

Miocardopatía diabética: un enfoque en los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Diabetic cardiomyopathy: a focus on sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors

Sarahi Guerrero-Barrios^{1a}, Socorro Méndez-Martínez^{2b}, Jorge Ayón-Aguilar^{3c}, Gabriel Guzmán-Díaz^{4d}, Sergio Elihu Rodríguez-Alfaro^{4e}, Máximo Alejandro García-Flores^{5f}

Resumen

La miocardopatía diabética (MCD) es una complicación de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que es capaz de evolucionar hasta desarrollar insuficiencia cardiaca (IC) sintomática, independientemente de los factores de riesgo tradicionales para esta, como la enfermedad de las arterias coronarias y la hipertensión. No hay un tratamiento específico para la MCD; sin embargo, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son fármacos hipoglucemiantes que actúan en los canales SGLT2 e inhiben la reabsorción de glucosa en el riñón; además, tienen efectos cardioprotectores, por lo que sus mecanismos a nivel cardiaco se han estudiado. De acuerdo con resultados de estudios preclínicos, los iSGLT2 actúan al interferir en la fisiopatología de la MCD. Sus principales efectos son: mejoramiento en la función diastólica y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), atenuación en el progreso de la fibrosis cardiaca, reducción del estrés oxidativo y marcadores proinflamatorios. Los ensayos clínicos en humanos que se han realizado específicamente con MCD son limitados; no obstante, ensayos clínicos aleatorizados en pacientes portadores de IC han evidenciado beneficios con iSGLT2, independientemente del control glucémico en la reducción de hospitalización por IC y mortalidad por causas cardiovasculares. Resumiendo, los iSGLT2 nos sugieren un tratamiento en la MCD por sus beneficios cardiovasculares, en modelos preclínicos y clínicos de MCD y en el control glucémico de la DM2.

Abstract

Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM) capable of progressing to the development of symptomatic heart failure (HF), independently of traditional risk factors for it, such as coronary artery disease and hypertension. There is no specific treatment for DCM; however, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are hypoglycemic drugs that act on SGLT2 channels, inhibiting glucose reabsorption in the kidney. In addition, they have cardioprotective effects, which is why their mechanisms at the cardiac level have been studied. According to the results of preclinical studies, SGLT2i act by interfering in the pathophysiology of DCM. Their main effects are: improvement in diastolic function and left ventricular ejection fraction (LVEF), attenuation in the progress of cardiac fibrosis, reduction of oxidative stress and proinflammatory markers. The clinical trials in humans specifically with DCM that have been carried out are limited; however, randomized clinical trials in patients with HF have shown benefits with SGLT2i, regardless of glycemic control in the reduction of hospitalization for HF and mortality from cardiovascular causes. In summary, SGLT2i suggest a treatment in DCM due to their cardiovascular benefits, in preclinical and clinical models of DCM and in the glycemic control of T2DM.

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina, División de Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Puebla, Coordinación de Planeación y Enlace Institucional. Puebla, Puebla, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Puebla, Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México

⁴Universidad Popular Autónoma de Estado de Puebla, Facultad de Medicina, Departamento del Área de la Salud. Puebla, Puebla, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Puebla, Coordinación Auxiliar Médica de Educación en Salud. Puebla, Puebla, México

ORCID: [0009-0003-9780-6261^a](#), [0000-0001-7463-0580^b](#), [0000-0001-9704-8032^c](#), [0009-0007-9625-9808^d](#), [0000-0002-1815-9082^e](#), [0000-0002-5028-9178^f](#)

Palabras clave

Miocardopatías Diabéticas
Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2
Insuficiencia Cardiaca
Diabetes Mellitus Tipo II

Keywords

Diabetic Cardiomyopathies
Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors
Heart Failure
Diabetes Mellitus, Type II

Fecha de recibido: 17/12/2023

Fecha de aceptado: 11/01/2024

Comunicación con:

Socorro Méndez Martínez

✉ soco_6914@hotmail.com

☎ 222 433 8841

Cómo citar este artículo: Guerrero-Barrios S, Méndez-Martínez S, Ayón-Aguilar J, *et al.* Miocardopatía diabética: un enfoque en los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(3):e5984. doi: 10.5281/zenodo.10998923

Introducción

La diabetes mellitus 2 (DM2) es una causa primaria de miocardiopatía, denominada *miocardiopatía diabética* (MCD).¹ Desde 1972 se reportó la relación entre miocardiopatía en pacientes con DM2 en ausencia de enfermedad arterial coronaria.² Es reconocida como una etiología directa de insuficiencia cardíaca (IC), que corresponde a la etapa B en la clasificación de la *New York Heart Association 2023*, la cual se caracteriza por la ausencia de síntomas y signos de IC con evidencia de uno de los siguientes: cardiopatía estructural, mayores presiones de llenado o factores de riesgo y aumento del péptido natriurético tipo B o troponina cardíaca; en esta etapa las intervenciones terapéuticas están encaminadas a tratar el riesgo y prevenir la IC en etapas avanzadas.³ La MCD se caracteriza por cambios estructurales: remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo (VI), hipertrofia y fibrosis intersticial; cambios funcionales: anomalías en la función diastólica, alteraciones en la relajación, anomalías en la presión de llenado del VI, reducción de la contractilidad longitudinal y alteración en la tensión longitudinal global; cambios metabólicos: alteraciones en las vías energéticas, manipulación de la utilización del sustrato (glucosa por ácidos grasos), esteatosis miocárdica⁴ y alteraciones relacionadas con la patogénesis de la diabetes: resistencia a la insulina, glucotoxicidad, lipotoxicidad, manipulación deficiente del calcio, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inflamación.⁵

En etapas tempranas la MCD es asintomática, por lo que es comunmente subdiagnosticada. Su prevalencia oscila entre el 46 y el 75%, dependiendo de la técnica que se utilice para valorar la función diastólica.⁶ La prevalencia de IC en pacientes con diabetes es de aproximadamente 10-30%,^{2,7} por lo tanto, los pacientes con DM2 tienen un riesgo 75% mayor de mortalidad cardiovascular y de hospitalización por IC que los pacientes sin diabetes.⁸ En los resultados secundarios de 3 grandes ensayos controlados aleatorizados, los cuales fueron diseñados para evaluar el riesgo cardiovascular con hipoglucemiantes en pacientes con DM2, la empagliflozina y la dapagliflozina redujeron las tasas de hospitalización por IC, muerte por causas cardiovasculares y muerte por todas las causas^{9,10} y la canagliflozina redujo el riesgo de eventos adversos cardiovasculares.¹¹ Por lo anterior, sus acciones cardioprotectoras han dado origen a la investigación de sus efectos en la MCD. Los canales SGLT2 se encuentran en los túbulos contorneados proximales de las nefronas y representan el 80-90% de la reducción de glucosa filtrada, mientras que SGLT1 se expresa principalmente en el riñón, el intestino, el corazón y los pulmones.^{12,13} El mecanismo de acción de los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, canagliflozina) es inhibir la reabsorción de glucosa filtrada por el riñón, la cual se excreta en la orina; estos logran su

mecanismo independientemente de la insulina y por lo tanto tienen un bajo riesgo de hipoglucemia y pueden usarse de manera efectiva en cualquier etapa de la DM2; debido a su baja expresión en miocitos continúan bajo investigación los posibles mecanismos de su efecto cardioprotector.¹³ Actualmente no existen tratamientos específicos para la MCD,² por lo que los iSGLT2 son una terapia prometedora en el tratamiento de la MCD y en la prevención de su progreso hacia una IC avanzada sintomática.

Metodología

Estudio de revisión de la literatura en el motor de búsqueda PubMed con los operadores booleanos (*dapagliflozin AND (diabetic myocardiopathy)* con 37 resultados, (*empagliflozin AND (diabetic myocardiopathy)* con 50 resultados, (*canagliflozin AND (diabetic myocardiopathy)* con 17 resultados, (*ertugliflozin AND (diabetic myocardiopathy)* con 5 resultados y (*SGLT2 AND (diabetic myocardiopathy)* con 91 resultados, por lo que en total fueron 200 artículos de manera predeterminada de 2017 a la fecha de búsqueda. Se aplicaron 2 filtros que limitaron los resultados comprendidos entre enero de 2019 y noviembre de 2023 y con acceso al texto completo en idioma inglés, lo cual redujo los resultados a 73 artículos. Posteriormente se eliminaron 4 artículos duplicados. Se seleccionaron 16 estudios preclínicos y clínicos por título/resumen, se descartaron 2 por retractación, por lo que fueron un total de 14 artículos los que fueron incluidos para lectura completa y elegibilidad para la revisión (figura 1). Finalmente, se hizo una tabla con los siguientes datos: autor, año de publicación, muestra, intervención y resultado. El análisis se realizó de forma descriptiva.

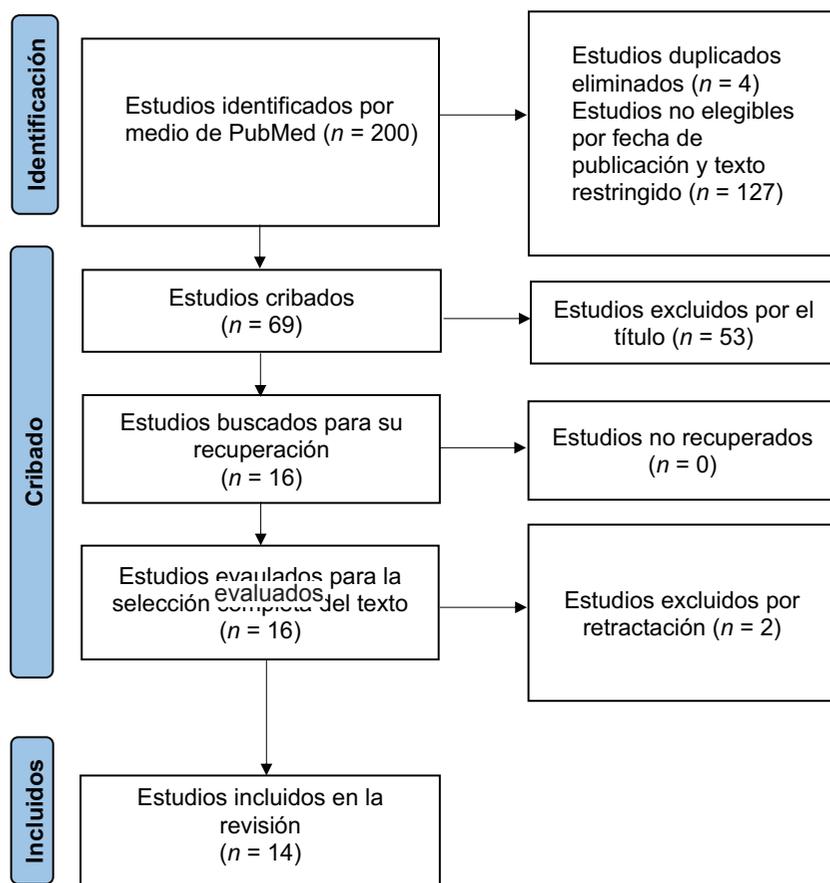
Resultados

iSGLT2 y miocardiopatía diabética en estudios preclínicos

En 2 estudios con un grupo de ratones alimentados con una dieta rica en grasas y en un grupo de ratones control, la ertugliflozina revirtió la hipertrofia miocárdica ($p < 0.01$), las alteraciones en la función diastólica (lo que mejoró la presión de llenado del VI), la reserva contráctil mediante la normalización de la energía cardíaca y la concentración de sodio intracelular miocárdica ($p < 0.05$). Entre otros efectos, indujo la pérdida de peso.^{14,15}

De acuerdo con Moellmann *et al.* (2020) la empagliflozina no provocó cambios representativos en los niveles de enzimas cardíacas, reversión de la fibrosis, en el grosor del VI ni en el diámetro de los cardiomiocitos; disminuyó

Figura 1 Algoritmo de síntesis y análisis de los datos



el nivel sérico de glucosa y colesterol, mejoró la relajación cardíaca y, por lo tanto, mejoró la función diastólica del VI y redujo la mortalidad en los ratones tratados con ese inhibidor.¹⁶ En otro estudio, con una dosis de 10 mg/kg/día durante 10 semanas de tratamiento en ratones, los parámetros ecocardiográficos mejoraron con la empagliflozina, tanto aquellos que evaluaron la función sistólica como la fracción de eyección, el acortamiento fraccional, como la función diastólica, la relación entre el flujo mitral diastólico temprano y tardío (relación E/A); ese inhibidor revirtió la fibrosis mediante la supresión en la expresión del glucógeno tipo I y III ($p < 0.05$),¹⁷ con un resultado similar en un estudio con la misma dosis pero por 20 semanas.⁵ En un estudio en el que se comparó la empagliflozina con la liraglutida, en tratamiento combinado o en monoterapia, la empagliflozina mejoró el volumen telesistólico y el grosor de la pared posterior del VI, también tuvo una mayor reducción de glucosa en sangre ($p < 0.05$); sin embargo, la liraglutida tuvo un mayor efecto en la atenuación de la fibrosis ($p < 0.01$). Tanto la empagliflozina como la liraglutida disminuyeron los niveles de interleucina 1 β , la activación de la vía del inflammasoma y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) ($p < 0.05$); asimismo, en ambos grupos hubo reducción de lipoproteínas de baja densidad (LDL), ácidos grasos

libres y la expresión de la proteína ST2 (supresor de tumorigenicidad-2) ($p < 0.05$).¹⁸

La dapagliflozina inhibió la expresión y el depósito de colágeno tipo 1 en el miocardio y el área perivasculosa con la consiguiente disminución de fibrosis cardíaca en comparación con ratones diabéticos ($p < 0.05$), disminuyó la remodelación del VI y mejoró la función cardíaca ($p < 0.05$);¹⁹ también redujo la presión arterial ($p < 0.0002$) y mejoró el acortamiento fraccional.²⁰ Los mecanismos subyacentes a estos procesos fueron la disminución de la expresión del complejo nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), que son el principal origen de las especies reactivas de oxígeno, la disminución de malondialdehído miocárdico (MDA), que es producto de la peroxidación lipídica, y la generación de anión superóxido en los tejidos del corazón de ratas ($p < 0.05$).²⁰ La inhibición de la vía de señalización del factor de transcripción transformante β -smad (TGF- β /Smad) ($p < 0.001$) redujo la transición de células endoteliales a mesenquimatosas (vía EndMT), las cuales fueron inducidas por hiperglucemia en células endoteliales de la vena umbilical humana ($p < 0.01$)¹⁹ y la disminución en la expresión del receptor tipo toll 4 (TLR4), TNF α , interleucina 1 β (IL-1 β)²⁰ e interleucina 6 (IL-6) ($p < 0.05$). Un

estudio comparó el efecto de la dapagliflozina y la liraglutida; en él se evaluó la terapia combinada dapagliflozina-liraglutida y en monoterapia dapagliflozina o liraglutida. La dapagliflozina redujo los niveles de los biomarcadores de daño cardíaco deshidrogenasa láctica (LDH) y la creatina cinasa MB (CK-MB): un 26.5 y 41.2% ($p < 0.0001$, $p < 0.001$), respectivamente; en cortes histológicos mejoró la desorganización de las fibras miocárdicas. Disminuyó las áreas de necrosis, la inflamación y la apoptosis; asimismo, la expresión de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-6 y la expresión de la enzima apoptótica caspasa-3 fueron menores que en los modelos de ratón con diabetes. Sin embargo, la terapia dual dapagliflozina-liraglutida fue más efectiva.²¹

La canagliflozina disminuyó la concentración del marcador de LDH, los biomarcadores de estrés oxidativo como el MDA miocárdico, proteínas carboniladas y la ferroptosis ($p < 0.001$); asimismo, aumentó la expresión de enzimas antioxidantes como la catalasa y el glutatión ($p < 0.05$). Los valores en el electrocardiograma intervalo PR, PP, QRS y frecuencia cardíaca se normalizaron ($p < 0.05$); lo mismo sucedió con los niveles de hierro total ($p < 0.01$) y hierro ferroso tanto en ratones como en células *in vitro*.²²

iSGLT2 y miocardiopatía diabética en estudios clínicos

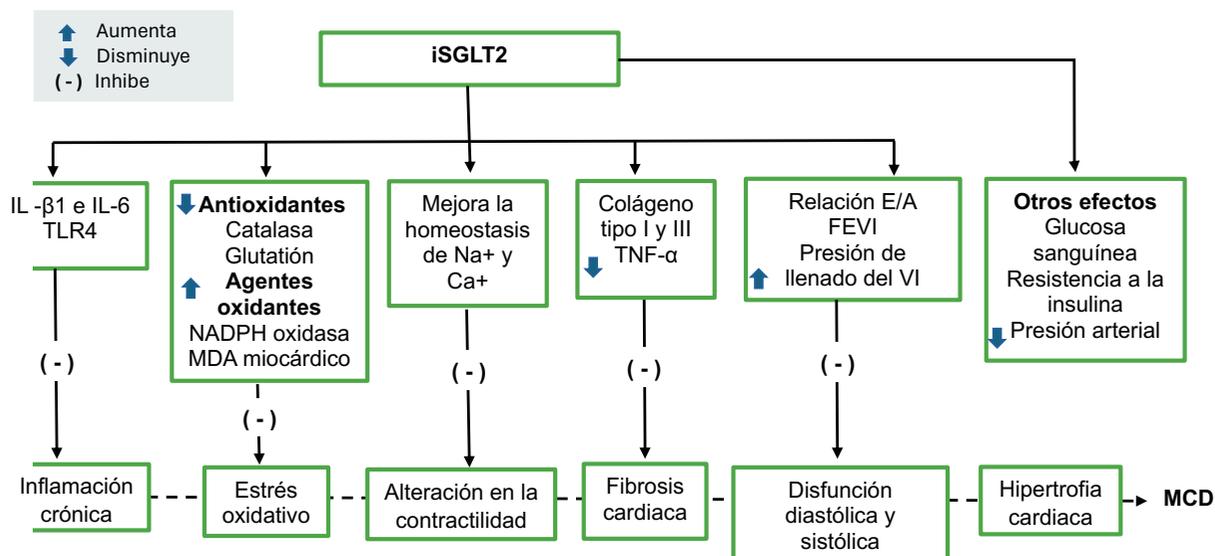
Un grupo de pacientes receptores de trasplante de corazón con diagnóstico de DM2 tratados con iSGLT2 previamente se comparó con un grupo de pacientes con diagnóstico de DM2 sin tratamiento y un grupo control. Tanto la empagliflozina, la dapagliflozina y la canagliflozina mejoraron la función diastólica (relación E/e') y la FEVI ($p < 0.05$). La deformación miocárdica medida con la tensión longitudinal global del ventrículo izquierdo (LVGLS) solo mejoró con la empagliflozina ($p 0.005$) comparada con el grupo DM2, al mismo tiempo que la resistencia a la insulina sistémica (HOMA-IR) ($p < 0.01$). La empagliflozina, la dapagliflozina y la canagliflozina inhibieron la expresión del factor de transcripción Jun D y el receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ (PPAR- γ) implicados en el desarrollo de la MCD, mientras que la expresión del sustrato del receptor de insulina tipo 1 y 2 (IRS1 e IRS2) aumentó ($p < 0.05$). Los niveles de triglicéridos y ceramida fueron más altos en pacientes con DM2 no tratados con iSGLT2 que en pacientes sin DM2 y pacientes con DM2 tratados con iSGLT2 ($p < 0.01$).²³ En otro estudio en pacientes con MCD y tratamiento previo con iSGLT2 y un grupo control con MCD sin tratamiento previo, se determinó la fracción del volumen extracelular miocárdico (VEC) como marcador de fibrosis, con $> 30\%$ una MCD tardía y $\leq 30\%$ una MCD temprana. Hubo una mejoría en la presión de llenado del VI (relación E/e', $p 0.253$). El beneficio en la tensión longitudinal global

del ventrículo izquierdo ($4.6 \pm 1.5\%$ frente a $1.6 \pm 3.3\%$, $p 0.003$) como en la relación E/e' (-3.4 ± 5.5 frente a -0.1 ± 3.5 , $p 0.043$) fue mayor en la MCD temprana que el grupo de MCD avanzada. No hubo cambios en la clase funcional, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y péptido natriurético auricular B;²⁴ en contraste, en otro estudio los pacientes tratados con empagliflozina presentaron disminución en los niveles plasmáticos del péptido natriurético tipo B en un 61% ($p 0.05$), además de la reducción de la presión arterial sistólica ($p 0.001$), la presión arterial diastólica ($p 0.001$) y la frecuencia cardíaca ($p 0.02$). Por otro lado, mejoró la FEVI ($p 0.001$), la energía miocárdica, al aumentar el índice de fosfocreatina convertido a ATP (relación PCr/ATP) evaluado con espectroscopía de resonancia magnética de fósforo (P-MRS) ($p 0.009$), y los volúmenes telesistólico y diastólico ($p 0.001$, $p 0.02$) del VI.²³ Wang *et al.* (2022) hicieron un estudio de cohortes de 60 pacientes con IC crónica o exacerbada; los pacientes fueron tratados con 5 mg de dapagliflozina por la mañana una vez al día y después de un mes de tratamiento se midieron los niveles del TNF- α , la IL-1 β , la IL-6 y la proteína C reactiva, la FEVI, la dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) y los indicadores de fibrosis cardíaca, donde todos los parámetros se beneficiaron con el tratamiento ($p < 0.05$).²⁵

Discusión

Los iSGLT2 podrían retrasar la MCD hacia el desarrollo de una IC avanzada por medio de sus efectos multifacéticos (figura 2). Uno de los hallazgos más representativos en el tratamiento con iSGLT2 es el mejoramiento de la disfunción diastólica provocada en los modelos en ratón. Esto podría estar relacionado con la presentación temprana y asintomática en la MCD en pacientes, ya que el 40% de los pacientes con IC con fracción de eyección preservada (FEVIp) padece diabetes;⁸ además, la terapia farmacológica para la IC con FEVIp representa una de las mayores necesidades médicas no cubiertas.²⁶ Si bien los iSGLT2 mejoran la FEVI, hay controversia entre los autores en torno a la eficacia en etapas tempranas o tardías de la MCD de acuerdo con algunos estudios.^{27,28} Cabe mencionar que en el ensayo de resultados de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada (EMPEROR-Preserved), llevado a cabo de 2017 a 2020, la empagliflozina redujo la hospitalización por IC y muerte cardiovascular. Si bien este estudio no fue realizado en pacientes con MCD específicamente, ya que la mayoría de los pacientes con DM2 padecía comorbilidades asociadas como hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria y tenían tratamiento al mismo tiempo con otros fármacos para mejorar los síntomas de IC,^{29,30} el hecho de abarcar un espectro de fracción de eyección preservada hasta reducida resulta beneficioso en cualquier etapa de la

Figura 2 Relación entre los mecanismos de los iSGLT2 y su efecto en la MCD



Fuente: esquema hecho a partir de los principales mecanismos de los iSGLT2 en la MCD propuestos en los resultados
iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; MCD: miocardiopatía diabética; IL-β1: interleucina β1; IL-6: interleucina 6; TLR4: receptor tipo toll 4; Na+: sodio; Ca+: calcio; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; VI: ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

MCD hasta una IC sintomática. La remodelación del VI y la hipertrofia cardíaca mejoraron en la MCD con el tratamiento con iSGLT2, por lo que otros autores han estudiado particularmente la reducción de la masa ventricular con dapagliflozina, lo cual ha resultado en una mejoría en la remodelación concéntrica del VI.³¹ La empagliflozina y la dapagliflozina actúan al disminuir la fibrosis mediante la inhibición del factor de crecimiento transformante β, el TNF-α y la reducción del depósito de colágeno miocárdico. Por otra parte, la inflamación crónica tiene un papel esencial en la fisiopatología de la diabetes que se perpetúa en la MCD. La señalización en la vía del inflamósoma, la expresión del factor de necrosis tumoral y las IL 1β y 6 disminuyen cuando son tratadas con iSGLT2, tanto en estudios preclínicos como clínicos, así como la reducción en los biomarcadores de daño miocárdico, el péptido natriurético tipo B, la deshidrogenasa láctica y en algunos casos la creatina cinasa MB (CK-MB). La normalización en los niveles séricos de HDL, colesterol y triglicéridos en la mayoría de los estudios fue variable. En estos estudios no se evaluaron la seguridad y eficacia de los iSGLT2; sus efectos secundarios más comunes son las infecciones de tracto genitourinario, que son prevenibles con una adecuada higiene, aunque la cetoacidosis diabética es un efecto secundario grave, pero poco común.³² Un metaanálisis que comparó 2 ensayos a gran escala de empagliflozina y dapagliflozina en pacientes con IC y FEVIr valoró los efectos adversos graves en ambos medicamentos, que consistieron en cualquier efecto adverso renal, depleción del volumen, cetoacidosis, hipoglucemias graves, fracturas óseas (probablemente debidas a la reducción en la presión

arterial que causan), amputación de la extremidad inferior y gangrena de Fournier. Fueron poco comunes los efectos adversos graves.³³ La MCD representa una complicación subdiagnosticada de la DM2 por su presentación temprana, pero con un desenlace crítico. Actualmente los iSGLT2 son los fármacos de primera línea en pacientes con DM2 con riesgo cardiovascular o IC. Han demostrado ser seguros y tienen efectos secundarios prevenibles, por lo que, dada la definición de MCD, podrían representar una terapia para los pacientes con DM2 aun sin riesgo cardiovascular o IC; no obstante, sería necesaria una identificación temprana de los pacientes con MCD para su tratamiento.

Conclusiones

Como ya es sabido, los iSGLT2 tienen efecto en el control de los niveles sanguíneos de glucosa y aumento en la secreción de insulina. En la MCD, actúan de forma multifacética a nivel morfológico, metabólico, celular y molecular. La investigación en estudios preclínicos continúa y serían necesarios más ensayos clínicos en pacientes con MCD para reafirmar sus efectos y así intervenir temprana y oportunamente en el desarrollo de IC avanzada.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Brieler J, Breeden MA, Tucker J. Cardiomyopathy: An overview. *Am Fam Physician*. 2017;96(10):640-6.
2. Lorenzo A, Cepeda JM, Lorenzo O. Diabetic cardiomyopathy. *Rev Clin Esp*. 2020;S0014-2565(20)30025-4.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1757-80.
4. Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):R127-39.
5. Wang J, Huang X, Liu H, et al. Empagliflozin ameliorates diabetic cardiomyopathy via attenuating oxidative stress and improving mitochondrial function. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:1122494. doi: 10.1155/2022/1122494
6. Gil I, Kaski JC. Miocardiopatía diabética. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(15):584-94. doi: 10.1157/13094003
7. Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, et al. Diabetic cardiomyopathy: Definition, diagnosis, and therapeutic implications. *Heart Fail Clin*. 2019;15(3):341-7. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.003
8. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3587.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
12. Gopal K, Chahade JJ, Kim R, et al. The Impact of antidiabetic therapies on diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy. *Front Physiol*. 2020;11:603247. doi: 10.3389/fphys.2020.603247
13. Li N, Zhou H. SGLT2 Inhibitors: A Novel Player in the treatment and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:4775-88. doi: 10.2147/DDDT.S269514
14. Croteau D, Baka T, Young S, et al. SGLT2 inhibitor ertugliflozin decreases elevated intracellular sodium, and improves energetics and contractile function in diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother*. 2023;160:114310.
15. Croteau D, Luptak I, Chambers JM, et al. Effects of sodium-glucose linked transporter 2 inhibition with ertugliflozin on mitochondrial function, energetics, and metabolic gene expression in the presence and absence of diabetes mellitus in mice. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(13):e019995.
16. Moellmann J, Klinkhammer BM, Droste P, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic function of db/db mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(8):165807.
17. Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):15.
18. Trang NN, Chung CC, Lee TW, et al. Empagliflozin and liraglutide differentially modulate cardiac metabolism in diabetic cardiomyopathy in rats. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1177.
19. Tian J, Zhang M, Suo M, et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats. *J Cell Mol Med*. 2021;25(16):7642-59. doi: 10.1111/jcmm.16601
20. Arow M, Waldman M, Yadin D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):7. doi: 10.1186/s12933-019-0980-4
21. El-Shafey M, El-Agawy MSE, Eldosoky M, et al. Role of Dapagliflozin and liraglutide on diabetes-induced cardiomyopathy in rats: Implication of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:862394. doi: 10.3389/fendo.2022.862394
22. Du S, Shi H, Xiong L, et al. Canagliflozin mitigates ferroptosis and improves myocardial oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1011669. doi: 10.3389/fendo.2022.1011669
23. Thirunavukarasu S, Jex N, Chowdhary A, et al. Empagliflozin treatment is associated with improvements in cardiac energetics and function and reductions in myocardial cellular volume in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2021;70(12):2810-22. doi: 10.2337/db21-0270
24. Oka S, Kai T, Hoshino K, et al. Effects of empagliflozin in different phases of diabetes mellitus-related cardiomyopathy: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):217. doi: 10.1186/s12872-021-02024-3
25. Wang C, Qin Y, Zhang X, et al. Effect of dapagliflozin on indicators of myocardial fibrosis and levels of inflammatory factors in heart failure patients. *Dis Markers*. 2022;2022:5834218. doi: 10.1155/2022/5834218
26. Feng B, Yu P, Yu H, et al. Therapeutic effects on the development of heart failure with preserved ejection fraction by the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):141. doi: 10.1186/s13098-023-01116-8
27. Yu YW, Zhao XM, Wang YH, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiac structure and function in type 2 diabetes mellitus patients with or without chronic heart failure: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):25. doi: 10.1186/s12933-020-01209-y
28. Huang K, Luo X, Liao B, et al. Insights into SGLT2 inhibitor treatment of diabetic cardiomyopathy: focus on the mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):86. doi: 10.1186/s12933-023-01816-5
29. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, et al. Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes. *Circulation*. 2022;146(9):676-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785
30. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
31. Paneni F, Costantino S, Hamdani N. Regression of left ventricular hypertrophy with SGLT2 inhibitors. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3433-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa530
32. Kowalska K, Wilczopolski P, Buławska D, et al. The Importance of SGLT-2 inhibitors as both the prevention and the treatment of diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(12):2500. doi: 10.3390/antiox11122500
33. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9