



# Peran SGLT2i terhadap Risiko Kardioresenal Pasien dengan atau Tanpa Diabetes Melitus Tipe 2

**Allen**

Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

*Sodium-glucose Co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i)* adalah salah satu golongan antidiabetik yang direkomendasikan untuk pasien dengan masalah jantung ataupun ginjal. Telaah ilmiah berbasis bukti menunjukkan manfaat SGLT2i terhadap penyakit jantung, ginjal, ataupun metabolik lainnya pada pasien tanpa diabetes melitus.

**Kata Kunci:** Diabetes melitus, ginjal, jantung, SGLT2i.

## ABSTRACT

Sodium-glucose Co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) is one of the antidiabetic classes recommended for patients with heart and kidney problems. Evidence-based studies show the benefits of SGLT2i extend to heart, kidney, or other metabolic diseases in patients without diabetes mellitus.

**Allen. The Role of SGLT2i on Cardiorenal Risk in Patients with or Without Type 2 Diabetes Mellitus.**

**Keywords:** Diabetes mellitus, kidney, heart, SGLT2i.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, ataupun keduanya. Pada DM tipe 2, terjadi resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas yang menyebabkan gangguan toleransi glukosa.<sup>1</sup>

Menurut International Diabetes Federation (IDF), jumlah penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2021 sebanyak 19.465.100 orang. Peningkatan jumlah penderita terlihat sangat tinggi dibandingkan dengan peningkatan pada tahun 2000, yaitu sebanyak 5.654.300, menjadi 7.291.900 penderita pada tahun 2011.<sup>2</sup>

Beberapa hal yang perlu diperhatikan untuk tata laksana terbaik DM antara lain faktor usia, lama menderita DM, riwayat penyakit penyerta, riwayat hipoglikemia, serta komplikasi yang ada. Pasien DM sering mengalami komplikasi makrovaskular ataupun mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular dapat terjadi di jantung dan komplikasi mikrovaskular dapat

terjadi di ginjal.<sup>1</sup>

*Sodium-glucose Cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i)* adalah salah satu golongan antidiabetik oral yang dianggap memiliki efikasi tinggi menurunkan kadar glukosa darah. SGLT2i juga tidak menyebabkan hipoglikemia, sehingga aman untuk pasien yang rentan mengalami hipoglikemia.<sup>3</sup> SGLT2i ternyata tidak hanya dapat digunakan untuk DM tipe 2, namun juga bermanfaat untuk masalah gagal jantung, ginjal, ataupun penyakit metabolik lainnya pada pasien tanpa diabetes.<sup>4,5</sup>

### Mekanisme Filtrasi Glukosa dan Peran SGLT2i

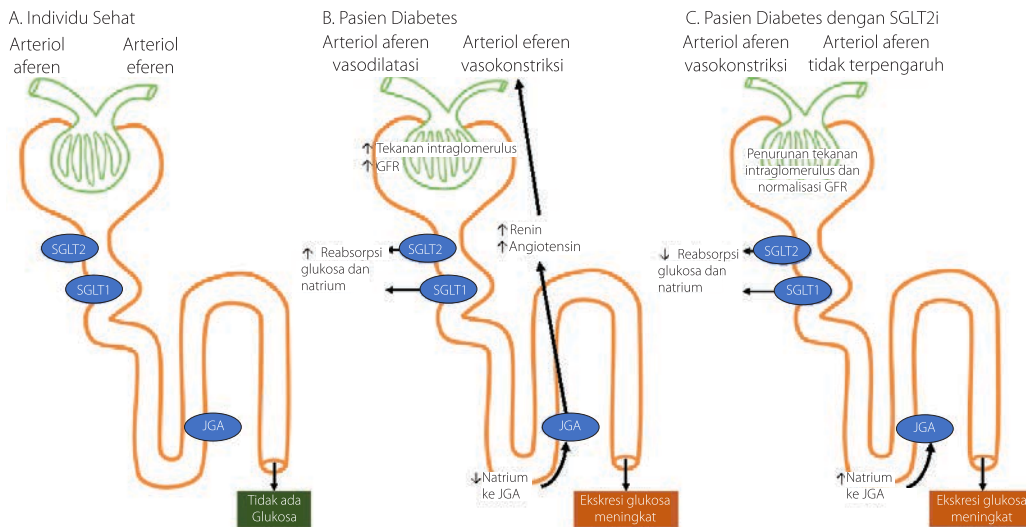
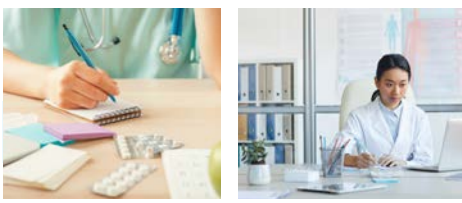
Ginjal pada individu normal dapat menyaring sekitar 180 gram glukosa setiap hari. Proses ini dimulai pada tahap pertama produksi urin, yaitu saat arteriol aferen bercabang, difiltrasi di glomerulus, dan menyatu kembali di arteriol eferen. Glukosa yang telah disaring direabsorpsi kembali di segmen awal tubulus proksimal, sehingga tidak ada glukosa yang keluar melalui urin.<sup>6</sup> Sebagian besar gula diserap melalui transporter SGLT2 dan sisanya

(sekitar 10%-20%) diserap melalui SGLT1; seluruh glukosa terserap, sehingga tidak ada glukosa yang mencapai *juxtaglomerular apparatus (JGA)*.<sup>7</sup>

Pada penderita diabetes tidak terkontrol, kondisi hiperglikemia menyebabkan reabsorpsi glukosa oleh SGLT2 dan SGLT1 di tubulus proksimal meningkat. Reabsorpsi glukosa juga meningkatkan reabsorpsi natrium. Ginjal seolah-olah kekurangan perfusi karena berkurangnya jumlah natrium ke JGA, sehingga renin dan angiotensin lokal akan dilepaskan agar arteriol eferen beravasokonstriksi dan arteriol eferen beravasodilatasi.<sup>7,8</sup> Hal ini bertujuan untuk meningkatkan tekanan intraglomerulus dan GFR, namun dalam jangka panjang berpotensi merusak glomerulus. Selain itu, peningkatan reabsorpsi natrium berpotensi meningkatkan kejadian hipertensi pada pasien DM tipe 2.<sup>7</sup>

SGLT2i berperan menurunkan kadar glukosa darah dengan mengurangi reabsorpsi glukosa di tubulus ginjal. Penurunan reabsorpsi glukosa juga disertai penurunan absorpsi natrium, sehingga asupan natrium di JGA kembali

**Alamat Korespondensi** email: [all\\_en@gmail.com](mailto:all_en@gmail.com)



**Gambar.** Mekanisme reabsorpsi glukosa pada individu sehat, pasien diabetes, dan pasien diabetes yang mengonsumsi SGLT2i.

normal. Pelepasan renin dan angiotensin akan dihentikan, sedangkan arteriol aferen, tekanan intraglomerular, dan GFR kembali menjadi normal.<sup>7</sup>

Storgaard, *et al*, melakukan *systematic review* dan meta-analisis atas 34 RCT dengan

total 9.154 pasien. Durasi setiap penelitian minimal 12 minggu. Studi ini menilai efikasi dan risiko SGLT2i pada pasien DM tipe 2. Jika dibandingkan dengan plasebo, SGLT2i berkaitan dengan penurunan HbA1c yang signifikan lebih baik (MD -0,69; 95%CI -0,75 hingga -0,62). Jika dibandingkan dengan obat

oral antidiabetes (OAD) lainnya, SGLT2i tidak berbeda bermakna dengan *metformin* (MD -0,05; 95%CI 0,21 hingga 0,12), namun lebih baik jika dibandingkan dengan *sulfonylurea* (SU; MD -0,15; 95%CI -0,21 hingga -0,08) ataupun *dipeptidyl peptidase 4 inhibitor* (DPP4i; MD -0,25; 95%CI -0,36 hingga -0,14). Jika segi keamanan SGLT2i dibandingkan dengan plasebo, SGLT2i meningkatkan risiko infeksi saluran kemih (RR 1,14; 95%CI 1,0 hingga 1,3) dan infeksi genitalia (RR 4,34; 95%CI 3,35 hingga 5,63), tidak ada perbedaan efek samping serius pada kedua kelompok (RR 0,99; 95%CI 0,87 hingga 1,12).<sup>9</sup>

**Perbandingan antar SGLT2i**

*Dapagliflozin*, *empagliflozin*, *canagliflozin*, dan *ertugliflozin* merupakan 4 jenis obat antidiabetik golongan SGLT2i.<sup>3,10-13</sup> Menurut American Diabetes Association (ADA), tidak semua obat golongan SGLT2i memiliki manfaat pada jantung dan ginjal yang sama. Pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi, hanya *canagliflozin* dan *empagliflozin* yang dianggap memiliki manfaat pada *major adverse cardiovascular event* (MACE). Pasien gagal jantung dapat menggunakan

**Tabel.** Penelitian keamanan kardiorrenal SGLT2i.

Penelitian	Nama Obat	Tujuan Penelitian	Kesimpulan
DAPA-HF <sup>26</sup>	<i>Dapagliflozin</i>	Mengevaluasi efikasi dan keamanan <i>dapagliflozin</i> pada pasien gagal jantung dan fraksi ejeksi berkurang (HFrEF), dengan atau tanpa diabetes.	<i>Dapagliflozin</i> lebih baik secara bermakna dalam menurunkan angka perburukan gagal jantung dan kematian kardiovaskular, baik pada pasien dengan maupun tanpa diabetes.
EMPEROR-Reduced <sup>27</sup>	<i>Empagliflozin</i>	Mengevaluasi <i>empagliflozin</i> pada pasien gagal jantung kronis dan fraksi ejeksi berkurang (HFrEF), dengan atau tanpa diabetes.	<i>Empagliflozin</i> lebih baik secara bermakna dalam menurunkan angka hospitalisasi gagal jantung dan perburukan fungsi ginjal, baik pada pasien dengan maupun tanpa diabetes.
DELIVER <sup>28</sup>	<i>Dapagliflozin</i>	Mengevaluasi <i>dapagliflozin</i> dalam mengurangi risiko perburukan gagal jantung atau kematian kardiovaskular di antara pasien dengan fraksi ejeksi sedikit berkurang (HFmrEF) atau normal (HRpEF).	<i>Dapagliflozin</i> lebih baik secara bermakna dalam menurunkan angka perburukan gagal jantung dan kematian kardiovaskular, baik pada pasien dengan maupun tanpa diabetes.
EMPEROR-Preserved <sup>29</sup>	<i>Empagliflozin</i>	Mengevaluasi <i>empagliflozin</i> pada pasien gagal jantung kronis dan fraksi ejeksi normal (HFpEF).	<i>Empagliflozin</i> lebih baik secara bermakna dalam menurunkan angka hospitalisasi gagal jantung dan perburukan fungsi ginjal, baik pada pasien dengan maupun tanpa diabetes.
DAPA-CKD <sup>30</sup>	<i>Dapagliflozin</i>	Mengevaluasi efikasi dan keamanan <i>dapagliflozin</i> pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, dengan atau tanpa DM tipe 2.	Penurunan eGFR $\geq 50\%$ , <i>end-stage kidney disease</i> (ESKD) dan kematian karena semua sebab pada kelompok <i>dapagliflozin</i> lebih baik secara bermakna pada pasien gagal ginjal dengan atau tanpa diabetes.
EMPA-Kidney <sup>31</sup>	<i>Empagliflozin</i>	Mengevaluasi efek <i>empagliflozin</i> pada perburukan penyakit ginjal dan kardiovaskular, untuk memeriksa profil keamanan obat pada berbagai pasien dengan CKD (termasuk pasien tanpa diabetes, eGFR kurang dari 30 mL/menit/1,73 m <sup>2</sup> , dan kadar proteinuria rendah).	Penurunan eGFR $\geq 40\%$ dan ESKD pada kelompok <i>empagliflozin</i> lebih baik secara bermakna pada pasien gagal ginjal dengan atau tanpa diabetes.



*dapagliflozin*, *empagliflozin*, *canagliflozin*, dan *ertugliflozin*. Pada pasien dengan perburukan fungsi ginjal, hanya *dapagliflozin*, *empagliflozin*, dan *canagliflozin* yang dianggap memiliki manfaat.<sup>3</sup>

Pada penderita gagal ginjal, *dapagliflozin* dapat diberikan pada pasien *end stage renal disease* (ESRD), sedangkan *empagliflozin*, *canagliflozin*, dan *ertugliflozin* tidak direkomendasikan jika *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) <30 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>.<sup>10-13</sup> Untuk *canagliflozin*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (USFDA) memberi peringatan adanya peningkatan risiko patah tulang dan penurunan kepadatan mineral tulang.<sup>14</sup>

USFDA juga sudah menyetujui penggunaan SGLT2i *dapagliflozin* dan *empagliflozin* untuk pasien tanpa diabetes.<sup>10,11</sup> Selain untuk DM tipe 2, indikasi *dapagliflozin* adalah untuk: (1) Mengurangi risiko kematian kardiovaskular dan rawat inap karena gagal jantung pada dewasa dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (NYHA II-IV); (2) Mengurangi risiko penurunan eGFR berkelanjutan, kematian kardiovaskular pada gagal ginjal stadium akhir dan rawat inap untuk gagal jantung pada dewasa dengan gagal ginjal kronis yang memiliki risiko perburukan.<sup>10</sup> Selain untuk DM tipe 2, indikasi *empagliflozin* adalah untuk mengurangi risiko kematian kardiovaskular serta rawat inap karena gagal jantung pada dewasa dengan gagal jantung dan penurunan fraksi ejeksi.<sup>11</sup>

#### Penelitian Efikasi dan Keamanan *Dapagliflozin* vs *Empagliflozin* pada Pasien DM Tipe 2

Beberapa studi membuktikan penurunan HbA1c pada kelompok *dapagliflozin* dan *empagliflozin*, penurunan HbA1c pada kelompok *empagliflozin* dianggap lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok *dapagliflozin*.<sup>15-18</sup> Keamanan/*adverse events* (AE), kelompok *empagliflozin* juga dianggap lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok *dapagliflozin*.<sup>15-17</sup> Beberapa studi menyatakan *dapagliflozin* dan *empagliflozin* terbukti dapat menurunkan berat badan.<sup>15,16</sup>

Kedua kelompok juga terbukti menurunkan angka kejadian kematian kardiovaskular, tekanan darah, gagal jantung, ataupun kematian karena semua sebab; penurunan kematian kardiovaskular dan tekanan darah

lebih signifikan pada kelompok *empagliflozin*, sedangkan penurunan risiko hospitalisasi gagal jantung lebih signifikan pada kelompok *dapagliflozin*.<sup>15,19-23</sup>

Yang, *et al*, menyatakan fungsi ginjal pada kelompok *empagliflozin* menunjukkan tren penurunan fungsi, sedangkan pada kelompok *dapagliflozin* menunjukkan tren perbaikan fungsi. Walau tidak sebaik *dapagliflozin*, *empagliflozin* tetap menurunkan risiko gagal ginjal lebih baik bila dibandingkan plasebo.<sup>17,21</sup>

Manfaat *dapagliflozin* dan *empagliflozin* pada pasien DM tipe 2 juga dapat dilihat pada penelitian DECLARE-TIMI 58 dan EMPA-REG. Penelitian DECLARE-TIMI 58 bertujuan untuk mengevaluasi dampak kardiovaskular dan ginjal *dapagliflozin* versus plasebo pada 17.160 pasien DM tipe 2 yang memiliki atau berisiko ASCVD.<sup>24</sup> EMPA-REG meneliti efek *empagliflozin* versus plasebo pada morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada 7.020 pasien DM tipe 2 dengan risiko tinggi kejadian kardiovaskular.<sup>25</sup>

Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa *dapagliflozin* tidak berbeda dari plasebo dalam menurunkan kejadian MACE, namun lebih baik secara bermakna dalam menurunkan angka hospitalisasi gagal jantung (HR 0,73; 0,61 hingga 0,88) dan perburukan fungsi ginjal (HR 0,53; 0,43 hingga 0,66).<sup>24</sup> Sedangkan, *empagliflozin* lebih baik secara bermakna dalam menurunkan angka kematian kardiovaskular (HR 0,62; 0,49 hingga 0,77), kematian karena semua sebab (HR 0,68; 0,57 hingga 0,82), hospitalisasi gagal jantung (HR 0,65; 0,50 hingga 0,85), dan perburukan fungsi ginjal (HR 0,61; 0,53 hingga 0,70).<sup>25</sup>

Pada pasien DM tipe 2, *empagliflozin* dan *dapagliflozin* sama-sama memiliki manfaat menurunkan HbA1c ataupun berat badan.<sup>15,16</sup> *Empagliflozin* dianggap lebih baik dalam menurunkan angka kematian kardiovaskular dan kematian karena semua sebab, sedangkan *dapagliflozin* dianggap lebih baik dalam menurunkan perburukan fungsi ginjal ataupun hospitalisasi gagal jantung.<sup>15,17,19,22</sup>

#### Penelitian Keamanan Kardiorrenal *Dapagliflozin* vs *Empagliflozin*

Selain DECLARE-TIMI 58 dan EMP-REG, beberapa penelitian *dapagliflozin* lain yaitu studi DAPA-CKD, DAPA-HR, dan DELIVER

menilai efek masing-masing obat terhadap risiko kardiovaskular ataupun ginjal. *Empagliflozin* juga memiliki penelitian yang serupa dengan *dapagliflozin* melalui studi EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, dan EMPA-KIDNEY. Penelitian tersebut tidak hanya meneliti penggunaan SGLT2i pada penderita diabetes, namun juga meneliti penggunaan *dapagliflozin* dan *empagliflozin* pada penderita non-DM (**Tabel**).

Penelitian DAPA-HF dan EMPEROR-Reduced pada pasien gagal jantung dengan penurunan ejeksi fraksi menyimpulkan *dapagliflozin* dianggap lebih baik dibandingkan *empagliflozin* dalam menurunkan angka kematian kardiovaskular dan perburukan gagal jantung pada pasien gagal jantung (NYHA II, III, atau IV, HFrEF ≤40%) tanpa melihat status diabetes.<sup>26,27</sup>

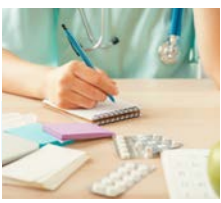
Penelitian DELIVER dan EMPEROR-Preserved pada pasien gagal jantung tanpa penurunan ejeksi fraksi menyimpulkan *dapagliflozin* dianggap lebih baik dibandingkan *empagliflozin* dalam menurunkan angka kematian kardiovaskular dan perburukan gagal jantung pada pasien gagal jantung (HFpEF >40%) tanpa melihat status diabetes.<sup>28,29</sup>

Penelitian DAPA-CKD dan EMPA-KIDNEY pada pasien gagal ginjal menyimpulkan *dapagliflozin* dianggap lebih baik dibandingkan *empagliflozin* dalam mencegah kematian karena semua sebab, ESKD, dan penurunan eGFR pada pasien gagal ginjal tanpa melihat status diabetes.<sup>30,31</sup>

Berdasarkan penelitian di atas, penggunaan *dapagliflozin* dianggap lebih baik dalam menurunkan kasus kematian kardiovaskular, gagal jantung, ataupun gagal ginjal pada pasien dengan atau tanpa diabetes.

#### SIMPULAN

*Dapagliflozin* dan *empagliflozin* merupakan golongan SGLT2i yang terbukti dapat menurunkan HbA1c dan berat badan pada pasien DM tipe 2. *Dapagliflozin* dan *empagliflozin* juga terbukti memiliki manfaat kardiorrenal baik pada pasien dengan maupun tanpa DM tipe 2. *Empagliflozin* dapat digunakan pada pasien DM tipe 2 dengan risiko kardiovaskular dan gagal jantung. *Dapagliflozin* dapat digunakan pada pasien DM tipe 2 dengan risiko gagal ginjal atau pada



pasien tanpa diabetes dengan risiko gagal jantung dan gagal ginjal.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Soelistijo SA, Suastika K, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, et al. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2021. Jakarta: PB Perkeni, 2021.
2. IDF Diabetes Atlas. Indonesia Diabetes Report 2000 — 2045 [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/country/94/id.html>
3. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(suppl):S140–57.
4. Fernandez-Fernandez B, Sarafidis P, Kanbay M, Navarro-González JF, Soler MJ, Górriz JL, et al. SGLT2 inhibitors for non-diabetic kidney disease: Drugs to treat CKD that also improve glycaemia. *Clin Kidney J*. 2020; 13:728–33.
5. Teo YH, Teo YN, Syn NL, Kow CS, Yoong CSY, Tan BYQ, et al. Effects of sodium/glucose cotransporter 2 (Sglt2) inhibitors on cardiovascular and metabolic outcomes in patients without diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):1–18.
6. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of human anatomy & physiology. 12th ed. United States: John Wiley & Sons, Inc.; 2009.
7. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11–26.
8. Liu H, Sridhar VS, Boulet J, Dharia A, Khan A, Lawler PR, et al. Cardiorenal protection with SGLT2 inhibitors in patients with diabetes mellitus: from biomarkers to clinical outcomes in heart failure and diabetic kidney disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2022; 126:154918. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154918
9. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, 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(11): e0166125.
10. Farxiga (Dapagliflozin) highlights of prescribing information. Wilmington: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2021.
11. Jardiance (Empagliflozin) highlights of prescribing information. Ridgefield: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2021.
12. Invokana (Canagliflozin) highlights of prescribing information. Titusville: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2022.
13. Steglatro (Ertugliflozin) highlights of prescribing information. Whitehouse Station: Merck & Co., Inc.; 2017.
14. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-label-diabetes-drug-canagliflozin-invokana-invokamet>
15. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: A 52-week prospective observational study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;151:65–73.
16. Hussain M, Atif M, Babar M, Akhtar L. Comparison of efficacy and safety profile of empagliflozin versus dapagliflozin as add on therapy in type 2 diabetic patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021;33(4).
17. Yang AY, Chen HC. Comparative assessment of the long-term effectiveness and safety of dapagliflozin and empagliflozin as add-on therapy to hypoglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2022;2022.
18. Nakagaito M, Joho S, Ushijima R, Nakamura M, Kinugawa K. Comparison of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin added to heart failure treatment in decompensated heart failure patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ Rep*. 2019;1(10):405–13.
19. Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA, Grundtvig M, Cleland JGF, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Failure Rev* 2021;16:1421–35.
20. Memon RA, Akbariromani H, Vohra RR, Kundi H, Saleem RF, Ghaffari M Abuzar, et al. Comparison of cardiovascular outcomes between dapagliflozin and empagliflozin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Cureus*. 2022; 14(7): e27277.
21. Lim J, Hwang IC, Choi HM, Yoon YE, Cho GY. Comparison of cardiovascular and renal outcomes between dapagliflozin and empagliflozin in patients with type 2 diabetes without prior cardiovascular or renal disease. *PLoS One*. 2022;17(10): e0269414.
22. Shao SC, Chang KC, Lin SJ, Chang SH, Hung MJ, Chan YY, et al. Differences in outcomes of hospitalizations for heart failure after SGLT2 inhibitor treatment: effect modification by atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1).
23. Hao Z, Zhang Y. Dapagliflozin and empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: A retrospective study. *Int J Gen Med*. 2022;15:5915–8.
24. 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.
25. 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;373(22):2117–28.



26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber 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.
27. 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.
28. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–98.
29. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–61.
30. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
31. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–27.