j.jacbs.2018.10.002.
62. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-92. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.
63. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, van der Velden J, et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by Empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(5):575-91. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.04.003.
64. Patel AR, Kuvin JT, Pandian NG, Smith JJ, Udelson JE, Mendelsohn ME, et al. Heart failure etiology affects peripheral vascular endothelial function after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):195-200. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01057-3.
65. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, 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*. 2020;141(8):704-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
66. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res*. 2016;8(12):844-7. doi: 10.14740/jocmr2760w.
67. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):6. doi: 10.1186/s12933-017-0658-8.
68. Hess DA, Terenzi DC, Trac JZ, Quan A, Mason T, Al-Omran M, et al. SGLT2 Inhibition with Empagliflozin increases circulating provascular progenitor cells in people with type 2 diabetes mellitus. *Cell Metab*. 2019;30(4):609-13. doi: 10.1016/j.cmet.2019.08.015.
69. Oelze M, Kröller-Schön S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One*. 2014;9(11):e112394. doi: 10.1371/journal.pone.0112394.
70. Terenzi DC, Trac JZ, Teoh H, Gerstein HC, Bhatt DL, Al-Omran M, et al. Vascular regenerative cell exhaustion in diabetes: translational opportunities to mitigate cardiometabolic risk. *Trends Mol Med*. 2019;25(7):640-55. doi: 10.1016/j.molmed.2019.03.006.
71. Moe GW, Marín-García J. Role of cell death in the progression of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(2):157-67. doi: 10.1007/s10741-016-9532-0.
72. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation*. 2003;107(15):1951-3. doi: 10.1161/01.CIR.0000066420.36123.35.
73. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2508-15. doi: 10.2337/dc12-2491.
74. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391-404. doi: 10.1002/bdd.1909.

