

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
” CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

REZUMAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. RADULIAN GABRIELA

Student-doctorand:

LUNGEANU-JURAVLE LAURA

2024

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
” CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**ROLUL TERAPIEI CU INHIBITOR COTRANSPORTOR DE
SODIU-GLUCOZĂ 2 ȘI A AGONISTULUI DE RECEPTOR
GLUCAGON LIKE PEPTID 1 ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ
CU FRAȚIE DE EJEȚIE PĂSTRATĂ ASOCIATĂ
DIABETULUI ZAHARAT TIP 2**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. RADULIAN GABRIELA

Student-doctorand:

LUNGEANU-JURAVLE LAURA

Cuprins

Introducere

I. Partea generală.....	1
1. Noțiuni generale despre insuficiența cardiacă.....	1
1.1 Definiția și clasificarea insuficienței cardiace	1
1.2 Etiologia insuficienței cardiace.....	1
1.3 Definiția și diagnosticul ICFEP.....	1
1.4 Mecanisme fiziopatologice întâlnite în ICFEP.....	1
2. Terapia medicamentoasă în ICFEP: orizonturi actuale.....	2
2.1 Terapia congestiei din ICFEP.....	2
2.2 Inhibitorul de cotransportor sodiu-glucoză 2 în ICFEP.....	2
2.2.1 Mecanisme de acțiune ale inhibitorul de cotransportor sodiu glucoză.....	2
2.2.2 Dovezile tratamentului cu inhibitor de SGLT 2 în ICFEP.....	2
2.3 Agonistul de receptor glucagon like peptid în ICFEP.....	3
2.3.1 Mecanisme de acțiune ale agonistul de receptor glucagon like peptid....	3
2.3.2 Dovezile actuale ale tratamentului cu AR GLP1 în ICFEP.....	3
II. Partea specială.....	4
3. Ipoteze de lucru și obiective generale.....	4
4. Metodologia generală a cercetării.....	5
4.1 Evaluarea antropometrică.....	5
4.2 Evaluarea clinică obiectivă	5
4.3 Parametrii biologici.....	5
4.4 Evaluarea ecografică cardiacă.....	6
4.5 Evaluarea calității vieții.....	6
4.6 Teste suplimentare.....	6
4.7 Eligibilitatea pacienților	6

5. Rolul tratamentului cu inhibitorului cotransportor de sodiu-glucoză 2 la pacienții cu ICFEP și DZ tip 2.....	7
5.1 Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	7
5.2 Material și metodă	7
5.2.1 Statistica.....	7
5.3 Rezultate.....	8
5.3.1 Caracteristici demografice.....	8
5.3.2 Comorbiditățile asociate în populația de studiu.....	8
5.3.3 Terapia cu viză cardiovasculară din populația de studiu la vizita inițială...8	8
5.3.4 Terapia antidiabetică asociată în populația de studiu.....	9
5.3.5 Inițierea terapiei cu iSGLT2	9
5.3.6 Caracteristicile biologice ale populației de studiu.....	9
5.3.7 Caracteristicile ecografice ale populației de studiu.....	9
5.3.8 Calitatea vieții și statusul funcțional în populația de studiu.....	10
5.4 Discuții	10
5.5 Concluzii	11
6. Rolul tratamentului cu agonist de receptor glucagon like peptid 1 la pacienții cu ICFEP și DZ tip 2.....	12
6.1 Ipoteza de lucru și obiective specifice	12
6.2 Material și metodă	12
6.2.1 Statistica	12
6.3 Rezultate.....	13
6.3.1 Caracteristicile demografice.....	13
6.3.2 Comorbiditățile asociate în populația de studiu.....	13
6.3.3 Terapia cu viză cardiovasculară din populația de studiu la vizita inițială 13	13
6.3.4 Terapia antidiabetică asociată în populația de studiu.....	14
6.3.5 Inițierea terapiei cu AR GLP1	14
6.3.6 Caracteristicile biologice ale populației de studiu.....	14
6.3.7 Caracteristicile ecografice ale populației de studiu.....	14
6.3.8 Calitatea vieții și statusul funcțional în populația de studiu.....	15

6.4	Discuții	15
6.5	Concluzii	16
7.	Rolul tratamentului cu agonist de receptor glucagon like peptid 1 versus inhibitor de cotransportor sodiu glucoză 2 la pacienții cu ICFEP și DZ tip 2	17
7.1	Ipoteză de lucru și obiective specifice	17
7.2	Material și metodă.....	17
7.2.1	Statistică.....	17
7.3	Rezultate	18
7.3.1	Caracteristici demografice.....	18
7.3.2	Terapia antidiabetică asociată.....	18
7.3.3	Terapia cu viză cardiovasculară asociată	19
7.3.4	Terapia cu AR GLP1/ iSGLT2 în loturile de studiu.....	19
7.3.5	Caracteristicile biologice ale populației de studiu.....	19
7.3.6	Caracteristicile ecografice ale populației de studiu	19
7.3.7	Calitatea vieții și statusul funcțional în populația de studiu	20
7.4	Discuții	20
8.	Concluzii finale și contribuții personale.....	22

Abrevieri

ICFEP- insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată

ICFER- insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă

ICFEM- insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție ușor redusă

DZ tip 2- diabet zaharat tip 2

AR GLP1- agonist de receptor glucagon peptid like

ISGLT2- inhibitor cotransportor sodiu glucoză 2

NTproBNP- Fragmentul N terminal a peptidului natriuretic de tip B

FEVS- fracție de ejeție a ventriculului stâng

KCCQ- chestionarul Kansas City de cardiomiopatie

GIP- polipeptid insulinitropic dependent de glucoză

MACE- evenimente adverse majore cardiovasculare

AS- atriu stâng

VS- ventricul stâng

MNA- Minimal Nutritional Assesment

PCR- proteina C reactivă

VSH- viteza de sedimentare a hematiilor

HbA1c- hemoglobina glicozilată

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o problemă majoră de sănătate globală și este una dintre principalele cauze de spitalizare la adulții vârstnici, având un risc crescut de morbiditate și mortalitate. Un procent semnificativ din acești pacienți suferă de diabet zaharat tip 2, ceea ce îi face mai vulnerabili la complicații și deces prematur, atât în timpul internării, cât și post externare. Suprasolicitarea sistemelor de sănătate din cauza spitalizărilor pentru IC este mai pronunțată în țările dezvoltate economic din cauza creșterii speranței de viață printr-un management mai bun al bolilor cardiovasculare. În Europa, incidența IC este estimată la 5/1000 pacienți pe an, însă probabil subestimată (1-2). La nivel global, există 64 de milioane de pacienți cu IC, în tratament specific. Prevalența variază în funcție de vârstă: peste 10% la cei de peste 70 de ani și sub 1% la cei sub 55 de ani (3-5).

IC este adesea subestimată și dificil de diagnosticat în medicina primară. Dintr-o bază de date de 36.748 de pacienți diagnosticați cu IC între 2010 și 2013, peste 41% au raportat simptome clasice de IC în cadrul consultațiilor de medicină primară cu cinci ani înainte de internare, dar nu au fost efectuate investigații suplimentare (6). IC este clasificată în trei fenotipuri în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS): IC cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP) - FEVS > 50%, IC cu fracție de ejeție ușor redusă (ICFEM) - FEVS 41-49%, și IC cu fracție de ejeție redusă (ICFER) - FEVS < 40% (7). Această clasificare a facilitat tratamentul pacienților cu IC și a fost utilizată în studiile clinice randomizate cu rezultate semnificative pentru prognosticul din ICFER. ICFEP este responsabilă pentru aproximativ jumătate din cazurile de IC și are o prevalență în creștere. Obezitatea și ICFEP sunt adesea asociate, existând dovezi că excesul adipos joacă un rol în apariția ICFEP. Obezitatea, frecvent asociată cu diabetul zaharat tip 2, determină mecanisme comune care contribuie la ICFEP, inclusiv stresul oxidativ, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și inflamația cronică(8-11). Din august 2023, ghidurile de tratament pentru ICFEP recomandă utilizarea inhibitorilor de cotransportor sodiu-glucoză 2 (iSGLT2), care s-au dovedit eficienți în îmbunătățirea prognosticului pacienților (12). De asemenea, agoniștii de receptorului glucagon like peptid 1, utilizați în tratamentul obezității asociate diabetului zaharat tip 2, ar putea fi eficienți în tratamentul ICFEP datorită mecanismelor comune ale acestor patologii. În lucrarea de față ne propunem compararea tratamentelor cu iSGLT2 și agoniști de receptor glucagon like peptid 1 la pacienții cu ICFEP și diabet zaharat tip 2.

I. PARTEA GENERALĂ

1.Noțiuni generale despre insuficiența cardiacă

1.1 Definiția și clasificarea insuficienței cardiace

IC este un sindrom clinic complex cu modificări structurale și funcționale ale inimii, manifestat prin dispnee la efort sau repaus. Semnele includ raluri de stază, turgescența venelor jugulare și edeme. Pentru încadrarea funcțională a IC cea mai utilizată este clasa NYHA, însă are sensibilitate redusă față de FEVS, NTproBNP, KCCQ și testul de mers (13).

1.2 Etiologia insuficienței cardiace

Etiologia insuficienței cardiace (IC) variază geografic: în țările dezvoltate predomină boala coronariană aterosclerotică și hipertensiunea arterială, frecvente în ICFER. Alte cauze includ valvulopatiile, cardiomiopatiile genetice, aritmiile, infecțiile, bolile infiltrative (amiloidoza, neoplazia, sarcoidoza), cardiotoxicitatea, bolile de stocaj (boala Fabry, hemocromatoza), pericarditele și bolile neuromusculare.

1.3 Definiția și diagnosticul ICFEP

Definiția ICFEP include trei elemente: semne și simptome de IC, FEVS peste 50% la ecocardiografie și modificări structurale și/sau funcționale indicând disfuncție diastolică de ventricul stâng/presiuni de umplere crescute, inclusiv NTproBNP mare. Diagnosticul este dificil deoarece simptomele se regăsesc și în alte patologii. Scorurile HFA-PEFF și H2FPEF sunt propuse pentru diagnostic, dar nu sunt recomandate în practica clinică din cauza costurilor și complexității (14).

1.4 Mecanisme fiziopatologice întâlnite în ICFEP

Heterogenitatea mecanismelor fiziopatologice din ICFEP limitează opțiunile terapeutice disponibile. Disfuncția diastolică este un factor comun, alături de disfuncția sistolică subclinică, rigiditatea arterială crescută, disfuncția endotelială și alți factori predispozanți. Disfuncția diastolică crește presiunile în VS, AS și capilarul pulmonar, provocând congestie pulmonară. Diagnosticul implică imagistica ecografică și biomarkeri precum NTproBNP (15, 16).

2.Terapia medicamentoasă în ICFEP: orizonturi actuale

2.1 Terapia congestiei din ICFEP

Până în august 2023, nu existau recomandări ferme privind terapia medicamentoasă pentru ICFEP. Studiile clinice au avut rezultate neutre, diureticele de ansă fiind recomandate pentru ameliorarea simptomatologiei.

2.2 Inhibitorul de cotransportor sodiu-glucoză 2 în ICFEP

2.2.1 Mecanisme de acțiune ale inhibitorul de cotransportor sodiu-glucoză 2

Inhibitorii de cotransportor sodiu-glucoză 2 (iSGLT2) sunt agenți orali folosiți în tratamentul diabetului zaharat tip 2. Aceștia blochează canalele SGLT2 din rinichi, prevenind reabsorbția glucozei și astfel reducând nivelul glucozei din sânge fără riscul de hipoglicemie. iSGLT2 reduc reabsorbția glucozei și a electroliților, diminuând hiperfiltrarea glomerulară și stresul renal. Aceștia induc adaptări hormonale, scăderea insulinei plasmatice, creșterea glucagonului și stimulează gluconeogeneza hepatică. Terapia cu iSGLT2 duce la scădere ponderală, schimbarea substratului energetic de la carbohidrați la lipide și îmbunătățirea performanței cardiace și renale. În plus, aceștia îmbunătățesc oxigenarea renală, stimulează eritropoieza și reduc inflamația sistemică, oferind beneficii cardiorenale semnificative (17-19).

2.2.2 Dovezile tratamentului cu inhibitor de cotransportor sodiu-glucoză 2 în ICFEP

În prezent, două molecule de iSGLT2, empaglifozina și dapaglifozina, sunt disponibile pentru utilizare. Studii clinice randomizate au demonstrat eficacitatea lor în reducerea deceselor cardiovasculare și a internărilor din cauza insuficienței cardiace (IC). În studiul EMPEROR-Preserved, empaglifozina a redus spitalizările și severitatea episoadelor de IC. Dapaglifozina, în studiul DELIVER, a arătat beneficii similare. Ambele molecule au îmbunătățit calitatea vieții pacienților și au influențat pozitiv rezultatele clinice, schimbând recomandările terapeutice pentru pacienții cu ICFEP (20-21).

2.3 Agonistul de receptor glucagon peptid like 1 în ICFEP (AR GLP 1)

2.3.1 Mecanisme de acțiune ale agonistul de receptor glucagon peptid like 1

Agonistul de Re GLP-1 acționează similar cu hormonul incretin GLP-1, stimulând biosinteza și eliberarea insulinei, suprimând glucagonul și întârziind golirea gastrică (22). Acesta îmbunătățește metabolismul glicemic și sațietatea, având receptori în pancreas, tractul digestiv, mușchiul cardiac, ficat, sistemul nervos central și periferic. În diabetul tip 2, ajută la funcția celulelor β pancreatice, reducând apoptoza și crescând expresia microARN-ului pancreatic, întârziind declinul legat de vârstă (23-25). Agonistul de Re GLP-1 are impact semnificativ asupra obezității, definită prin acumularea excesivă de țesut adipos. Depozitele adipoase, responsabile de mobilizarea rapidă a energiei și producerea de căldură, contribuie la stres oxidativ și inflamație. Obezitatea centrală duce la rezistență periferică la insulină și alte complicații cardiovasculare (26). Agoniștii de Re GLP-1 interferează cu sistemul nervos simpatic, crescând metabolismul glicemic și al acizilor grași (27-28). Ei reduc inflamația și oferă protecție cardiovasculară, nefroprotecție și beneficii asupra funcției și remodelării cardiace. Studiile clinice confirmă reducerea evenimentelor renale și cardiovasculare la pacienții diabetici (29-30).

2.3.2 Dovezile actuale ale tratamentului cu AR GLP1 în ICFEP

Pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP) prezintă adesea obezitate și diabet zaharat tip 2 (DZ tip 2), aceste condiții agravând prognosticul și crescând riscul de mortalitate cu până la 50%. Tratamentul cu agoniști ai receptorului GLP1 (AR GLP1) s-a dovedit eficient în DZ tip 2 și obezitate, dar rezultatele privind eficiența în ICFEP au fost conflictuale. Studiul STEP HFpEF, desfășurat pe 52 de săptămâni cu 529 de pacienți, a arătat că semaglutida a îmbunătățit statusul funcțional și calitatea vieții pacienților, reducând de asemenea greutatea corporală (31). Similar, studiul STEP HFpEF DM a arătat beneficii similare la pacienții cu DZ tip 2, cu îmbunătățiri semnificative în testul de mers și reducerea internărilor pentru decompensare (32). În concluzie, AR GLP1 reprezintă o opțiune promițătoare pentru tratarea ICFEP asociat cu obezitate și DZ tip 2, cu rezultate încurajatoare privind ameliorarea simptomelor și reducerea evenimentelor cardiace adverse.

II. PARTEA SPECIALĂ

3. Ipoteze de lucru și obiective generale

ICFEP reprezintă un procent de aproximativ 50% din totalul cazurilor de insuficiență cardiacă, se asociază frecvent cu obezitatea, având mecanisme patofiziologice comune, cu o incidență în creștere predominant în populația diabetică (33). Simpla prezență a DZ tip 2 la pacienții cu ICFEP și obezitate crește riscul de mortalitate la 30-50% (34). Până în august 2023 nu au existat recomandări ferme în privința terapiei pentru ICFEP cu rezultate pe MACE. Ulterior s-a publicat un focus pe ghidul de IC cu introducerea terapiei cu iSGLT2 în ICFEP clasa de indicație I, nivel de evidență A. Esențial de menționat că lucrarea de față s-a derulat în perioada ianuarie 2023 până în mai 2024, fiind inițiată anterior publicării suplimentului la ghidul de IC din august 2023.

Medicația cu AR GLP1 reprezintă o nouă clasă medicamentoasă disponibilă actual în arsenalul terapiei pentru DZ tip 2 dar și pentru obezitate, a cărei rezultate în tratamentul celor două comorbidități sunt în creștere și încurajatoare. Având în vedere patofiziologia comună între aceste comorbidități, aceasta lucrare de față își propune să exploreze posibilitatea ca AR GLP1 să reprezinte alt tratament probabil pentru pacienți cu ICFEP și DZ tip 2. O altă opțiune explorată ca terapie pentru ICFEP cu DZ tip 2 este iSGLT2, pentru care se urmărește suplimentarea nivelului actual de dovezi.

Obiectivele principale urmărite în lucrarea de față sunt:

- Suplimentarea dovezilor în direcția susținerii clasei de iSGLT2 ca terapie în ICFEP cu DZ tip 2;
- Stabilirea eficienței unei posibile noi opțiuni de tratament (agonistul de Re GLP1) în terapia în ICFEP cu DZ tip 2 pe îmbunătățirea calității vieții, scăderii ponderale, ameliorarea modificărilor structurale/funcționale VS care însoțesc IC în terapia în ICFEP cu DZ tip 2;
- Monitorizarea rezultatelor tratamentului cu iSGLT2 vs AR GLP1 în ICFEP la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

4. Metodologia generală a cercetării

Într-un studiu unicentric, prospectiv și observațional, am inclus pacienți cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată (ICFEP) dintr-un spital clinic în perioada ianuarie 2023 - mai 2024. Aprobata de Comisia de Etică a Spitalului Clinic "Nicolae Malaxa", studiul a urmărit evaluarea terapierilor iSGLT2 versus AR GLP1 asupra calității vieții, profilului metabolic și a altor parametri. S-au realizat două vizite de studiu la șase luni, evaluându-se clinic, ecografic și biologic pacienții conform criteriilor stabilite.

4.1 Evaluarea antropometrică

În cadrul ambelor vizite de studiu, s-au efectuat măsurători antropometrice pentru greutate, înălțime, IMC, BSA, circumferința brațului și a gambelor conform standardelor OMS pentru evaluarea obezității și supraponderabilității la pacienții investigați. Măsurătorile s-au realizat respectând protocoalele specifice, inclusiv înainte și după terapia diuretică de decongestie.

4.2 Evaluarea clinică obiectivă

În cadrul evaluării clinice, s-au înregistrat semnele de insuficiență cardiacă, clasificarea în clasa funcțională NYHA, medicația actuală, antecedentele medicale și factorii de risc cardiovasculari. Anamneza a inclus și monitorizarea bolilor aterosclerotice și a bolilor cronice asociate, inclusiv boala renală cronică. Tensiunea arterială a fost măsurată la sfârșitul examinării folosind un tensiometru manual calibrat.

4.3 Recoltarea biologică

În cadrul Spitalului Clinic "Nicolae Malaxa", s-au efectuat analizele la pacienți după 12 ore de post, inclusiv hemoleucograma, glicemia, hemoglobina glicozilată, profilul lipidic, funcția renală, transaminazele, și NTproBNP pentru diagnosticul diferențial al dispneei. NTproBNP este interpretat rapid cu aparatul pathfast, având o specificitate înaltă pentru dispneea de origine cardiacă. Analizele au fost recoltate la ambele vizite de studiu, iar valorile normale și unitățile de măsură pot fi consultate în Anexa 3.

4.4 Evaluarea ecografică cardiacă

În studiu, pentru a îndeplini criteriile de eligibilitate, s-a efectuat o ecografie cardiacă transtoracică pentru excluderea bolilor valvulare severe și a dificultăților în obținerea imaginilor. Imaginile au fost înregistrate și analizate online, fiind realizate la finalul expirului pentru claritate optimă. Evaluarea s-a făcut cu un aparat specific, iar parametrii structurali clasici au fost înregistrați, inclusiv dimensiunile cavităților și grosimea pereților ventriculari. S-a utilizat metoda Simpson pentru calcularea fracției de ejeție a ventriculului stâng. De asemenea, s-a evaluat funcția valvulară și parametrii funcției cardiace diastolice și sistolice, inclusiv gradientul VD-AD și presiunea arterei pulmonare sistolice.

4.5 Evaluarea calității vieții

În studiu, s-a folosit chestionarul Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) pentru evaluarea calității vieții și statusului simptomatic al pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă (IC). Acest instrument, inițial cu 23 de întrebări, a fost adaptat la 12 întrebări pentru a simplifica utilizarea sa în cercetare (36). S-a constatat că scorul KCCQ corelează strâns cu severitatea simptomelor și prognosticul, având un rol important în monitorizarea pacienților. De asemenea, s-a aplicat testul Mini Nutritional Assessment (MNA) pentru evaluarea statusului nutrițional al pacienților, esențial pentru gestionarea corectă a acestora (37).

4.6 Teste suplimentare: electrocardiograma

În studiu, s-a efectuat electrocardiograma la fiecare vizită, cu includerea pacienților cu ritm sinus constant. Pacienții incluși au avut stadii incipiente ale insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP), puțin cercetate anterior. Dezvoltarea fibrilației atriale ar putea indica o evoluție mai avansată a bolii.

4.7 Eligibilitatea pacienților și stabilirea diagnosticului de ICFEP

Diagnosticul de ICFEP a implicat pacienți cu simptome de insuficiență cardiacă în ultimele trei luni, necesitând terapie diuretică intravenoasă, și cu clasă actuală NYHA I-IV. Criteriile includ FEVS peste 40%, hipertrofie ventriculară stângă și/sau dilatare atrială stângă.

5. Rolul tratamentului cu inhibitorul cotransportor sodiu-glucoză 2 la pacienții cu ICFEP și DZ tip 2

5.1 Ipoteza de lucru și obiective specifice

ICFEP este o formă frecventă de insuficiență cardiacă, caracterizată prin diverse mecanisme fiziopatologice și asociată adesea cu obezitatea și diabetul zaharat tip 2. Terapia cu inhibitori de SGLT2, inițial destinată diabetului zaharat tip 2, a demonstrat beneficii semnificative în prevenirea complicațiilor cardiovasculare și a reinternărilor pentru IC decompensată la pacienții cu ICFEP. Lucrarea de față propune investigarea acestei terapii pentru îmbunătățirea calității vieții, scăderii ponderale și a profilului biologic al pacienților incluși în două vizite de studiu pe o perioadă de șase luni.

5.2 Material și metodă

În studiu, au fost incluși 37 de pacienți cu ICFEP, spitalizați în secția de Diabet și Nutriție a Spitalului Clinic Nicolae Malaxa, datorită dezechilibrului glicemic la internare. Evaluarea a inclus măsuri clinice, biologice (inclusiv NTproBNP), ECG și ecografie cardiacă în două vizite: la începutul și la șase luni de terapie cu iSGLT2. Analizele și testele au fost efectuate în condiții standardizate, iar pacienții cu fibrilație atrială au fost excluși din analiză.

5.2.1 Statistica

Datele inițiale în format Excel au fost transferate în programul de analiză statistică SPSS (versiunea 29, SPSS Inc, IBM). Variabilele continue au fost analizate pentru medie $\pm$ deviație standard, iar variabilele categorice pentru procente sau frecvențe. Analiza a inclus măsurători ecografice, valori biologice, rezultate ale chestionarelor și a probei de strângere a pumnului, utilizând teste precum Student T TEST, T test pereche, test chi-square sau Anova, cu valoarea $p < 0,05$ considerată semnificativă statistic.

5.3 Rezultate

5.3.1 Caracteristicile demografice

În cadrul studiului, 37 de pacienți au fost tratați cu inhibitori de co-transportor sodiu-glucoză 2 (iSGLT2), cu o distribuție echilibrată de gen (54% femei, 46% bărbați). Majoritatea aveau obezitate (73%), cu un IMC mediu inițial de 33.57 kg/m² și o suprafață corporală de 1.97 m². Media vârstei la includere era de 64.3 ani, iar durata medie a diabetului era de 12 ani. Fumatul era un factor de risc în 24.3% din cazuri, iar 97.3% sufereau de dislipidemie. Terapia cu iSGLT2 a dus la scăderea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice și a greutateii, cu reducerea medie a IMC și circumferinței brațului. Studiul a confirmat beneficiile acestui tratament în gestionarea riscului cardiovascular și a indicat necesitatea unor cercetări ulterioare pe un eșantion mai mare.

5.3.2 Comorbiditățile asociate în populație de studiu

Studiul evidențiază legătura strânsă dintre diabetul zaharat și bolile cardiovasculare aterosclerotice, inclusiv nefropatia diabetică (38-39). Durata medie a diabetului în grupul cercetat a fost de 12 ani, iar terapiile cu iSGLT2 au demonstrat beneficii în protejarea funcției renale și a filtrării glomerulare. Pacienții au fost evaluați pentru stadiile bolii renale cronice, utilizând formula CKD-EPI 2021. Prezența bolii renale cronice avansate poate agrava disfuncția diastolică și poate contribui la decompensarea insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată.

5.3.3 Terapia cu viză cardiovasculară din populația de studiu la vizita inițială

Pacienții din studiu au beneficiat de terapii personalizate, incluzând betablocante în 83.8% din cazuri, cu bisoprolol, metoprolol și carvedilol în doze variate. Inhibitorii de enzimă de conversie și sartanul au fost prezenți în 59.5% și, respectiv, 40.5% din cazuri. Terapii antiagregante plachetare precum acidul acetilsalicilic și clopidogrel au fost administrate în 73% și, respectiv, 13.5% din lotul studiat. Statinele au fost utilizate de toți participanții, iar alte tratamente hipolipemiente incluse au fost ezetrol și inhibitorii de PCSK9. Majoritatea pacienților au avut amlodipină și terapii antianginoase, iar diureticele au fost administrate tuturor.

5.3.4 Terapie antidiabetică asociată în populația de studiu

În studiu, iSGLT2 a fost adăugat peste terapia antidiabetică existentă. Majoritatea pacienților (64.9%) utilizau insulină bazală asociată ADO, iar 24.9% insulină rapidă. Terapia antidiabetică orală a inclus metformin (70.3%) și gliclazidă (2.7%), iar restul (27%) nu aveau medicație antidiabetică orală.

5.3.5 Inițierea terapiei cu iSGLT2

Terapia cu iSGLT2 (empaglifozin sau dapaglifozin) a fost inițiată în primele 7 zile de la internare pentru decompensarea metabolică. Doza standard a fost 10 mg pentru ambele medicamente. Lipsa de complianță a condus la excluderea din studiu. În total, 65% din pacienți au primit empaglifozin și 35% dapaglifozin în cadrul lotului studiat.

5.3.6 Caracteristicile biologice ale populației de studiu

În studiul actual, participanții au avut recoltate probe biologice la ambele vizite, inclusiv hemoglobină și hematocrit. Anemia sub 10 g/dl a fost criteriu de excludere. Nu au fost diferențe semnificative în hemoglobină și hematocrit între vizite, posibil din cauza dimensiunii reduse a lotului. În absența intervențiilor terapeutice antiuricemice, acidul uric a înregistrat o scădere semnificativă între vizite. Parametrii inflamatori (PCR, VSH, fibrinogen) au înregistrat îmbunătățiri semnificative, reducând riscul cardiovascular. Glicemia și HbA1c au scăzut semnificativ, indicând eficacitatea noii terapii pe controlul glicemic. NTproBNP a înregistrat de altfel o reducere semnificativă.

5.3.7 Caracteristicile ecografice ale populației de studiu

S-a constatat o îmbunătățire semnificativă a funcției sistolice, cu o creștere medie a FEVS și o reducere a raportului E/A și E/E', indicând o ameliorare a funcției diastolice. Terapia cu iSGLT2 a demonstrat eficacitate în optimizarea hemodinamicii și reducerea riscului de complicații cardiovasculare. Aceste rezultate sugerează că iSGLT2 poate juca un rol crucial în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată și diabet zaharat tip 2.

5.3.8 Calitatea vieții și statusul funcțional în populația de studiu

Clasa NYHA este cel mai frecvent instrument utilizat pentru aprecierea mortalității pacienților cu IC: în lotul de studiu au fost participanți cu stadii incipiente de ICFEP cu 43% în clasa II NYHA și doar 19% în clasa III NYHA.

La vizita de control în clasa II NYHA se mai regăseau doar 16% și nici un pacient în clasa III (de menționat că îmbunătățirea clasei NYHA nu a reprezentat un obiectiv primar urmărit în lucrarea actuală). Discordanțe frecvente au fost notate în multiple studii între clasa NYHA și chestionarul KCCQ, ultimul fiind mai semnificativ asociat cu mortalitate subsecventă în timp, la 4 ani (40). În studiul actual a fost aplicat chestionarul cu 12 întrebări KCCQ care a fost validat pentru aplicare și tradus în mai mult de 100 de limbi diferite printre care și româna (41,42). La vizita inițială valoarea medie KCCQ (a fost luat în calcul rezultatul final) a fost de $48,5 \pm 26,7$ puncte SD, rezultat care încadrează pacienții într-o clasă cu calitatea vieții modificată semnificativ secundar IC. Pentru a evalua fluxul sanguin muscular și vasodilatația endotelu dependentă în vasul sanguin periferic, în timpul efortului fizic dinamic de strângere, la pacienții cu IC s-a efectuat testul de strângere a pumnului, a cărui rezultat mediu la vizita de inițiere a fost de $20,7 \pm 10,3$ puncte SD.

5.4 Discuții

S-a observat îmbunătățirea FEVS cu $2,59 \pm 2,42$ SD (95% interval de confidență [CI], 1,7-3,4, $p < 0.001$) între vizitele de studiu, dar fără diferență semnificativă la nivel de volum bătaie. Îmbunătățirea profilului diastolic cu un raport E/A cu $0,06 \pm 0,11$ SD (95% interval de confidență [CI], 0,02-0,09, $p < 0.003$), a raportului E/E' cu $2,9 \pm 2,1$ SD (95% interval de confidență [CI], 2,2- 3,6, $p < 0.001$) și fără impact semnificativ statistic pe timpul de decelerare a undei E. Ameliorarea disfuncției diastolice a mai documentată într-un studiu randomizat, dublu orb pe un lot de 74 de pacienți cu DZ tip 2 urmăriți timp de 2 ani în raportul E/E' cu diferență semnificativă statistic cu p mai mic cu 0.011 (43). La nivelul lucrării de față s-a obținut o ameliorare a statusului funcțional și simptomatic cu o îmbunătățire a scorului KCCQ cu o medie de $13,6 \pm 7,8$ SD (95% interval de confidență [CI], 11- 16,2, $p < 0.01$). De altfel s-a obținut o îmbunătățire a probei de strângere a pumnului cu $5,1 \pm 3,1$ SD (95% interval de confidență [CI], 4- 6,2, $p < 0.01$).

În lucrarea actuală s-a urmărit rezultatele pe scăderea ponderală: s-a obținut o reducere semnificativă a greutatei cu o reducere medie de $1,3 \pm 2,4$ SD kg (95% interval de încredere [CI], 0,5-2,2 $p=0,002$), o reducere medie a IMC de $0,37 \pm 1$ SD kg/m^2 (95% interval de încredere [CI], 0,04-0,07 $p=0,029$) și o reducere a circumferinței brațului cu o medie de $0,28 \pm 0,67$ SD cm (95% interval de încredere [CI], 0,05-0,5 $p=0,015$). Nu s-au obținut rezultat semnificativ statistic pe circumferința gambei. Rezultate pe reducerea semnificativă a greutatei au fost de altfel întâlnite și în alte studii, aceasta fiind corelată și cu fereastra între vizite (44). Nu s-a observat o diferență semnificativă în rezultatele între vizite a MNA.

S-a obținut o valoare mai mică a tensiunii arteriale sistolice cu o reducere de $8,7 \pm 12,8$ SD mmHg (95% interval de încredere [CI], 4,6-12,8 $p=0,001$), dar fără diferențe semnificative în privința tensiunii arteriale diastolice sau a alurii ventriculare.

5.5 Concluzii

Studiul actual a dezvăluit îmbunătățirea simptomatologiei, a calității vieții, a disfuncției diastolice, a FEVS, a probelor inflamatorii și a scăderii ponderale la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată în tratament cu co-transportor sodiu-glucoză 2, dovedind eficiență pe tot continuumul cardio-reno-metabolic.

Limitele studiului sunt legate de lotul redus de participanți dar rezultatele recomandă extinderea la un lot mai mare pentru semnificație statistică. O a doua limită este legată de fereastra între vizitele de studiu, care ar putea fi extinsă de altfel.

6. Rolul tratamentului cu agonist de receptor glucagon like peptid 1 la pacienții cu ICFEP și DZ tip 2

6.1 Ipoteza de lucru și obiective specifice

În 2023, aproximativ 64 de milioane de persoane au fost diagnosticate cu insuficiență cardiacă (IC) și au necesitat tratament specific, un procent semnificativ din aceștia având și diabet zaharat tip 2. Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP) reprezintă o formă tot mai frecventă, asociată în principal cu pacienți vârstnici și obezi, adesea cu multiple comorbidități. În tratamentul ICFEP, agonistul de receptor GLP1 a demonstrat eficiență în controlul glicemiei și scăderea ponderală, însă nu s-au observat îmbunătățiri semnificative în prognosticul pacienților (45). Această lucrare investighează potențialul agonistului de receptor GLP1 în îmbunătățirea calității vieții și a parametrilor structurali și funcționali ai inimii în ICFEP, bazându-se pe evaluări clinice, biologice și ecografice în două vizite distincte.

6.2 Material și metodă

Au fost înrolați 28 de pacienți cu diagnostic de ICFEP, selectați din pacienții spitalizați în secția de Diabet zaharat și Boli de nutriție a spitalului Clinic Nicolae Malaxa pentru ajustarea schemei terapeutice prezentând dezechilibru metabolic la internare. Criteriile de includere și excludere au fost detaliate în *Capitolul 4*.

Pacienții au fost evaluați clinic, cu măsuri antropometrice, biologice inclusiv NTproBNP, ECG și prin ecografie cardiacă transtoracică standard și tissue în cadrul a două vizite: la inițiere terapiei cu iSGLT2 și după șase luni de tratament, studiul actual având un design similar cu cel precedent.

6.2.1 Statistica

S-a utilizat același soft și metode ca în studiul prezentat anterior.

6.3 Rezultate

6.3.1 Caracteristicile demografice

În studiu au fost incluși 28 de pacienți tratați cu agonist de receptor GLP1, cu o distribuție echilibrată între genul feminin și masculin. Participanții aveau o vârstă medie de 61,4 ani și majoritatea prezentau obezitate (93%). Au fost efectuate evaluări antropometrice detaliate, inclusiv măsurători ale IMC, greutate, înălțime și circumferințe ale brațului și gambei. Terapia cu AR GLP 1 a demonstrat o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, greutății corporale, IMC-ului și circumferințelor brațului și gambei, precum și o îmbunătățire a scorului MNA. Majoritatea pacienților aveau și comorbidități precum dislipidemia și istoric de boli cardiovasculare în diferite procente.

6.3.2 Comorbiditățile asociate în populație de studiu

Bolile cardiovasculare, IC și insuficiența renală sunt comorbiditățile cele mai frecvent întâlnite la pacientul diabetic. AR GLP1 este terapia de elecție la pacienții cu risc metabolic necontrolat și boală cronică de rinichi (46). Prezența obezității este puternic corelată cu riscul de apariție, de progresie și de evoluție către afectarea aterosclerotică terminală de boală renală cronică, rezultate care se păstrează și după ajustarea funcției de vârstă, sex, rasă, comorbidități (47). Unul din mecanismele luate în considerare ca fiind esențiale pentru rezultatele pe afectarea renală, este considerat a fi legat de efectul AR GLP1 pe controlul greutății, respectiv a obezității cu reducerea progresiei BRC.

6.3.3 Terapia cu viză cardiovasculară din populația de studiu la vizita inițială

În studiul menționat, pacienții au fost tratați individualizat în funcție de comorbidități, incluzând betablocante în 71% din cazuri și inhibitori de enzimă de conversie în 68%. Terapia hipolipemiantă a inclus în majoritate statine (60% atorvastatină, 40% rosuvastatină). Terapia antiagregantă plachetară a fost administrată în 42% din cazuri cu acid acetilsalicilic. În studiul STEP HFpEF DM, 83% dintre participanți au primit betablocante, iar în STEP HFpEF, betablocantele au fost administrate în 76% din cazuri. Blocanții sistemului renină-angiotensină-aldosteron au fost folosiți în 80% și respectiv 79% din cazuri în cele două studii menționate.

6.3.4 Terapia antidiabetică asociată în populația de studiu

Adăugarea tratamentului cu AR GLP1 s-a efectuat peste terapia de fond antidiabetică preexistentă. În lucrarea actuală un procent de 96% asociau terapie cu insulină prandială și numai un procent de 60% aveau terapie cu insulină bazală. Din punct de vedere al tratamentului cu antidiabetice orale acesta se regăsea într-un procent de 89% (într-un procent de 40% a existat asociere terapeutică ADO- insulină) în lotul studiat.

6.3.5 Inițierea terapiei cu AR GLP1

În studiu, terapia cu AR GLP1 (semaglutidă, dulaglutidă sau liraglutidă) a început în primele 7 zile de la internare pentru decompensarea metabolică la pacienții cu diabet tip 2. Dozele au variat în funcție de formă (orală sau subcutanată). Lipsa de complianță a condus la eliminarea din studiu.

6.3.6 Caracteristicile biologice ale populației de studiu

Recoltarea probelor biologice în studiu a inclus hemoglobina și hematocritul, excluzând pacienții cu anemie moderat-severă. Valorile medii inițiale pentru hemoglobină și hematocrit au fost $13 \pm 1,3$ g/dl și $42,8 \pm 6\%$, respectiv. S-au analizat creatinina și acidul uric pentru profilul renal, constatându-se o scădere semnificativă a acidului uric între vizite ($0,73 \pm 0,68$ SD, $p < 0.001$). Nu s-au înregistrat modificări semnificative în valorile de hemoglobină, hematocrit sau creatinină între vizitele de studiu. Profilul lipidic a arătat o îmbunătățire semnificativă pentru colesterolul total, LDL și trigliceride, fără modificări semnificative la HDL. Inflamația a fost redusă cu terapia AR GLP1, demonstrând beneficii potențiale în bolile cardiovasculare și controlul glicemic. Reducerea NTproBNP a indicat un prognostic îmbunătățit pentru insuficiența cardiacă.

6.3.7 Caracteristicile ecografice ale populației de studiu

În studiu s-au evaluat funcția sistolică și diastolică la pacienți cu insuficiență cardiacă (IC), folosind FEVS și alte parametri ecocardiografici. S-a constatat o îmbunătățire semnificativă a FEVS între vizite, dar fără modificări semnificative în volumul bătaie. Pentru funcția diastolică, s-au înregistrat îmbunătățiri semnificative în raportul E/A, timpul de decelare a undei E și raportul E/E'. Structurile cardiace măsurate inițial au inclus SIVd și PPVSd, fără

modificări semnificative în timpul studiului, însă s-a observat o îmbunătățire a volumului atrial stâng.

6.3.8 Calitatea vieții și statusul funcțional în populația de studiu

În studiu, majoritatea participanților aveau stadii incipiente de ICFEP, cu 64% în clasa II NYHA inițial și doar 7% în clasa III. Îmbunătățiri semnificative au fost observate în calitatea vieții (KCCQ) și în testul de strângere a pumnului între cele două vizite de studiu.

6.4 Discuții

În lucrarea prezentată s-au evaluat efectele AR GLP1 asupra unor parametri vitali pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată (ICFEP) și obezitate. Studiul a inclus pacienți cu vârsta medie de 61,4 ani, predominant de sex feminin și cu indice mediu de masă corporală (IMC) de 37,6 kg/m². Rezultatele au arătat îmbunătățiri semnificative în diverse domenii: parametri ecografici cardiaci, calitatea vieții, profil inflamator, NTproBNP, metabolismul glicemic și statusul ponderal între vizitele de studiu. În ceea ce privește funcția sistolică și diastolică a inimii, s-a constatat o îmbunătățire a fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS), în timp ce volumul bătaie nu a prezentat modificări semnificative. De asemenea, s-au înregistrat ameliorări ale funcției diastolice, reflectate prin îmbunătățiri ale raportului E/A, timpului de decelare a undei E și raportului E/E'. Aceste rezultate sunt consistente cu studiile anterioare care au evidențiat beneficii ale AR GLP1 asupra disfuncției diastolice și rigidității ventriculare. În plus, administrarea AR GLP1 a dus la o scădere semnificativă a NTproBNP, indicând o reducere a stresului parietal miocardic și o ameliorare a statusului clinic al pacienților. În paralel, s-au observat reduceri semnificative ale markerilor inflamatori precum proteina C reactivă, fibrinogenul și viteza de sedimentare a hematiilor, ceea ce sugerează un efect pozitiv asupra inflamației sistemice. Pe lângă beneficiile asupra funcției cardiace și inflamației, AR GLP1 au demonstrat eficacitate în controlul metabolismului glicemic și în reducerea parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, LDL și trigliceridele. De asemenea, pacienții au prezentat o reducere semnificativă a greutatei corporale, a IMC-ului și a circumferinței brațului și a gambei, fiind asociată cu o îmbunătățire corespunzătoare a stării nutriționale conform scorului MNA.

În concluzie, AR GLP1 reprezintă o terapie promițătoare pentru pacienții cu ICFEP și obezitate, oferind beneficii semnificative în multiple domenii clinice și biologice, într-o populație care adesea prezintă comorbidități complexe.

6.5 Concluzii

În lucrarea prezentată, utilizarea AR GLP1 a condus la îmbunătățiri semnificative în parametrii ecografici, statusul funcțional și simptomatic în insuficiența cardiacă (IC), precum și în profilul glicemic, lipidic și inflamator. Totuși, rezultatele sunt parțial concordante cu literatura existentă. Studiile principale care au ridicat întrebări legate de eficacitatea și siguranța AR GLP1 în IC au inclus predominant populații cu ICFER, diferite de ICFEP care adesea este asociată cu obezitatea. Limitarea principală este dimensiunea redusă a lotului de studiu, dar rezultatele promițătoare sugerează continuarea cercetării pe grupuri mai mari de pacienți.

7. Rolul tratamentului cu agonist de receptor glucagon like peptid 1 versus inhibitor de cotransportor sodiu glucoză 2 la pacienții cu ICFEP și DZ tip 2

7.1 Ipoteza de lucru și obiective specifice

ICFEP este frecventă la pacienții cu obezitate întrucât au mecanisme subiacente comune care includ: modularea umplerii cardiace (modificată la persoanele obeze), volumul plasmatic, presiunile de umplere crescute, activarea sistemului nervos simpatic, interacțiunile cardio-renale, acumularea de lipide și celule adipoase. Esențială este cascada inflamatorie care determină disfuncție microvasculară, disfuncție entotelială, fibroză atrială, hipertensiune, diabet zaharat, boală cronică de rinichi și cel mai important ICFEP (48).

Din 2023 conform focusului asupra ghidului de insuficiență cardiacă este recomandat tratamentul cu iSGLT2 în ICFEP (49). Obezitatea este frecvent asociată cu DZ tip 2, cele două patologii fiind implicate în apariția ICFEP. O altă clasă medicamentoasă, AR GLP1, dezvoltată inițial ca terapie pentru DZ tip 2 și-a dovedit beneficiile în scăderea ponderală și controlul glicemic.

În acest studiu obiectivul este monitorizarea rezultatelor tratamentului cu iSGLT2 versus AR GLP1 în ICFEP la pacienții cu diabet zaharat tip 2, în vederea utilizării și a altor noi clase terapeutice în această patologie- ICFEP (50).

7.2 Material și metodă

Au fost înrolați 37 de pacienți în grupul tratat cu iSGLT2 și 28 de în grupul tratat cu AR GLP1, selectați din pacienții spitalizați pe secția de Diabet zaharat și Boli de nutriție a Spitalului Clinic Nicolae Malaxa pentru ajustarea schemei terapeutice, toți prezentând dezechilibru glicemic la internare. Pacienții au fost evaluați clinic, cu măsuri antropometrice, biologic inclusiv NTproBNP, ECG și prin ecografie cardiacă transtoracică standard și tissue în cadrul a două vizite: la inițiere terapiei cu iSGLT2 și după șase luni de tratament, studiul actual având un design similar cu cele precedente.

7.2.1 Statistică

S-a utilizat același soft și metode ca în studiile prezentate anterior.

7.3 Rezultate

7.3.1 Caracteristicile demografice

În studiu au fost incluși 65 de pacienți, dintre care 54% femei și 46% bărbați. Grupul tratat cu iSGLT2 a avut 37 de pacienți (20 femei, 17 bărbați), iar grupul tratat cu AR GLP1 a avut 28 de pacienți (15 femei, 13 bărbați), fără diferențe semnificative între grupuri.

Vârsta medie a fost de $64,3 \pm 7,2$ ani în grupul iSGLT2 și $61,4 \pm 9,9$ ani în grupul AR GLP1 ($p=0,14$). Obezitatea era prezentă la 93% în grupul AR GLP1 și la 73% în grupul iSGLT2, cu un IMC mediu de $33,5 \pm 5,9$ kg/m² în grupul iSGLT2 și $37,6 \pm 5,7$ kg/m² în grupul AR GLP1. Înălțimea medie a fost de 165 ± 10 cm în grupul iSGLT2 și $164 \pm 9,8$ cm în grupul AR GLP1, iar greutatea medie a fost de 92 ± 19 kg în grupul iSGLT2 și 102 ± 15 kg în grupul AR GLP1.

Durata medie a diabetului a fost de $8,3 \pm 3,8$ ani în grupul AR GLP1 și $12 \pm 11,6$ ani în grupul iSGLT2. Tensiunea arterială sistolică medie a fost de 140 ± 18 mmHg în grupul iSGLT2 și 138 ± 16 mmHg în grupul AR GLP1, iar tensiunea diastolică a fost de $79,3 \pm 10$ mmHg în grupul iSGLT2 și $82,6 \pm 10$ mmHg în grupul AR GLP1. Frecvența bătăilor cardiace a fost de $72 \pm 9,9$ bătăi/min în grupul iSGLT2 și $75 \pm 9,5$ bătăi/min în grupul AR GLP1, fără diferențe semnificative statistice.

Istoricul medical a arătat că în grupul AR GLP1, 14% aveau antecedente de infarct miocardic, 4% de boală arterială periferică revascularizată și 7,1% de accident vascular ischemic, iar în grupul iSGLT2, 19% aveau antecedente de infarct miocardic, 5,4% boală arterială periferică revascularizată și 13,5% accident vascular ischemic. Cele mai frecvente comorbidități au fost hipertensiunea arterială și boala renală cronică. Pacienții din grupul AR GLP1 au avut indicii de greutate și circumferință mai mari, iar clasa AR GLP1 este recunoscută pentru eficiența în reducerea ponderală comparativ cu alte terapii antidiabetice.

7.3.2 Terapia antidiabetică asociată

Terapia cu iSGLT2 sau AR GLP1 au fost adăugate peste terapia precedentă antidiabetică, în condițiile depistării dezechilibrului glicemic care a condus la spitalizarea pacienților. Un procent total de 80% (52 de participanți) din lotul de studiu asocia tratament cu antidiabetice orale reprezentate exclusiv de metformin. Un procent de 54% aveau terapie cu insulină bazală și un procent de 15% cu insulină prandială.

7.3.3 Terapie cu viză cardiovasculară asociată

În studiu, pacienții aveau terapie cu :betablocante (80%), inhibitori de enzimă de conversie (63%, perindopril), sartani (24,6%) și sacubitril valsartan (1,5%). Terapie hipolipemiantă includea statine (98,5%), ezetrol (28%) și inhibitori de PCSK9 (1,5%). Blocanți de canale de calciu erau folosiți de 72%, iar terapia antiplachetară cu acid acetilsalicilic de 60% și inhibitori de P2Y12 de 8%.

7.3.4 Terapie cu AR GLP1 /iSGLT2 în loturile de studiu

Tratamentul cu AR GLP1 sau iSGLT2 a fost adăugat pentru obținerea controlului glicemic în funcție de particularitățile pacienților de către medicul diabetolog curant. În lotul tratat cu iSGLT2 un procent de 65% aveau terapie cu empaglifozin și 35% cu dapaglifozin.

7.3.5 Caracteristicile biologice ale populației de studiu

Pacienții din studiu au avut analize efectuate la ambele vizite. Hemoglobina medie a fost de $13,3 \pm 1,3$ g/dl în grupul iSGLT2 și $13 \pm 1,3$ g/dl în grupul AR GLP1. Hematocritul mediu a fost identic, $42,8 \pm 3,7\%$ și $42,8 \pm 3,6\%$. Creatinina medie a fost de $0,9 \pm 0,3$ mg/dl și $0,9 \pm 1,6$ mg/dl, fără diferențe semnificative. Acidul uric mediu a fost de $5,8 \pm 1,4$ mg/dl și $5,4 \pm 1,6$ mg/dl. HDL și trigliceridele au fost mai reduse în grupul AR GLP1. PCR, VSH și fibrinogenul nu au prezentat diferențe semnificative. NTproBNP a avut valori medii de 189 ± 272 pg/ml în grupul iSGLT2 și 69 ± 43 pg/ml în grupul AR GLP1, fără diferențe semnificative. Nu au existat diferențe semnificative în metabolismul glucidic între grupuri.

7.3.6 Caracteristicile ecografice ale populației de studiu

FEVS medie a fost de $60,5 \pm 7,5\%$ în grupul iSGLT2 și $60 \pm 6,5\%$ în grupul AR GLP1. Volumul bătaie mediu a fost de $43,8 \pm 8,9$ ml în grupul AR GLP1 și $44,6 \pm 12,4$ ml în grupul iSGLT2. Raportul E/A a fost $0,7 \pm 0,1$ în grupul AR GLP1 și $0,6 \pm 0,1$ în grupul iSGLT2. Raportul E/E' a fost semnificativ mai mare în grupul AR GLP1 ($p = 0,003$), indicând viteze de umplere ventriculare mai mari.

7.3.7 Calitatea vieții și statusul funcțional în populația de studiu

În lotul de studiu, 53% dintre participanți erau în clasa II NYHA și 14% în clasa III NYHA inițial. La control, doar 12,3% erau în clasa II și niciunul în clasa III. Valoarea medie KCCQ inițială a fost 61,6 în grupul AR GLP1 și 48,7 în grupul iSGLT2, indicând o calitate a vieții mai scăzută în grupul iSGLT2.

7.4 Discuții

În studiul de față, s-au evaluat efectele iSGLT2 și AR GLP1 asupra parametrilor ecografici, biologici și scăderii ponderale. În privința funcției sistolice, s-a observat o îmbunătățire a fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) în ambele grupuri: $2,2 \pm 2,1$ SD (AR GLP1) și $2,5 \pm 2,4$ SD (iSGLT2), ambele cu semnificație statistică ($p < 0.001$). Nu s-a constatat o diferență semnificativă la nivelul volumului bătaie. Studiile anterioare indică îmbunătățiri similare ale FEVS cu AR GLP1, dar nu și cu iSGLT2 (51, 52). Profilul diastolic a arătat îmbunătățiri semnificative în raportul E/A în ambele grupuri: $0,05 \pm 0,08$ SD (AR GLP1) și $0,06 \pm 0,1$ SD (iSGLT2). Timpul de decelerare a unde E a arătat îmbunătățiri doar în grupul AR GLP1. Raportul E/E' a prezentat îmbunătățiri în ambele grupuri, rezultat susținut și de studii anterioare (54). Nu s-au observat diferențe semnificative în hipertrofia ventriculului stâng, dar s-a constatat o reducere a dilatării atriului stâng în grupul AR GLP1. Din punct de vedere biologic, nu s-au observat diferențe semnificative în nivelul de hemoglobină sau hematocrit. De altfel nu s-a obținut diferențe semnificativ statistic pe nivelul de creatinină în ambele loturi de pacienți. Nu se regăsesc dovezi legate de reducerea albuminuriei pe clasa de AR GLP1, aceasta fiind un predictor puternic al evenimentelor renale precum reducerea ratei de filtrare glomerulară (55). În schimb date privind protecția renală conferită de iSGLT2 sunt multiple (56, 57, 58). Lipsa îmbunătățirii funcției renale respectiv a creatininei sub iSGLT2 în lucrarea de față trebuie privite sub aspectul ferestrei scurte între vizite, mecanismul de acțiune al acestei terapii fiind cu o reducere temporară a ratei de filtrare, ulterior recuperarea acesteia și cu menținerea efectului pe termen lung. Din punct de vedere al sindromului inflamator s-a observat o ameliorare a proteinei C reactive cu o medie de $0,5 \pm 0,6$ SD mg/dl (95% interval de confidență [CI], 0,2-0,7, $p = 0.001$) în lotul cu iSGLT2 și de $0,6 \pm 0,6$ SD mg/dl (95% interval de confidență [CI], 0,3-0,8, $p = 0.001$) în grupul tratat cu AR GLP1. Dovezi ale efectului antiinflamator al ambelor clase terapeutice sunt amplu documentate în literatură (59, 60).

O altă analiză unde s-a obținut o reducere semnificativă a fost NTproBNP cu o medie de $76,2 \pm 124$ SD pg/ml (95% interval de confidență [CI], 33-119, $p=0.001$) în lotul tratat cu iSGLT2 și de 26 ± 18 SD pg/ml (95% interval de confidență [CI], 18-33, $p=0.001$) în lotul tratat cu AR GLP1. În privința controlului glicemic s-a înregistrat o scădere semnificativă statistic cu o medie de 71 ± 52 SD mg/dl (95% interval de confidență [CI], 50-91, $p=0.001$) a glicemiei și cu $0,7 \pm 0,15$ SD % (95% interval de confidență [CI], 0,5-0,9, $p=0.001$) a hemoglobinei glicozilate în lotul tratat cu AR GLP1; cu o medie de 43 ± 47 SD mg/dl (95% interval de confidență [CI], 28-59, $p=0.001$) a glicemiei și cu $0,9 \pm 1$ SD % (95% interval de confidență [CI], 0,6-1,3, $p=0.001$) a hemoglobinei glicozilate în lotul tratat cu iSGLT2. Scăderea ponderală a fost semnificativ mai mare în grupul AR GLP1 ($5,5 \pm 2,8$ kg) comparativ cu grupul iSGLT2 ($1,3 \pm 2,4$ kg). AR GLP1 a demonstrat o reducere semnificativă a circumferinței brațului și a gambei, precum și o ameliorare a scorului MNA, reflectând schimbările în regimul alimentar. În privința statusului simptomatic și funcțional, scorul KCCQ a arătat o ameliorare semnificativă în ambele grupuri, cu o îmbunătățire mai mare în grupul AR GLP1. Funcțional, ambele grupuri au arătat îmbunătățiri semnificative în proba de strâns pumnul.

8. Concluzii și contribuții personale

În lucrarea actuală s-a evaluat impactul a două clase de medicamente hipoglicemiente asupra pacienților cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP) asociată obezității. Cercetarea s-a concentrat pe multiple aspecte clinice și biologice, inclusiv parametri ecografici, controlul metabolic, scăderea ponderală, obținerea țintelor lipidice, sindromul inflamator și statusul funcțional. În ceea ce privește parametrii ecografici, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) în toate cele trei studii, fără creșterea volumului bătaie, indicând o ameliorare a presiunilor de umplere și a relaxării diastolice. Profilul diastolic, evaluat prin raporturile E/A și E/E', a arătat o ameliorare semnificativă statistică, reflectând beneficiile terapiei asupra funcției diastolice a și presiunilor de umplere. Controlul glicemic a fost eficient în ambele grupuri tratate, cu îmbunătățiri semnificative ale glicemiei și hemoglobinei glicozilate (HbA1c), confirmând eficacitatea ambelor clase terapeutice în managementul diabetului zaharat tip 2. Scăderea ponderală a fost semnificativă în grupul tratat cu ambele medicamente, dar cu efecte mai pronunțate în grupul tratat cu AR GLP1, care a prezentat o reducere mai mare a greutateii corporale, a indicele de masă corporală (IMC) și a circumferinței brațului și gambei. Din punct de vedere biologic, s-a observat o îmbunătățire a profilului lipidic în ambele grupuri, cu mențiunea că au existat intervenții terapeutice suplimentare în grupul tratat cu iSGLT2 pentru a atinge țintele LDL recomandate, în timp ce tratamentul cu AR GLP1 nu a necesitat modificări suplimentare în acest sens. În privința sindromului inflamator, markerii inflamatori cum ar fi proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor și fibrinogenul au înregistrat valori semnificativ mai mici între cele două vizite de studiu în toate cele trei grupuri. Statusul funcțional și simptomatic, evaluat prin chestionarul KCCQ și prin testarea forței de prindere a mâinii, a prezentat îmbunătățiri semnificative în ambele grupuri de tratament, cu rezultate mai bune observate în grupul AR GLP1 în ceea ce privește KCCQ.

În concluzie, utilizarea ambelor clase de medicamente hipoglicemiente s-a dovedit eficientă în ameliorarea multiplelor aspecte ale sănătății pacienților cu diabet zaharat tip 2 și ICFEP asociată obezității. Aceste rezultate susțin ipoteza inițială, oferind noi opțiuni terapeutice în gestionarea complexă a acestei patologii. În viitor, se recomandă extinderea cercetării pe un număr mai mare de pacienți și pe o perioadă mai lungă pentru a evalua impactul pe termen lung asupra prognosticului cardiovascular.

Lista lucrărilor științifice publicate:

- 1. Lungeanu-Juravle, Laura & Nica, Andra-Elena & Rusu, Emilia & Radulian, Gabriela.** (2024). The Role of GLP 1 Receptor Agonists in Treating Heart Failure: Useful or Not?. Internal Medicine. 21. 39-47. 10.2478/inmed-2024-0276. <https://sciendo.com/article/10.2478/inmed-2024-0276> Internal Medicine 20 4 vol. X I No. 1 - www.srmi.ro2 X/inmed-20 4-0 76.
- 2. Lungeanu-Juravle, Laura & Tache, Mirela & Radu, Ana & Dobjanschi, Carmen & Adamescu, Petrișor & Nica, Andra-Elena & Rusu, Emilia & Radulian, Gabriela.** (2024). The role of sodium glucose cotransporter or glucagon-like peptide-1 receptor agonists in treating heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus. Romanian Journal of Medical Practice. 19. 13-20. 10.37897/RJMP.2024.1.2. [RJMP_2024_1_Art-02.pdf](#) Romanian Journal of medical PRactice – Volume 19, no. 1 (98), 2024.

Bibliografie

1. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. Clin Res Cardiol. 2015 Apr;104(4):342–50.
2. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. Eur Heart J. 2013 May;34(19):1424–31.
3. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail. 2016 Mar;18(3):242–52.
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018 Mar 20;137(12).

5. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, et al. Racial Differences in Incident Heart Failure among Young Adults. *New England Journal of Medicine*. 2009 Mar 19;360(12):1179–90.
6. Bottle A, Kim D, Aylin P, Cowie MR, Majeed A, Hayhoe B. Routes to diagnosis of heart failure: observational study using linked data in England. *Heart*. 2018 Apr;104(7):600–5.
7. 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. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
8. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr*. 2005 Oct;82(4):872–8; quiz 915–6.
9. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2011 May;4(3):324–31.
10. Haykowsky MJ, Nicklas BJ, Brubaker PH, Hundley WG, Brinkley TE, Upadhya B, et al. Regional Adipose Distribution and its Relationship to Exercise Intolerance in Older Obese Patients Who Have Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018 Aug;6(8):640–9.
11. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2023 Sep 21;389(12):1069–84.
12. Correction to: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2024 Jan 1;45(1):53–53.

13. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc.* 2019 Dec 3;8(23).
14. Corrigendum to: How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - The HFA-PEFF-SCORE An updated Consensus Statement of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2021 Mar 31;42(13):1274–1274.
15. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Jan;13(1):245–57.
16. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Sep 24;11(9):507–15.
17. Salvatore T, Carbonara O, Cozzolino D, Torella R, Nasti R, Lascar N, et al. Kidney in Diabetes: from Organ Damage Target to Therapeutic Target. *Curr Drug Metab.* 2011 Sep 1;12(7):658–66.
18. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia.* 2017 Feb 22;60(2):215–25.
19. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *Journal of Clinical Investigation.* 2014 Feb 3;124(2):509–14.
20. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021 Oct 19;144(16):1284–94.
21. 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 Oct 14;385(16):1451–61.
22. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021 Nov 28;27(11):1954–60.

23. Edwards CM, Todd JF, Mahmoudi M, Wang Z, Wang RM, Ghatti MA, et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes*. 1999 Jan 1;48(1):86–93.
24. Hammoud R, Drucker DJ. Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Apr 12;19(4):201–16.
25. Yusta B, Baggio LL, Estall JL, Koehler JA, Holland DP, Li H, et al. GLP-1 receptor activation improves β cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab*. 2006 Nov;4(5):391–406.
26. Santos AL, Sinha S. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Res Rev*. 2021 May;67:101268.
27. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, Turer AT, Rame JE, Das SR, et al. Relation of Regional Fat Distribution to Left Ventricular Structure and Function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Sep;6(5):800–7.
28. Packer M. Derangements in adrenergic–adipokine signalling establish a neurohormonal basis for obesity-related heart failure with a preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018 May;20(5):873–8.
29. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, Senra A, Herranz D, Villarroya F, et al. GLP-1 Agonism Stimulates Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Browning Through Hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014 Oct 1;63(10):3346–58.
30. Challa TD, Beaton N, Arnold M, Rudofsky G, Langhans W, Wolfrum C. Regulation of Adipocyte Formation by GLP-1/GLP-1R Signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Feb;287(9):6421–30.
31. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2023 Sep 21;389(12):1069–84.

32. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2024 Apr 18;390(15):1394–407.
33. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1421–34.
34. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin*. 2014 Jul;10(3):377–88.
35. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) : review article. *Cardiovasc J Afr*. 2013 Oct 9;24(7):286–9.
36. Pokharel Y, Khariton Y, Tang Y, Nassif ME, Chan PS, Arnold S V., et al. Association of Serial Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Assessments With Death and Hospitalization in Patients With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2017 Dec 1;2(12):1315.
37. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999 Feb;15(2):116–22.
38. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In 2019. p. 3–15.
39. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Feb 10;12(2):73–81.
40. Huo X, Pu B, Wang W, Peng Y, Li J, Lei L, et al. New York Heart Association Class and Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Acute Heart Failure. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 24;6(10):e2339458.
41. Spertus JA, Jones PG. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Sep;8(5):469–76.

42. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold S V. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov;76(20):2379–90.
43. Shim CY, Seo J, Cho I, Lee CJ, Cho IJ, 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. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):510–2.
44. Radellini S, Vigneri E, Guarnotta V, Panto F, Giordano C. One Year of Dapagliflozin Add-On Therapy Ameliorates Surrogate Indexes of Insulin Resistance and Adiposity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*. 2021 Jun 30;12(6):1677–88.
45. **Lungeanu-Juravle L**, Nica A, Rusu E, Radulian G. The Role of GLP 1 Receptor Agonists in Treating Heart Failure: Useful or Not? *Internal Medicine*. 2024 Mar 1;21(1):39–47.
46. Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM. Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020 Nov;15(11):1678–88.
47. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Vodošek Hojs N. Chronic Kidney Disease and Obesity. *Nephron*. 2023;147(11):660–4.
48. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, et al. Body Mass Index and Adverse Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2011 May;4(3):324–31.
49. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
50. **Lungeanu-Juravle L**, Tache M, Radu A, Dobjanschi C, Adamescu P, Nica A, et al. The role of sodium glucose cotransporter or glucagon-like peptide-1 receptor agonists in treating heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Romanian Journal of Medical Practice*. 2024 Mar 31;19(1):30–7.

51. 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. *JAMA Cardiol.* 2021 Jul 1;6(7):836.
52. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021 Feb 9;143(6):516–25.
53. Wang X hao, Han L na, Yu Y rong, Wang C, Wang B, Wen X rong, et al. [Effects of GLP-1 Agonist Exenatide on Cardiac Diastolic Function and Vascular Endothelial Function in Diabetic Patients]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015 Jul;46(4):586–90.
54. Rau M, Thiele K, Hartmann NUK, Schuh A, Altiok E, Möllmann J, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Dec 7;20(1):6.
55. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Feb;7(2):128–39.
56. Heerspink HJL, Oshima M, Zhang H, Li J, Agarwal R, Capuano G, et al. Canagliflozin and Kidney-Related Adverse Events in Type 2 Diabetes and CKD: Findings From the Randomized CREDENCE Trial. *American Journal of Kidney Diseases.* 2022 Feb;79(2):244-256.e1.
57. Wheeler DC, Stefansson B V, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020 Oct 1;35(10):1700–11.

58. Fernández-Fernandez B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J.* 2023 Jul 31;16(8):1187–98.
59. Yaribeygi H, Maleki M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Anti-inflammatory benefits of semaglutide: State of the art. *J Clin Transl Endocrinol.* 2024 Jun;36:100340.
60. Canet F, Iannantuoni F, Marañon AM de, Díaz-Pozo P, López-Domènech S, Vezza T, et al. Does Empagliflozin Modulate Leukocyte–Endothelium Interactions, Oxidative Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes? *Antioxidants.* 2021 Jul 30;10(8):1228.