



Revisión

Efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 sobre la anemia: posibles implicaciones clínicas



Aleix Cases ^{a,b}, Secundino Cigarrán ^c, José Luis Górriz ^{b,d,*} y Julio Nuñez ^e

^a Servei de Nefrologia, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Grupo de Anemia de la S.E.N., España

^c Servicio de Nefrología, Hospital Ribera-Polusa, Lugo, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, CIBER Cardiovascular, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de agosto de 2023

Aceptado el 11 de noviembre de 2023

Palabras clave:

Inhibidores de SGLT2
Anemia
Diabetes
Insuficiencia cardiaca
Enfermedad renal crónica

Keywords:

SGLT2 inhibitors
Anemia
Diabetes
Heart failure
Chronic kidney disease

R E S U M E N

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado su beneficio cardiovascular y renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardiaca (IC) o enfermedad renal crónica (ERC). Desde los primeros estudios, con estos fármacos se objetivó un incremento inicial de los niveles de hemoglobina/hematocrito que se atribuyó a un aumento de la hemoconcentración asociados a su efecto diurético, aunque pronto se constató que aumentaban los niveles de eritropoyetina (EPO) y eritropoyesis, mejorando el metabolismo férrico. Los estudios de mediación objetivaron que el incremento de hemoglobina se asociaba estrechamente con los beneficios cardiorrenales de estas sustancias. En la presente revisión se discuten los mecanismos de mejora de la eritropoyesis y la implicación del aumento de hemoglobina sobre el beneficio pronóstico cardiorrenal de estos medicamentos.

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effect of SGLT2 inhibitors on anemia and their possible clinical implications

A B S T R A C T

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) have demonstrated cardiovascular and renal benefits in patients with type 2 diabetes mellitus, heart failure, or chronic kidney disease. Since the first studies with these drugs, an initial increase in hemoglobin/hematocrit levels was observed, which was attributed to an increase in hemoconcentration associated with its diuretic effect, although it was soon seen that these drugs increased erythropoietin levels and erythropoiesis, and improved iron metabolism. Mediation studies found that the increase in hemoglobin was strongly associated

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlgorritz@gmail.com (J.L. Górriz).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.11.001>

0211-6995/© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

with the cardiorenal benefits of these drugs. In this review, we discuss the mechanisms for improving erythropoiesis and the implication of the increase in hemoglobin on the cardiorenal prognostic benefit of these drugs.

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) fueron introducidos inicialmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Los estudios de seguridad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 demostraron que estos fármacos disminuían el riesgo de eventos cardiovasculares (especialmente de insuficiencia cardíaca [IC] congestiva)¹⁻⁵ y de progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), así como de reducción/regresión de la albuminuria o de prevenir su desarrollo⁶⁻¹⁰.

A raíz de ello se realizaron estudios para demostrar su beneficio en pacientes con IC, tanto en diabéticos como no diabéticos, demostrando, asimismo, su beneficio, con una reducción del número de hospitalizaciones por IC y la mortalidad cardiovascular en esta población, tanto en aquellos con fracción de eyección reducida, como preservada¹¹⁻¹⁵ independientemente de que fuesen diabéticos o no o presentaran ERC o no¹⁶.

En pacientes con ERC, tanto diabéticos como no diabéticos, los iSGLT2 también han demostrado reducir la progresión de la ERC y la albuminuria en dicha población¹⁷⁻²⁰. Además, en este escenario han mostrado disminuir el riesgo de hospitalización por IC y de mortalidad cardiovascular^{5,20}, así como del riesgo de fracaso renal agudo²⁰.

Efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 sobre la eritropoyesis

Eritropoyetina

Desde los primeros ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se constató un aumento precoz y sostenido de los niveles de hemoglobina/hematocrito en los tratados con estos fármacos²¹⁻²⁴, hecho que posteriormente se ha confirmado en los ensayos clínicos en IC²⁵⁻²⁸ y ERC²⁹⁻³¹.

Los cambios de hemoglobina/hematocrito durante el tratamiento con iSGLT2, inicialmente se atribuyeron a la hemoconcentración debido a su efecto diurético y al descenso del volumen plasmático²⁸, aunque pronto se sugirió que otros mecanismos podrían estar implicados, dado que su aumento excedía lo esperable por la contracción del volumen plasmático inicial y su poca relación temporal con la misma^{22,29}.

En este sentido, se ha observado un incremento inicial de los niveles de eritropoyetina (EPO) y/o del recuento reticulocitario con el uso de estos agentes, tanto en pacientes con función renal preservada^{24,28,32-38}, como reducida²⁹, confirmando su efecto directo positivo sobre la eritropoyesis. Recientemente, en un análisis *post hoc* del estudio *Dapagli-*

flozin on Renal Outcomes and cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) se ha detectado que el aumento del hematocrito fue gradual y alcanzó un máximo alrededor de cuatro meses después del inicio del tratamiento con dapagliflozina, lo que descarta su relación independiente del descenso inicial de la volemia³¹. El aumento de la eritropoyesis con estos fármacos podría deberse a la reversión de la hipoxia tisular relativa en el túbulo proximal como resultado de la disminución de la actividad de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa, secundaria a la disminución de la reabsorción de sodio por la inhibición de cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). En la diabetes mellitus la expresión de SGLT2 está aumentada. Algunos estudios han demostrado que el daño repetido o la hipoxia a nivel del túbulo proximal renal puede conducir a la desdiferenciación de las células productoras de EPO y su conversión en miofibroblastos, que pierden su capacidad de producir esta hormona. Así pues, se normalizaría la oxigenación cortical renal a este nivel, mejorando el estrés metabólico y la función tubulointersticial, restaurándose la capacidad de producción de EPO por los fibroblastos peritubulares, estimulando la eritropoyesis³⁹. Además, la inhibición de la reabsorción de glucosa y sodio por parte de SGLT2 en los segmentos posteriores de la nefrona, favorece su recuperación más distal (p. ej., SGLT1). De esta manera se beneficia la hipoxia a nivel medular renal, estimulando la producción de EPO por los fibroblastos intersticiales a este nivel³⁹. De forma similar, la ERC por nefroangioesclerosis se caracteriza por un incremento de la actividad nerviosa simpática y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo cual aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y por ende el consumo de oxígeno; además, disminuye la llegada de sodio a la nefrona distal, activando el *feedback* túbulo-glomerular.

Otro posible efecto sería la estimulación de la síntesis de vasopresina por los iSGLT2⁴⁰, pues se ha visto que esta hormona aumenta el recuento de hematíes y estimula la eritropoyesis por un mecanismo independiente de EPO en estudios experimentales⁴¹.

Finalmente, los efectos antiinflamatorios de los iSGLT2 podrían mejorar la eritropoyesis al aumentar la producción de EPO y la respuesta a la misma en los eritroblastos de la médula ósea⁴².

Ferrocínica

Son numerosos los efectos de estos fármacos sobre el metabolismo del hierro.

Varias investigaciones observan una disminución de los niveles de hepcidina, lo que podría favorecer la absorción intestinal de hierro y su movilización desde los depósitos, incrementando su disponibilidad para la eritropoyesis^{28,34,35}.

Del mismo modo, son diversos los estudios que muestran una reducción significativa de los niveles de ferritina^{29,33-35,43,44}. La eritroferrona, producida en las células precursoras eritroides, actúa en el hígado disminuyendo la expresión de hepcidina. En dos estudios se ha observado un aumento de los niveles de eritroferrona con iSGLT³⁴, aunque en uno no alcanzó significación estadística²⁸.

Asimismo, se ha descrito un aumento de los niveles de transferrina o la capacidad total de fijación de hierro en algunos estudios^{34,35,43} o del receptor soluble de transferrina con el tratamiento con iSGLT^{35,44}, así como una disminución del índice de saturación de transferrina^{34,35,43}, aunque no en todos los estudios^{29,33}. Del mismo modo, se ha observado un aumento en la expresión de receptores de transferrina tipos 1 y 2 en células mononucleares³⁴.

Todos estos cambios son compatibles con una mejora del déficit funcional de hierro y un aumento en la disponibilidad/utilización intracelular de hierro, hecho que favorecería la eritropoyesis y la eficiencia metabólica miocárdica⁴⁵. En este sentido, un reciente análisis de un ensayo clínico en pacientes con IC y fracción de eyección reducida mostró que el tratamiento con dapagliflozina se asoció a disminución de ferritina y aumento de receptor soluble de transferrina. La magnitud de estos cambios se relacionó a la magnitud del incremento de la capacidad funcional máxima a corto plazo⁴⁴.

Mediadores de los beneficios cardiorrenales de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en los ensayos clínicos pivotaes

En pacientes diabéticos la anemia aparece más precozmente en el curso de la enfermedad renal y es de mayor gravedad que en aquellos sin diabetes⁴⁶. La presencia de anemia se asocia con un peor pronóstico en diabéticos⁴⁷ con IC^{26,27,48} y ERC^{31,49-51}. Asimismo, la anemia se ha mostrado como un factor de progresión a ERC terminal^{31,50,51}.

En los estudios antes mencionados se constató que el tratamiento con iSGLT2 reducía la prevalencia de anemia y el riesgo de su desarrollo posterior en pacientes diabéticos²²⁻²⁴, con IC^{26,27} o con ERC²⁹⁻³¹.

Curiosamente, los análisis de mediación realizados en los diferentes estudios de seguridad cardiovascular o renal de los iSGLT2 indican de forma consistente que los principales mediadores de los beneficios cardiovasculares⁵²⁻⁵⁵ y renales^{55,56} de los iSGLT2 son los aumentos de la hemoglobina/hematocrito, así como los descensos de ácido úrico, o del cociente albúmina-creatinina en orina. Aunque ser un potencial mediador no implica causalidad, es destacable que la mayoría de los estudios coinciden en los marcadores de protección cardiovascular y renal durante el tratamiento con estos fármacos. En pacientes con IC el aumento de la hemoglobina con iSGLT2 precede, predice y se asocia estrechamente con la reducción del riesgo de eventos⁵³⁻⁵⁵ y la corrección de la anemia con iSGLT2 se asocia con un mejor pronóstico que en aquellos en los que persiste la misma²⁷. En el estudio DAPA-CKD el beneficio sobre los eventos renales con dapagliflozina fue mayor en los sujetos anémicos que en los no anémicos³¹. En cuanto a parámetros funcionales, el incremento de hemo-

globina durante el tratamiento con iSGLT2 también se ha relacionado con mejora del consumo de oxígeno, mejoría de la calidad de vida y disminución de péptidos natriuréticos en pacientes con IC⁵⁷.

Sin embargo, es poco probable que los beneficios cardiovasculares y renales con los iSGLT2 puedan atribuirse al incremento de la hemoglobina/hematocrito, pues estudios previos con agentes estimuladores de la eritropoyesis no han demostrado un beneficio de la normalización de la hemoglobina sobre eventos cardiovasculares, incluyendo la IC, o renales en pacientes con ERC⁵⁸ y sí un aumento de efectos adversos. En el estudio *Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure* (RED-HF) el tratamiento con darbepoetina no redujo el riesgo de muerte u hospitalización por IC, en cambio se asoció a un incremento de eventos trombóticos⁵⁹, contrariamente a lo observado con los iSGLT2.

Más recientemente, los inhibidores de la prolin-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PHI) para el tratamiento de la anemia renal tampoco han demostrado un beneficio sobre eventos cardiovasculares o renales en pacientes con ERC en diálisis o no, con respecto a los agentes estimuladores de la eritropoyesis, pese a la mejora de la ferrocínica y de conseguir los mismos niveles de hemoglobina con niveles de EPO circulantes dentro de un rango más fisiológico⁶⁰. Todo ello sugiere que los beneficios clínicos observados en pacientes en tratamiento con iSGLT2 y su relación con el aumento de hemoglobina y hematocrito obedecen a mecanismos fisiopatológicos múltiples y complejos, mucha más allá del beneficio directo del incremento de la hemoglobina. Aunque no pueda descartarse totalmente que la mejora de la hemoglobina, y el consiguiente avance del aporte de oxígeno tisular tenga un beneficio cardiovascular y renal, que se vea atenuado por el efecto confusor de los efectos adversos cardiovasculares del tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis o con los HIF-PHI.

Muy recientemente, un estudio de mediación del estudio *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation* (CREDENCE) ha observado que el beneficio del aumento de parámetros hematológicos es mayor en pacientes con menor albuminuria, mientras en aquellos con albuminuria > 300mg/g se asociaría a la reducción de la albuminuria, aunque existe un efecto complementario entre ambos⁶¹.

Potenciales mecanismos que explican la asociación entre cambios en la hemoglobina/hematocrito y beneficios cardiorrenales de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

A muy corto plazo, la hemoconcentración, secundaria a su efecto predominantemente acuareático, podría ser el mecanismo que explique en gran medida el incremento inicial de hemoglobina y hematocrito. En este sentido un reciente trabajo realizado en pacientes con IC y fracción de eyección reducida, demostró una relación inversa entre el aumento de hemoglobina y la disminución inicial del filtrado glomerular observado en estos (otro bien conocido parámetro de hemoconcentración en los pacientes tratados con estrategias

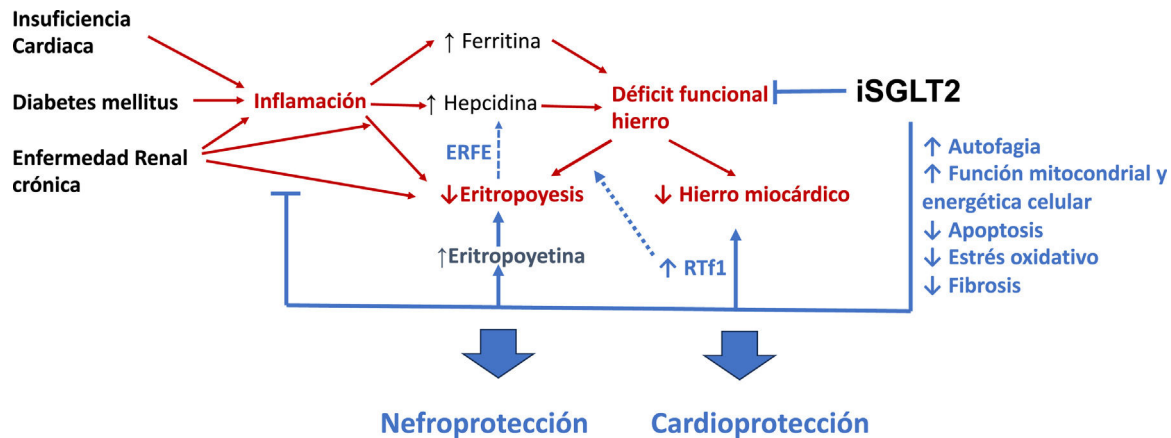


Figura 1 – Efectos beneficiosos de los iSGLT2 más allá del aumento de la eritropoyesis. Efectos indirectos en riñón y corazón^{74,75}.

La insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica favorecen la inflamación, lo que aumenta los niveles de hepcidina. Ello favorece el déficit funcional de hierro, disminuyendo la disponibilidad de hierro en la médula ósea y a nivel miocárdico. Asimismo, la inflamación reduce la eritropoyesis al inhibir la síntesis de eritropoyetina y sus efectos sobre la eritropoyesis.

Los iSGLT2 mejoran la inflamación, el déficit funcional de hierro y aumentan los niveles de eritropoyetina, mejorando la eritropoyesis. Además, optimizan la autofagia, la función mitocondrial y disminuyen la apoptosis, el estrés oxidativo y la fibrosis, lo que se traduce en la nefro y cardioprotección de estos fármacos.

iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; **ERFE:** eritroferrona; **RTf1:** receptor de transferrina tipo 1. **Flechas rojas:** efectos deletéreos. **Flechas azules:** efectos positivos.

diuréticas vigorosas)⁶². Esta relación desapareció a los tres meses, sugiriendo que existen otros mecanismos implicados en el incremento de hemoglobina a medio y largo plazo, como ya se ha comentado anteriormente⁶².

Igualmente, los iSGLT2 aumentarían los niveles de hemoglobina principalmente estimulando la producción endógena de EPO y mejorando la ferrocínica a través de la estimulación de la vía del factor inducible por hipoxia (HIF), compartiendo en parte mecanismos comunes con los HIF-PHI. Sin embargo, los iSGLT2 y los HIF-PHI difieren en algunos aspectos.

Los inhibidores de HIF-PHI actúan inhibiendo varias PHI (incluyendo PHD1, PHD2 y PHD3), inhibiendo así la degradación tanto de HIF-1 como de HIF-2⁶³. De ellos, HIF-2 es el principal estímulo fisiológico a la producción de EPO y también controla la expresión de genes implicados en la absorción y distribución de hierro a los tejidos (como la médula ósea)⁶⁴. La activación de HIF-1 no sería necesaria y podría ser en cierto modo contraproducente, dado que la activación prolongada de este factor de transcripción favorece las vías proinflamatorias y acelera la progresión de la lesión cardíaca y renal o la angiogénesis⁶⁵.

Además, los iSGLT2 disminuyen los niveles de HIF-1^{34,66}. Por el contrario, HIF-2 reduce el estrés celular y la inflamación y tiene efectos citoprotectores a nivel cardíaco y renal⁶⁵. Los iSGLT2 incrementan sirtuina-1⁶⁷, activando directa y selectivamente HIF-2. Se ha demostrado que los inhibidores de SGLT2 aumentan HIF-2 a nivel cardíaco, contribuyendo potencialmente a sus acciones antifibróticas⁶⁸.

Otra acción sugerida en recientes estudios sería el beneficio sobre la producción de EPO y la eritropoyesis por una mejora de la función tubulointersticial⁶⁹.

Más recientemente estudios de proteómica arrojan luz sobre potenciales mecanismos implicados en la protección cardiorenal de los iSGLT2, entre los cuales estaría el aumento de los niveles de EPO, pero también efectos beneficiosos sobre proteínas implicadas en la contracción/relajaciones cardíacas, metabolismo del hierro, efectos metabólicos o sobre mecanismos de protección cardiorenal, como la promoción de la autofagia o la disminución del estrés oxidativo, la inflamación o la fibrosis⁷⁰⁻⁷².

En este sentido, en un análisis del estudio *Myocardial-IRON*, la repleción miocárdica de hierro tras la administración de hierro carboximaltosa IV fue superior en el subgrupo de pacientes que recibían iSGLT2⁷³, sugiriendo que también podrían mejorar la ferrocínica miocárdica, apoyando los resultados de estudios previos⁴⁴.

En la **figura 1** se puede observar en forma de esquema los efectos beneficiosos de los iSGLT2 más allá del aumento de la eritropoyesis^{74,75}.

En conclusión, el tratamiento con iSGLT2 se asocia con un aumento de los niveles de hemoglobina del orden de 0,5-0,7 g/dL, o su equivalente en hematocrito, debido a mecanismos probablemente multifactoriales. Entre estos destaca una mejoría de la eritropoyesis y de la ferrocínica sistémica. Este incremento de la hemoglobina se asocia en estudios de mediación con un mejor pronóstico cardiorenal, lo que sugiere que tanto el incremento de la hemoglobina como de hematocrito podrían actuar como parámetros de monitorización de respuesta.

En el reciente congreso de la ASN (American Society of Nephrology) 2023 se han presentado los análisis de mediación del estudio DAPA-CKD, confirmando que el beneficio

sobre el evento primario renal se explicaba principalmente por el aumento del hematocrito (35,5%) y la reducción de la albuminuria (35,4%), el efecto beneficioso del aumento del hematocrito se objetivó tanto en pacientes diabéticos, como no diabéticos⁷⁶.

Asimismo, en un reciente estudio retrospectivo en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y déficit de hierro, el incremento de los niveles de hemoglobina tras la administración de hierro IV fueron superiores en los pacientes tratados con iSGLT2 que en aquellos no tratados⁷⁷. Se ha sugerido que el aumento de hemoglobina podría incrementar la viscosidad sanguínea y aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares⁷⁸. Alternativamente, el déficit de hierro aumenta el número y actividad de las plaquetas. Igualmente la transferrina ha demostrado su implicación en la trombosis^{79,80}, por lo que se necesitan estudios sobre la eficacia y seguridad de la administración de hierro IV en pacientes con insuficiencia cardíaca y déficit de hierro tratados con iSGLT2.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;373:2117–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
- 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;380:347–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al., SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384:129–39, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323–34, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:691–704, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4).
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:606–17, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9).
- Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, et al., VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*. 2021;64:1256–67, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05407-5>.
- Waijer SW, Xie D, Inzucchi SE, Zinman B, Koitka-Weber A, Mattheus M, et al. Short-Term Changes in Albuminuria and Risk of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016976, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.016976>.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al., EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–24, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
- 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;385:1451–61, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
- 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;387:1089–98, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al., SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757–67, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5).
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al., CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–306, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al., The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117–27, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400:1788–801, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8).
- Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2022;54:827–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-021-02943-2>.

22. Stefánsson BV, Heerspink HJL, Wheeler DC, Sjöström CD, Greasley PJ, Sartipy P, et al. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2020;34:107729, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107729>.
23. Kolkailah AA, Wiviott SD, Raz I, Murphy SA, Mosenzon O, Bhatt DL, et al. Effect of Dapagliflozin on Hematocrit in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Observations From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2022;45:e27-9, <http://dx.doi.org/10.2337/dc21-1668>.
24. Aberle J, Menzen M, Schmid SM, Terkamp C, Jaeckel E, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin effects on haematocrit, red blood cell count and reticulocytes in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2020;10:22396, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-78734-z>.
25. Jensen J, Omar M, Kistorp C, Poulsen MK, Tuxen C, Gustafsson I, et al. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2020;228:47-56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.07.011>.
26. Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Iwata T, Salsali A, et al. Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:708-15, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2409>.
27. Docherty KF, Curtain JP, Anand IS, Bengtsson O, Inzucchi SE, Køber L, et al., DAPA-HF Investigators and Committees. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:617-28, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2132>.
28. Fuchs Andersen C, Omar M, Glenthøj A, El Fassi D, Møller HJ, Lindholm Kurtzhals JA, et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2023;25:226-34, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2735>.
29. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, Nakamura Y, Ohno M, Utsunomiya K, et al. Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:713-20, <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2019.0212>.
30. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:903-14, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30300-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30300-4).
31. Koshino A, Schechter M, Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, et al. Dapagliflozin and Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEJM Evid*. 2023;2, <http://dx.doi.org/10.1056/EVIDoa2300049>. EVIDoa2300049.
32. Lambers Heerspink HJ, 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;15:853-62, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12127>.
33. 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;141:704-7, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235>.
34. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dga057, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa057>.
35. Docherty KF, Welsh P, Verma S, De Boer RA, O'Meara E, Bengtsson O, et al., DAPA-HF Investigators and Committees. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. *Circulation*. 2022;146:980-94, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060511>.
36. 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;40:771-6, <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2724>.
37. Yamada T, Sakaguchi K, Okada Y, Miura H, Otowa-Suematsu N, So A, et al. Analysis of time-dependent alterations of parameters related to erythrocytes after ipragliflozin initiation. *Diabetol Int*. 2020;12:197-206, <http://dx.doi.org/10.1007/s13340-020-00474-2>.
38. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*. 2020;142:1028-39, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691>.
39. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2019;139:1985-7, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881>.
40. Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ, Laverman GD, Frimodt-Møller M, Jørgensen NR, et al. Effects of Dapagliflozin on Volume Status When Added to Renin-Angiotensin System Inhibitors. *J Clin Med*. 2019;8:779, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8060779>.
41. Mayer B, Németh K, Krepuska M, Myneni VD, Maric D, Tisdale JF, et al. Vasopressin stimulates the proliferation and differentiation of red blood cell precursors and improves recovery from anemia. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaa01632, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aao1632>.
42. Koshino A, Schechter M, Sen T, Vart P, Neuen BL, Neal B, et al. Interleukin-6 and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: New Insights From CANVAS. *Diabetes Care*. 2022;45:2644-52, <http://dx.doi.org/10.2337/dc22-0866>.
43. Thiele K, Rau M, Hartmann NUK, Möllmann J, Jankowski J, Böhm M, et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:2814-8, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14517>.
44. Lorenzo M, Jacobs-Cachá C, Palau P, Amiguet M, Seller J, Núñez E, et al., DAPA-VO2 Investigators. Short-Term Changes in PeakVO2 After Initiation of Dapagliflozin in Heart Failure Across Iron Status. *JACC Heart Failure*. 2023;11:1611-22.
45. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation*. 2022;146:1383-405, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732>.
46. Deray G, Heurtier A, Grimaldi A, Launay Vacher V, Isnard Bagnis C. Anemia and diabetes. *Am J Nephrol*. 2004;24:522-6, <http://dx.doi.org/10.1159/000081058>.
47. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3403-10, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005030226>.
48. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.061>.
49. Portolés J, Gorriz JL, Rubio E, de Alvaro F, García F, Alvarez-Chivas V, et al. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic

- kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013;14:2, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-2>.
50. Palaka E, Grandy S, van Haalen H, McEwan P, Darlington O. The impact of CKD anaemia on patients: incidence, risk factors, and clinical outcomes – a systematic literature review. *Int J Nephrol.* 2020;2020:7692376, <http://dx.doi.org/10.1155/2020/7692376>.
 51. Wittbrodt ET, James G, Kumar S, van Haalen H, Chen H, Sloand JA, et al. Contemporary outcomes of anemia in US patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2021;15:244–52, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab195>.
 52. 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;41:356–63, <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1096>.
 53. Fitchett D, Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Schumacher M, Schmoor C, et al. Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail.* 2021;8:4517–27, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13615>.
 54. Li J, Woodward M, Perkovic V, Figtree GA, Heerspink HJL, Mahaffey KW, et al. Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC Heart Fail.* 2020;8:57–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2019.08.004>.
 55. Segar MW, Kolkailah AA, Frederich R, Pong A, Cannon CP, Cosentino F, et al. Mediators of ertugliflozin effects on heart failure and kidney outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:1829–39, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14769>.
 56. Li J, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Neuen BL, Arnott C, et al. Mediators of the effects of canagliflozin on kidney protection in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2020;98:769–77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.051>.
 57. Lorenzo M, Miñana G, Palau P, Amiguet M, Seller J, García Pinilla JM, et al., DAPA-VO2 Investigators. Short-term Changes in Hemoglobin and Changes in Functional Status, Quality of Life and Natriuretic Peptides After Initiation of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2023;29:849–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.02.008>.
 58. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010;153:23–33, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252>.
 59. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1210–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214865>.
 60. Ku E, Del Vecchio L, Eckardt KU, Haase VH, Johansen KL, Nankaku M, et al., Conference Participants. Novel Anemia Therapies in Chronic Kidney Disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2023;104:655–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2023.05.009>.
 61. Doi Y, Hamano T, Yamaguchi S, Sakaguchi Y, Kaimori JY, Isaka Y. Mediators between canagliflozin and renoprotection vary depending on patient characteristics: Insights from the CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:2944–53, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.15191>.
 62. Miñana G, de la Espriella R, Palau P, Amiguet M, Seller J, García Pinilla JM, et al., En representación de los investigadores del DAPA-VO2. Early glomerular filtration rate decline is associated with hemoglobin rise following dapagliflozin initiation in heart failure with reduced ejection fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2023;76:783–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2023.03.007>.
 63. Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26:253–66, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2019.04.004>.
 64. Samanta D, Prabhakar NR, Semenza GL. Systems biology of oxygen homeostasis. *Wiley Interdiscip. Rev Syst Biol Med.* 2017;9:e1382, <http://dx.doi.org/10.1002/wsbm.1382>.
 65. Packer M. Mechanistic and Clinical Comparison of the Erythropoietic Effects of SGLT2 Inhibitors and Prolyl Hydroxylase Inhibitors in Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Anemia. *Am J Nephrol.* 2023, <http://dx.doi.org/10.1159/000531084>. Online ahead of print.
 66. Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, Kitsunai H, Takeda Y, Sakagami H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy. *Sci Rep.* 2019;9:14754, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-51343-1>.
 67. Packer M. SGLT2 inhibitors: role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20:443–62, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-022-00824-4>.
 68. Yang Z, Li T, Xian J, Chen J, Huang Y, Zhang Q, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin attenuates cardiac fibrosis and inflammation by reverting the HIF-2 α signaling pathway in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Faseb J.* 2022;36:e22410, <http://dx.doi.org/10.1096/fj.202200243R>.
 69. 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;8:844–7, <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2760w>.
 70. Ferrannini E, Murthy AC, Lee YH, Muscelli E, Weiss S, Ostroff RM, et al. Mechanisms of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition: Insights From Large-Scale Proteomics. *Diabetes Care.* 2020;43:2183–9, <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-0456>.
 71. Zhao YX, Borjigin S, Yan ZL. Functional annotation and enrichment analysis of differentially expressed serum proteins in patients with type 2 diabetes after dapagliflozin. *World J Diabetes.* 2022;13:224–39, <http://dx.doi.org/10.4239/wjcd.v13.i3.224>.
 72. Zannad F, Ferreira JP, Butler J, Filippatos G, Januzzi JL, Sumin M, et al. Effect of empagliflozin on circulating proteomics in heart failure: mechanistic insights from the EMPEROR Program. *Eur Heart J.* 2022;43:4991–5002, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac495>.
 73. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, Vargas-Delgado AP, Mancini D, Sartori S, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFREF: From the EMPA-TROPISM Study. *JACC Heart Fail.* 2021;9:578–89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2021.04.014>.
 74. Packer M. Alleviation of functional iron deficiency by SGLT2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:1143–6, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14963>.
 75. Packer M. How can sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors stimulate erythrocytosis in patients who are iron-deficient? Implications for understanding iron homeostasis in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:2287–96, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2731>.
 76. Schechter M, Jongs N, Chertow G, McMurray J, Correa-Rotter R, et al. Mediators of the Kidney Protective Effects of Dapagliflozin in Patients with CKD with or Without Type 2 Diabetes. *Congreso ASN 2023 TH-PO 1058*.
 77. Marques P, Matias P, Packer M, Vieira JT, Vasques-Nóvoa F, Sharma A, et al. Erythropoietic response after intravenous iron in patients with heart failure and reduced ejection

- fraction with and without background treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2023, <https://doi-org.sire.ub.edu/10.1002/ejhf.2992>.
78. Imprialos KP, Boutari C, Stavropoulos K, Doumas M, Karagiannis AI. Stroke paradox with SGLT-2 inhibitors: a play of chance or a viscosity-mediated reality? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:249-53, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-314704>.
79. Evstatiev R, Bukaty A, Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Surman L, Schmid W, et al. Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin. *Am J Hematol.* 2014;89:524-9, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23682>.
80. Tang X, Zhang Z, Fang M, Han Y, Wang G, Wang S, et al. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res.* 2020;30:119-32, <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-019-0260-6>.