

Вплив дапагліфлозину на кардіоваскулярне ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та супутнім цукровим діабетом 2 типу

А. О. Богун *

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Мета роботи – порівняти результати 12-тижневого лікування хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії та супутній цукровий діабет (ЦД) 2 типу комбінацією метформіну й дапагліфлозину з монотерапією метформіном шляхом дослідження змін пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій (ЗагСА), ехокардіографічних показників, даних добового моніторингу АТ (ДМАТ) і лабораторних параметрів ліпідного, вуглеводного обміну.

Матеріали і методи. До дослідження залучили 24 пацієнтів із ГХ II стадії та ЦД 2 типу, середній вік – 60,4 року, 50 % – чоловіки. Пацієнтів до першої групи рандомізовано для приймання метформіну, другої – комбінації метформіну й дапагліфлозину. Під час залучення та через 3 місяці лікування оцінювали основні антропометричні дані, лабораторні показники ліпідного та вуглеводного обміну, дані ДМАТ, ехокардіографії та параметри локальної жорсткості ЗагСА. Виконали статистичний аналіз; вірогідність відмінностей – на рівні $p < 0,05$.

Результати. В обох групах спостереження відбулося зіставне зниження бала за шкалою SCORE 2-Diabetes, вмісту глюкози та глікованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, середнього добового систолічного артеріального тиску (САТ), навантаження САТ, добового, денного та нічного пульсового артеріального тиску, а також збільшення швидкості систолічного руху латерального фіброзного кільця мітрального клапана (S lat).

Тільки в групі метформіну й дапагліфлозину визначили зменшення питомої ваги жирової тканини, середнього добового діастолічного артеріального тиску (ДАТ), навантаження ДАТ, розміру лівого передсердя та правого шлуночка, а також зростання швидкостей руху медіального (e' med), латерального (e' lat) кільця мітрального та трикуспідального (e' tk) клапанів у період раннього діастолічного наповнення шлуночків, швидкостей систолічного руху медіального фіброзного кільця мітрального (S med) та трикуспідального (S tk) клапанів, зниження відношення E/e' сер., покращення пружно-еластичних властивостей ЗагСА.

Висновки. У пацієнтів із ГХ II стадії та ЦД 2 типу додавання дапагліфлозину до схеми лікування асоціювалося з кращим контролем ДАТ, поліпшенням діастолічної функції та повздовжньої скоротливості лівого шлуночка, пружно-еластичних властивостей ЗагСА.

Ключові слова: дапагліфлозин, інгібітори SGLT2, жорсткість судинної стінки, діастолічна дисфункція, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу.

Патологія. 2024. Т. 21, № 1(60). С. 41-50

*E-mail: yaroshangelina@gmail.com

Influence of dapagliflozin on cardiovascular remodeling in hypertensive patients with accompanying type 2 diabetes

A. O. Bohun

Aim. To compare the results of 12-week treatment of patients with stage II hypertension (HTN) with accompanying diabetes mellitus (DM) type 2 between the combination of metformin + dapagliflozin and metformin monotherapy by studying changes in the elastic properties of the common carotid arteries (CCA), echocardiographic indicators, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and laboratory parameters of lipid and carbohydrate metabolism.

Materials and methods. 24 patients with stage II HTN with type 2 DM were involved in the study, the average age was 60.4 years, 50 % – men. Patients in the first group were randomized to receive metformin, and the second group – to receive a combination of metformin and dapagliflozin. At inclusion and after 3 months of treatment, basic anthropometric data, laboratory indicators of lipid and carbohydrate metabolism, ABPM, echocardiography, and indicators of CCA local stiffness were studied. Statistical analysis was performed, the probability of differences is at the level of $p < 0.05$.

Results. In both observation groups, there was a comparable decrease in SCORE 2-Diabetes range, glucose and glycated hemoglobin, total cholesterol, LDL cholesterol, average daily systolic blood pressure (SBP), daily SBP load, day and night pulse BP, as well as an increase in speed systolic movement of the lateral fibrous ring of the mitral valve (S lat).

Only in the metformin + dapagliflozin group a decrease in the adipose tissue level, the average daily diastolic blood pressure (DBP), the burden of DBP, the size of the left atrium and right ventricle, an increase in the movement speeds of the medial (e' med), lateral (e' lat) ring of the mitral and of the tricuspid (e' tk) valve in the period of early diastolic filling of the ventricles, velocities of systolic movement of the medial fibrous ring of the mitral (S med) and tricuspid (S tk) valves, a decrease in the ratio E/e', and an improvement in the elastic properties of general carotid arteries were observed.

Conclusions. In persons with HTN stage II with DM type 2 the addition of dapagliflozin to the treatment regimen was associated with better control of blood pressure, improvement of diastolic function and longitudinal contractility of the left ventricle, elastic properties of CCA.

Keywords: dapagliflozin, SGLT2 inhibitors, vascular stiffness, diastolic dysfunction, hypertension, type 2 diabetes.

Pathologia. 2024;21(1):41-50

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є хронічним захворюванням. Згідно з останніми даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), його глобальна поширеність серед 20–79-річних у 2021 році визначена на рівні 10,5 % (536,6 млн осіб) [1]. Пацієнти з діабетом мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань, що є основною причиною інвалідизації та смертності [2]. За даними дослідників, в осіб із переддіабетом і діабетом ризик розвитку серцево-судинних захворювань вищий на 14 % і 68 % відповідно, ніж у хворих із нормальним глікемічним профілем, а ЦД 2 типу спричиняє прогресування атеросклерозу [3].

Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та ЦД 2 типу визначає більшість пацієнтів до групи високого або дуже високого серцево-судинного ризику, і для його зменшення необхідна активна модифікація факторів ризику: зниження артеріального тиску та ліпопротеїдів низької щільності, ретельний глікемічний контроль, захист нирок і зміна способу життя [4]. Саме тому вплив нещодавно ліцензованих протидіабетичних препаратів на серцево-судинну систему та безпека їх використання є важливим кроком на шляху корекції серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу. Результати клінічних випробувань свідчать, що ці засоби можуть не тільки мати глікемічні властивості, але й сприяти зниженню ризику серцево-судинних захворювань. Так, препарати групи інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2 (інгібітори SGLT2) у таких дослідженнях, як DAPA-HF (оцінювання впливу дапагліфлозину на частоту загострення серцевої недостатності (CH) або серцево-судинної смерті в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), скорочене дослідження EMPEROR (вивчення результатів застосування емплагліфлозину в пацієнтів із хронічною СН зі зниженою фракцією викиду) показано істотне зниження кількості госпіталізацій або летальних наслідків незалежно від наявності цукрового діабету [5,6]. Патолофізіологічний механізм сприятливого ефекту інгібіторів SGLT2, імовірно, не залежить від зниження рівня глюкози, а вивчення плейотропних ефектів препаратів цього класу є актуальним напрямом наступних досліджень.

Зважаючи на те, що судинна дисфункція є одним із початкових етапів атеросклеротичного процесу, а жорсткість артерій визначають як важливий біомаркер серцево-судинних захворювань і перспективний об'єкт медикаментозного втручання в окремих групах пацієнтів, зокрема у хворих на ЦД 2 типу [7], зростає науковий інтерес щодо вивчення цих параметрів. Нині недостатньо інформації щодо впливу інгібіторів SGLT-2 на локальну жорсткість сонних артерій, дослідження яких є частиною обов'язкових обстежень пацієнтів із ЦД 2 типу. Це обґрунтовує доцільність дослідження, яке здійснили.

Мета роботи

Порівняти результати 12-тижневого лікування хворих на ГХ II стадії та супутній ЦД 2 типу комбінацією метформіну й дапагліфлозину з монотерапією метформіном шляхом дослідження змін пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій, ехокардіографічних показників, даних добового моніторингу артеріального тиску та лабораторних параметрів ліпідного, вуглеводного обміну.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 24 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії, що поєднана з цукровим діабетом 2 типу. Вік хворих – від 37 до 73 років (середній вік – $60,4 \pm 10,6$ років); 50 % чоловіків. Проспективне одноцентрове дослідження здійснили в кардіологічному відділенні КНП «Миська лікарня № 6» ЗМР (м. Запоріжжя).

Критерії залучення до дослідження – II стадія ГХ, визначена за наявністю ураження органів-мішеней, опосередкованого гіпертензією (відповідно до клінічних рекомендацій Міжнародного товариства гіпертонії (ISH) щодо менеджменту пацієнтів з артеріальною гіпертензією, 2020); діагностований ЦД 2 типу з рівнями глікованого гемоглобіну (HbA1c) $>6,5$ %, за даними анамнезу та / або поточними лабораторними даними; наявність підписаної добровільної згоди на участь у клінічному дослідженні. Критерії виключення – відмова від участі; наявність в анамнезі вказівок на перенесений інсульт, інфаркт, онкологічні захворювання; симптоматична артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця; тяжка коморбідна патологія, що супроводжується органом недостатністю; тяжка клапанна патологія, фібриляція передсердь; вагітність.

Після первинного скринінгу всім пацієнтам, які залучені до дослідження, відкорегована антигіпертензивна (перевагу віддавали комбінації периндоприлу та індапаміду) та гіполіпемічна (аторвастатин або розувастатин) терапія. Хворих першої групи рандомізували для прийомання метформіну, другої – комбінації метформіну й дапагліфлозину. На початку дослідження та через 12 тижнів спостереження в кожного учасника фіксували скарги й анамнез, здійснювали фізичне обстеження, біохімічний аналіз крові, добове моніторування артеріального тиску, виконували ехокардіографію та ультразвукове дослідження сонних артерій.

Оцінювали 10-річний ризик серцево-судинної події за шкалою SCORE 2-Diabetes (застосовуючи офіційний додаток ESC); обраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: $IMT = \text{вага (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (см)}$; вимірювали обвід талії; визначали відсоток жирової тканини з використанням монітора ключових параметрів тіла Omron BF 212. Серед лабораторних показників вивчали вміст глюкози (ммоль/л), глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину (ЗХ, ммоль/л), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ, ммоль/л), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ, ммоль/л), тригліцеридів (ТГ, ммоль/л), креатиніну (ммоль/л); оцінювали швидкість клубочкової фільтрації за формулою EPI (ШКФ), мл/хв/1,73 м².

Добове моніторування тиску здійснили за допомогою пристрою АВМР 50 (Наесо), вивчали такі показники: середній добовий систолічний артеріальний тиск (сер. САТ) та діастолічний АТ (сер. ДАТ), mmHg; відсоток навантаження систолічним (САТ load) та діастолічним (ДАТ load) АТ; стандартне відхилення значень систолічного (SD Sys) та діастолічного (SD Dia) АТ, mmHg; пульсовий тиск (ПТ) вдень і вночі, mmHg; ЧСС вдень і вночі.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) та дослідження сонних артерій здійснили на апараті Esaote MyLab Eight (Італія). ЕхоКГ виконали відповідно до практичних

рекомендацій Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів (2020), рекомендацій із кількісного ехокардіографічного оцінювання порожнин серця у дорослих Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI/ASE, 2015). Аналізували такі показники: поперечний розмір лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму лівого передсердя (юЛП), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ), індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (іКДО), індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММ ЛШ; обчислили за формулою, що рекомендована Американським товариством ехокардіографії, ASE), відносну товщину стінки (ВТС), фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), діаметр виносного тракту правого шлуночка (RVOT), базальний розмір правого шлуночка (ПШ), діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ). Оцінювали також показники тканинного доплера: e' med – ранню діастолічну швидкість медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (ФК МК); e' lat – ранню діастолічну швидкість латеральної частини ФК МК; e' тк – ранню діастолічну швидкість латеральної частини ФК тристулкового клапана (ТК); S med – пікову систолічну швидкість медіальної частини ФК МК; S lat – пікову систолічну швидкість латеральної частини ФК МК; S тк – пікову систолічну швидкість ФК ТК; E/e'сер. – відношення ранньої швидкості мітрального току до e' середнього; сист. тиск у ЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; дані щодо клапанних дисфункцій.

Сонні артерії досліджували лінійним датчиком, використовуючи технології RF-QIMT, RF-QAS за загальноприйнятими правилами, відповідно до консенсусного документа від 2012 року, Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011). Товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) і показники жорсткості вимірювали в дистальному відділі загальної сонної артерії (ЗагСА) недалеко від місця біфуркації, відступивши принаймні 5 мм від неї, на дальній стінці в ділянці, що вільна від атеросклеротичних бляшок. За допомогою технології RF-QAS визначили параметри жорсткості загальної сонної артерії, виміряні в тій самій ділянці, де розраховували QIMT: діаметр артерії в діастолу (D, мм), розтяжність (ΔD), коефіцієнт розтяжності (DC, 1/кПа), коефіцієнт податливості (CC, мм²/кПа), індекс жорсткості α (безрозмірний), індекс жорсткості β (безрозмірний), локальна швидкість пульсової хвилі (PWV, м/с), тиск аугментації (AP, mmHg), індекс аугментації (Aix).

Клінічне дослідження здійснили відповідно до морально-етичних норм біоетики, згідно з правилами ICH/GCP, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997), чинного законодавства України.

Статистичний аналіз виконано за допомогою програми Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Для визначення методу аналізу кількісні показники перевірили на нормальність розподілу, використавши критерій Шапіро–Вілка. Кількісні параметри наведено як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD) для даних із нормальним розподілом; як медіана та 95 % міжквартильний діапазон (Me (5 %; 95 %)) – для даних

із розподілом, що відрізнявся від нормального. Якісні показники наведено як абсолютні частоти (n (%)). Різницю кількісних показників у групах дослідження визначали методом непараметричної статистики для даних із розподілом, що відрізнявся від нормального, використовуючи критерій Mann–Whitney U test; для даних із нормальним розподілом, – застосовуючи t-критерій Стьюдента. Для порівняння якісних показників використали критерій хі-квадрат Пірсона. Під час зіставлення двох залежних груп (до та після лікування) застосували парний t-критерій або критерій знакового рангу Вілкоксона залежно від розподілу даних. Відмінності вважали статистично значущими при значеннях $p < 0,05$.

Результати

Обстежили 24 пацієнтів із ГХ і супутнім ЦД 2 типу в анамнезі, які до часу залучення до дослідження не отримували дапагліфлозин. Пацієнти одержували антигіпертензивну, ліпідознижувальну, гіпоглікемічну терапію, але терапевтичної мети не досягнуто. Тому схему лікування модифікували: для антигіпертензивної терапії перевагу віддавали комбінації периндоприлу й індапаміду (приймання інгібіторів АТФ 75 % vs 50 % у групах метформіну vs метформіну й дапагліфлозину, $p = 0,206$; сартанів – 25 % vs 50 %, $p = 0,206$; антагоністів Ca – 66,7 % vs 75,0 %, $p = 0,655$; діуретиків – 91,7 % vs 75,0 %, $p = 0,272$; бета-блокаторів – 41,7 % vs 75,0 %, $p = 0,098$, відповідно), для статинотерапії – аторвастатину / розувастатину (100,0 % vs 83,3 % у групах приймання метформіну vs метформіну й дапагліфлозину відповідно, $p = 0,139$); достовірних відмінностей між групами за класами препаратів не було. Хворим першої групи як гіпоглікемічну терапію залишили метформін, а хворим другої групи до метформіну додано 10 мг дапагліфлозину на добу.

Групи хворих на час залучення до дослідження зіставні за більшістю параметрів, що аналізували: за віком (група метформіну – 62,6 ± 10,7 року, група метформіну й дапагліфлозину – 58,2 ± 10,5 року, $p = 0,874$), всіма антропометричними, ехокардіографічними показниками, а також даними, за якими оцінюють пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій. З-поміж лабораторних показників достовірні відмінності визначили лише за ШКФ – хворі, які отримували метформін і дапагліфлозин, мали вищий середній показник (70 (65; 83) мл/хв/1,73 м² vs 58 (51; 68) мл/хв/1,73 м², $p = 0,018$). Показники добового моніторування АТ (ДМАТ) також зіставні, але в групі метформіну й дапагліфлозину визначили достовірно вищу варіабельність діастолічного артеріального тиску (13 ± 3 mmHg vs 11 ± 2 mmHg), ніж у хворих із групи метформіну (вихідні дані наведено в таблиці 1).

Через 12 тижнів усі пацієнти пройшли повторне обстеження, результати наведено в таблиці 1. Надалі аналізували статистичну значущість різниці показників до та після лікування окремо в кожній групі, а також зіставляли групи.

В обох групах встановили статистично значуще покращення таких показників: зниження бала за SCORE 2-Diabetes (-13,1 % у групі метформіну, -19,8 % у групі

Таблиця 1. Показники до та через 12 тижнів лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	Група метформіну		p	Група метформін + дапагіфлозін		p
	до	через 12 тижнів		до	через 12 тижнів	
Бал SCORE 2-Diabetes	36,9 ± 10,9	31,9 ± 10,0	0,028	31,4 ± 15,9	25,2 ± 12,3	0,005
Маса тіла, кг	99,0 ± 19,7	98,1 ± 18,1	0,284	101,6 ± 24,0	99,6 ± 26,1	0,255
ІМТ, кг/м ²	34,9 ± 6,3	34,6 ± 5,5	0,367	33,6 ± 6,7	32,9 ± 7,2	0,233
Обвід талії, см	107,4 ± 11,0	106,6 ± 10,3	0,044	108,0 ± 13,5	105,4 ± 15,1	0,136
Жирова тканина, %	41,2 ± 7,8	40,5 ± 7,3	0,115	39,8 ± 11,1	37,7 ± 10,0	0,032
Лабораторні показники						
Глюкоза, ммоль/л	9,64 ± 3,28	7,33 ± 1,63	0,040	10,31 ± 3,12	8,41 ± 1,32	0,033
НьА1с, %	8,23 ± 1,83	6,73 ± 0,90	0,003	7,61 ± 1,63	6,53 ± 0,62	0,026
ЗХ, ммоль/л	6,52 ± 1,64	5,38 ± 1,46	0,003	6,26 ± 2,18	5,19 ± 1,46	0,012
ЛПНЩ, ммоль/л	3,82 ± 1,37	3,17 ± 1,02	0,009	3,64 ± 1,71	2,83 ± 1,12	0,022
ЛПВЩ, ммоль/л	1,45 (1,12; 1,81)	1,50 (1,16; 1,89)	0,051	1,48 (1,38; 2,09)	1,53 (1,33; 2,03)	0,285*
ТГ, ммоль/л	2,22 ± 1,16	1,92 ± 1,18	0,058	2,16 ± 0,91	1,82 ± 0,92	0,159
Креатинін, ммоль/л	0,106 ± 0,022	0,100 ± 0,024	0,203	0,091 ± 0,020	0,087 ± 0,024	0,460
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	58 (51; 68)	60 (52; 74)	0,179	70 (65; 83)	76 (66; 87)	1,000*
Дані ДМАТ						
Сер. САТ, mmHg	137 ± 15	128 ± 9	0,016	141 ± 18	125 ± 6	0,002
Сер. ДАТ, mmHg	78 ± 7	75 ± 7	0,183	79 ± 6	74 ± 6	0,039
САТ load, %	55 ± 31	37 ± 24	0,027	62 ± 32	22 ± 16	<0,001
ДАТ load, %	23 ± 14	20 ± 21	0,498	34 ± 20	18 ± 17	0,048
SD Sys, mmHg	13,4 ± 3,0	13,0 ± 3,0	0,687	16,0 ± 5,1	12,1 ± 3,0	0,009
SD Dia, mmHg	11,0 ± 2,1	10,5 ± 2,1	0,828	13,1 ± 3,0	10,1 ± 2,0	0,002
ПТ день, mmHg	59 ± 12	52 ± 8	0,041	60 ± 15	51 ± 7	0,028
ПТ ніч, mmHg	60 ± 14	53 ± 10	0,049	68 ± 23	50 ± 9	0,016
ЧСС день, уд./хв	74 (68; 84)	68 (66; 76)	0,168	75 (67; 80)	73 (68; 79)	1,000*
ЧСС ніч, уд./хв	63 (61; 74)	65 (62; 69)	0,929	65 (60; 70)	65 (60; 70)	0,791*
Основні ехокардіографічні показники						
ЛП, см	4,23 ± 0,57	4,30 ± 0,51	0,546	4,21 ± 0,53	3,95 ± 0,3	0,013
іоЛП, мл/м ²	34,5 ± 8,0	35,0 ± 11,2	0,884	32,6 ± 7,0	29,9 ± 7,1	0,068
КДР, см	5,13 ± 0,52	4,93 ± 0,69	0,101	5,10 ± 0,58	4,94 ± 0,56	0,129
іКДО, мл/м ²	57,9 ± 8,8	59,0 ± 13,1	0,701	61,7 ± 14,8	59,4 ± 11,8	0,407
КСР, см	3,47 ± 0,52	3,15 ± 0,66	0,052	3,39 ± 0,72	3,27 ± 0,63	0,401
ФВ, %	60,8 ± 6,5	62,3 ± 6,3	0,081	59,9 ± 6,5	63,0 ± 4,9	0,150
МШП, см	1,17 ± 0,16	1,15 ± 0,14	0,233	1,11 ± 0,21	1,09 ± 0,16	0,435
ЗС ЛШ, см	1,07 ± 0,16	1,04 ± 0,15	0,078	1,00 ± 0,13	0,96 ± 0,12	0,145
іММ ЛШ, г/м ²	126,9 ± 24,5	115,9 ± 28,7	0,064	109,7 ± 37,1	104,8 ± 26,8	0,319
RVOT, см	2,54 ± 0,62	2,59 ± 0,47	0,733	2,59 ± 0,67	2,28 ± 0,69	0,038
ПШ, см	3,70 ± 0,46	3,72 ± 0,38	0,819	3,59 ± 0,52	3,23 ± 0,52	0,035
НПВ, см	18,02 ± 3,04	17,93 ± 2,68	0,929	20,24 ± 3,18	16,89 ± 5,70	0,056
Сист. тиск ЛА, mmHg	23,0 ± 4,9	24,0 ± 5,8	0,646	23,2 ± 7,2	20,4 ± 6,5	0,258
e' med, см/с	7,08 ± 1,98	7,75 ± 1,42	0,314	8,83 ± 3,33	10,08 ± 2,64	0,040
e' lat, см/с	8,00 (6,34; 8,67)	8,00 (7,27; 9,73)	0,262	8,00 (6,67; 10,16)	8,00 (7,84; 11,16)	0,028*
e' тк, см/с	10,00 ± 2,13	11,25 ± 2,99	0,202	11,00 ± 3,59	12,50 ± 2,47	0,046
S med, см/с	8,5 (7,49; 10,39)	10,00 (8,30; 12,37)	0,153	8,00 (7,33; 11,00)	11,00 (9,22; 13,28)	0,049*
S lat, см/с	7,5 (6,71; 8,46)	9,50 (8,48; 11,18)	0,003	7,5 (6,64; 9,53)	9,00 (7,79; 10,87)	0,028*
S тк, см/с	15,67 ± 3,52	16,08 ± 3,80	0,764	14,08 ± 2,64	16,58 ± 3,00	0,030
E/Ea сер.	6,24 (5,40; 9,01)	5,94 (5,12; 7,21)	0,388	5,29 (4,74; 7,68)	5,0 (4,58; 5,82)	0,026*
Основні показники жорсткості та товщини КІМ ЗагСА						
QІМТ зліва, μm	750 ± 167	728 ± 114	0,588	688 ± 134	673 ± 76	0,595
QІМТ справа, μm	752 ± 134	774 ± 207	0,545	641 ± 131	619 ± 81	0,622
ΔD, μm	266 ± 69	296 ± 78	0,151	298 ± 113	336 ± 115	0,159
D, мм	8,39 ± 0,99	8,30 ± 1,04	0,297	8,08 ± 0,82	7,97 ± 0,86	0,420
DC, 1/кPa	0,010 (0,009; 0,014)	0,010 (0,009; 0,014)	1,000	0,010 (0,009; 0,017)	0,015 (0,012; 0,022)	0,067
СС, мм ² /кПа	0,61 (0,48; 0,74)	0,61 (0,53; 0,79)	0,182	0,71 (0,49; 0,94)	0,79 (0,60; 1,02)	0,012*
α, безрозмірний	6,48 (5,83; 8,74)	6,68 (5,39; 7,36)	0,131	5,44 (3,70; 10,64)	4,66 (3,35; 8,06)	0,015*
β, безрозмірний	13,18 (11,87; 17,70)	13,65 (10,98; 14,96)	0,155	11,05 (7,57; 21,56)	9,55 (6,89; 16,35)	0,015*
PWV, м/с	9,38 (8,68; 10,46)	8,92 (8,19; 9,89)	0,155	8,13 (6,99; 11,82)	7,79 (6,72; 9,73)	0,012*
AP, mmHg	1,35 (0,39; 3,31)	3,70 (1,55; 7,05)	0,179	1,65 (-0,11; 7,35)	2,10 (0,40; 5,86)	0,646*
Aix, %	1,88 (-1,19; 8,31)	2,96 (-1,42; 8,95)	1,000	3,44 (0,64; 10,11)	2,18 (0,62; 5,97)	0,721*

Значення p для даних із нормальним розподілом обрахували з використанням парного t-критерію, із розподілом, що відрізнявся від нормального, – критерію знакового рангу Вілкоксона (*); для порівняння якісних критеріїв застосували критерій хі-квадрат Пірсона.

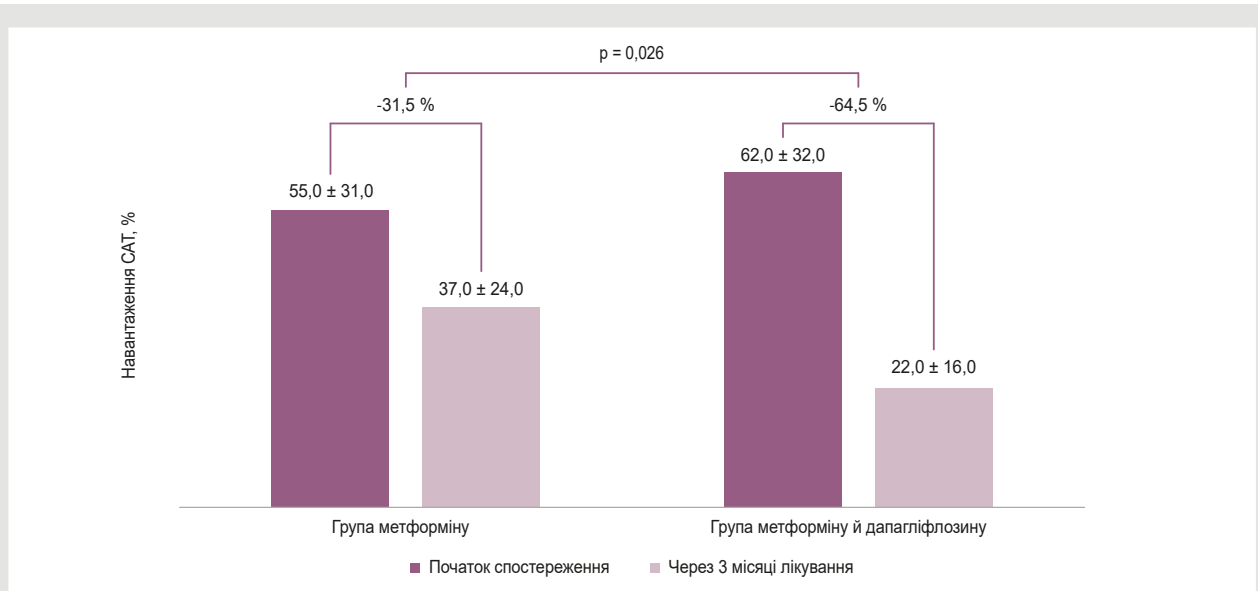


Рис. 1. Різниця навантаження систолічним артеріальним тиском між групами приймання метформіну / метформіну й дапагліфозину до та після лікування.

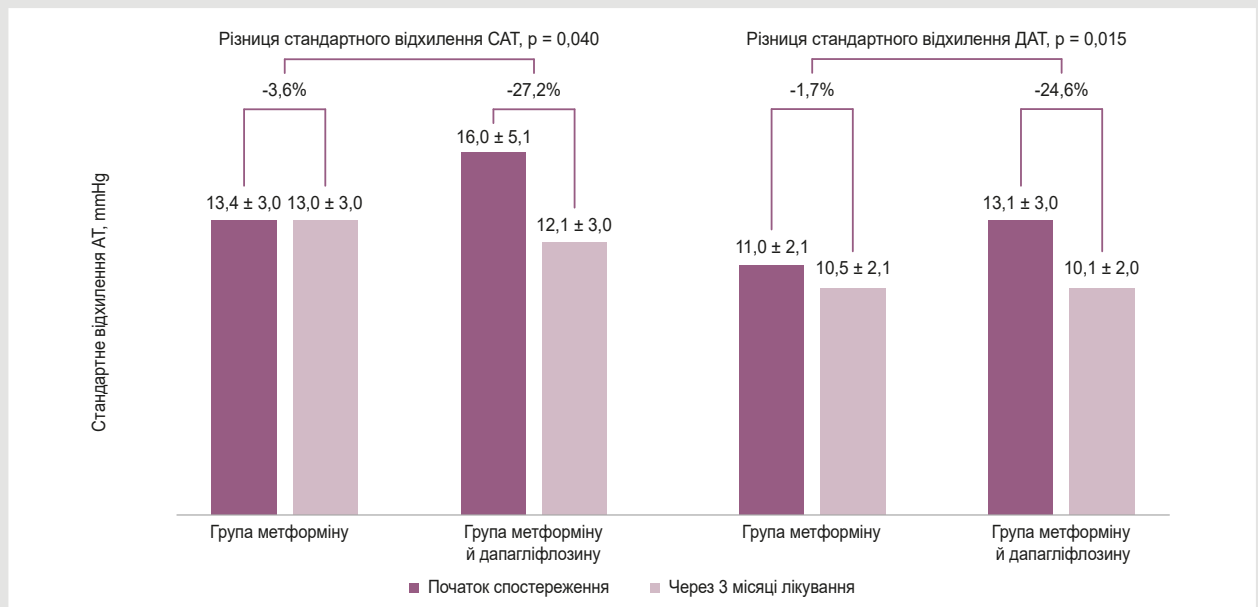


Рис. 2. Різниця стандартного відхилення систолічного та діастолічного артеріального тиску між групами приймання метформіну / метформіну й дапагліфозину до та після лікування.

метформіну й дапагліфозину), рівнів глюкози (-20,9 % та -18,4 % відповідно за групами) та глікованого гемоглобіну (-13,3 % та -14,6 % відповідно), ЗХ (-15,5 % та -17,2 % відповідно) та ЛПНЩ (-14,7 % та -21,1 % відповідно). У групі метформіну встановили незначне (-0,8 %), але вірогідне зниження об'єму талії ($p = 0,044$); у групі метформіну й дапагліфозину ця тенденція (-2,4 %) не досягла рівня статистичної значущості, але визначили достовірне зменшення відсотка жирової тканини (на 5,2 %, $p = 0,032$) (табл. 1). Порівнявши групу метформіну й групу метформіну та дапагліфозину за різницею абсолютних значень до та після лікування, достовірних відмінностей антропометричних показників не зафіксували.

Серед показників ДМАТ в обох групах визначили зниження рівня середнього систолічного АТ (-6,1 %

у групі метформіну, -11,8 % у групі метформіну й дапагліфозину), навантаження САТ (-31,5 % та -64,5 % відповідно за групами), пульсового тиску вдень (-11,3 % та -15,7 % відповідно) та вночі (-12,6 % та -26,6 % відповідно). З-поміж показників ДМАТ у групі метформіну й дапагліфозину, на відміну від групи метформіну, визначили значуще зниження середнього ДАТ на (6,8 %), навантаження ДАТ (на 48,4 %), показників варіабельності АТ, зокрема стандартного відхилення САТ (на 27,2 %) і ДАТ (на 24,6 %) (табл. 1). Абсолютні зміни (вихідний рівень / дані через 12 тижнів лікування) в групі метформіну, групі метформіну й дапагліфозину показників (у бік нормалізації) ДМАТ, рівня навантаження САТ (рис. 1), стандартного відхилення САТ і ДАТ (рис. 2) досягли

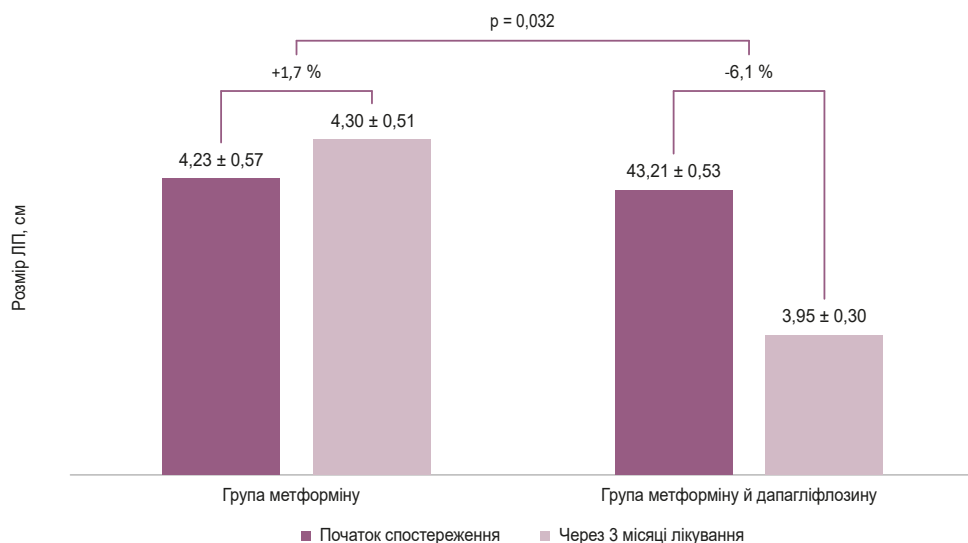


Рис. 3. Різниця за розмірами лівого передсердя між групами приймання метформіну / метформіну й дапагліфозину до та після лікування.

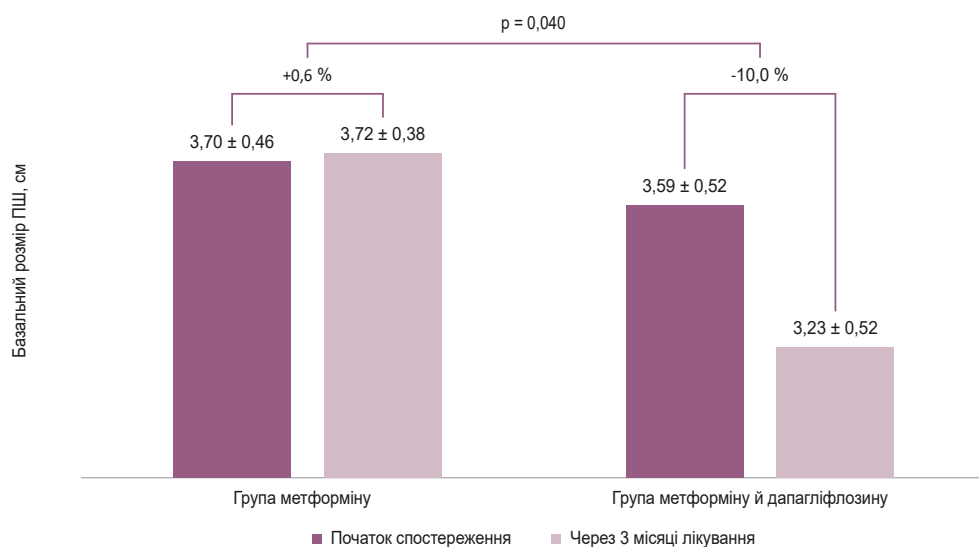


Рис. 4. Різниця за базальним розміром правого шлуночка між групами приймання метформіну / метформіну й дапагліфозину до та після лікування.

рівня статистичної значущості ($p = 0,026$, $p = 0,040$, $p = 0,015$ відповідно).

В обох групах спостерігали достовірно значуще зростання ехокардіографічного параметра систолічного зміщення латерального ФК МК S lat (+29,7 % у групі метформіну, +15,5 % у групі метформіну й дапагліфозину). Проте лише в групі метформіну й дапагліфозину встановили статистично значущі позитивні зміни таких ехокардіографічних параметрів, як зниження поперечного розміру ЛП (на 6,1 %), RVOT (на 11,8 %), базального розміру ПШ (на 10,0 %), збільшення швидкостей за тканинним доплером: e'_{med} (на 12,3 %), e'_{lat} (на 12,9 %), e'_{tk} (на 12,9 %), S med (на 21,8 %), S tk (на 17,8 %), – а також зниження E/Ea ser. (на 16,2 %) (табл. 1). Порівнявши групу метформіну із групою метформіну й дапагліфозину за різницею

абсолютних значень ехокардіографічних параметрів до та після лікування, достовірні відмінності зафіксовано для розміру ЛП (рис. 3) та базального розміру ПШ (рис. 4) ($p = 0,032$, $p = 0,040$ відповідно). Не виявили статистично значущих відмінностей між групами дослідження за різницею товщин стінок, морфометричними показниками, ФВ ЛШ через 12 тижнів лікування.

Зміни основних показників жорсткості ЗагСА визначили лише в групі метформіну й дапагліфозину: підвищився коефіцієнт податливості CC (на 13,3 %), знизився індекс жорсткості α (на 20,5 %), індекс жорсткості β (на 20,2 %), PWV (на 12,5 %) (табл. 1). Втім, за результатами порівняння груп метформіну та метформіну й дапагліфозину за різницею абсолютних значень до та після лікування, відмінності не досягли рівня статистичної значущості.

Обговорення

Дапагліфлозин – селективний інгібітор натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), призначений для лікування ЦД 2 типу, а також серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду та хронічної хвороби нирок. Встановлено, що дапагліфлозин і в монотерапії, і як додаткова терапія сприяє кращому глікемічному контролю, що пов'язаний зі зниженням маси тіла й артеріального тиску у багатьох пацієнтів [8]. В аналізі шести рандомізованих контрольованих досліджень за участю 2033 пацієнтів (із вихідним рівнем HbA1c між 7,46 % і 8,35 %) дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу протягом 12–24 тижнів був пов'язаний із середнім зниженням HbA1c на -0,65 % (95 % ДІ від -0,81 до -0,49) і зменшенням маси тіла на -1,64 кг (95 % ДІ від -1,95 до -1,33) порівняно з плацебо [9]. Хоча в нашому дослідженні не було даних щодо зниження маси тіла та ІМТ у жодній із груп, у разі приймання комбінації метформіну й дапагліфлозину спостерігали достовірне зменшення питомої маси жирової тканини (на 5,2 %, $p = 0,032$).

У науковій літературі наведено суперечливі дані щодо впливу інгібіторів SGLT2 на метаболізм ліпідів. У нашому дослідженні виявлено лише тенденцію до більш суттєвого зниження ЗХ та ЛПНЩ у групі метформіну й дапагліфлозину, ніж у групі метформіну, відмінності не досягли рівня статистичної значущості. Втім, окремі дослідники повідомляли про гіполіпемічні ефекти інгібіторів SGLT2 [10].

Показано, що дапагліфлозин сприяє помірному зниженню АТ у пацієнтів із ЦД 2 типу (незалежно від початкового рівня АТ) і з ризиком розвитку ортостатичних реакцій, подібно до плацебо [11]. Ми одержали аналогічні дані, адже в групі метформіну й дапагліфлозину (на відміну від групи метформіну) визначили кращий контроль показників ДМАТ: зниження середнього ДАТ, навантаження ДАТ, показників варіабельності АТ. Зазначимо, що зниження САТ, ПТ досягнуто в обох групах, адже всі пацієнти одержували зіставну антигіпертензивну терапію. Цей ефект можна пояснити зменшенням об'єму крові, що циркулює, завдяки діуретичним і натрійуретичним властивостям інгібіторів SGLT2, які не залежать від рівня ШКФ.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету, діабетичну кардіоміопатію визначають як серцеву дисфункцію, що характеризується аномальними структурними, функціональними та метаболічними змінами в міокарді, які виникають без значущих коронарних, клапанних або гіпертонічних захворювань в осіб із діабетом [12]. На ранніх стадіях діабетична кардіоміопатія зазвичай має безсимптомний перебіг, характеризується субклінічними структурними та функціональними аномаліями, включаючи гіпертрофію лівого шлуночка та діастолічну дисфункцію ЛШ (знижена податливість ЛШ, фіброз міокарда та підвищена жорсткість), а систолічна функція порушується на пізніх стадіях захворювання [13, 14].

Відомо, що профіль наповнення ЛШ за типом «порушення релаксації» можна трактувати як норму в пацієнтів старшої вікової групи. Втім, останні дані свідчать, що в осіб без діабету основні показники

діастолічної функції (E/A, e', час уповільнення E-хвилі та IVRT) дійсно пов'язані лише з віком, а в пацієнтів із ЦД 2 типу та збереженою ФВ вони незалежно від віку пов'язані з показниками глобального поздовжнього стрейну та дисперсією ЛШ, які є більш чутливими та ранніми маркерами порушення повздовжньої систолічної функції, ніж ФВ [15].

Прогресування діастолічної дисфункції є фактором ризику СН і передбачає підвищення смертності незалежно від ФВ ЛШ [16]. Зауважимо, що і гіпертрофія ЛШ, і діастолічна дисфункція ЛШ притаманні також ремоделюванню серця при гіпертонічній хворобі, однак мають інші особливості патофізіології та клінічного перебігу. Тому при коморбідній патології кардіопротективний ефект гіпоглікемічних препаратів має особливе значення.

Останні дослідження показали потенційну користь інгібіторів SGLT-2 при СН. Так, дапагліфлозин знижує ризик госпіталізації через СН і серцево-судинну смерть у пацієнтів із СН зі зниженою [5] та помірно зниженою, збереженою ФВ [17]. Здійснили низку досліджень для виявлення механізмів цього позитивного впливу. Встановили, що інгібітори SGLT2 можуть пригнічувати серцевий фіброз і полегшувати діастолічну дисфункцію [18, 19]. У результаті вивчення молекулярних механізмів встановили, що ці ефекти дапагліфлозину досягаються шляхом впливу на сигналізацію регульованої глюкокортикоїдами кінази 1 (SGK1), а також зменшення кількості макрофагів і запальних білків [20].

У нашому дослідженні навіть при відносно короткому періоді спостереження (12 тижнів) визначили істотне покращення показників діастолічної функції в групі метформіну й дапагліфлозину: збільшення швидкостей за тканинним доплером (e' med – на 12,3 %; e' lat – на 12,9 %; e' tk – на 12,9 %), зниження E/eA сер. (на 16,2 %), зниження поперечного розміру ЛП (на 6,1 %). Крім того, статистично значущим виявився вплив на ПШ – зафіксували зниження RVOT (на 11,8 %), базального розміру ПШ (на 10,0 %). Хоча не визначили вірогідного збільшення ФВ ЛШ, у групі метформіну й дапагліфлозину спостерігали достовірне покращення інших показників систолічної функції ЛШ (збільшення S med на 21,8 %, S lat на 15,5 %) та правого шлуночка (S tk на 17,8 %). Ці дані збігаються з результатами дослідження H. Tanaka et al. [21], які встановили: дапагліфлозин асоціюється з покращенням поздовжньої функції міокарда ЛШ, а також наступним поліпшенням діастолічної функції ЛШ у хворих на ЦД 2 типу зі стабільною СН. Song X. et al. повідомляли про збільшення глобального поздовжнього стрейну (GLS) та зниження товщини епікардіального жиру через 6 місяців після додавання дапагліфлозину до схеми лікування [22]. Інші дослідники встановили, що інгібітори SGLT2 мають сприятливіший вплив на діастолічну функцію ЛШ у пацієнтів із ЦД 2 типу і стабільною СН, ніж інші методи лікування, особливо у хворих із супутньою дисліпідемією [23]. І наше, і названі дослідження відбулися за участю пацієнтів зі збереженою ФВ, але використання дапагліфлозину у групі пацієнтів із ФВ <40 % призводило до статистично значущого

збільшення ФВ [24]. Це дає підстави припускати, що інгібітори SGLT2 мають більш значущі клінічні ефекти у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що ускладнений СН зі зниженою ФВ.

Важливим показником є маса міокарда лівого шлуночка як один із ключових параметрів для оцінювання патологічного ремоделювання ЛШ, що може передбачити ризик серцево-судинних подій. Крім того, цей показник можна використовувати для оцінювання ефективності лікування. У нашому дослідженні ні в групі метформіну, ні в групі метформіну й дапагліфлозину не встановили значущого зменшення товщини стінок ЛШ або iMM ЛШ, попри досягнення цільового рівня АТ. Ці дані можуть бути зумовлені невеликою тривалістю спостереження, разом із тим, вони збігаються з результатами інших досліджень, де пацієнтам виконували ехокардіографію [24]. Втім, у клінічному дослідженні EMPA-HEART CardioLink-6 у пацієнтів із діабетом 2 типу та ішемічною хворобою серця, які отримували лікування емпагліфлозином впродовж шести місяців, згідно з даними МРТ серця, виявили клінічно значуще зниження iMM ЛШ [25]. Це можна пояснити більшою тривалістю експозиції та чутливістю цього методу дослідження.

Незважаючи на те, що причинно-наслідковий зв'язок між підвищеною жорсткістю артерій, гіпертензією та діабетом є складним (адже більшість факторів ризику спільні), результати досліджень доводять: підвищена артеріальна жорсткість може потенціювати розвиток діастолічної дисфункції серця [26,27]. Так, Європейським товариством кардіологів (ESC) запропоновано вимірювання PWV, якщо воно доступне, для виявлення субклінічного ураження органів-мішеней у пацієнтів із гіпертензією [28]. Крім того, з'являється все більше доказів щодо ролі жорсткості артерій як прогностичного маркера у пацієнтів із ЦД 2 типу [29]. Показано, що цукровий діабет 2 типу сильно і позитивно корелює з прогресуючою жорсткістю центральних, а не периферичних артерій після коригування інших факторів ризику, зворотних чи ні. Останнє твердження суперечить відповідному впливу віку та САТ щодо і центральних, і периферичних артерій [30]. Щодо контролю глікемії, то показано позитивний зв'язок між рівнями глікованого гемоглобіну та жорсткістю артерій незалежно від наявності інших серцево-судинних факторів ризику. Втім, короткостроковий достатній контроль глікемії, як відомо, істотно не впливає на жорсткість артерій [31].

У результаті дослідження патофізіологічних механізмів на експериментальних моделях показано: інгібування SGLT2 знижує утворення кінцевих продуктів глікації, окиснювальний стрес та запальну відповідь у судинній стінці [32,33]. Проте на клінічному рівні інформація щодо впливу інгібіторів SGLT2 на жорсткість артерій досить обмежена. Так, для емпагліфлозину у пацієнтів із ЦД 1 типу доведено значне покращення показників жорсткості артерій порівняно з метформіном, а ендотеліальна функція була однаково покращена в обох групах лікування [34]. Автори припускають, що інгібітори SGLT2 мають специфічну здатність зменшувати жорсткість артерій, і це може доповнювати дані щодо їхньої кардіо- та ангіопротек-

торної дії. У проспективному обсерваційному дослідженні за участю 32 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [35], які отримували дапагліфлозин 10 мг/добу впродовж 12 місяців, зафіксували істотне зниження артеріальної жорсткості незалежно від змін рівня глюкози в крові, урикемії, АТ або маси тіла. Подібно до цього, в іншому дослідженні за участю 140 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням шестимісячне лікування дапагліфлозином призвело до статистично значущого зменшення жорсткості артеріальних судин, пов'язаного зі зменшенням маси тіла та вісцерального жиру, співвідношення об'єму талії та стегон, резистентності до інсуліну [36].

Результати нашого дослідження збігаються з наведеними даними щодо позитивного впливу комбінації метформіну й дапагліфлозину, зокрема за показниками жорсткості ЗагСА. Так, зафіксували підвищення коефіцієнта податливості СС (на 13,3 %), зниження індексу жорсткості α (на 20,5 %), індексу жорсткості β (на 20,2 %), зниження PWV (на 12,5 %) навіть за доволі короткий проміжок часу (12 тижнів спостереження).

Висновки

1. У пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та супутнім цукровим діабетом 2 типу і в групі лікування метформіном, і в групі метформіну й дапагліфлозину під впливом 12-тижневого лікування відбулося зіставне зниження бала за шкалою SCORE 2-Diabetes, вмісту глюкози та глікованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, середнього добового САТ, навантаження САТ, добового, денного та нічного ПАТ, а також визначили зростання швидкості систолічного руху латерального фіброзного кільця мітрального клапана (S lat).

2. Додавання дапагліфлозину до терапії метформіном сприяло додатковому вірогідному зменшенню через 12 тижнів лікування питомої маси жирової тканини, середнього добового ДАТ, навантаження ДАТ, розміру лівого передсердя та правого шлуночка, зростанню швидкостей руху медіального (e' med), латерального (e' lat) кільця мітрального та трикуспідального (e' tk) клапанів у період раннього діастолічного наповнення шлуночків, швидкостей систолічного руху медіального фіброзного кільця мітрального (S med) та трикуспідального (S tk) клапанів без суттєвого підвищення ФВ обох шлуночків, зниженню відношення E/e' сер., та покращенню пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним вважаємо дослідження за участю більшої кількості пацієнтів, хворих із проявами серцевої недостатності, а також вивчення віддалених ефектів лікування.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)», держреєстрація № 0117U006959 (2017–2021).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 28.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 12.03.2024

Відомості про автора:

Богун А. О., очна аспірантка каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-6998-1551

Information about the author:

Bohun A. O., MD, Postgraduate student of the Department of Propaeudetics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Sun H, Saedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: [10.1016/j.diabres.2021.109119](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119)
- Kaze AD, Santhanam P, Musani SK, Ahima R, Echouffo-Tcheugui JB. Metabolic Dyslipidemia and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Findings From the Look AHEAD Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e016947. doi: [10.1161/JAHA.120.016947](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016947)
- Wang Q, Gan Z, Gao Q, Wang M, Zhan B. The associations of risk of cardiovascular disease with development stages of diabetes in Chinese population: findings from a retrospective cohort study in QuZhou city. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):18. doi: [10.1186/s12902-024-01544-1](https://doi.org/10.1186/s12902-024-01544-1)
- Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, Granger CB, Peterson ED, McGuire DK, et al. Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(18):1849-57. doi: [10.1016/j.jacc.2022.02.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.046)
- McMurray JJ, 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. doi: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303)
- 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190)
- Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(4):562-71. doi: [10.1111/jch.13831](https://doi.org/10.1111/jch.13831)
- González-Clemente JM, García-Castillo M, Gorgojo-Martínez JJ, Jiménez A, Llorente I, Matute E, et al. Beyond the Glycaemic Control of Dapagliflozin: Impact on Arterial Stiffness and Macroangiopathy. *Diabetes Ther.* 2022;13(7):1281-98. doi: [10.1007/s13300-022-01280-6](https://doi.org/10.1007/s13300-022-01280-6)
- Feng M, Lv H, Xu X, Wang J, Lyu W, Fu S. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(30):e16575. doi: [10.1097/MD.00000000000016575](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016575)
- Calapkulu M, Cander S, Gul OO, Ersoy C. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1031-4. doi: [10.1016/j.dsx.2019.01.016](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.016)
- Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(5):352-8. doi: [10.1177/1479164115585298](https://doi.org/10.1177/1479164115585298)
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486)
- Nikolajević Starčević J, Janić M, Šabović M. Molecular Mechanisms Responsible for Diastolic Dysfunction in Diabetes Mellitus Patients. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1197. doi: [10.3390/ijms20051197](https://doi.org/10.3390/ijms20051197)
- Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(4):531-540. doi: [10.31083/j.rcm.2020.04.154](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.04.154)
- Mochizuki Y, Tanaka H, Matsumoto K, Sano H, Shimoura H, Ooka J, et al. Impact of left ventricular longitudinal functional mechanics on the progression of diastolic function in diabetes mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(12):1905-14. doi: [10.1007/s10554-017-1198-8](https://doi.org/10.1007/s10554-017-1198-8)
- Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Hamada-Harimura Y, Yamamoto M, Sato K, et al. Clinical utility of the 2016 ASE/EACVI recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function in the stratification of post-discharge prognosis in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(10):1129-37. doi: [10.1093/ehjci/jez082](https://doi.org/10.1093/ehjci/jez082)
- Solomon SD, McMurray JJ, 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. doi: [10.1056/NEJMoa2206286](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286)
- Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Garcia-Ropero A, Ishikawa K, Watanabe S, et al. Empagliflozin Ameliorates Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Fibrosis/Stiffness in Nondiabetic Heart Failure: A Multimodality Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(2):393-407. doi: [10.1016/j.jcmg.2020.07.042](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.042)
- Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, 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](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.08.033)
- Lee SG, Kim D, Lee JJ, Lee HJ, Moon RK, Lee YJ, et al. Dapagliflozin attenuates diabetes-induced diastolic dysfunction and cardiac fibrosis by regulating SGK1 signaling. *BMC Med.* 2022;20(1):309. doi: [10.1186/s12916-022-02485-z](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02485-z)
- Tanaka H, Soga F, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):6. doi: [10.1186/s12933-019-0985-z](https://doi.org/10.1186/s12933-019-0985-z)
- Cinti F, Leccisotti L, Sorice GP, Capece U, D'Amario D, Lorusso M, et al. Dapagliflozin treatment is associated with a reduction of epicardial adipose tissue thickness and epicardial glucose uptake in human type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):349. doi: [10.1186/s12933-023-02091-0](https://doi.org/10.1186/s12933-023-02091-0)
- Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of Dapagliflozin on the Left Ventricular Diastolic Function in Diabetic Patients with Heart Failure Complicating Cardiovascular Risk Factors. *Intern Med.* 2021;60(15):2367-74. doi: [10.2169/intermalmedicine.6127-20](https://doi.org/10.2169/intermalmedicine.6127-20)
- Fu Q, Zhou L, Fan Y, Liu F, Fan Y, Zhang X, et al. Effect of SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, on left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes and HFREF. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):544. doi: [10.1186/s12872-023-03591-3](https://doi.org/10.1186/s12872-023-03591-3)
- 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](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375)
- Baradaran H, Gupta A. Carotid Artery Stiffness: Imaging Techniques and Impact on Cerebrovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:852173. doi: [10.3389/fcvm.2022.852173](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.852173)
- Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(3):291-303. doi: [10.1007/s10741-015-9471-1](https://doi.org/10.1007/s10741-015-9471-1)
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi: [10.1097/HJH.0000000000001940](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940)
- Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(4):562-71. doi: [10.1111/jch.13831](https://doi.org/10.1111/jch.13831)
- Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Inaba M, Okuno Y, Miki T, et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(2):448-52. doi: [10.2337/diabetes.52.2.448](https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.448)
- Chang S, Kim J, Sohn T, Son H, Lee J. Effects of glucose control on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: An observational study. *J Int Med Res.* 2018;46(1):284-92. doi: [10.1177/0300060517722697](https://doi.org/10.1177/0300060517722697)
- 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](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112394)

33. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, et al. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165703. doi: [10.1371/journal.pone.0165703](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165703)
34. Lunder M, Janić M, Japelj M, Juretič A, Janež A, Šabovič M. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):153. doi: [10.1186/s12933-018-0797-6](https://doi.org/10.1186/s12933-018-0797-6)
35. Hidalgo Santiago JC, Maraver Delgado J, Cayón Blanco M, López Saez JB, Gómez-Fernández P. Effect of dapagliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):171-4. English, Spanish. doi: [10.1016/j.medcli.2019.05.028](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.05.028)
36. Hong JY, Park KY, Kim JD, Hwang WM, Lim DM. Effects of 6 Months of Dapagliflozin Treatment on Metabolic Profile and Endothelial Cell Dysfunction for Obese Type 2 Diabetes Mellitus Patients without Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Obes Metab Syndr*. 2020;29(3):215-21. doi: [10.7570/jomes20040](https://doi.org/10.7570/jomes20040)