

Miocardiompatia Diabética e Insuficiência Cardíaca

Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure

Antonio José Lagoeiro Jorge^{1,2} e Marcio Roberto Moraes de Carvalho²

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal Fluminense (UFF),¹ Niterói, RJ – Brasil
Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF),² Niterói, RJ – Brasil

Introdução

A prevalência global de diabetes, principalmente de diabetes tipo 2 (DM2), tem aumentado progressivamente ao longo dos anos de maneira preocupante.¹ As estimativas mais recentes do Atlas de Diabetes da Federação Internacional de Diabetes consideram mais de 450 milhões de adultos com diabetes em todo o mundo, sendo que a projeção para 2045 é de 693 milhões de indivíduos com DM2.² Essa pandemia de diabetes irá impor um fardo significativo à sociedade, tanto em termos de custos substanciais ao sistema de saúde quanto de resultados ruins para a saúde dos pacientes com DM2.²

O estudo de Framingham estabeleceu as ligações epidemiológicas entre diabetes e aumento do risco de insuficiência cardíaca (IC).³ É bastante estudado que o diabetes não apenas aumenta o risco de IC, mas também aumenta sua incidência em aproximadamente 2,5 vezes, independentemente da idade ou de comorbidades concomitantes.¹ Os pacientes diabéticos representam hoje até um terço dos pacientes em estudos clínicos de IC, sendo o diabetes um preditor independente de desfecho ruim^{4,5} e que levou a uma epidemia mundial de IC.⁶

A miocardiompatia diabética pode ser definida pela existência de alterações estruturais e funcionais do miocárdio na ausência de outros fatores de risco cardíaco, como doença arterial coronariana, hipertensão e doença valvular significativa em indivíduos com diabetes.⁷ O termo miocardiompatia diabética foi descrito pela primeira vez por Rubler em 1972, em uma pequena coorte de quatro pacientes. O autor demonstrou que não havia evidência de doença arterial coronariana nos resultados da autópsia dos quatro pacientes do estudo com glomerulosclerose diabética e insuficiência cardíaca.⁷ Hipertrofia e fibrose miocárdica foram observadas no coração desses pacientes, sugerindo que o metabolismo seria o responsável pelos achados. O estudo de Rubler atende à definição contemporânea de miocardiompatia da European Society of Cardiology.⁸ As observações de Rubler foram apoiadas pelos resultados de Regan⁹ em 1977, que realizou autópsia de 11 pacientes diabéticos não complicados,

mostrando que 9 não tinham doença arterial coronariana e que a maioria morreu de IC. Múltiplas amostras do ventrículo esquerdo (VE) e do septo revelaram níveis aumentados de triglicérides e colesterol em comparação com os controles. Portanto, foi sugerida a presença de uma anormalidade extravascular difusa, que é a base para miocardiompatia diabética.⁹

Aspectos clínicos da miocardiompatia associada a diabetes

Estudos mostram que a prevalência de IC em pacientes diabéticos varia de 19 a 26%, sendo que essa associação foi independente de obesidade, hipertensão, dislipidemia e doença coronariana.³ Um estudo mostrou que a incidência de IC foi maior em diabéticos (39%) em comparação com não diabéticos (23%), com risco relativo de 1,3 para o desenvolvimento de IC após 43 meses de observação.¹⁰ Dados adicionais derivados de estudos observacionais de base populacional, como o Cardiovascular Health Study (CHS),¹¹ o Strong Heart Study (SHS)¹² e o Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA),¹³ demonstraram diferenças na massa e espessura da parede do VE e aumento da disfunção diastólica e sistólica entre pacientes diabéticos e indivíduos normais. Em pacientes com DM2, cada aumento de 1% nos níveis de hemoglobina glicada foi associado a um aumento de 8% do risco de IC, independentemente de outros fatores de risco como obesidade, tabagismo, hipertensão, dislipidemia e doença coronariana, sugerindo que aumentos graduais na glicemia são um poderoso promotor de IC em pacientes diabéticos.¹⁴

A hiperglicemia e a resistência sistêmica à insulina são as principais anormalidades clínicas no diabetes, e todas estão envolvidas na patogênese da miocardiompatia diabética.¹⁵ A miocardiompatia diabética costuma ser assintomática nos estágios iniciais de sua evolução. Uma das primeiras manifestações é a hipertrofia do VE e/ou diminuição da complacência do VE, caracterizada por enchimento diastólico precoce prejudicado, enchimento atrial aumentado e prolongamento do relaxamento isovolumétrico. A dilatação do VE e a IC sintomática ocorrem após o desenvolvimento da disfunção sistólica.¹⁵ A rigidez e hipertrofia dos cardiomiócitos, bem como a fibrose miocárdica, contribuem para essa anormalidade cardíaca (Figura 1). O CHS constatou que, em uma coorte de 5.201 homens e mulheres, as espessuras do septo ventricular e da parede miocárdica posterior esquerda eram maiores em pacientes diabéticos do que em indivíduos não diabéticos e que isso estava associado ao comprometimento da função sistólica e/ou diastólica.¹¹

A evolução clínica da miocardiompatia diabética pode ser dividida em duas fases. A primeira fase é clinicamente

Palavras-chave

Diabetes Mellitus; Cardiomiopatias; Insuficiência Cardíaca

Correspondência: Antonio José Lagoeiro Jorge •

Avenida Marques do Paraná, 303, 6º andar. CEP 24030-215, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: antoniolagoeiro@id.uff.br

Artigo recebido em 07/04/2023, revisado em 14/04/2023, aceito em 14/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230021>

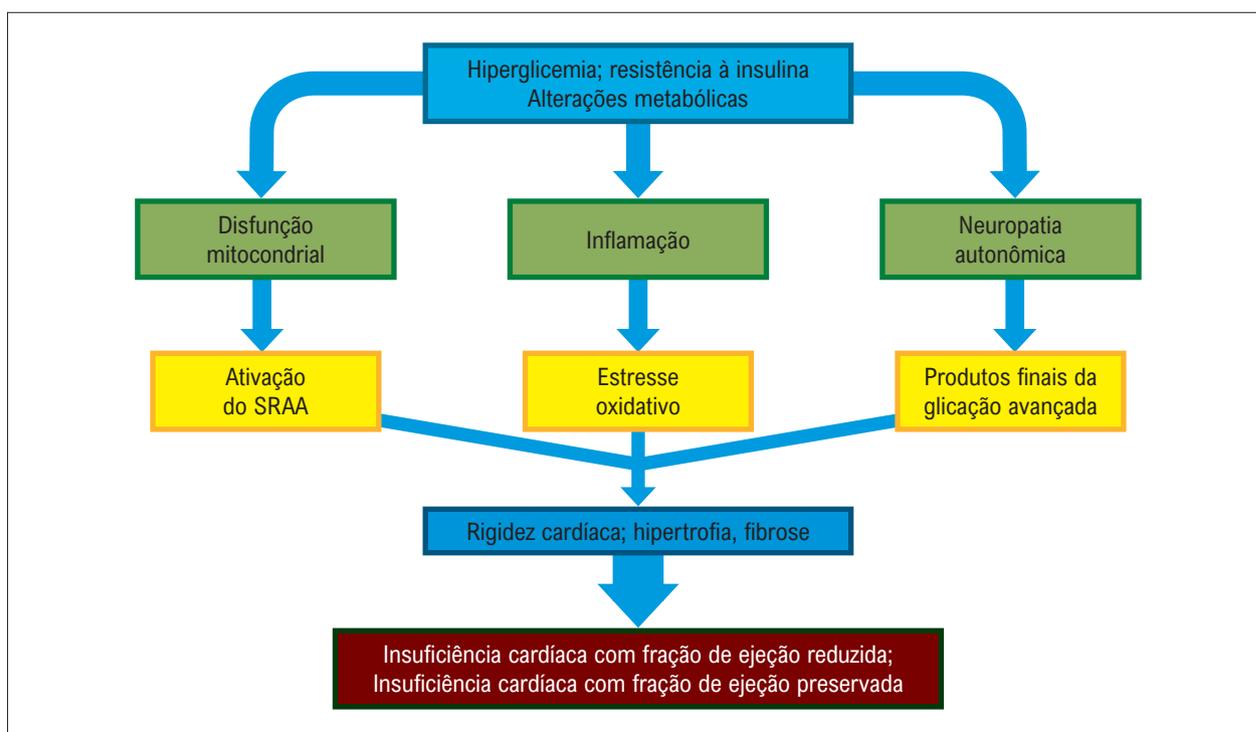


Figura 1 – Os mecanismos fisiopatológicos da cardiomiopatia diabética. Hiperglicemia, resistência à insulina e alterações metabólicas no cardiomiócito induzem resistência à insulina e distúrbios metabólicos que aumentam a disfunção mitocondrial, inflamação, neuropatia autonômica, estresse oxidativo, ativação de sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs), levando à morte dos cardiomiócitos, bem como à disfunção microvascular. Essas anormalidades fisiopatológicas promovem rigidez cardíaca, hipertrofia e fibrose, resultando em disfunção cardíaca diastólica, disfunção sistólica e insuficiência cardíaca. Adaptado de Jia et al.¹⁴

assintomática e caracterizada por aumento da fibrose e rigidez; há redução do enchimento diastólico precoce, remodelamento dos volumes atriais e elevação da pressão diastólica final do VE.¹⁶ Fatores patológicos subjacentes incluem hiperglicemia, resistência sistêmica e cardíaca à insulina, aumento dos níveis de ácidos graxos livres (FFA), inflamação sistêmica e tecidual e estresse oxidativo (Figura 1). A atividade reduzida da bomba de cálcio (Ca^{2+}), que se manifesta pelo sequestro ineficiente do Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático, é considerada como importante contribuinte para o desenvolvimento da disfunção diastólica cardíaca nesses pacientes.¹⁷

O segundo estágio da miocardiopatia diabética se caracteriza pela hipertrofia do VE, remodelamento cardíaco, agravo da disfunção diastólica e consequente surgimento de manifestações clínicas da presença de IC com fração de ejeção preservada (ICFep). Com a progressão da miocardiopatia diabética, disfunção diastólica e redução da complacência cardíaca, podem coexistir com disfunção sistólica levando ao fenótipo de fração de ejeção reduzida.¹⁵

A fisiopatologia da miocardiopatia associada ao diabetes

Anormalidades tais como fibrose, hipertrofia e piora da perfusão microvascular coronariana têm sofrido avaliações. São, portanto, características do coração diabético, tanto em cenários clínicos como experimentais. São registradas variações desde índices de remodelamento cardíaco até comprometimento da

perfusão microvascular coronariana. Esses defeitos morfológicos podem contribuir para as deficiências funcionais identificadas no coração humano diabético.

Outros mecanismos para a constituição da miocardiopatia induzida por diabetes (Figura 2) são mediadores já bem estabelecidos como a inflamação, estresse oxidativo, alterações metabólicas, sinalização de insulina, regulação gênica, estresse, ativação neuro-humoral e morte celular cardíaca.^{18,19}

O endotélio é o maior órgão do corpo, sendo responsável pelo funcionamento normal dos vasos. O endotélio atua regulando a liberação de fatores secretores em resposta a estímulos mecânicos. O principal papel do endotélio é garantir o fluxo sanguíneo adequado, que depende do equilíbrio entre agentes vasodilatadores e vasoconstritores. Os vasodilatadores incluem a prostaciclina I₂ (PGI₂) e o óxido nítrico (NO), e os vasoconstritores incluem endotelina 1 (ET1) e tromboxano A₂ (TXA₂), que contrabalançam a vasodilatação excessiva e mantêm o tônus vascular. A resistência à insulina e o diabetes foram descritos como associados à disfunção endotelial, que também é encontrada em situações como obesidade, sedentarismo e tabagismo. Essas observações sugerem que a complexa fisiopatologia da disfunção endotelial envolve múltiplos mecanismos e participa de várias doenças, entre elas o desenvolvimento da miocardiopatia diabética.²⁰

A sinalização prejudicada do NO está intimamente relacionada com danos no diabetes melito, caracterizados pela desregulação da geração de NO e sua biodisponibilidade.²¹

Estudos²² indicam anormalidades cardíacas observadas em ratos diabéticos, sugerindo o papel central do NO na fisiopatologia da miocardiopatia diabética. Além disso, a inibição da síntese do NO (NOS) reduziu os níveis de NO, nitrotirosina e espécies reativas de oxigênio (ROS), indicando desacoplamento da NOS endotelial em corações diabéticos.²³ A oxidação da tetrahidrobiopterina induzida por ROS e o aumento do conteúdo de dimetilarginina assimétrica (ADMA) contribuem para o desacoplamento da NOS endotelial no DM2.^{23,24}

A NOS é catalisada por L-arginina e fosfato de dinucleotídeo de adenina-nicotinamida (NADPH) na presença de oxigênio. Entretanto, em vasos diabéticos, a NOS é afetada. Alguns estudos sugeriram que a causa da inativação do NO e, portanto, sua deficiência se deva ao aumento dos radicais livres, e não à regulação negativa da atividade ou expressão da NOS endotelial.^{25,26}

O metabolismo anormal e a disfunção das mitocôndrias estão relacionados às alterações metabólicas na miocardiopatia diabética. Foi relatado que a hiperglicemia causa dano oxidativo do DNA mitocondrial nas células endoteliais, aumentando as ROS mitocondriais.²⁷

A inflamação é um mecanismo importante na miocardiopatia diabética. Para lidar com os fatores que causam danos, as células endoteliais são ativadas e produzem interleucinas, quimosinas, interferons, monócitos proteína quimioatraente-1 (MCP-1) e outros fatores inflamatórios.²⁸ Monócitos e neutrófilos são recrutados para o endotélio ativado após a liberação dessas substâncias e iniciam a inflamação. Fatores pró-inflamatórios elevados estimulam as células endoteliais a secretar mais fatores pró-inflamatórios, que induzem a secreção de diversos reagentes de fase aguda e modulam a inflamação crônica.²⁰

Além disso, os níveis inflamatórios se elevam quando células endoteliais são expostas a soro hiperinsulinêmico, sendo que a disfunção mitocondrial induz disfunção endotelial e promove inflamação pela produção excessiva de ROS.^{29,30} O estado inflamatório desencadeado pela ativação endotelial pode, então, ser consequência de um desequilíbrio entre excesso de ROS e insuficiência de antioxidantes, resultando em estresse oxidativo e dano celular.²⁰

As células endoteliais vasculares são propensas a serem danificadas pela hiperglicemia devido a suas características e localização. Células endoteliais danificadas causam aumento da permeabilidade, disfunção da barreira e comprometimento da vasodilatação.³¹ Estudos hemodinâmicos sugerem que a resposta vasodilatadora dependente do endotélio no diabetes esteja alterada.^{32,33} Na miocardiopatia diabética, se observa liberação excessiva de vários vasoconstritores pelas células endoteliais, interferindo na estrutura vascular coronariana e garantindo a normalidade do fluxo sanguíneo. Nesse cenário, há perda do equilíbrio entre os vasoconstritores e os vasodilatadores.²⁰

Na miocardiopatia diabética, observamos níveis elevados de vasodilatadores, como NO e PGI₂, e também de vasoconstritores, como ET1 e TXA₂. A ET1 é regulada positivamente nos órgãos-alvo do DM2, incluindo o coração e os rins.³⁴ A ET1 é predominantemente expressa em células

endoteliais cardíacas em comparação com cardiomiócitos no tecido cardíaco adulto normal, destacando, portanto, o importante papel das células endoteliais na miocardiopatia diabética.³⁵ Além disso, o aumento da produção de endotelina no coração diabético pode levar à hipertrofia dos vasos e ao aumento da fibrose miocárdica, ambos característicos da miocardiopatia diabética.²⁶

As primeiras evidências de fibrose cardíaca associada ao diabetes no coração humano foram amplamente derivadas de análises pós-morte ou de biópsia.³⁶ O aumento da deposição de colágeno intersticial tipos I e III é evidente em biópsias miocárdicas humanas diabéticas em comparação com não diabéticas.³⁶ Abordagens recentes usando mapeamento T1 derivado de ressonância magnética cardíaca (RMC) e imagem de realce tardio de gadolínio (LGE) provaram ser úteis na detecção não invasiva de fibrose cardíaca em humanos.^{37,38} Elas revelam que o diabetes está associado ao aumento da fibrose cardíaca, mesmo na ausência de lesão isquêmica prévia,^{5,39,40} mas algumas observações sugerem que a fibrose pode surgir mais tarde na progressão da doença, mesmo após os déficits na função cardíaca terem se manifestado.⁴

O DM2 leva à disfunção diastólica do VE, ao remodelamento restritivo do VE e à ICFEp, devido à indução de um estado pró-inflamatório acompanhado por piora da função endotelial da microvasculatura coronariana. Em pacientes com ICFEp, a inflamação endotelial microvascular coronariana e os cardiomiócitos expostos à sinalização endotelial parácrina alterada contribuem principalmente para o remodelamento concêntrico do VE.⁴¹

Um outro estágio da miocardiopatia diabética é caracterizado por hipertrofia do VE, remodelamento cardíaco, agravado da disfunção diastólica cardíaca e consequente surgimento de ICFEp.¹⁵ A progressão da miocardiopatia diabética e da disfunção diastólica e a redução da complacência cardíaca podem coexistir com disfunção sistólica, levando a fração de ejeção reduzida, aumento do VE e redução do tempo de ejeção, como consequência à redução da complacência ventricular esquerda. Anormalidades na expressão de proteínas contráteis e reguladoras são responsáveis pelos defeitos mecânicos na contração cardíaca.¹⁵

A associação entre a diminuição da biodisponibilidade de NO na microcirculação coronariana e piora da função diastólica é complexa, envolvendo múltiplos caminhos. A hipofosforilação dependente da proteína quinase G é responsável pelo retardo do relaxamento ativo e menor distensibilidade passiva do VE. A reserva de fluxo coronariano (CFR) deprimida também é um importante contribuinte para disfunção diastólica.²⁰

O diagnóstico da miocardiopatia associada ao diabetes

A disfunção cardíaca geralmente é clinicamente silenciosa no diabetes e frequentemente não é detectada até os estágios avançados da doença. Mesmo em pacientes assintomáticos e normotensos com diabetes bem controlado, considera-se que cerca de 50% apresentam algum grau de disfunção cardíaca. É amplamente aceito que uma das características do coração diabético é a disfunção diastólica do VE, sendo, de fato, um dos primeiros sinais de miocardiopatia diabética, muitas vezes

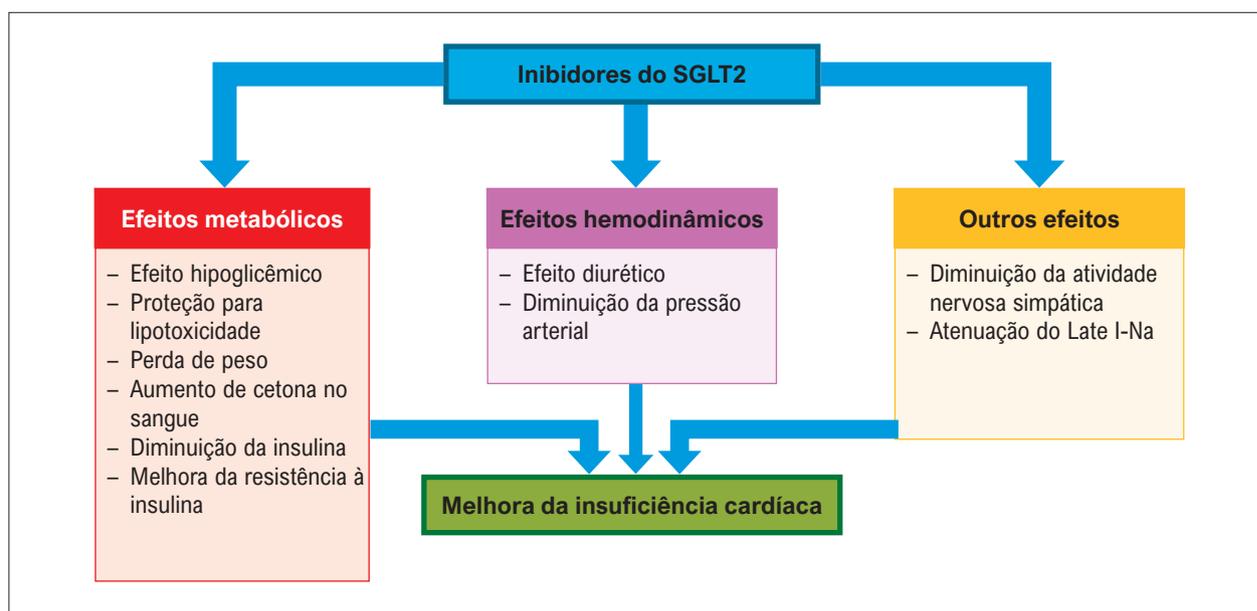


Figura 2 – Mecanismos protetores do SGLT2 na insuficiência cardíaca. Existem diversos mecanismos pelos quais os inibidores de cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) previnem e melhoram a insuficiência cardíaca. Os mecanismos envolvidos têm efeitos metabólicos, hemodinâmicos e outros mecanismos envolvendo a diminuição da atividade do sistema simpático e também o componente tardio da corrente do canal de sódio cardíaco. Late-INa, componente tardio da corrente do canal de sódio cardíaco. Adaptado de Nakamura et al.¹⁹

detectável antes da disfunção sistólica do VE clinicamente significativa.^{14,42}

A existência de disfunção diastólica isolada como um indicador de miocardiopatia diabética foi até recentemente contestada, uma vez que os pacientes nos estágios iniciais do diabetes não eram rotineiramente sujeitos a uma avaliação cuidadosa da função diastólica. As complicações cardíacas do diabetes geralmente só eram investigadas depois que os sintomas evidentes de IC se tornavam evidentes. Com o advento de técnicas de imagem mais sensíveis e reconhecimento mais frequente de IC em pessoas afetadas pelo diabetes, essa abordagem pode ser alterada. Independentemente de ser avaliada no contexto clínico ou pré-clínico/laboratorial, a RMC é amplamente considerada a abordagem padrão-ouro para avaliação da função cardíaca.⁵

No entanto, embora o diabetes esteja associado a parâmetros da função diastólica do VE derivados da RMC, a RMC nem sempre está prontamente disponível, tendo acesso limitado em circunstâncias regionais e/ou de baixo nível socioeconômico. O avanço nas abordagens de imagem de ecocardiografia nos últimos anos, em contextos clínicos e experimentais, agora permite uma avaliação serial da função cardíaca de resolução relativamente alta, detalhada e não invasiva, sem o consumo de tempo ou as restrições de disponibilidade/acesso geralmente impostas pela RMC, e, como tal, é a abordagem de imagem de escolha para a maioria da rotina cardíaca clínica e pré-clínica e estudos de pesquisa intervencionista.⁴³

As alterações iniciais na função diastólica do VE que são consideradas características da miocardiopatia induzida por diabetes incluem alterações no enchimento e relaxamento do VE, muitas vezes na ausência de alterações na função sistólica

do VE.^{5,44} Conforme detalhado pelas diretrizes mais recentes publicadas pela American Society of Echocardiography (ASE) e pela European Association of Cardiovascular Imaging, uma variedade de sinais baseados em Doppler pode ser usada para a avaliação da função diastólica, com vários parâmetros da função diastólica avaliada. Esses parâmetros incluem aqueles determinados no final da diástole (que se correlacionam com a pressão diastólica final do VE), que são obtidos medindo a velocidade do fluxo sanguíneo através da válvula mitral (via Doppler) ou a velocidade análoga de movimento do tecido miocárdico adjacente (via Doppler tecidual).¹

A avaliação ecocardiográfica produz duas fases principais de movimento, uma fase inicial, denominada como a onda E no fluxo Doppler e e' no Doppler tecidual, e uma fase atrial posterior, denominada como a onda A no fluxo Doppler e a' no Doppler tecidual.⁴⁵ A velocidade da onda A do pico mitral e a velocidade da onda a' do anel mitral derivada do Doppler tecidual, bem como aquelas que são medidas no início da diástole, como a relação E/A mitral, o tempo de desaceleração da onda E e a relação E/e', são parâmetros comuns derivados do ecocardiograma. E/e' é um dos parâmetros mais reprodutíveis e confiáveis desses exemplos.⁴³ O tempo de relaxamento ventricular isovolumétrico (IVRT) também tem sido amplamente utilizado para avaliar a função diastólica, mas é altamente dependente da frequência cardíaca e da pós-carga.⁴³ Uma abordagem adicional incluiu a avaliação do *strain* atrial. A miocardiopatia atrial é um dos aspectos da miocardiopatia do diabetes. Dogdus et al. descreveram comprometimento da função atrial tanto de reservatório como contrátil em pacientes obesos e diabéticos.⁴⁶ Também apontaram que a presença de bloqueio interatrial nestes pacientes é um marcador de doença ainda em estágio pré-

clínico de IC. A disfunção cardíaca em corações diabéticos progride de anormalidades cardíacas subclínicas, como fibrose do VE, para disfunção diastólica e eventualmente disfunção sistólica acompanhada por fração de ejeção reduzida. Várias técnicas não invasivas, incluindo ecocardiografia, tomografia computadorizada e RMC, podem ser utilizadas para detectar alterações na estrutura e função cardíacas (principalmente fibrose).⁴⁷ Além disso, níveis elevados de peptídeo natriurético atrial, peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e N-acetilglucosamina (O-GlcNAc), entre outros, também podem servir como marcadores de miocardiopatia diabética e insuficiência cardíaca.¹⁵

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e o coração diabético

O fenótipo ICFEp é mais prevalente que o fenótipo IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), com uma prevalência aumentada secundária ao aumento da prevalência global de diabetes, obesidade e hipertensão em uma população envelhecida.⁴⁸⁻⁵⁰ A ICFEp representa um espectro de várias etiologias, como a hipertensão arterial sistêmica, obesidade e envelhecimento, além de outros fatores de risco e comorbidades. Tanto mulheres, em particular as idosas, quanto pessoas diabéticas são mais comuns na população com ICFEp em comparação com ICFe.^{49,51,52}

No entanto, considerar a ICFEp como um único fenótipo é um equívoco, pois o distúrbio é particularmente heterogêneo, com pelo menos três grupos distintos.⁵¹ Isso inclui o fenótipo obesidade-cardiometabólico, que tem sido classicamente associado à ICFe, pacientes com alto índice de massa corporal, disfunção diastólica acentuada e comumente acompanhados por diabetes e/ou hipertensão. Outros subgrupos incluem a síndrome de deficiência de BNP –pacientes obesos com baixo BNP que muitas vezes também são hipertensos – e, por fim, o fenótipo cardiorenal com insuficiência ventricular direita.^{53,54} Desses três grupos, a sobrevida livre de eventos é maior para aqueles no grupo de deficiência de peptídeo natriurético e pior no grupo de insuficiência cardiorenal.⁴⁹ A interseção entre esses grupos de fenótipos também parece ser evidente.⁴⁸

O crescente surgimento e conscientização da ICFEp no campo de pesquisa da IC pode levar alguns a considerar a miocardiopatia diabética simplesmente a manifestação da ICFEp coexistente com o diabetes, uma vez que ambos compartilham várias características comuns. De fato, pacientes diabéticos podem apresentar ICFEp ou ICFe.^{55,56} Se esses pacientes diabéticos também apresentarem complicações microvasculares, então um fenótipo ICFEp, em vez de ICFe, é mais prevalente, assim como um prognóstico pior.⁵⁵ As características *post-mortem* do miocárdio humano com ICFEp incluem evidências claras de aumentos tanto na massa cardíaca quanto da fibrose, com redução da densidade microvascular.⁵⁷ Essas observações também podem ser evidenciadas pela ecocardiografia.⁴⁸ É provável que um grande componente do aumento da massa cardíaca seja atribuível à fibrose e não à hipertrofia *per se*, já que a hipertrofia clinicamente significativa pode ser evidente apenas em aproximadamente 50% dos pacientes com ICFEp.⁵⁷ Além da fibrose cardíaca e disfunção microvascular, inflamação e

rigidez cardíaca também são evidentes.⁵¹ Em contraste com as coortes de ICFe,⁵⁸ a miocardiopatia diabética não parece “favorecer” um gênero em detrimento do outro.⁵⁹ Assim, embora a miocardiopatia diabética seja mais complexa do que simplesmente a manifestação de ICFe coexistente com o diabetes, fica claro que o fenótipo da ICFe é enriquecido no diabetes.

O tratamento da miocardiopatia associada ao diabetes

O tratamento da IC é semelhante para pacientes com e sem diabetes. No entanto, as drogas antidiabéticas têm efeitos diferentes em pacientes com IC, sendo necessário priorizar drogas que sejam seguras e que reduzam os eventos relacionados à IC.⁶⁰

Não há dúvidas de que o mau controle glicêmico contribui para o aumento do risco de IC em pacientes com diabetes, sendo o risco de IC correlacionado com os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c).⁶¹ Antes da era atual, as terapias intensas de redução da glicose falharam amplamente em reduzir o risco de IC incidente e podiam até exacerbar o risco de IC, como por exemplo as tiazolidinedionas, sulfonilureias, certos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e potencialmente o uso de insulina e agonistas do glucagon (GLP-1).^{62,63} Embora o agonista de GLP-1 tenha se mostrado seguro e tolerável em pacientes com DM2 no estudo REWIND, com evidência de redução sustentada da glicose (redução na HbA1c de 0,61 unidades percentuais ao longo de 5 meses), em comparação com placebo ao longo de 5 anos, não foram observadas diferenças na incidência cumulativa de desfechos cardiovasculares.⁶⁴

A chegada dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i) (Figura 2) trouxe uma mudança importante no tratamento desses pacientes.^{65,66} O estudo EMPA-REG OUTCOME⁶⁷ forneceu a primeira observação de que o SGLT2i representava ações cardioprotetoras robustas para uma terapia eficaz de redução da glicose. O risco de hospitalização por IC e mortalidade cardiovascular foi reduzido em 35–50% com empagliflozina em comparação com placebo em pacientes com DM2.⁶⁶ Descobertas semelhantes com relação aos benefícios no nível de hospitalização por ICFe e mortalidade cardiovascular foram subsequentemente observadas em estudos clínicos em DM2 com canagliflozina⁶⁸⁻⁷⁰ (CANVAS, CREDENCE, CVD-REAL) e dapagliflozina^{71,72} (DECLARE-TIMI 58). A redução das hospitalizações por IC surgiu, assim como um efeito de classe.⁷³ Além disso, o SGLT2i parece igualmente benéfico em pacientes com DM2 afetados por ICFEp ou ICFe.⁶³

Os mecanismos que contribuem para a cardioproteção do SGLT2i, particularmente no que diz respeito ao benefício na IC no contexto do diabetes, ainda precisam ser esclarecidos, com uma infinidade de mecanismos putativos relatados na literatura.⁷⁴ Se efeitos benéficos ao nível da remodelação e/ou disfunção cardíaca são evidentes neste momento no coração diabético ainda precisa ser melhor estabelecido. Embora tenha sido sugerido que os benefícios do SGLT2i simplesmente refletem mecanismos como aumento da glicosúria, natriurese e redução da PA,⁷⁵ o consenso sobre o mecanismo de cardioproteção do SGLT2i ainda não foi alcançado. O SGLT2

não é detectado no coração,^{76,77} portanto, o mecanismo de cardioproteção é provavelmente de natureza extracardíaca; além disso, mais de um mecanismo pode contribuir. Embora glicosúria aumentada e natriurese provavelmente ajudem na renoproteção, provavelmente não são suficientes para explicar completamente o benefício cardíaco, particularmente em relação à IC.^{76,77}

Apesar dessa falta de consenso sobre o mecanismo responsável pelo benefício do SGLT2i, esse benefício tem sido aceito com certeza e entusiasmo. De fato, ensaios clínicos estão em andamento para SGLT2i em IC, mesmo na ausência de diabetes, e as evidências já mostram que os SGLT2i são eficazes no contexto da IC em pacientes não diabéticos.⁷⁸ Por exemplo, o estudo randomizado de fase 3 DAPA-HF com o uso de dapagliflozina ou placebo (além do tratamento padrão) em mais de 4.700 pacientes com IC com FEVE < 40% revelou um risco acentuadamente reduzido de agravamento da IC ou morte cardiovascular, tanto em diabéticos como em não diabéticos.⁷⁹

Conclusão

As principais características da miocardiopatia diabética incluem rigidez cardíaca, fibrose e hipertrofia ventricular com disfunção diastólica e progressão para disfunção sistólica e IC. A disfunção endotelial tem sido considerada um elo crucial no desenvolvimento da miocardiopatia diabética. É importante ressaltar que a hiperglicemia e a resistência à insulina sistêmica estão independentemente associadas ao

desenvolvimento e à progressão da disfunção cardíaca e IC no diabetes. O tratamento com um SGLT2i é atualmente um dos tratamentos mais eficazes para a miocardiopatia associada ao diabetes. Porém, um tratamento eficaz para a lipotoxicidade do miocárdio ainda não foi bem estabelecido.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito, Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jorge AJL, Carvalho MRM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res*. 2020;126(11):1501-25. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Fernandes JDR, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Diabetes Prevalence for 2017 and Projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of Diabetes in Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):29-34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
4. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):339-51. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.019.
5. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Features. *Heart Fail Rev*. 2013;18(2):149-66. doi: 10.1007/s10741-012-9313-3.
6. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The Incidence of Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes: An Update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879-84. doi: 10.2337/diacare.27.8.1879.
7. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New Type of Cardiomyopathy Associated with Diabetic Glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30(6):595-602. doi: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
8. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
9. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, et al. Evidence for Cardiomyopathy in Familial Diabetes Mellitus. *J Clin Invest*. 1977;60(4):884-99. doi: 10.1172/JCI108843.
10. Aronow WS, Ahn C. Incidence of Heart Failure in 2,737 Older Persons with and without Diabetes Mellitus. *Chest*. 1999;115(3):867-8. doi: 10.1378/chest.115.3.867.
11. Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith VE, Tracy RP, Savage PJ, et al. Diabetes Mellitus and Echocardiographic Left Ventricular Function in Free-Living Elderly Men and Women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J*. 1997;133(1):36-43. doi: 10.1016/s0002-8703(97)70245-x.
12. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2000;101(19):2271-6. doi: 10.1161/01.cir.101.19.2271.
13. Bertoni AG, Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, Liu K, Hundley WG, Lima JA, et al. Diabetic Cardiomyopathy and Subclinical Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2006;29(3):588-94. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1501.
14. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res*. 2018;122(4):624-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
15. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin Resistance and Hyperinsulinaemia in Diabetic Cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(3):144-53. doi: 10.1038/nrendo.2015.216.
16. Westermeier F, Riquelme JA, Pavez M, Garrido V, Díaz A, Verdejo HE, et al. New Molecular Insights of Insulin in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol*. 2016;7:125. doi: 10.3389/fphys.2016.00125.

17. Talukder MA, Kalyanasundaram A, Zuo L, Velayutham M, Nishijima Y, Periasamy M, et al. Is Reduced SERCA2a Expression Detrimental or Beneficial to Postischemic Cardiac Function and Injury? Evidence from Heterozygous SERCA2a Knockout Mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(3):H1426-34. doi: 10.1152/ajpheart.01016.2007.
18. Tate M, Deo M, Cao AH, Hood SG, Huynh K, Kiriazis H, et al. Insulin Replacement Limits Progression of Diabetic Cardiomyopathy in the Low-Dose Streptozotocin-Induced Diabetic Rat. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(5):423-33. doi: 10.1177/1479164117710390.
19. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3587. doi: 10.3390/ijms23073587.
20. Wang M, Li Y, Li S, Lv J. Endothelial Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy. *Front Endocrinol.* 2022;13:851941. doi: 10.3389/fendo.2022.851941.
21. Khanna S, Singh GB, Khullar M. Nitric Oxide Synthases and Diabetic Cardiomyopathy. *Nitric Oxide.* 2014;43:29-34. doi: 10.1016/j.niox.2014.08.004.
22. Sampaio RC, Tanus-Santos JE, Melo SE, Hyslop S, Franchini KG, Luca IM, et al. Hypertension Plus Diabetes Mimics the Cardiomyopathy Induced by Nitric Oxide Inhibition in Rats. *Chest.* 2002;122(4):1412-20. doi: 10.1378/chest.122.4.1412.
23. Ren J, Duan J, Thomas DP, Yang X, Sreejayan N, Sowers JR, et al. IGF-I Alleviates Diabetes-Induced RhoA Activation, eNOS Uncoupling, and Myocardial Dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(3):R793-802. doi: 10.1152/ajpregu.00713.2007.
24. Roe ND, Thomas DP, Ren J. Inhibition of NADPH Oxidase Alleviates Experimental Diabetes-Induced Myocardial Contractile Dysfunction. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(5):465-73. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01369.x.
25. Stockklauser-Färber K, Ballhausen T, Laufer A, Rösen P. Influence of Diabetes on Cardiac Nitric Oxide Synthase Expression and Activity. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1535(1):10-20. doi: 10.1016/s0925-4439(00)00078-8.
26. Chen S, Evans T, Mukherjee K, Karmazyn M, Chakrabarti S. Diabetes-Induced Myocardial Structural Changes: Role of Endothelin-1 and Its Receptors. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32(9):1621-9. doi: 10.1006/jmcc.2000.1197.
27. Patel H, Chen J, Das KC, Kavdia M. Hyperglycemia Induces Differential Change in Oxidative Stress at Gene Expression and Functional Levels in HUVEC and HMVEC. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:142. doi: 10.1186/1475-2840-12-142.
28. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Grechko AV, Myasoedova VA, Orekhov AN. Potential of Anti-Inflammatory Agents for Treatment of Atherosclerosis. *Exp Mol Pathol.* 2018;104(2):114-24. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.01.008.
29. Chandel S, Sathis A, Dhar M, Giri H, Nathan AA, Samawar SKR, et al. Hyperinsulinemia Promotes Endothelial Inflammation via Increased Expression and Release of Angiopoietin-2. *Atherosclerosis.* 2020 Aug;307:1-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.016.
30. Terriaca S, Fiorelli E, Scioli MG, Fabbri G, Storti G, Cervelli V, et al. Endothelial Progenitor Cell-Derived Extracellular Vesicles: Potential Therapeutic Application in Tissue Repair and Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6375. doi: 10.3390/ijms22126375.
31. Sheetz MJ, King GL. Molecular Understanding of Hyperglycemia's Adverse Effects for Diabetic Complications. *JAMA.* 2002;288(20):2579-88. doi: 10.1001/jama.288.20.2579.
32. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. Impaired Endothelium-Dependent and Independent Vasodilation in Patients with Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 1992;35(8):771-6. doi: 10.1007/BF00429099.
33. Lambert J, Aarsen M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-Dependent and -Independent Vasodilation of Large Arteries in Normoalbuminuric Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(5):705-11. doi: 10.1161/01.atv.16.5.705.
34. Chen S, Khan ZA, Cukiernik M, Chakrabarti S. Differential Activation of NF-Kappa B and AP-1 in Increased Fibronectin Synthesis in Target Organs of Diabetic Complications. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(6):E1089-97. doi: 10.1152/ajpendo.00540.2002.
35. Mebazaa A, Mayoux E, Maeda K, Martin LD, Lakatta EC, Robotham JL, et al. Paracrine Effects of Endocardial Endothelial Cells on Myocyte Contraction Mediated via Endothelin. *Am J Physiol.* 1993;265(5 Pt 2):H1841-6. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.5.H1841.
36. Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, Yoshio H, Ino H, Takeda R, et al. Collagen Remodelling in Myocardia of Patients with Diabetes. *J Clin Pathol.* 1993;46(1):32-6. doi: 10.1136/jcp.46.1.32.
37. Turkbey EB, Backlund JY, Genuth S, Jain A, Miao C, Cleary PA, et al. Myocardial Structure, Function, and Scar in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2011;124(16):1737-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022327.
38. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo Ó. Diagnostic Approaches for Diabetic Cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):28. doi: 10.1186/s12933-017-0506-x.
39. Paiman EHM, van Eyk HJ, Bizino MB, Dekkers IA, de Heer P, Smit JWA, et al. Phenotyping Diabetic Cardiomyopathy in Europeans and South Asians. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):133. doi: 10.1186/s12933-019-0940-z.
40. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, et al. Incidence and Prognostic Implication of Unrecognized Myocardial Scar Characterized by Cardiac Magnetic Resonance in Diabetic Patients without Clinical Evidence of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2008;118(10):1011-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727826.
41. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical Diabetic Cardiomyopathy: A Two-Faced Disease with Restrictive and Dilated Phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
42. Bugger H, Abel ED. Molecular Mechanisms of Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2014;57(4):660-71. doi: 10.1007/s00125-014-3171-6.
43. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
44. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of Diastolic Dysfunction in Normotensive, Asymptomatic Patients with Well-Controlled Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2001;87(3):320-3. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01366-7.
45. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic Cardiomyopathy: Mechanisms and New Treatment Strategies Targeting Antioxidant Signaling Pathways. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):375-415. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.003.
46. Dogdus M, Dindas F, Akhan O, Yenercag M, Yildirim A, Abacioglu OO, et al. Impaired Left Atrial Strain in the Presence of Interatrial Block in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(7):2127-34. doi: 10.1007/s10554-021-02278-0.
47. Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, Lavie CJ, Ventura H, Mukherjee D, et al. Diabetic Cardiomyopathy - A Comprehensive Updated Review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62(4):315-26. doi: 10.1016/j.pcad.2019.03.003.
48. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):591-602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65.
49. Shah SJ. Precision Medicine for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Overview. *J Cardiovasc Transl Res.* 2017;10(3):233-44. doi: 10.1007/s12265-017-9756-y.
50. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A

- Population-Based Study. *J Card Fail.* 2016;22(2):153-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.017.
51. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1868-77. doi: 10.1056/NEJMcp1511175.
52. Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, Mariani JA, Maeder MT, van Empel V, et al. Sex Differences in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Pathophysiology: A Detailed Invasive Hemodynamic and Echocardiographic Analysis. *JACC Heart Fail.* 2019;7(3):239-49. doi: 10.1016/j.jchf.2019.01.004.
53. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;136(1):6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
54. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, et al. Association of Chronic Kidney Disease with Abnormal Cardiac Mechanics and Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):103-12. doi: 10.1002/ejhf.445.
55. Tromp J, Lim SL, Tay WT, Teng TK, Chandramouli C, Ouwerkerk W, et al. Microvascular Disease in Patients with Diabetes with Heart Failure and Reduced Ejection Versus Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1792-99. doi: 10.2337/dc18-2515.
56. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(22):2591-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040057.
57. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2015;131(6):550-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.
58. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
59. Durgan DJ, Pat BM, Laczy B, Bradley JA, Tsai JY, Grenett MH, et al. O-GlcNAcylation, Novel Post-Translational Modification Linking Myocardial Metabolism and Cardiomyocyte Circadian Clock. *J Biol Chem.* 2011;286(52):44606-19. doi: 10.1074/jbc.M111.278903.
60. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
61. Lind M, Bounias I, Olsson M, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Rosengren A. Glycaemic Control and Incidence of Heart Failure in 20,985 Patients with Type 1 Diabetes: An Observational Study. *Lancet.* 2011;378(9786):140-6. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60471-6.
62. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes Treatments and Risk of Heart Failure, Cardiovascular Disease, and All Cause Mortality: Cohort Study in Primary Care. *BMJ.* 2016;354:i3477. doi: 10.1136/bmj.i3477.
63. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position Paper on the Role and Safety of New Glucose-Lowering Drugs in Patients with Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(2):196-213. doi: 10.1002/ejhf.1673.
64. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): a Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
65. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where do we Go from Here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* 2018;41(1):14-31. doi: 10.2337/dci17-0057.
66. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
67. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation.* 2019;139(11):1384-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778.
68. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
69. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
70. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017;136(3):249-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
71. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
72. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis from the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care.* 2020;43(2):468-75. doi: 10.2337/dc19-1476.
73. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, et al. Class Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiorenal Outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):99. doi: 10.1186/s12933-019-0903-4.
74. Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circ Res.* 2018;122(10):1439-59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311588.
75. Kramer CK, Zinman B. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Annu Rev Med.* 2019;70:323-34. doi: 10.1146/annurev-med-042017-094221.
76. van Steenberghe A, Baiteau M, Ginion A, Ferté L, Battault S, Ravenstein CM, et al. Sodium-Myoinositol Cotransporter-1, SMT11, Mediates the Production of Reactive Oxygen Species Induced by Hyperglycemia in the Heart. *Sci Rep.* 2017;7:41166. doi: 10.1038/srep41166.
77. Vrhovac I, Erer DB, Klessen D, Burger C, Breljak D, Kraus O, et al. Localizations of Na(+)-D-glucose Cotransporters SGLT1 and SGLT2 in Human Kidney and of SGLT1 in Human Small Intestine, Liver, Lung, and Heart. *Pflugers Arch.* 2015;467(9):1881-98. doi: 10.1007/s00424-014-1619-7.
78. McMurray JVV, Solomon SD, Docherty KF, Jhund PS. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) in Context. *Eur Heart J.* 2021;42(13):1199-202. doi: 10.1093/eurheartj/ehz916.
79. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

