

Juhani Airaksinen

## SGLT2:n estäjät – enemmän kuin diabeteslääke

Natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjät eivät ole vain tavanomaisia suurentunutta verengluukoosipitoisuutta pienentäviä diabeteslääkkeitä. Ne parantavat tyyppin 2 diabetespotilaiden ennustetta ja ehkäisevät sydäntapahtumia, jos potilaalla on tiedossa oleva sydäntauti tai merkittävä sydäntautiriski. Ne vähentävät diabetespotilaiden sydämen vajaatoiminnan ilmaantumista ja vaikeutumisvaiheita. Lääkeryhmän hyödyt koskevat myös niitä sydänriskipotilaita, joiden verengluukoosipitoisuus ei pienene hoidon aikana tai joiden glukoositasapaino on hyvä jo ennen lääkkeen aloitusta. SGLT2:n estäjät onkin nostettu eurooppalaisissa hoitosuosituksissa ensilinjan lääkkeeksi hyvin suuren sydän- ja verisuonitautiriskin diabetespotilaille. Koska SGLT2:n estäjät parantavat pumppaustoiminnan heikentymisestä johtuvan sydämen vajaatoiminnan ennustetta ja vähentävät myös diabetesta sairastamattomien potilaiden vajaatoiminnan vaikeutumisvaiheita, niiden käyttö laajenee muihinkin ryhmiin kuin diabetespotilaisiin.

**D**iabetes on itsenäinen sepelvaltimotaudin ja sydämen vajaatoiminnan risikitekijä, ja sydän- ja verisuonitaudit ovat diabeetikon ennusteen kannalta merkittävien sairausryhmä (1). Diabeettinen munuaistauti huonontaa myös potilaan ennustetta ja vaikeuttaa sydämen vajaatoimintaa. Sydämen vajaatoiminta voi puolestaan nopeuttaa munuaisten vajaatoiminnan etenemistä. Diabeteksen hoidon oleellinen tavoite glukoositasapainon normalisoinnin ohella on sydän- ja verenkiertoelinsairauksien ja munuaismuutosten ilmaantumisen ja etenemisen ehkäisy.

Vuonna 2007 huolestuttiin diabeteslääkkeiden aiheuttamista sydänongelmista (2). Uusista markkinoille pyrkivistä lääkkeistä alettiin vaatia sydänturvallisuustutkimuksia, eikä myyntilupaa enää myönnetty pelkästään verengluukoosipitoisuutta pienentävän vaikutuksen perusteella. Nopeasti lisääntyneen tutkimustiedon perusteella tyyppin 2 diabeteksen lääkehoito onkin muuttumassa.

Uusissa eurooppalaisissa hoitosuosituksissa nostettiin SGLT2:n estäjät (”gliflotsiinit”) ensilinjan lääkkeeksi potilaille, joiden sydän- ja

verisuonitautiriski on hyvin suuri (3). Suositus perustui laajaan tutkimustietoon lääkeryhmän sydäntä ja munuaisia suojaavista vaikutuksista. Samalla kun SGLT2:n estäjien asema diabeteksen hoidossa on vahvistunut, on saatu lisää tutkimusnäyttöä, jonka mukaan ne ovat hyödyllisiä myös sydämen vajaatoiminnan hoidossa eikä hoitovaikutus näyttäisi rajoittuvan pelkästään diabetespotilaisiin.

### SGLT2:n estäjät diabeteslääkkeinä

Neljä SGLT2:n estäjää on nykyisin kliinisessä käytössä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa: dapagliflotsiini, empagliflotsiini, kanagliflotsiini ja viimeksi markkinoille tullut ertugliflotsiini. Ne pienentävät verengluukoosipitoisuutta estämällä glukoosin takaisinimeytymistä proksimaalisessa tubuluksessa ja lisäämällä siten glukosuriaa. Niiden verengluukoosipitoisuutta pienentävä vaikutus huononee odotetusti munuaisten vajaatoiminnan vaikeutuessa.

SGLT2:n estäjien tehoa ja turvallisuutta tyyppin 2 diabeteksen hoidossa on tutkittu useissa laajoissa monikeskustutkimuksissa. Positiivi-

**TAULUKKO 1.** SGLT2:n estäjien sydän- ja munuaisvaikutuksia lumelääkkeeseen verrattuna laajoissa satunnaistetuissa monikeskustutkimuksissa (riskitiheysuhde ja sen 95 %:n luottamusväli) (5–7,13,15,17,23–26).

Tutkimus (viite)	Sydänkuolema	Sydämen vajaatoiminta <sup>1</sup>	Sydäntapahtuma	Munuaispäätetapahtumat
EMPA-REG (5)	0,62 (0,49–0,77)	0,65 (0,50–0,85)	0,86 (0,74–0,99)	0,61 (0,53–0,70)
CANVAS (6)	0,87 (0,72–1,06)	0,67 (0,52–0,87)	0,86 (0,75–0,97)	0,60 (0,47–0,77)
DECLARE-TIMI 58 (7)	0,98 (0,82–1,17)	0,73 (0,61–0,88)	0,93 (0,84–1,03)	0,53 (0,43–0,66)
CREDESCENCE (17)	0,78 (0,61–1,00)	0,61 (0,47–0,80)	0,80 (0,67–0,95)	0,66 (0,53–0,66)
DAPA-HF (13)	0,82 (0,69–0,98)	0,70 (0,59–0,83)	–	0,71 (0,44–1,16)
EMPEROR-Reduced (15)	0,92 (0,75–1,12)	0,69 (0,59–0,80)	–	0,52 (0,29–0,92)
DAPA-CKD (22)	0,81 (0,58–1,12)	–	–	0,56 (0,45–0,68)
VERTIS CV (23)	0,92 (0,77–1,11)	0,70 (0,54–0,90)	0,97 (0,85–1,11)	0,81 (0,63–1,04)
SCORED (24)	0,90 (0,73–1,12)	0,67 (0,55–0,82)	–	0,71 (0,46–1,08)
SOLOIST-WHF (25)	0,84 (0,58–1,22)	0,64 (0,49–0,83)	–	–

<sup>1</sup>sairaalahoitajakset

sina vaikutuksina on satunnaistetuissa tutkimuksissa havaittu merkittävä sydäntapahtumien ja kokonaiskuolleisuuden väheneminen verengluukoosivaikutuksen ohella (TAULUKKO 1). Lääkkeet ovat varsin hyvin siedettyjä, mutta lisäävät sukupuolielin- ja virtsatieinfektioiden esiintyvyyttä (4,5). SGLT2:n estäjien käyttöön liittyy myös hieman suurentunut kuivumisen ja euglykeemisen ketoasidoosin vaara, mikä on huomioitava etenkin äkillisten vakavien sairauksien yhteydessä. Hyvin harvinainen mutta vakava haittavaikutus on Fournier’n gangreeni eli välilihan nekrotisoiva faskiitti (5).

### Vaikutus diabeetikon sydämen vajaatoiminnan ilmaantumiseen

Haitalliset sydänvaikutukset ja lääkkeen turvallinen käyttö etenkin sydämen vajaatoiminnan yhteydessä ovat olleet monen diabeteslääkkeen kompastuskivi. EMPA-REG OUTCOME -tutkimus oli ensimmäinen, jossa diabeteslääkkeellä todettiin selvästi positiivinen vaikutus sydänpotilaiden ennusteeseen (6). Empagliflottiini vähensi tutkimuksessa merkittävästi vakavien sydäntapahtumien vaaraa potilailla, joilla oli valtimonkovettumistaudin ilmentymiä.

Tärkeänä ja hieman yllättävänä lisälöydöksenä havaittiin empagliflottiinin vähentävän sydämen vajaatoiminnasta aiheutuvaa sairaalahoidon tarvetta kolmanneksen (2,7 % vs 4,1 %). Tämä positiivinen löydös ei selittynt

glukoositasapainon parantumisella. Lähtötilanteen parempi glukoositasapaino tai kohtalaisen vaikea munuaisten vajaatoimintakaan ei vaikuttanut hoitotulokseen.

Samanlainen myönteinen tulos toistui tämän jälkeen CANVAS-tutkimuksessa kanagliflottiinilla (7). Sairalahoidon tarve väheni tutkimuksessa yhtä paljon riippumatta siitä, oliko potilailla tiedossa oleva sydämen vajaatoiminta tai ilmaantuiko potilaalle tutkimuksen aikana uusi sydämen vajaatoiminta.

DECLARE-TIMI 58 -tutkimus oli ensimmäinen, jossa sydämen vajaatoiminnan sairaalahoidon tarve sekä sydän- ja verisuonitautien aiheuttama kuolema määritettiin pääasialliseksi päätetapahtumaksi (8). Dapagliflottiini vähensi tutkimuksessa merkittävästi (4,9 % vs 5,8 %) tämän yhteispäätetapahtuman ilmaantumista, lähinnä vähentyneen sairaalahoidon tarpeen vuoksi. Myöhemmin lääkeryhmän sydämen vajaatoimintaa ehkäisevä vaikutus on toistunut samanlaisena isoissa tosielämän rekisteritutkimuksissa (9).

Näiden kolmen ison diabeteksen hoitotutkimuksen perusteella SGLT2:n estäjät ehkäisevät sydämen vajaatoiminnan kehittymistä diabeetikoille. Vain pieni osa, noin 10 % tutkimuspotilaista sairasti sydämen vajaatoimintaa. Suurten hoitotutkimusten perusteella oli-kin edelleen epävarmaa, onko lääkeryhmästä hyötyä sydämen vajaatoiminnan hoidossa, vaikka tutkimusten meta-analyysin perus-

teella SGLT2:n estäjien kardiovaskulaarinen ennustevaikutus oli yhtä suuri sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (10). Onkin huomattava, että vaikka statiinitkin vähentävät sydämen vajaatoiminnan kehittymistä, ei niistä näytä olevan hyötyä sydämen vajaatoiminnan hoidossa (11).

## Sydämen vajaatoiminnan hoito

Verenglukoosipitoisuus tai sen parantuminen ei selitä SGLT2:n estäjien sydäntapahtumilta suojaavaa vaikutusta satunnaistetuissa tutkimuksissa. Tämä ei ole sinänsä yllättävää, koska aikaisemmissa tutkimuksissa tiukalla glukoositasapainotavoitteella ei ole pystytty parantamaan sydänpotilaiden ennustetta (12). SGLT2:n estäjät lisäävät glukoosin ja natriumin eritystä virtsaan myös diabetesta sairastamattomilla potilailla, mutta eivät vaikuta verenglukoosipitoisuuteen. Niinpä ajateltiin olevan mahdollista, että lääkeryhmä voisi olla hyödyllinen myös diabetesta sairastamattomien potilaiden sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Useissa kokeellisissa tutkimuksissa todettiinkin SGLT2:n estäjillä olevan sydämen vajaatoiminnan kannalta edullisia vaikutuksia, vaikka potilailla ei olisi diabetesta eikä hoitoon liittyisi verenglukoosivaikutusta (12). Empagliflotsiini on parantanut kokeellisissa tutkimuksissa sydämen pumppausta ja estänyt vajaatoiminnan vaikeutumista (13). Dapagliflotsiini on puolestaan vähentänyt sidekudoksen kertymistä kokeellisessa sydäninfarktissa (5).

DAPA-HF-tutkimus vahvisti edellä mainittujen kokeellisten ja aikaisempien diabetes-tutkimusten tuloksia (TAULUKKO 1) (14). Siinä satunnaistettiin yli 4 700 oireista sydämen vajaatoimintaa sairastavaa potilasta saamaan joko dapagliflotsiinia tai lumelääkettä optimaalisen hoidon ohella. Kaikkien tutkimuspotilaiden sydämen pumppaustoiminta oli merkittävästi heikentynyt (ejektiofraktio alle 40 %).

Dapagliflotsiiniryhmässä ilmeni sairaalahoitoa vaativia sydämen vajaatoiminnan vaikeutumisia ja sydänkuolemia lähes neljänneksen vähemmän. Hoitoryhmän kokonaiskuolleisuuskin oli pienempi kuin lumeryhmän. Merkittävä löydös oli, että lääkkeen vaikutus

## Ydinasiat

- ▶ SGLT2:n estäjät parantavat tyypin 2 diabetesta sairastavan sydänpotilaan ennustetta.
- ▶ Ennustevaikutus on riippumaton verenglukoosipitoisuuksien muutoksesta hoidon aikana tai tavoitteen mukaisesta verensokeritasapainosta hoitoa aloitettaessa.
- ▶ SGLT2:n estäjät vähentävät tyypin 2 diabeetikoiden sydämen vajaatoiminnan ilmaantumista ja vaikeutumisia.
- ▶ Diabetesta sairastamattomien potilaiden hoidossa SGLT2:n estäjät parantavat sydämen systolisen vajaatoiminnan ennustetta ja vähentävät sen vaikeutumisia.
- ▶ SGLT2:n estäjillä on diabeteksestä riippumaton suojavaikutus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

oli samanlainen diabetesta sairastamattomiin, joita oli lähes 60 % potilaista. DAPA-HF-tutkimuksen perusteella dapagliflotsiini liittyi siihen harvalukuisen hoitojen joukkoon, joka parantaa merkittävästi pumppaustoiminnan heikkenemisestä aiheutuvan sydämen vajaatoiminnan ennustetta.

Tämän katsauksen hyväksymisen jälkeen julkaistussa EMPEROR-Reduced-tutkimuksessa saatiin empagliflotsiinilla samankaltaiset positiiviset päätetapahtumavaikutukset kuin DAPA-HF-tutkimuksessa sekä diabetespotilaiden että diabetesta sairastamattomien osalta (TAULUKKO 1) (15).

SGLT2:n estäjiä on tutkittu sydämen vajaatoiminnan akuutin vaikeutumisvaiheen hoidossa vain pienessä satunnaistetussa tutkimuksessa (16). Empagliflotsiiniin ei liittynyt haittavaikutuksia, mutta se ei vaikuttanut vajaatoimintaoireisiin eikä lyhentänyt sairaalahoitojaksoa. Tästäkin tutkimusasetelmassa lääke vähensi uusien vajaatoimintavaiheiden ilmaantumista ja sairaalahoitoa tarvetta 60 päivän seurannassa.

Nykyiset sydämen vajaatoimintalääkkeet eivät paranna sydämen diastolisen vajaatoiminnan

**TAULUKKO 2.** SGLT2:n estäjien vaikutusmekanismeja sydämen vajaatoiminnan yhteydessä (5,18,19).

Verenpaineen lasku
Natriureesi ja glukosuria (osmoottinen diureesi)
Painon väheneminen
Sydänlihaksen ja verisuonten elastisuuden paraneminen
Vasemman kammion massan väheneminen ja diastolisen toiminnan paraneminen
Sydänlihaksen natriumpumpun suora esto
Ketonien lisääntynyt tarjonta sydänlihaksen energiantuotantoon
Endoteelin toiminnan paraneminen, lisääntynyt erytro-sytopoiesi

nan ennustetta, jos ejektiofraktio on säilynyt jokseenkin normaalina. CANVAS-tutkimuksen alaryhmäanalyyseissa kanagliflotsiini vähensi sydämen vajaatoiminnasta johtuvaa sairaalahoidon tarvetta yhtä paljon myös diastolisessa vajaatoiminnan yhteydessä, mutta tutkimuksen potilasmäärä oli varsin pieni (17). Lähivuosina valmistuu useita suuria SGLT2:n estäjätutkimuksia, jotka kohdistuvat tähän ongelmalliseen potilasryhmään.

### Mihin vaikutus perustuu?

SGLT2:n estäjien tehoa sydämen vajaatoiminnan hoidossa on selitetty monella vaikutusmekanismilla (TAULUKKO 2) (5,18,19). Natriureesi vähentää kammiodien esikuormitusta ja verenpaineen lasku puolestaan pienentää vasemman kammion jälkikuormitusta. On myös tutkimusnäyttöä siitä, että SGLT2:n estäjät vähentäisivät osmoottisen diureesin myötä kudosturvotusta vaikuttamatta niin paljon veritilavuuteen kuin diureetit.

Lääkeryhmä näyttäisi parantavan sydänlihaksen elastisuutta ja parantavan siten diastolista toimintaa. Sydänlihaksen natriumpumpun suora esto voi puolestaan ehkäistä haitallisten sydänlihaskuutosten (fibroosi, hypertrofia) kehittymistä. Hyötysuhteeltaan edullisten ketonien lisääntynyt tarjonta sydänlihaksen energiantuotantoon ja endoteelin toiminnan parantuminen ovat myös sydämen toiminnan kannalta edullisia vaikutuksia.

Muita sydämen vajaatoiminnan kannalta edullisia vaikutuksia ovat muun muassa vasem-

man kammion massan väheneminen, lisääntynyt erytro-sytopoiesi ja painon väheneminen.

### Diabetespotilaan munuaisten vajaatoiminta

Diabeettinen nefropatia on itsenäinen sydäntautiriskitekijä, jolla on taipumus edetä hiljalleen. Suuri osa potilaista ehtii kuitenkin menehtyä sydän- ja verisuonitauteihin ennen kuin munuaisten vajaatoiminta etenee dialyysihoidon vaatavaksi. Munuaisten vajaatoiminta voi vaikeuttaa sydämen vajaatoiminnan oireita ja huonontaa ennustetta muun muassa neste- ja suolaretention, anemian ja lääkehoitorajoitusten välityksellä. Toisaalta sydämen vajaatoiminta voi nopeuttaa munuaisten vajaatoiminnan etenemistä (kardiorenaalinen oireyhtymä).

Diabeettisen munuaistaudin etenemistä voidaan ehkäistä kaikkiin riskitekijöihin kohdistuvalla kokonaisvaltaisella hoidolla. ACE:n estäjiä ja angiotensiinireseptorin salpaajia suositetaan verenpainelääkkeinä, koska ne verenpaineen alentamisen ohella vähentävät valkuaisen erittymistä virtsaan ja hidastavat munuaisten toiminnan heikkenemistä (20).

Noin kolmanneksella sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista on myös munuaisten vajaatoimintaa. Edellä mainituissa sydänturvallisuustutkimuksissa havaittiin, että vaikka SGLT2:n estäjien verengluukoosivaikutus hiipuu munuaisten vajaatoiminnan vaikeutuessa, lääkeryhmän myönteiset sydänvaikutukset jopa korostuvat kohtalaisen vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (21). Tutkimusten toissijaisena päätetapahtumana huomattiin, että SGLT2:n estäjät näyttäisivät hidastavan diabetespotilaan munuaistaudin etenemistä.

Kokeellisissa tutkimuksissa SGLT2:n estäjillä on todettu monia edullisia munuaisvaikutuksia, kuten glomerulusten hyperfiltraation vähenemistä ja glomeruluspaineen laskua, jotka voivat olla edullisia kroonisen munuaisten vajaatoiminnan vaikeutumisen ehkäisyssä.

Positiivisten tulosten rohkaisemana CREDENCE-tutkimuksessa tutkittiin munuaisvaikutusta ensisijaisena päätetapahtumana lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodosnopeus 30–90 ml/

min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavien tyyppin 2 diabeetikoiden osalta (**TAULUKKO 1**) (22). Tutkimus jouduttiin keskeyttämään turvallisuussyistä 2,6 vuoden seurannan ja 4 401 satunnaistetun potilaan jälkeen, koska kanagliflotsiini vähensi jo tuossa vaiheessa munuaispäätetapahtumia kolmanneksen lumelääkkeeseen nähden.

Sivulöydöksenä todettiin kanagliflotsiinin vähentävän sydämen vajaatoiminnasta aiheuttuvia sairaalahoitajaksoja lähes 40 % ja vakavia sydäntapahtumiaakin viidenneksen lumelääkkeeseen verrattuna. Tässäkin tutkimuksessa todettiin, että munuaisten ja sydämen suojavaikutus oli verengluukoosipitoisuudesta riippumaton. Niinpä lähtötilanteessa hyvässä hoitotasapainossa olleet potilaat hyötyivät hoidosta yhtä paljon kuin potilaat, joiden diabeteksen hoito olisi kaivannut tehostamista.

Satunnaistettu DAPA-CKD-tutkimus vahvisti edellä mainitut positiiviset munuaisvaikutukset. Tutkimus jouduttiin keskeyttämään ennen aikaisesti, koska dapagliflotsiini hidasti munuaisten vajaatoiminnan etenemistä ja vähensi merkittävästi kroonista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavien potilaiden munuais- ja sydänpäätetapahtumia sekä kokonaiskuolleisuutta (**TAULUKKO 1**) (23). Tärkeänä lisähavaintona todettiin, että edulliset vaikutukset olivat yhtä suuret muun kuin diabeteksen aiheuttaman kroonisen munuaistaudin hoidossa.

Vastikään julkaistun VERTIS CV -tutkimuksen jälkeen on epävarmaa, voidaanko SGLT2:n estäjien edullisia vaikutuksia pitää kokonaan luokkavaikutuksena (23). Tässä tutkimuksessa ertugliflotsiini ei vähentänyt merkittävästi munuaispäätetapahtumia eikä vaikuttanut sydänkuolemiin tai sydäntapahtumien ilmaantumiseen (**TAULUKKO 1**).

## Lopuksi

SGLT2:n estäjät ovat muuttaneet nopeasti tyyppin 2 diabeteksen lääkettä. Lääkeryhmä on murtautunut hoitosuosituksissa ensisijaiseksi lääkkeeksi potilaille, joiden sydäntapahtumariski on suuri. Kardiologin näkökulmasta lääkeriittäminen onkin enemmän sydänlääke kuin diabeteslääke, koska lääkkeiden positiiviset vaikutukset ennusteeseen ja sydämen systolisen vajaatoiminnan vaikeutumisasiin havaitaan myös ilman verengluukoosivaikutusta sekä hyvässä diabeteksen hoitotasapainossa olevilla sydänpotilailla.

Oletettavasti lääkeriittäminen asemoituu hyvin dokumentoidun ennustevaikutuksensa takia nopeasti myös diabetesta sairastamattomien potilaiden sydämen systolisen vajaatoiminnan hoitoon, ja dapagliflotsiinin osalta tämä käyttöaihe onkin jo hyväksytty. Sydämen vajaatoiminnan hyvän hoidon lääkearsenaali siis laajenee entisestään.

Valitettavasti uudet ennusteeseenkin vaikuttavat lääkkeet näyttävät tulevan yllättävän hitaasti yleiseen kliiniseen käyttöön. SGLT2:n estäjistä saadaan lähiaikoina runsaasti tutkimustietoa etenkin sydämen diastolisen vajaatoiminnan hoidossa. Diabeteksestä riippumaton suojavaikutus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille laajentaa SGLT2:n estäjien käyttöaiheita. ■

**JUHANI AIRAKSINEN**, kardiologian emeritusprofessori  
Tyks Sydänkeskus ja Turun yliopisto

### SIDONNAISUUDET

Juhani Airaksinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio: (AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Pfizer) luottamustoimet (Valvira ja Potilasvahinkolautakunta, asiantuntija, Sydänliitto ja Varsinais-Suomen sydänpiiri, hallituksen jäsen)

### VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

**KIRJALLISUUTTA**

1. Lautamäki R, Airaksinen J. Diabetes. Kirjassa J. Airaksinen, K. Aalto-Setälä, J. Hartikainen, ym. toim. *Kardiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016, s. 1048-51.
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, ym. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
4. Strandberg T. SGLT2:n estäjä - yllättävä diabetes- ja verenpainelääke. *Suom Lääkäril* 2016;71:658-61.
5. Lam CSP, Chandramouli C, Ahoja V, ym. SGLT-2 inhibitors in heart failure: current management, unmet needs, and therapeutic prospects. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013389.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, ym. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, ym. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, ym. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
9. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, ym. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. *Circulation* 2019;139:2822-30.
10. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, ym. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
11. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, ym. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
12. Gerstein HC, Miller ME, Byington R, ym. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-54.
13. Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, ym. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:862-73.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, ym. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, ym. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
16. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, ym. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020;22:713-22.
17. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, ym. Effects of Canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2591-3.
18. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res*, julkaistu verkossa 3-4.2020. DOI: 10.1093/cvr/cvaa064.
19. Hattori Y. Insulin resistance and heart failure during treatment with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: proposed role of ketone utilization. *Heart Fail Rev* 2020;25:403-8.
20. Hakamäki M, Metsärinne K. Munuaispotilaan sydän- ja verisuonitautien riskit. *Suom Lääkäril* 2019;74:2371-5.
21. Dekkers CCJ, Gansevoort RT. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: extending the indication to non-diabetic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2020;35 Suppl 1:i33-42.
22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, ym. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
23. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, ym. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
24. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, ym. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35.
25. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, ym. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 16.11.2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2030186.
26. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, ym. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 16.11.2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.