

Борисова Е. В.^{1,2}, Барсуков А. В.^{1,3}, Глебова С. А.¹, Айрапетян А. В.^{1,2}

¹ АО «КардиоКлиника», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на диастолическую функцию левого желудочка: текущее состояние вопроса и перспективы

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2), или глифлозины – новый класс сердечно-сосудистых препаратов, клиническая эффективность и благоприятное влияние на прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) которых доказаны. Нарушение диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) – важный элемент патогенеза СНсФВ. В экспериментальных исследованиях выявлено наличие у глифлозинов внутриклеточных механизмов так называемых диастолических эффектов. На лабораторных моделях с воссозданной в эксперименте СНсФВ продемонстрировано позитивное влияние дапаглифлозина и эмпаглифлозина на эластические свойства миофиламентов кардиомиоцитов, динамику фиброза миокарда, внутриклеточный гомеостаз натрия и кальция. Экспериментально установлено значение противовоспалительных, антиоксидантных свойств глифлозинов в улучшении ДФ кардиомиоцитов. Доказанное в относительно небольших клинических исследованиях влияние иНГЛТ2 на показатели ДФ ЛЖ у пациентов из группы высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений обусловлено первичными кардиальными и вторично обусловленными эффектами. Результаты отдельных исследований подтвердили протективные (в отношении релаксации миокарда) свойства глифлозинов в условиях диастолического стресс-теста. Регресс показателей диастолической дисфункции ЛЖ, выявленный на фоне применения иНГЛТ2 в небольших наблюдениях, важен в контексте доказанного в крупных рандомизированных клинических исследованиях достоверного положительного влияния эмпаглифлозина и дапаглифлозина на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СНсФВ.

Ключевые слова	Сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса левого желудочка; артериальная гипертензия; сахарный диабет 2-го типа; диастолическая функция левого желудочка; ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; экспериментальные и клинические исследования
Для цитирования	Borisova E.V., Barsukov A.V., Glebova S. A., Airapetyan A.V. The effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on left ventricular diastolic function: current status and prospects. Kardiologiya. 2024;64(7):64–71. [Russian: Борисова Е.В., Барсуков А.В., Глебова С.А., Айрапетян А.В. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на диастолическую функцию левого желудочка: текущее состояние вопроса и перспективы. Кардиология. 2024;64(7):64–71].
Автор для переписки	Барсуков Антон Владимирович. E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Введение

Как известно, основная точка приложения глифлозинов находится в почках. Эти агенты не только блокируют ренальную реабсорбцию глюкозы, но и увеличивают ее экскрецию, тем самым снижая уровень глюкозы в крови. Около 97% глюкозы, секретируемой на гломерулярном уровне, подвергается реабсорбции в проксимальных почечных канальцах с участием натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ2) [1]. Остальные 3% глюкозы реабсорбируются с участием НГЛТ 1-го типа, также локализованного в проксимальных почечных канальцах [1]. В настоящее время фундаментальной считается способность глифлозинов влиять на прогноз у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Это положение впервые было масштабным доказано в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) EMPA-REG OUTCOME, в котором эмпаглифлозин достоверно снизил смертность от сердечно-сосуди-

стых заболеваний (ССЗ) и других причин, частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) у пациентов с СД 2-го типа [2]. В дальнейшем в плацебо-контролируемом РКИ DECLARE-TIMI-58 было убедительно продемонстрировано снижение на фоне применения дапаглифлозина риска возникновения комбинированной конечной точки (смерть от ССЗ или госпитализация по поводу СН) в отсутствие статистически значимого влияния на общую летальность у пациентов с СД 2-го типа и факторами риска или имеющимся ССЗ [3].

Наиболее частым спутником СД 2-го типа считается артериальная гипертензия (АГ), которая является компонентом метаболического синдрома (МС) и фактором риска развития СН. Применение ингибиторов НГЛТ2 (иНГЛТ2) у больных АГ в качестве сопутствующей терапии (по отношению к СД 2-го типа и СН) может принести определенную пользу, поскольку эти препараты способствуют снижению массы тела и артериального дав-

ления (АД) [4]. Среднее снижение систолического АД, обусловленное включением в схему комплексного лечения иНГЛТ2, составляет 2–3 мм рт. ст. [5]. С учетом высокой популяционной распространенности АГ, хронической гипергликемии, избыточной массы тела и ожирения, особую актуальность приобретает проблема хронической СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ), являющейся осложнением указанных состояний и заболеваний [6–8]. В плацебо-контролируемых РКИ EMPEROR-Preserved и DELIVER соответственно эмпаглифлозин и дапаглифлозин снижали комбинированный риск смерти от ССЗ или госпитализаций по поводу СН у пациентов с ФВ >40% независимо от гликемического статуса [9, 10]. Данный подтип СН сопровождается нарушением наполнения и диастолической функции (ДФ) ЛЖ. Улучшение диастолической релаксации ЛЖ вполне может считаться одной из стратегий лечения пациентов с СНсФВ. Несмотря на то что до настоящего времени фактически отсутствует одобренная специфическая терапия диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ [6, 7], появляется все больше экспериментальных и клинических данных, свидетельству-

ющих о способности иНГЛТ2 непосредственно воздействовать на релаксацию ЛЖ. Недавние исследования убедительно показали, что глифлозины могут благоприятно влиять на параметры, регистрируемые при визуализации сердечно-сосудистой системы в широком спектре связанных между собой нозологий: СД, АГ, МС, СН с низкой (СНнФВ) и сохраненной ФВ [11]. В следующих разделах настоящей публикации будут обсуждаться потенциальные эффекты иНГЛТ2 в отношении ДФЛЖ при СНсФВ.

Обзор экспериментальных исследований по влиянию ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на патогенетические основы диастолической дисфункции левого желудочка

В последнее десятилетие твердо доказано наличие у глифлозинов внутриклеточных механизмов так называемых диастолических эффектов. В различных моделях мышей с СД длительное применение иНГЛТ2 уменьшало ДДЛЖ, что документировалось с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) [12, 13] или при непосредственном измерении конечного диастолического давления в поло-

Центральная иллюстрация. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на диастолическую функцию левого желудочка: текущее состояние вопроса и перспективы

Эффекты иНГЛТ2, установленные в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*

Улучшение эластичности миофиламентов кардиомиоцитов

Уменьшение ригидности кардиомиоцитов

Увеличение биодоступности оксида азота в ткани миокарда

Улучшение гомеостаза кальция и натрия в кардиомиоцитах

Подавление воспаления и оксидативного стресса

Снижение содержания фиброзной ткани в миокарде

Регресс гипертрофии кардиомиоцитов

Замедление ремоделирования сердца

Эффекты иНГЛТ2, установленные в клинических исследованиях у пациентов высокого риска

(с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса)

Уменьшение давления наполнения (Е/е') и времени изоволюмического расслабления левого желудочка

Уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка и объема левого предсердия

Снижение степени прироста показателя Е/е' в условиях диастолического стресс-теста

Снижение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови (NT-proBNP)

сти ЛЖ [14]. У крыс с экспериментальным СД и ожирением, для которых характерна ДДЛЖ, применение эмплаглифлозина резко сокращало время изоволюметрической релаксации и увеличивало соотношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю и позднюю фазы диастолы (Е/А), что свидетельствовало об улучшении релаксации миокарда [15]. У грызунов с СНсФВ эмплаглифлозин улучшал патологически измененные диастолические параметры ЛЖ, измеренные с помощью ультразвука и внутрижелудочковой манометрии [16].

In vitro получены доказательства благоприятного влияния эмплаглифлозина на ДФ желудочковой трабекулы у пациентов с СНсФВ [15]. Дизайн этой работы позволил исключить влияние искажающих факторов (в частности, изменений АД или объема циркулирующей жидкости), характерных для моделей in vivo. Обработка образца ткани с помощью эмплаглифлозина резко уменьшала патологическую диастолическую жесткость миокарда, при этом его релаксирующие эффекты не зависели от исходного гликемического статуса пациентов [15]. Результаты данного исследования отражают преобладание прямого кардиального (над метаболическим) влияния эмплаглифлозина на ДФЛЖ [15]. Понимание потенциального релаксирующего механизма действия иНГЛТ2 складывается из того, что ДФЛЖ зависит от:

- 1) жесткости миокарда, в значительной степени опосредованной жесткостью миофиламентов и структурным ремоделированием внеклеточного матрикса;
- 2) расслабления миокарда, опосредованного диссоциацией Ca^{2+} от тропонина С и обратным захватом Ca^{2+} саркоплазматическим ретикуломом [17].

Влияние иНГЛТ2 на функцию миофиламентов

Функция миофиламентов во многом определяет диастолическую жесткость кардиомиоцитов (КМЦ). При СНсФВ эластические свойства миофиламентов снижены [18]. В миокарде животных и человека с СНсФВ наблюдается нарушение фосфорилирования гигантского эластического белка титина и малых регуляторных белков миофиламентов, что способствует увеличению пассивной жесткости КМЦ [19, 20].

In vitro в КМЦ у пациентов с СН продемонстрирована способность иНГЛТ2 восстановить патологически измененное фосфорилирование титина и малых регуляторных белков тропонина I и миозин-связывающего белка С, что сопровождалось снижением патологической жесткости клеток сердца [15]. При этом авторы обнаружили, что улучшение функционального состояния КМЦ опосредовано увеличением передачи сигналов зависимой от циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) протеинкиназы (ПК) и ПК-G [15]. Существенно, что сниженная активность последних в миокарде ассоциирована

с диастолической жесткостью ЛЖ [21]. Увеличение концентрации цГМФ, который регулирует активность ПК-G, по мнению некоторых экспертов, может рассматриваться как потенциальная терапевтическая цель при СНсФВ [22]. В экспериментальной мышинной модели с СД установлена способность иНГЛТ2 усиливать сигнальный путь оксид азота (NO) – цГМФ – ПК-G [23].

В ткани миокарда человека и животных с СНсФВ отмечено увеличение биодоступности NO при введении эмплаглифлозина, что приводило к повышению активности цГМФ и ПК-G, а также восстановлению фосфорилирования белков миофиламентов [24]. У свиней с СНсФВ, вызванной инфарктом миокарда (ИМ), применение эмплаглифлозина в течение 2 мес ассоциировалось с улучшением ДФЛЖ, обусловленным возрастанием биодоступности NO и передачи сигналов ПК-G [25]. Активность ПК-G играет важную роль в патофизиологии СНсФВ. Допускается, что влияние ингибиции НГЛТ2 на передачу сигналов ПК-G и функцию миофиламентов может оказаться фактором, способствующим существенному изменению траектории формирования диастолической СН [26].

Влияние иНГЛТ2 на фиброз миокарда

Фиброз миокарда, часто встречающийся при СНсФВ, имеет гетерогенную этиологию и неблагоприятно влияет на его диастолические свойства [27]. Фиброгенез продолжается на всех этапах патологического процесса, включая и более поздние стадии заболевания [28]. Имеются ограниченные данные о влиянии иНГЛТ2 на динамику фиброза миокарда. В экспериментальной модели гипертензивной СН применение эмплаглифлозина в течение 12 нед привело к замедлению ремоделирования сердца с относительным уменьшением размеров фиброза предсердий и желудочков [29]. В другой лабораторной модели СН, вызванной ИМ, эмплаглифлозин уменьшил инфильтрацию КМЦ миофибробластами и макрофагами, тем самым продемонстрировав свои антифибротические свойства [30]. Снижение содержания кардиальной фиброзной ткани вследствие применения иНГЛТ2 также наблюдалось у мышей с СД [31] и у мышей с СНсФВ, обусловленной высокой постнагрузкой на миокард ЛЖ [32]. Предполагается, что в основе позитивных эффектов иНГЛТ2, касающихся регресса фиброза миокарда и подавления провоспалительных маркеров, лежит увеличение интенсивности фосфорилирования аденозин-5-монофосфат-ПК в кардиальных фибробластах и, следовательно, уменьшение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты натрий-водородного котранспортера 1-го типа [33].

Предотвращение развития фиброза миокарда с помощью иНГЛТ2, вероятно, замедляет прогрессирование жесткости миокарда и, следовательно, может оказаться

полезным для пациентов с СНсФВ. Тем не менее данные о специфических и опосредованных антифибротических механизмах действия глифлозинов ограничены. Более того, влияние этих агентов на фиброз миокарда может смешиваться с их другими сердечно-сосудистыми эффектами, замедляющими прогрессирование заболевания [34].

Влияние иНГЛТ2 на гомеостаз кальция и натрия в кардиомиоцитах

Внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} и Na^+ определяет сопряжение таких фундаментальных функций, как сокращение и расслабление миокарда [26]. Данные об участии этих электролитов в патогенезе СНсФВ у человека скудны из-за относительно малой доступности образцов ткани миокарда и ограниченности животных моделей с СНсФВ. Экспериментально установлено, что иНГЛТ2 влияют на гомеостаз Ca^{2+} и Na^+ в КМЦ, таким образом потенциально модулируя ДФЛЖ [35]. В образцах КМЦ, обработанных *in vitro* эмпаглифлозином у особей с СН, отмечено уменьшение патологической диастолической утечки Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула, ассоциируемой с повышением уровня цитозольного Ca^{2+} и, следовательно, увеличением диастолического напряжения [36, 37].

Обработка с помощью эмпаглифлозина клеток ЛЖ эксплантационных сердец у пациентов с СНсФВ (подготовленных для пересадки сердца) клинически значимо не повлияла на систолический транзит Ca^{2+} или диастолический уровень цитозольного Ca^{2+} [15]. Вместе с тем в образце ткани миокарда эмпаглифлозин достоверно снижал диастолическое напряжение, но не увеличивал силу систолического сокращения [15].

Нарушенное взаимодействие $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ отрицательно влияет на ДФЛЖ при различных подтипах СН [35]. Замедление с помощью глифлозинов позднего тока Na^+ посредством воздействия на котранспортер Na^+/H^+ ограничивало прирост клеточного Na^+ и вторичного диастолического Ca^{2+} , что сопровождалось ослаблением ДДЛЖ в животных лабораторных моделях СН [35]. Теоретически этот механизм может быть актуальным в аспекте снижения вероятности аритмии и внезапной смерти от ССЗ среди пациентов из группы высокого риска.

Сообщается о способности иНГЛТ2 замедлять поздний ток Na^+ потенциала действия, снижать цитозольный уровень натрия в КМЦ у мышей с СН [36, 38]. Предполагается, что этот эффект обусловлен связыванием эмпаглифлозина с изоформой основного Na^+ -канала NaV1.5 [38]. Значение ингибиции НГЛТ2 в отношении динамики тока Na^+ в КМЦ требует дальнейшего изучения при СНсФВ. В целом эксперты допускают, что иНГЛТ-зависимые изменения миокардиального гомеостаза Ca^{2+} и Na^+ могут иметь не только патогенетическое, но и практическое значение при СНсФВ [39].

Противовоспалительное и антиоксидативное действие иНГЛТ2

Низкоинтенсивное системное воспаление и перекисное окисление липидов (ПОЛ), играя ключевую роль в прогрессировании ДДЛЖ, как правило, являются патогенетически актуальными и для сопутствующих заболеваний, обычно встречающихся у пациентов с СНсФВ [40–42]. Накапливаются сведения о наличии у иНГЛТ2 противовоспалительных и антиоксидантных свойств. Так, у мышей с СД введение эмпаглифлозина, дапаглифлозина, ипраглифлозина сопровождалось уменьшением активности ПОЛ и воспаления [43, 44].

Часто наблюдаемая при СНсФВ дисфункция эндотелия ассоциирована с ухудшением способности КМЦ к релаксации [45]. Экспериментальное применение эмпаглифлозина сопровождалось уменьшением обусловленной воспалением дисфункции эндотелия и, вследствие этого, улучшением контрактильных и релаксивных свойств сердечной мышцы [46]. Кроме того, обнаружено, что дапаглифлозин уменьшал дисфункцию эндотелия и воспаление в модели сольчувствительных крыс с СНсФВ, что сопровождалось улучшением ДФЛЖ [47]. Выявлено снижение уровня маркеров воспаления и ПОЛ в миокарде человека с СНсФВ после введения эмпаглифлозина *in vitro* [24]. Здесь же установлено увеличение биодоступности NO и сигнальной передачи ПК-G, снижение жесткости миофиламентов, а также улучшение ДФЛЖ под воздействием эмпаглифлозина [24]. Предполагаются и другие потенциальные вторичные эффекты иНГЛТ2. Это касается, в частности, регресса гипертрофии и фиброза миокарда (в генезе которых принимают участие и воспаление, и ПОЛ) [26]. Плейотропные эффекты иНГЛТ2, обусловленные подавлением окислительного стресса и воспаления, могут иметь клиническое значение при СНсФВ.

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов из группы высокого риска развития ССЗ и их осложнений

Несмотря на обширную экспериментальную доказательную базу, клинические данные о влиянии иНГЛТ2 на структуру и ДФЛЖ ограничены. Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут в течение 6 мес у пациентов с СД 2-го типа и компенсированной СН привело к достоверному уменьшению отношения максимальной скорости потока раннего диастолического наполнения ЛЖ к усредненной пиковой тканевой скорости раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана (E/e') [48]. Примечательно, что более выраженное ассоциированное с приме-

нением дапаглифлозина уменьшение E/e' наблюдалось у лиц с дислипидемией относительно лиц без нарушений липидного обмена, а также у пациентов с СНсФВ относительно лиц с СНнФВ. По мнению авторов, улучшение ДФЛЖ под влиянием глифлозинов может быть опосредовано их плеiotропными эффектами, направленными на подавление участия атерогенных липидов в формировании ДДЛЖ [48].

В систематическом обзоре и мета-анализе 11 РКИ по оценке влияния иНГЛТ2 на параметры ультразвуковой и магнитно-резонансной визуализации сердца показано, что относительно лиц, получавших плацебо, пациенты, находившиеся на терапии иНГЛТ2, имели более выраженные изменения E/e' , установленного при ультразвуковой доплерографии, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), индекса объема левого предсердия (ЛП), рассчитанных по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ЭхоКГ [49].

Влияние иНГЛТ2 на гипертрофию миокарда следует рассматривать как один из механизмов, направленных на улучшение его релаксивных свойств. У пациентов с СНсФВ действительно часто сосуществуют гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) и ДДЛЖ. Взаимосвязь ГЛЖ и нарушений ДФЛЖ очевидна. Гипертрофия способствует изменению геометрии камеры ЛЖ и может вызывать ДДЛЖ [50]. Наряду с улучшением ДФЛЖ в различных популяциях пациентов продемонстрировано влияние глифлозинов на динамику ГЛЖ. Так, в плацебо-контролируемом РКИ с участием 97 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), СНсФВ, СД 2-го типа было установлено с помощью МРТ снижение ИММЛЖ после 6 мес терапии эмпаглифлозином [51]. Регресс ГЛЖ на фоне применения иНГЛТ2 также подтвержден данными ЭхоКГ у пациентов с СД 2-го типа [52, 53]. Однако в этих клинических исследованиях невозможно отделить прямые кардиальные эффекты от вторичных (в частности, обусловленных изменениями АД или пред- и постнагрузки). Безусловно, механизмы регресса ГЛЖ на фоне ингибции НГЛТ2 у пациентов с СНсФВ требуют дальнейшего изучения.

В плацебо-контролируемом РКИ IDDDIA было изучено влияние дапаглифлозина на динамику показателей ДФЛЖ у пациентов с компенсированным СД 2-го типа в сочетании с нормальной ФВ и нарушениями релаксации ЛЖ [54]. В группах дапаглифлозина и плацебо авторы провели сравнительную оценку ультразвуковых кардиальных показателей в условиях диастолического велоэргометрического стресс-теста до и через 24 нед активного лечения. Ключевым в данном РКИ было определение влияния лечения на показатель стресс-индуцированного диастолического резерва (DR), рассчитываемый как изменение величины e' (см/с) от состояния покоя к таковому

на нагрузке 25 Вт (DR25W) или 50 Вт (DR50W). Так, через 24 нед у пациентов группы дапаглифлозина по сравнению с пациентами группы плацебо наблюдалось значительное улучшение показателей DR25W и DR50W. По сравнению с плацебо дапаглифлозин увеличивал e' при нагрузке 25 Вт и снижал E/e' при нагрузке 50 Вт. Однако дапаглифлозин не оказывал существенного влияния на показатели e' и E/e' в покое, ИММЛЖ и индекс объема ЛП. В группе дапаглифлозина отмечалось достоверное относительно группы плацебо снижение массы тела и повышение гематокрита. АД и ЧСС не различались на исходном уровне и через 24 нед между двумя группами [54]. Основным выводом РКИ IDDDIA заключался в том, что добавление дапаглифлозина к стандартной терапии СД 2-го типа было связано со значительным по сравнению с плацебо улучшением ДФЛЖ при оценке в условиях стресс-ЭхоКГ. Применение дапаглифлозина также приводило к достоверному снижению расчетного давления наполнения ЛЖ при физической нагрузке у лиц с СД 2-го типа. Поскольку ДДЛЖ признана детерминантой симптомов и прогноза, связанных с СН, эти исследования IDDDIA могут рассматриваться как важное свидетельство терапевтического потенциала иНГЛТ2 в интересах профилактики и лечения СНсФВ [54].

Другими исследователями продемонстрирована польза эмпаглифлозина в отношении ДФЛЖ, оцененной в покое и в условиях стресс-ЭхоКГ, выполненной до и через 24 нед лечения у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АГ [55]. Данные первичного стресс-теста позволили авторам констатировать наличие СНсФВ у 27% участников исследования. Добавление к стандартной терапии эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут ассоциировалось через 24 нед с уменьшением в состоянии покоя митрального соотношения E/e' и индекса объема ЛП. Кроме того, на высоте стресс-теста через 24 нед лечения был отмечен статистически значимый прирост диастолического резерва (увеличение митральной скорости e' и уменьшение прироста соотношения E/e') [55].

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ EmDia была изучена динамика показателей ДФЛЖ у пациентов с СД 2-го типа на фоне 12 нед терапии эмпаглифлозином в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо. В этом РКИ участвовали пациенты с показателем $E/e' > 8$. Для более валидной сравнительной оценки эффективности лечения авторы применили линейный регрессионный анализ с учетом возраста, пола, исходных значений E/e' . Оказалось, что в отличие от плацебо эмпаглифлозин значительно снизил показатель E/e' . Способность эмпаглифлозина к выраженному относительно плацебо снижению показателя E/e' наблюдалась независимо от исходной ФВ ЛЖ ($< 55\%$ или $\geq 55\%$), уровня N-концевого предшественника моз-

гового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (<125 пг/мл или ≥ 125 пг/мл), наличия ожирения и ГЛЖ, значений скорости клубочковой фильтрации ($45\text{--}59$ мл/мин/ $1,73$ м² или ≥ 60 мл/мин/ $1,73$ м²), уровня мочевины $>6,1$ мг/дл или $\leq 6,1$ мг/дл), уровня гликированного гемоглобина ($\geq 7,0\%$ или $6,5\text{--}6,9\%$) [56]. Улучшение ДФЛЖ, обнаруженное в РКИ EmDia, также подтверждено инвазивными данными о снижении давления в легочной артерии при применении эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов с СН [57].

Регресс показателей E/e' , выявленный на фоне терапии иНГЛТ2 в небольших наблюдениях, представляет особый интерес в контексте доказанного в крупных РКИ EMPEROR-Preserved Trial и DELIVER достоверного положительного влияния эмпаглифлозина и дапаглифлозина на прогноз ССЗ у больных с СНсФВ с СД и без него [9, 10].

Имеются указания на более высокую эффективность иНГЛТ2 (с точки зрения влияния на показатель E/e') у пациентов с риском развития СН (стадии А, В по классификации American Heart Association) по сравнению с симптомными пациентами (стадия С) [53, 54, 58]. В подгрупповом анализе результатов РКИ Empire HF констатируется редукция объемов ЛЖ и ЛП у пациентов с СНсФВ (87% пациентов без СД), которая подтвердила данные других исследований с участием пациентов с СНсФВ без СД [59].

В мета-анализе 11 РКИ, выполненном этими же авторами, продемонстрирован статистически значимый эффект иНГЛТ2 (применявшихся в течение 3–12 мес) в отношении ИММЛЖ и конечного диастолического и систолического объемов ЛЖ у больных СД 2-го типа. По мнению исследователей, это могло быть обусловлено некоторым уменьшением массы тела, площади поверхности тела, пред- и постнагрузки за счет редукции объема циркулирующей крови и периферического сосудистого сопротивления при применении иНГЛТ2 [60]. Исследование EMPA-HEART CardioLink-6 не выявило положительного влияния эмпаглифлозина на ДФЛЖ у лиц с СД 2-го типа в сочетании с ИБС, что могло быть обусловлено явным преобладанием среди участников исследования лиц с ДДЛЖ 1-й градации, т. е. в отсутствие явной точки приложения для препарата этого класса [61].

Пациенты с СНсФВ, основные обладатели ДДЛЖ, – это обычно лица пожилого возраста и преимущественно женщины с множественными сопутствующими заболеваниями, такими как АГ, СД 2-го типа, избыточная масса тела/ожирение, ИБС, мерцательная аритмия, гиперлипидемия, гиперурикемия, хроническая дисфункция почек и обструктивное апноэ во сне [62]. Среди широкого спектра сочетанных заболеваний АГ остается наиболее важной причиной СНсФВ с распространенностью 60–90%, определенной крупными эпидемиологическими исследованиями [62]. При этом степень улучшения ДФЛЖ ассоциирована со степенью снижения систолического АД. В целом патогенетические предпосылки для реализации протективного действия иНГЛТ2 у пациентов с ДДЛЖ очевидны, что, безусловно, может быть востребовано в клинической практике.

Заключение

Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, сердечной недостаточностью в широком диапазоне фракции выброса левого желудочка применение глифлозинов ассоциировано с улучшением течения основного заболевания, сердечно-сосудистого и общего прогноза. Польза ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в отношении состояния диастолической функции левого желудочка установлена в ряде экспериментальных, а также в нескольких клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Применение глифлозинов у пациентов с бессимптомным нарушением диастолической функции левого желудочка может предотвратить или замедлить развитие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Эффективность фармакологической блокады натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у нормогликемических пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, в частности при артериальной гипертензии, должна быть доказана в специально спланированных исследованиях.

Публикация статьи никем не спонсирована.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.07.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. Diabetes and Vascular Disease Research. 2015;12(2):78–89. DOI: 10.1177/1479164114561992
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
- Mazidi M, Rezaie P, Gao H, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. Journal of the Amer-

- ican Heart Association. 2017;6(6):e004007. DOI: 10.1161/JAHA.116.004007
5. Verdecchia P, Cavallini C, Angeli F. Advances in the Treatment Strategies in Hypertension: Present and Future. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(3):72. DOI: 10.3390/jcdd9030072
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
8. Bozkurt B. Proposed New Conceptualization for Definition of Decompensated HF. *JACC: Heart Failure*. 2023;11(3):368–71. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.02.001
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
10. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, De Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2022;10(3):184–97. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.11.006
11. Sciatti E, Gori M, D'elia E, Iacovoni A, Senni M. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: first success in mission impossible. *European Heart Journal Supplements*. 2022;24(Suppl 1):I153–9. DOI: 10.1093/eurheartj/suac106
12. Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):9. DOI: 10.1186/s12933-016-0489-z
13. Hammoudi N, Jeong D, Singh R, Farhat A, Komajda M, Mayoux E et al. Empagliflozin Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Genetic Model of Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(3):233–46. DOI: 10.1007/s10557-017-6734-1
14. Moellmann J, Klinkhammer BM, Droste P, Kappel B, Haj-Yehia E, Maxeiner S et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic function of db/db mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(8):165807. DOI: 10.1016/j.bba-dis.2020.165807
15. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács Á, Schach C et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(12):1690–700. DOI: 10.1002/ehf.1328
16. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, Advani A, Batchu SN, Desjardins J-F et al. Empagliflozin Improves Diastolic Function in a Nondiabetic Rodent Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;4(1):27–37. DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.11.010
17. Franssen C, González Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. *Netherlands Heart Journal*. 2016;24(4):259–67. DOI: 10.1007/s12471-016-0812-z
18. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM et al. Cardiomyocyte Stiffness in Diastolic Heart Failure. *Circulation*. 2005;111(6):774–81. DOI: 10.1161/01.CIR.0000155257.33485.6D
19. Linke WA, Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circulation Research*. 2014;114(6):1052–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301286
20. Hamdani N, Krysiak J, Kreusser MM, Neef S, Dos Remedios CG, Maier LS et al. Crucial Role for Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase-II in Regulating Diastolic Stress of Normal and Failing Hearts via Titin Phosphorylation. *Circulation Research*. 2013;112(4):664–74. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300105
21. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
22. Greene SJ, Gheorghiade M, Borlaug BA, Pieske B, Vaduganathan M, Burnett JC et al. The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6):e000536. DOI: 10.1161/JAHA.113.000536
23. Xue M, Li T, Wang Y, Chang Y, Cheng Y, Lu Y et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice. *Clinical Science*. 2019;133(15):1705–20. DOI: 10.1042/CS20190585
24. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. *Cardiovascular Research*. 2021;117(2):495–507. DOI: 10.1093/cvr/cvaa123
25. 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. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14(2):393–407. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.07.042
26. Pabel S, Reetz F, Dybkova N, Shomroni O, Salinas G, Mustroph J et al. Long-term effects of empagliflozin on excitation-contraction-coupling in human induced pluripotent stem cell cardiomyocytes. *Journal of Molecular Medicine*. 2020;98(12):1689–700. DOI: 10.1007/s00109-020-01989-6
27. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215
28. Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Molecular Medicine*. 2020;12(10):e10865. DOI: 10.15252/emmm.201910865
29. Lee H-C, Shiou Y-L, Jhuo S-J, Chang C-Y, Liu P-L, Jhuang W-J et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):45. DOI: 10.1186/s12933-019-0849-6
30. Lee T-M, Chang N-C, Lin S-Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;104:298–310. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035
31. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):15. DOI: 10.1186/s12933-019-0816-2
32. Shi L, Zhu D, Wang S, Jiang A, Li F. Dapagliflozin Attenuates Cardiac Remodeling in Mice Model of Cardiac Pressure Overload. *American Journal of Hypertension*. 2019;32(5):452–9. DOI: 10.1093/ajh/hpz016
33. Ye Y, Bajaj M, Yang H-C, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(2):119–32. DOI: 10.1007/s10557-017-6725-2
34. Pabel S, Hamdani N, Singh J, Sossalla S. Potential Mechanisms of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:752370. DOI: 10.3389/fphys.2021.752370
35. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺

- through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568–73. DOI: 10.1007/s00125-016-4134-x
36. Mustroph J, Wagemann O, Lucht CM, Trum M, Hammer KP, Sag CM et al. Empagliflozin reduces Ca^2+ /calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Failure*. 2018;5(4):642–8. DOI: 10.1002/ehf2.12336
37. Eisner DA, Caldwell JL, Trafford AW, Hutchings DC. The Control of Diastolic Calcium in the Heart: Basic Mechanisms and Functional Implications. *Circulation Research*. 2020;126(3):395–412. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315891
38. Philippaert K, Kalyanamoorthy S, Fatehi M, Long W, Soni S, Byrne NJ et al. Cardiac Late Sodium Channel Current Is a Molecular Target for the Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin. *Circulation*. 2021;143(22):2188–204. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053350
39. Trum M, Riechel J, Wagner S. Cardioprotection by SGLT2 Inhibitors – Does It All Come Down to Na^+ ? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):7976. DOI: 10.3390/ijms22157976
40. Zhazykbayeva S, Pabel S, Mütge A, Sossalla S, Hamdani N. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophysical Reviews*. 2020;12(4):947–68. DOI: 10.1007/s12551-020-00742-0
41. Barsukov AV, Korovin AE, Churilov LP, Borisova EV, Tovpeko DV. Heart Dysfunction in Essential Hypertension Depends on Systemic Proinflammatory Influences: A Retrospective Clinical Pathophysiological Study. *Pathophysiology*. 2022;29(3):453–68. DOI: 10.3390/pathophysiology29030036
42. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840–78. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000664
43. Yarbeygi H, Atkin SL, Butler AE, Sahebkar A. Sodium–glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: An update. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(4):3231–7. DOI: 10.1002/jcp.26760
44. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2014;66(7):975–87. DOI: 10.1111/jphp.12223
45. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC. Heart failure*. 2016;4(4):312–24. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
46. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, Van Der Velden J et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;4(5):575–91. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.04.003
47. Cappetta D, De Angelis A, Ciuffreda LP, Coppini R, Cozzolino A, Micciché A et al. Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium. *Pharmacological Research*. 2020;157:104781. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104781
48. 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. *Internal Medicine*. 2021;60(15):2367–74. DOI: 10.2169/internalmedicine.6127-20
49. Wee CF, Teo YH, Teo YN, Syn NL, See RM, Leong S et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiac Imaging Parameters: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022;30(3):153–68. DOI: 10.4250/jcvi.2021.0159
50. Heinzel FR, Hohendanner F, Jin G, Sedej S, Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Applied Physiology*. 2015;119(10):1233–42. DOI: 10.1152/jappphysiol.00374.2015
51. 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
52. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPAREG OUTCOME Trial? *Diabetes Care*. 2016;39(12):e212–3. DOI: 10.2337/dc16-1312
53. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *European Heart Journal*. 2020;41(36):3421–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa419
54. Shim CY, Seo J, Cho I, Lee CJ, Cho I-J, Lhagvasuren P et al. Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The IDIA Trial. *Circulation*. 2021;143(5):510–2. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051992
55. Ovchinnikov A.G., Borisov A.A., Zhrebchikova K.Yu., Ryabtseva O.Yu., Gvozdeva A.D., Masenko V.P. et al. Effects of empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes: a prospective single-center study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):137–51. [Russian: Овчинников А.Г., Борисов А.А., Жребчикова К.Ю., Рябцева О.Ю., Гвоздева А.Д., Масенко В.П. и др. Влияние эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом типа 2: проспективное одностороннее пилотное исследование. *Российский Кардиологический Журнал*. 2021;26(1):137–51]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4304
56. Prochaska JH, Jünger C, Schulz A, Arnold N, Müller F, Heidorn MW et al. Effects of empagliflozin on left ventricular diastolic function in addition to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus – results from the randomized, double-blind, placebo-controlled EmDia trial. *Clinical Research in Cardiology*. 2023;112(7):911–22. DOI: 10.1007/s00392-023-02164-w
57. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F et al. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EMBRACE-HF Trial. *Circulation*. 2021;143(17):1673–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503
58. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
59. Omar M, Jensen J, Ali M, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L et al. Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Substudy of the EMPEROR HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2021;6(7):836–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.6827
60. Wang Y, Zhong Y, Zhang Z, Yang S, Zhang Q, Chu B et al. Effect of sodium-glucose cotransporter protein-2 inhibitors on left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;13:1088820. DOI: 10.3389/fendo.2022.1088820
61. Rai A, Connelly KA, Verma S, Mazer CD, Teoh H, Ng M-Y et al. Empagliflozin does not affect left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: insight from the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Acta Diabetologica*. 2022;59(4):575–8. DOI: 10.1007/s00592-021-01823-6
62. Dhingra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Current Heart Failure Reports*. 2014;11(4):354–65. DOI: 10.1007/s11897-014-0223-7