

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 20/02/2028.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Ana Paula Saraiva Marreiros

**COMPORTAMENTO DAS PROTEÍNAS SIRT5 EM CORAÇÕES DE RATOS
DURANTE O DIABETES MELLITUS TIPO I TRATADOS COM
DAPAGLIFLOZINA**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação “Fisiopatologia em Clínica
Médica” da Faculdade de Medicina de
Botucatu, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção
do Título de Mestre

Orientador: Profa. Dra. Marina Politi Okoshi
Coorientador: Profa. Dra. Paula Grippa Sant’Ana

**Botucatu
2026**

Ana Paula Saraiva Marreiros

COMPORTAMENTO DAS PROTEÍNAS SIRT6 EM CORAÇÕES DE RATOS
DURANTE O DIABETES MELLITUS TIPO I TRATADOS COM
DAPAGLIFLOZINA

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação “Fisiopatologia em Clínica
Médica” da Faculdade de Medicina de
Botucatu, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção
do Título de Mestre

Orientador: Profa. Dra. Marina Politi Okoshi
Coorientador: Profa. Dra. Paula Grippa Sant’Ana

Botucatu
2026

M358c

Marreiros, Ana Paula Saraiva

COMPORTAMENTO DAS PROTEÍNAS SIRT6 EM CORAÇÕES DE
RATOS DURANTE O DIABETES MELLITUS TIPO I TRATADOS COM
DAPAGLIFLOZINA / Ana Paula Saraiva Marreiros. -- , 2026

96 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu,

Orientadora: Marina Politi Okoshi

Coorientadora: Paula Grippa Sant'Ana

1. Miocardiopatia diabética. 2. insuficiência cardíaca. 3. diabetes mellitus.
4. gliflozinas. 5. sirtuínas. I. Título.

REGISTRO DO IMPACTO ESPERADO NA SOCIEDADE

Este estudo apresenta substancial potencial de impacto científico, clínico e social, investigando os efeitos da dapagliflozina sobre a remodelação cardíaca adversa e a disfunção miocárdica em modelo experimental de diabetes mellitus tipo 1. A cardiomiopatia diabética persiste como causa subdiagnosticada e de crescente relevância na morbimortalidade cardiovascular de indivíduos diabéticos, impondo ônus significativo à qualidade de vida e aos sistemas de saúde pública.

Ao demonstrar que a dapagliflozina atenua alterações estruturais e funcionais cardíacas, notadamente evidenciadas por parâmetros ecocardiográficos e moleculares (incluindo a modulação de sirtuínas), e que esses benefícios ocorrem independentemente da normalização completa da glicemia, este trabalho expande criticamente a compreensão dos mecanismos cardioprotetores dos inibidores de SGLT2. Tal achado fortalece a percepção de que sua ação transcende o controle glicêmico, indicando um papel pluripotente em contextos de deficiência insulínica. Os resultados fornecem subsídios para o reposicionamento terapêutico desta classe farmacológica, particularmente em pacientes com diabetes tipo 1 e risco cardiovascular, sujeito a validação em rigorosos estudos clínicos.

Do ponto de vista translacional, as evidências geradas por este estudo são importantes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes na prevenção da progressão da insuficiência cardíaca associada ao diabetes. A identificação de mecanismo de ação cardioprotetor glicêmico-independente da dapagliflozina sugere um caminho para a intervenção precoce, com potencial para reduzir taxa de hospitalização, mortalidade cardiovascular e custos assistenciais associados à cardiomiopatia diabética. Adicionalmente, esta pesquisa contribui para

a formação de pesquisadores qualificados e para o avanço do conhecimento científico nacional em área de proeminência global.

Em termos de impacto social, a produção de evidências sobre intervenções capazes de preservar a função cardíaca em indivíduos diabéticos pode influenciar políticas públicas de saúde.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE ANA PAULA SARAIVA MARREIROS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 20 de fevereiro de 2026, às 14h, no(a) Auditório do Depto. de Clínica Médica - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de ANA PAULA SARAIVA MARREIROS, intitulada "COMPORTAMENTO DAS PROTEÍNAS SIRT6 EM CORAÇÕES DE RATOS DURANTE O DIABETES MELLITUS TIPO I TRATADOS COM DAPAGLIFLOZINA". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARINA POLITI OKOSHI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica Médica / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Prof. Dr. ÉDER ANDERSON RODRIGUES (Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. PAOLA DA SILVA BALLIN (Participação Presencial) do(a) Botucatu/SP, Após a exposição pela mestrandia e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. MARINA POLITI OKOSHI

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que, de alguma forma, caminharam comigo até aqui.

À minha família, que acolheu cada escolha com amor, sustentou meus passos com fé e celebrou cada conquista como se fosse deles também.

E à Paulinha essa voz suave dentro de mim que transforma perguntas em caminhos, que sustenta a curiosidade mesmo nos dias nublados e que me lembra, com ternura, da beleza de jamais deixar de aprender. Que ela continue iluminando meus passos com sensibilidade, coragem e verdade.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Marina Politi Okoshi, deixo minha gratidão que não cabe em linhas. Obrigada por me acolher quando eu ainda chegava com mais perguntas do que certezas, carregando apenas a coragem suave de quem deseja mergulhar no desconhecido. Foi sob sua orientação que minhas inquietações ganharam forma, que minhas dúvidas encontraram direção e que a ciência deixou de ser apenas um sonho distante para se tornar morada. Sua confiança, seus ensinamentos e sua paciência teceram em mim uma força silenciosa, aquela que nasce quando alguém acredita na gente antes mesmo que a gente saiba acreditar. Não há palavras suficientes para agradecer tudo o que me foi revelado, guiado e despertado. Levo cada detalhe comigo, como quem guarda uma luz que não se apaga.

À Dr.^a Paula Grippa Sant’Ana, que hoje me acompanha como coorientadora, guardo uma gratidão que nasceu ainda no meu primeiro ano de graduação e cresceu, silenciosa e firme, até florescer no mestrado. Desde aquele início tímido, você sempre se mostrou presente guiando meus passos com paciência, compartilhando saberes com generosidade e oferecendo apoio nos momentos em que a caminhada parecia grande demais. Obrigada por conduzir minha curiosidade com delicadeza, por fortalecer minhas escolhas e por fazer parte dessa jornada que me transforma todos os dias.

À Dr.^a Elida Paula Benquique Ojopi, expresso minha mais sincera gratidão pela disponibilidade, atenção e generosidade com que sempre acolheu cada solicitação de auxílio. Desde a realização da primeira eutanásia até as etapas de qPCR, sua presença foi constante e essencial ao desenvolvimento deste trabalho. Sua orientação cuidadosa, os ensinamentos compartilhados e os artigos indicados foram fundamentais para a construção e consolidação deste projeto. Receba meu profundo reconhecimento e respeito por toda a contribuição dedicada a esta pesquisa.

Ao Prof. Titular Dr. Katashi Okoshi, agradeço pela avaliação ecocardiográfica de todos os animais desse trabalho, bem como pela disposição e paciência em nos ensinar.

Ao Dr. Dijon, minha gratidão por toda a disponibilidade e atenção com que sempre acolheu cada pedido de ajuda. Obrigada pelos ensinamentos pacientes desde o manuseio dos animais até a indução ao diabetes e por compartilhar conhecimentos

que se tornaram pilares importantes da minha formação. Sua generosidade em ensinar tornou o caminho mais claro e possível.

À Dra. Denise Perone por realizar as lâminas de histologia com maestria.

A todos funcionários da UNIPEX e do Departamento de Clínica Médica que sempre me auxiliaram em todas as minhas necessidades.

Às secretárias do programa de pós-graduação que sempre me ajudaram nas burocracias e dúvidas que surgiram ao longo destes anos e nos últimos instantes.

À minha banca de qualificação, Prof.^a Dr.^a Carolina Rodrigues Tonon e Dr. Éder Anderson Rodrigues, minha sincera gratidão por cada contribuição, ideia e direção generosamente oferecida. Suas sugestões abriram caminhos, ampliaram horizontes e ajudaram a lapidar tanto o meu trabalho quanto o meu olhar científico. Obrigada por conduzirem meu aprendizado com clareza, profundidade e estímulo constante ao crescimento.

Às minhas colegas de laboratório, Anna Clara, Lidiane e Luana, deixo um agradecimento cheio de carinho pelos primeiros passos que demos juntas. Foram vocês que, com paciência e doçura, me acompanharam nos meus primeiros Westerns, transformando o que parecia um desafio enorme em algo possível, leve e até bonito. Obrigada por cada gesto cuidadoso, por cada explicação que acalmou meus medos e por tornarem esse início um lugar de acolhimento, aprendizado e coragem.

Aos meus colegas de laboratório, Anna Clara, Ana Luiza, Éder, Giovanna, Alexandre, Lidiane, Luana, Pedro e Gabriela, minha gratidão por dividirem comigo essa vida de pesquisa, feita de perrengues que só quem vive sabe e de alegrias que só o laboratório entende. Obrigada por cada conversa no meio do caos, por cada escuta paciente quando eu só precisava desabafar e, principalmente, pelos auxílios que chegaram nos momentos mais improváveis, de maneiras que eu jamais conseguiria imaginar. Vocês tornaram essa jornada mais leve, humana e possível.

Muito obrigada!

À minha mãe, que sempre apoiou minhas escolhas e guiou meus caminhos com um cuidado que só o amor sabe oferecer. Mesmo nas aflições que a vida nos impôs, ela sempre emanou uma plenitude serena, uma sabedoria que acalmava o impossível. É essa mulher forte e incrível que me levantou em cada queda, cuidou das minhas feridas e, com mãos firmes e coração imenso, me colocou para caminhar outra vez. Ela sabe que, nos momentos em que a exaustão só me permitiu falar em poucas palavras, foi a sua presença que me devolveu forças para continuar e nunca desistir.

Ao Hudson e ao meu irmão Paulo, agradeço por sempre apoiarem minhas escolhas, oferecendo amparo silencioso e presença firme. Em cada passo que dei, senti a força de vocês me lembrando que nenhum caminho precisa ser trilhado sozinha.

Às minhas amigas Letícia, Cristina, Ester, Heloísa, Luana e Tamiris, minha gratidão por serem abrigo, riso e parceria nos meus dias. Vocês sempre estiveram por perto, prontas para dividir alegrias, celebrar conquistas e me lembrar da beleza de ter ao lado quem vibra de verdade. Obrigada por cada gesto, cada presença e cada pedacinho de luz que colocaram no meu caminho.

À Jhaniffer, deixo meus singelos agradecimentos por caminhar ao meu lado nesta jornada cheia de altos e baixos. Obrigada por me oferecer calma nos momentos de aflição, por segurar meu desespero com tanto cuidado e por me devolver sorrisos quando a vida pesava. Cada palavra sua foi abrigo, força e ternura, e eu sou imensamente grata por isso.

E a agência de fomento científico Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) (88887.932023/2024-00) por propiciarem o apoio financeiro necessário para execução deste estudo.

EPÍGRAFE

"Em algum lugar, algo incrível está esperando para ser descoberto."

- Carl Sagan

RESUMO

A inibição da proteína cotransportadora de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) melhora desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus (DM). Os mecanismos responsáveis pelos efeitos benéficos ainda não foram completamente esclarecidos. Evidências sugerem que os inibidores da SGLT2 interagem com as sirtuínas (SIRTs). As SIRTs modulam a sobrevivência celular, apoptose, autofagia, função mitocondrial e resposta ao estresse. Os inibidores da SGLT2 estão associados a melhora da função mitocondrial e expressão das SIRTs, ativando autofagia e o sistema imune inato. Apesar do grande interesse nos inibidores da SGLT2, avaliações sobre seus efeitos em pacientes com DM tipo 1 são escassas. Neste projeto, testaremos a hipótese que modulação da expressão das sirtuínas induzida pelo inibidor da SGLT2 dapagliflozina está associada a melhora da função cardíaca de ratos com DM tipo 1. O objetivo do estudo é analisar os efeitos do tratamento com dapagliflozina em ratos com DM tipo 1 induzido por estreptozotocina nas estruturas cardíacas e função ventricular, e expressão gênica e proteica das sirtuínas. **Métodos:** Oitenta ratos Wistar machos foram divididos nos grupos controle (C), controle tratado com dapagliflozina (C-DAPA), diabetes mellitus (DM) e DM tratado com dapagliflozina (DM-DAPA). DM foi induzido por injeção de estreptozotocina (50 mg/kg). A dapagliflozina (10 mg/kg/dia) foi adicionada à ração por 16 semanas. A função cardíaca foi avaliada por ecocardiograma. A expressão gênica e proteica foi avaliada por RT-PCR e Western blot, respectivamente. Análise estatística: ANOVA complementada pelo teste de Tukey ou Kruskal–Wallis e teste de Dunn ($p < 0,05$). **Resultados:** O peso corporal e a glicemia inicial não diferiram entre os grupos. O peso final foi menor nos grupos

DM e DM-DAPA comparados aos controles e maior no DM-DAPA que no DM. A glicemia final foi menor no DM-DAPA que no DM. Os grupos DM e DM-DAPA apresentaram dilatação das câmaras cardíacas esquerdas com disfunção ventricular esquerda sistólica e diastólica. A dapagliflozina atenuou essas alterações. A expressão proteica da SIRT 7 foi maior no grupo DM que no C e a expressão gênica das SIRTs 1 e 5 foi menor no DM que no C. **Conclusão:** O DM tipo I induz remodelação cardíaca e alteração na expressão proteica da SIRT 7 e na expressão gênica das SIRTs 1 e 5 no miocárdio de ratos. As alterações cardíacas são atenuadas pelo uso crônico da dapagliflozina.

Palavras-chave: miocardiopatia diabética, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, gliflozinas, SIRTs.

ABSTRACT

Inhibition of sodium-glucose cotransporter protein type 2 (SGLT2) improves cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus (DM). The mechanisms responsible for the beneficial effects have not yet been fully clarified. Evidence suggests that SGLT2 inhibitors interact with sirtuins (SIRT6s). SIRT6s modulate cell survival, apoptosis, autophagy, mitochondrial function, and stress response. SGLT2 inhibitors are associated with improved mitochondrial function and expression of SIRT6s, activating autophagy and the innate immune system. Despite the great interest in SGLT2 inhibitors, evaluation of their effects in patients with type 1 DM is scarce. In this study, we tested the hypothesis that modulation of sirtuin expression induced by the SGLT2 inhibitor dapagliflozin is associated with improved cardiac function in rats with type 1 DM. The aim of the study was to analyze the effects of dapagliflozin treatment in rats with streptozotocin-induced type 1 DM on cardiac structures and ventricular function, and gene and protein expression of SIRT6s. **Methods:** Eighty Male Wistar rats were divided into control (C), control treated with dapagliflozin (C-DAPA), diabetes mellitus (DM) and DM treated with dapagliflozin (DM-DAPA). DM was induced by injection of streptozotocin (50 mg/kg, i.p.). Dapagliflozin (10 mg/kg/day) was added to the chow for 16 weeks. Cardiac function was assessed by echocardiogram. Protein and gene expression was evaluated by Western blot and RT-PCR, respectively. Statistical analysis: ANOVA and Tukey or Kruskal-Wallis and Dunn's test ($p < 0.05$). **Results:** Body weight and initial blood glucose did not differ between groups. Final body weight was lower in diabetic groups than their controls and higher in DM-DAPA than DM. Final blood glucose was lower in DM-DAPA than

DM. DM and DM-DAPA had left chambers dilation and left ventricular systolic and diastolic dysfunction. The alterations were attenuated by dapagliflozina. SIRT7 protein expression was higher in DM than C. Gene expression of SIRTs 1 and 5 was lower in DM than C. **Conclusion:** Type 1 DM induces cardiac remodeling and changes in myocardial SIRT7 protein expression and SIRTs 1 and 5 gene expression in rats. Cardiac changes are attenuated by the chronic administration of dapagliflozin.

Keywords: diabetic cardiomyopathy, heart failure, diabetes mellitus, gliflozins, SIRTs.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

Figura 1. Expressão proteica no miocárdio avaliada por Western blot.

Figura 2. Avaliação da estabilidade dos genes de referência pelo algoritmo BestKeeper

Figura 3. Ranking de estabilidade dos genes de referência determinado pelo algoritmo NormFinder

Figura 4. Análise de estabilidade dos genes de referência pelo algoritmo GeNorm.

Figura 5. Expressão gênica da Sirtuína 1.

Figura 6. Expressão gênica da Sirtuína 3.

Figura 7. Expressão gênica da sirtuína 5.

Figura 8.: Expressão gênica da sirtuína 6.

Figura 9. Expressão gênica da sirtuína 7.

TABELAS

Tabela 1. Ensaios TaqMan (Thermo Fisher) utilizados para cada um genes endógenos e genes-alvo para a investigação da expressão gênica em tempo real. Todos os ensaios foram específicos para a espécie *Rattus norvegicus*.

Tabela 2. Peso corporal e glicemia

Tabela 3. Análise ecocardiográfica dos parâmetros estruturais cardíacos

Tabela 4. Função sistólica do ventrículo esquerdo por ecocardiograma

Tabela 5. Função diastólica do ventrículo esquerdo por ecocardiograma

Tabela 6. Parâmetros corporais e cardíacos

Tabela 7. Variáveis bioquímicas

Tabela 8. Estabilidade dos genes de referência entre diferentes condições

experimentais

Tabela 9. Genes selecionados após a análise da variabilidade entre os grupos.

Tabela 10. Variabilidade global de expressão e ao comportamento entre grupos experimentais

Tabela 11. Resultado do NormFinder ordenado.

ABREVIATURAS

ADP	Adenosina difosfato
AE	Átrio esquerdo
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
ANOVA	Análise de variância
AO	Aorta
AT	Átrios totais
ATP	Adenosina trifosfato
BCA	Ácido bicinconínico
CA	Cálcio
CMD	Cardiomiopatia diabética
DAPA	Dapagliflozina
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DM-DAPA	Diabetes mellitus tratado com dapagliflozina
ECG	Eletrocardiograma
ER	Estresse do retículo endoplasmático
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
GLUT	Transportador de glicose
HbA1c	Hemoglobina glicada
IC	Insuficiência cardíaca
ICpEF	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL	Interleucina
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
mRNA	RNA mensageiro
Na ⁺	Sódio
NF-κB	Fator nuclear kappa B
PC	Peso corporal
PKC	Proteína quinase C
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real
SGLT2	Cotransportador sódio-glicose tipo 2
SIRT	Sirtuína
STZ	Estreptozotocina
TG	Triglicerídeos
TGF-β	Fator de crescimento transformador beta
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VEPP	Velocidade de encurtamento da parede posterior

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	28
OBJETIVO	35
MATERIAIS E MÉTODOS	36
Animais.....	36
Protocolo experimental	36
Indução de diabetes	37
Tratamento com dapagliflozina.....	37
Análise estrutural e funcional do coração por ecocardiograma	37
Eutanásia e coleta de amostras.....	39
Análise macroscópica do animal e do coração <i>post mortem</i>	40
Protocolo de extração subcelular: frações nuclear, mitocondrial e citosólica	40
Análise da expressão proteica por Western blot.....	42
Expressão gênica por qPCR	44
Análise estatística.....	48
RESULTADOS.....	49
Mortalidade, glicemia e peso corporal.....	49
Análise da estrutura cardíaca e função do ventrículo esquerdo por ecocardiograma ..	50
Variáveis anatômicas.....	53
Expressão proteica.....	54
Expressão gênica.....	55
Avaliação da estabilidade dos genes de referência.....	55
DISCUSSÃO	68
CONCLUSÃO	78
REFERÊNCIAS	79

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica e multifatorial, considerada problema de saúde pública mundial. Segundo dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF), cerca de 589 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos têm DM. Adicionalmente, estima-se que cerca de 250 milhões de pessoas não sabem que têm DM. A mortalidade decorrente da doença em 2024 foi de aproximadamente 3,4 milhões. Dados sugerem que, em 2050, 853 milhões de indivíduos viverão com o DM, o que mostra importante aumento da prevalência da doença ¹.

O DM é responsável por lesões em múltiplos órgãos e sistemas, e importante fator de risco para doenças cardiovasculares, como a cardiomiopatia diabética (CMD) ²⁻⁴. Esta condição pode ser definida pelo encontro de alterações estruturais e funcionais cardíacas, não relacionadas a outros fatores etiológicos, como hipertensão arterial, doença arterial coronariana ou doença cardíaca valvar ^{3,5}.

No início, a CMD é clinicamente assintomática e caracterizada por aumento da rigidez miocárdica, piora do enchimento diastólico precoce, aumento da pressão de enchimento atrial e elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE) ^{2,4,6,7}. Subsequentemente, se observa o desenvolvimento de disfunção diastólica. Finalmente, ocorre o desenvolvimento de disfunção sistólica. A CMD pode cursar com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou reduzida ^{4,8}.

A prevalência da CMD tem aumentado em paralelo com a incidência de DM, tornando-se uma causa subestimada, mas significativa, de insuficiência cardíaca na população diabética ^{4,6}.

O DM é caracterizado por alterações metabólicas, cujo principal componente é o aumento da concentração sérica de glicose ⁹. Trabalhos clínicos e experimentais descreveram diversas alterações miocárdicas associadas ao DM como hipertrofia cardíaca, necrose e apoptose de miócitos, e aumento do tecido intersticial miocárdico ^{2,3}. Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido associados à miocardiopatia diabética como alterações na matriz colágena intersticial, aumento do estresse oxidativo, inflamação, prejuízo no trânsito intracelular de cálcio, disfunção mitocondrial, lipotoxicidade miocárdica, anormalidades metabólicas, alterações da função mitocondrial e do processo de autofagia, e comprometimento da sinalização de óxido nítrico ^{3,10-14}.

A hiperglicemia ativa modificações moleculares culminando no incremento de produtos da glicosilação avançada (AGEs) ^{6,9,15,16}. Os AGEs são proteínas ou lipídios glicosilados que podem causar danos intracelulares em consequência da ativação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de outras vias de sinalização intracelular. Uma via patologicamente estimulada pela hiperglicemia é a via do fator nuclear de transcrição (NF)- κ B, que induz a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 α , IL-1 β e IL-6, culminando na resposta inflamatória sistêmica e aumento adicional do estresse oxidativo ^{15,17}.

Apesar dos avanços no tratamento do DM, atualmente não há tratamento específico para a prevenção e tratamento da miocardiopatia diabética ^{18,19}.

Entre os medicamentos introduzidos para o tratamento do DM, destacam-se as gliflozinas, utilizadas para bloquear a proteína cotransportadora de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), como a dapagliflozina. A proteína SGLT2 localiza-se no

túbulo renal proximal e é responsável pela reabsorção de 90% da glicose filtrada no glomérulo. O bloqueio dessa proteína promove diminuição da hiperglicemia por meio de redução da reabsorção de glicose e aumento de sua excreção urinária ^{20,21}.

Estudos clínicos avaliaram os efeitos dos inibidores da SGLT2 nos sistemas renal e cardiovascular. Nos estudos clínicos multicêntricos DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME e CANVAS, foi observada redução em eventos cardiovasculares ou mortalidade em pacientes com DM tipo 2 e alto risco para doenças cardiovasculares, com a administração de medicamentos inibidores da SGLT2, tais como dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina²²⁻²⁵. A diminuição dos eventos cardiovasculares foi acompanhada por redução da glicemia, concentração sérica de insulina, adiposidade visceral, peso corporal, pressão arterial sistêmica, estresse oxidativo, e albuminúria ^{22,26,27}.

Entretanto, diversos pesquisadores acreditam que somente as melhoras acima descritas não seriam responsáveis pelos diversos efeitos benéficos observados como redução da mortalidade e/ou da hospitalização em pacientes de alto risco vascular, com ou sem DM e com ou sem insuficiência cardíaca. Consequentemente, foi levantada a hipótese que os inibidores de SGLT2 possam possuir efeitos independentes da redução da glicemia que levam à redução de eventos cardiovasculares ^{24,27}.

REFERÊNCIAS

1. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2026;14(2):149-156. doi:10.1016/S2213-8587(25)00299-2
2. Ghosh N, Chacko L, Bhattacharya H, et al. Exploring the Complex Relationship between Diabetes and Cardiovascular Complications: Understanding Diabetic Cardiomyopathy and Promising Therapies. *Biomedicines. MDPI.* 2023;11(4). doi:10.3390/biomedicines11041126
3. Prandi FR, Evangelista I, Sergi D, Palazzuoli A, Romeo F. Mechanisms of cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy: molecular abnormalities and phenotypical variants. *Heart Fail Rev.* 2023;28(3):597-606. doi:10.1007/s10741-021-10200-y
4. Tao S, Yang D, Zhang L, et al. Knowledge domain and emerging trends in diabetic cardiomyopathy: A scientometric review based on CiteSpace analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.891428
5. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res. NLM (Medline).* 2019;124(8):1160-1162. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314665
6. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res. Lippincott Williams and Wilkins.* 2018;122(4):624-638. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586
7. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. The Diabetic Cardiomyopathy: The

- Contributing Pathophysiological Mechanisms. *Front Med (Lausanne)*. *Frontiers Media S.A.* 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.695792
8. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol. Nature Publishing Group*. 2016;12(3):144-153. doi:10.1038/nrendo.2015.216
 9. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia. Springer Verlag*. 2018;61(1):21-28. doi:10.1007/s00125-017-4390-4
 10. Gimenes C, Gimenes R, Rosa CM, et al. Low Intensity Physical Exercise Attenuates Cardiac Remodeling and Myocardial Oxidative Stress and Dysfunction in Diabetic Rats. *J Diabetes Res*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/457848
 11. Wu L, Wang K, Wang W, et al. Glucagon-like peptide-1 ameliorates cardiac lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy via the PPAR α pathway. *Aging Cell*. 2018;17(4). doi:10.1111/accel.12763
 12. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res. Oxford University Press*. 2021;117(6):1450-1488. doi:10.1093/cvr/cvaa324
 13. Ma T, Huang X, Zheng H, et al. SFRP2 Improves Mitochondrial Dynamics and Mitochondrial Biogenesis, Oxidative Stress, and Apoptosis in Diabetic Cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/9265016
 14. De Geest B, Mishra M. Role of Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. *Antioxidants. MDPI*. 2022;11(4).

doi:10.3390/antiox11040784

15. Hu H, Jiang H, Ren H, Hu X, Wang X, Han C. AGEs and chronic subclinical inflammation in diabetes: Disorders of immune system. *Diabetes Metab Res Rev. John Wiley and Sons Ltd.* 2015;31(2):127-137. doi:10.1002/dmrr.2560
16. Ma XM, Geng K, Law BYK, et al. Lipotoxicity-induced mtDNA release promotes diabetic cardiomyopathy by activating the cGAS-STING pathway in obesity-related diabetes. *Cell Biol Toxicol.* Published online February 1, 2022. doi:10.1007/s10565-021-09692-z
17. Todd JA. Etiology of Type 1 Diabetes. *Immunity.* 2010;32(4):457-467. doi:10.1016/j.immuni.2010.04.001
18. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):585-607. doi:10.1038/s41569-020-0339-2
19. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation. Lippincott Williams and Wilkins.* 2023;147(8):E93-E621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123
20. Matthias O, Swenja KSN, Philipp W, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One.* 2014;9(11). doi:10.1371/journal.pone.0112394

21. Lee Y ho, Lim S, Davies MJ. Cardiometabolic and renal benefits of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. 2025;21(12):783-798. doi:10.1038/s41574-025-01170-4
22. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019;393(10166):31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
23. O'Hara D V, Lam CSP, McMurray JJ V, et al. Applications of SGLT2 inhibitors beyond glycaemic control. *Nat Rev Nephrol*. 2024;20(8):513-529. doi:10.1038/s41581-024-00836-y
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
25. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/nejmoa1812389
26. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-019-49525-y
27. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol. Nature Research*.

- 2020;17(12):761-772. doi:10.1038/s41569-020-0406-8
28. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-573. doi:10.1007/s00125-016-4134-x
 29. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-726. doi:10.1007/s00125-017-4509-7
 30. Hamouda NN, Sydorenko V, Qureshi MA, Alkaabi JM, Oz M, Howarth FC. Dapagliflozin reduces the amplitude of shortening and Ca²⁺ transient in ventricular myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*. 2015;400(1-2):57-68. doi:10.1007/s11010-014-2262-5
 31. Sanz RL, Inserra F, García Menéndez S, Mazzei L, Ferder L, Manucha W. Metabolic Syndrome and Cardiac Remodeling Due to Mitochondrial Oxidative Stress Involving Gliflozins and Sirtuins. *Curr Hypertens Rep*. Springer. 2023;25(6):91-106. doi:10.1007/s11906-023-01240-w
 32. Wang YJ, Paneni F, Stein S, Matter CM. Modulating Sirtuin Biology and Nicotinamide Adenine Diphosphate Metabolism in Cardiovascular Disease—From Bench to Bedside. *Front Physiol*. Frontiers Media S.A. 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.755060
 33. Singh CK, Chhabra G, Ndiaye MA, Garcia-Peterson LM, MacK NJ, Ahmad N. The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling. *Antioxid Redox*

- Signal. Mary Ann Liebert Inc.* 2018;28(8):643-661.
doi:10.1089/ars.2017.7290
34. Wang M, Lin H. Understanding the Function of Mammalian Sirtuins and Protein Lysine Acylation. Published online 2021. doi:10.1146/annurev-biochem-082520
 35. Tang X, Li G, Su F, et al. HDAC8 cooperates with SMAD3/4 complex to suppress SIRT7 and promote cell survival and migration. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(6):2912-2923. doi:10.1093/nar/gkaa039
 36. Verdin E, Hirschey MD, Finley LWS, Haigis MC. Sirtuin regulation of mitochondria: Energy production, apoptosis, and signaling. *Trends Biochem Sci.* 2010;35(12):669-675. doi:10.1016/j.tibs.2010.07.003
 37. Zhang Y, Wang L, Meng L, Cao G, Wu Y. Sirtuin 6 overexpression relieves sepsis-induced acute kidney injury by promoting autophagy. *Cell Cycle.* 2019;18(4):425-436. doi:10.1080/15384101.2019.1568746
 38. Kiran S, Anwar T, Kiran M, Ramakrishna G. Sirtuin 7 in cell proliferation, stress and disease: Rise of the Seventh Sirtuin! *Cell Signal. Elsevier Inc.* 2015;27(3):673-682. doi:10.1016/j.cellsig.2014.11.026
 39. Calabrese V, Cornelius C, Leso V, et al. Oxidative stress, glutathione status, sirtuin and cellular stress response in type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2012;1822(5):729-736. doi:10.1016/j.bbadis.2011.12.003
 40. Zhu HZ, Zhang LY, Zhai ME, et al. GDF11 Alleviates Pathological Myocardial Remodeling in Diabetic Cardiomyopathy Through SIRT1-Dependent Regulation of Oxidative Stress and Apoptosis. *Front Cell Dev*

Biol. 2021;9. doi:10.3389/fcell.2021.686848

41. Scisciola L, Taktaz F, Fontanella RA, et al. Targeting high glucose-induced epigenetic modifications at cardiac level: the role of SGLT2 and SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):24. doi:10.1186/s12933-023-01754-2
42. Kumar S, Lombard DB. Functions of the sirtuin deacylase SIRT5 in normal physiology and pathobiology. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2018;53(3):311-334. doi:10.1080/10409238.2018.1458071
43. Guo AH, Baliira R, Skinner ME, et al. Sirtuin 5 levels are limiting in preserving cardiac function and suppressing fibrosis in response to pressure overload. *Sci Rep.* 2022;12(1):12258. doi:10.1038/s41598-022-16506-7
44. Ma HX, Wu K, Dong FH, Cai BK, Wu D, Lu HY. Effects of Empagliflozin and Dapagliflozin in alleviating cardiac fibrosis through SIRT6-mediated oxidative stress reduction. *Sci Rep.* 2024;14(1). doi:10.1038/s41598-024-80829-w
45. Kumari P, Tarighi S, Braun T, Ianni A. SIRT7 acts as a guardian of cellular integrity by controlling nucleolar and extra-nucleolar functions. *Genes (Basel).* *MDPI.* 2021;12(9). doi:10.3390/genes12091361
46. Wu D, Li Y, Zhu KS, Wang H, Zhu WG. Advances in Cellular Characterization of the Sirtuin Isoform, SIRT7. *Front Endocrinol (Lausanne).* *Frontiers Media S.A.* 2018;9. doi:10.3389/fendo.2018.00652
47. Ianni A, Yuan X, Bober E, Braun T. Sirtuins in the Cardiovascular System: Potential Targets in Pediatric Cardiology. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(5):983-

992. doi:10.1007/s00246-018-1848-1
48. Yamagata K, Mizumoto T, Yoshizawa T. The Emerging Role of SIRT7 in Glucose and Lipid Metabolism. *Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2024;13(1). doi:10.3390/cells13010048
 49. Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, et al. The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduct Target Ther. Springer Nature*. 2022;7(1). doi:10.1038/s41392-022-01257-8
 50. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: A 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(10):928-935. doi:10.1111/dom.12494
 51. Danne T, Cariou B, Banks P, et al. HbA1c and hypoglycemia reductions at 24 and 52 weeks with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: The European in Tandem2 study. In: *Diabetes Care*. Vol 41. American Diabetes Association Inc.; 2018:1981-1990. doi:10.2337/dc18-0342
 52. Mathieu C, Dandona P, Phillip M, et al. Glucose variables in type 1 diabetes studies with dapagliflozin: Pooled analysis of continuous glucose monitoring data from DEPICT-1 and -2. In: *Diabetes Care*. Vol 42. American Diabetes Association Inc.; 2019:1081-1087. doi:10.2337/dc18-1983
 53. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised

- controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):864-876. doi:10.1016/S2213-8587(17)30308-X
54. Rosa CM, Campos DHS, Reyes DRA, et al. Effects of the SGLT2 Inhibition on Cardiac Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, a Model of Type 1 Diabetes Mellitus. *Antioxidants.* 2022;11(5):982. doi:10.3390/antiox11050982
 55. Souza LM, Gomes MJ, Brandao BB, et al. Effects of Resistance Exercise on Slow-Twitch Soleus Muscle of Infarcted Rats. *Antioxidants.* 2023;12(2):291. doi:10.3390/antiox12020291
 56. Rosa CM, Gimenes R, Campos DHS, et al. Apocynin influence on oxidative stress and cardiac remodeling of spontaneously hypertensive rats with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):126. doi:10.1186/s12933-016-0442-1
 57. Reyes DRA, Gomes MJ, Rosa CM, et al. N-Acetylcysteine Influence on Oxidative Stress and Cardiac Remodeling in Rats During Transition from Compensated Left Ventricular Hypertrophy to Heart Failure. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2017;44(6):2310-2321. doi:10.1159/000486115
 58. Reyes DRA, Gomes MJ, Rosa CM, et al. Exercise during transition from compensated left ventricular hypertrophy to heart failure in aortic stenosis rats. *J Cell Mol Med.* 2019;23(2):1235-1245. doi:10.1111/jcmm.14025
 59. Guizoni DM, Oliveira-Junior SA, Noor SLR, et al. Effects of late exercise on cardiac remodeling and myocardial calcium handling proteins in rats with

- moderate and large size myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016;221:406-412. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.072
60. Dignam JD, Lebovitz RM, Roeder RG. Accurate transcription initiation by RNA polymerase II in a soluble extract from isolated mammalian nuclei. *Nucleic Acids Res.* 1983;11(5):1475-1489. doi:10.1093/nar/11.5.1475
 61. Frezza C, Cipolat S, Scorrano L. Organelle isolation: functional mitochondria from mouse liver, muscle and cultured fibroblasts. *Nat Protoc.* 2007;2(2):287-295. doi:10.1038/nprot.2006.478
 62. Liu YP, Wen R, Liu CF, Zhang TN, Yang N. Cellular and molecular biology of sirtuins in cardiovascular disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson s.r.l.* 2023;164. doi:10.1016/j.biopha.2023.114931
 63. Andersen CL, Jensen JL, Falck Ørntoft T. *Normalization of Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR Data: A Model-Based Variance Estimation Approach to Identify Genes Suited for Normalization, Applied to Bladder and Colon Cancer Data Sets.* Vol 64. 2004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>
 64. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn ilip, et al. *Accurate Normalization of Real-Time Quantitative RT-PCR Data by Geometric Averaging of Multiple Internal Control Genes.* 2002. <http://genomebiology.com/2002/3/7/research/0034.1> Correspondence: rankS peleman.
 65. Pfaffl MW, Tichopad A, Prgomet C, Neuvians TP. *Determination of Stable Housekeeping Genes, Differentially Regulated Target Genes and Sample*

- Integrity: BestKeeper-Excel-Based Tool Using Pair-Wise Correlations*. Vol 26. 2004. <http://www.wzw.tum.de/gene-quantification/bestkeeper.html>
66. Ghasemi A, Jeddi S. STREPTOZOTOCIN AS A TOOL FOR INDUCTION OF RAT MODELS OF DIABETES: A PRACTICAL GUIDE. *EXCLI J. Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors*. 2023;22:274-294. doi:10.17179/excli2022-5720
 67. Zhang Y, Zhang J, Hong M, et al. Study on the Optimization and Stability of Single-dose Streptozotocin-induced Diabetic Modelling in Rats. Preprint posted online March 17, 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-310098/v1
 68. Sayed N, Abdalla O, Kilany O, et al. Effect of dapagliflozin alone and in combination with insulin in a rat model of type 1 diabetes. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2020;82(4):467-474. doi:10.1292/jvms.19-0450
 69. Rodrigues EA, Rosa CM, Campos DHS, et al. The influence of dapagliflozin on cardiac remodeling, myocardial function and metabolomics in type 1 diabetes mellitus rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):223. doi:10.1186/s13098-023-01196-6
 70. Lee WS, Kim J. Application of animal models in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab J*. 2021;45(2):129-145. doi:10.4093/DMJ.2020.0285
 71. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. The Diabetic Cardiomyopathy: The Contributing Pathophysiological Mechanisms. *Front Med (Lausanne)*. *Frontiers Media S.A.* 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.695792
 72. Feng B, Yu P, Yu H, et al. Therapeutic effects on the development of heart

- failure with preserved ejection fraction by the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1). doi:10.1186/s13098-023-01116-8
73. Zhang Y, Lin X, Chu Y, et al. Dapagliflozin: a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrotic remodeling by regulating TGF β 1/Smad signaling. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1). doi:10.1186/s12933-021-01312-8
 74. De Lorenzi AB, Kaplinsky E, Zambrano MR, Chaume LT, Rosas JM. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *Drugs Context. Bioexcel Publishing LTD*. 2023;2023:1-16. doi:10.7573/dic.2022-7-1
 75. Panico C, Bonora B, Camera A, et al. Pathophysiological basis of the cardiological benefits of SGLT-2 inhibitors: a narrative review. *Cardiovasc Diabetol. BioMed Central Ltd*. 2023;22(1). doi:10.1186/s12933-023-01855-y
 76. Rodrigues EA, Rosa CM, Campos DHS, et al. The influence of dapagliflozin on cardiac remodeling, myocardial function and metabolomics in type 1 diabetes mellitus rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1). doi:10.1186/s13098-023-01196-6
 77. Liu J, Wang Y, Zhang J, et al. Dynamic evolution of left ventricular strain and microvascular perfusion assessed by speckle tracking echocardiography and myocardial contrast echocardiography in diabetic rats: Effect of

- dapagliflozin. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10. doi:10.3389/fcvm.2023.1109946
78. Shih JY, Lin YW, Fisch S, et al. Dapagliflozin Suppresses ER Stress and Improves Subclinical Myocardial Function in Diabetes: From Bedside to Bench. *Diabetes.* 2020;70(1):262-267. doi:10.2337/db20-0840
 79. Werner RA, Eissler C, Hayakawa N, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Rat Model of Diabetic Cardiomyopathy using ECG-gated 18F-FDG PET. *Sci Rep.* 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-35986-0
 80. Urlic H, Kumric M, Vrdoljak J, et al. Role of Echocardiography in Diabetic Cardiomyopathy: From Mechanisms to Clinical Practice. *J Cardiovasc Dev Dis. MDPI.* 2023;10(2). doi:10.3390/jcdd10020046
 81. Lee SG, Kim D, Lee JJ, et al. Dapagliflozin attenuates diabetes-induced diastolic dysfunction and cardiac fibrosis by regulating SGK1 signaling. *BMC Med.* 2022;20(1). doi:10.1186/s12916-022-02485-z
 82. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unravelling? *Curr Heart Fail Rep. Springer.* 2021;18(5):315-328. doi:10.1007/s11897-021-00529-8
 83. Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, Akkus E, Tuncay E, Turan B. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1). doi:10.1186/s12933-018-0790-0

84. Kravtsova O, Levchenko V, Klemens CA, Rieg T, Liu R, Staruschenko A. Effect of SGLT2 inhibition on salt-induced hypertension in female Dahl SS rats. *Sci Rep.* 2023;13(1). doi:10.1038/s41598-023-46016-z
85. Yesilyurt ZE, Erdogan BR, Karaomerlioglu I, Muderrisoglu AE, Michel MC, Arioglu-Inan E. Urinary bladder weight and function in a rat model of mild hyperglycemia and its treatment with dapagliflozin. *Front Pharmacol.* 2019;10(JULY). doi:10.3389/fphar.2019.00911
86. Al Thani NA, Hasan M, Yalcin HC. Use of Animal Models for Investigating Cardioprotective Roles of SGLT2 Inhibitors. *J Cardiovasc Transl Res. Springer.* 2023;16(5):975-986. doi:10.1007/s12265-023-10379-5
87. Xi Y, Chen D, Dong Z, et al. Multi-omics insights into potential mechanism of SGLT2 inhibitors cardiovascular benefit in diabetic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.999254
88. KEŞİM DA. Deneysel Diyabetik Sıçan Modelinde Zamana Bağlı Gelişen Kemik Dokusundaki Değişikliklerin İncelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2021;48(2):344-351. doi:10.5798/dicletip.944399
89. Oliveira Limirio PHJ, De Oliveira Neto NF, Venâncio JF, Linhares CRB, Soares PBF, Dechichi P. Insulin Therapy on Bone Macroscopic, Microarchitecture, and Mechanical Properties of Tibia in Diabetic Rats. *Curr Diabetes Rev.* 2024;20(9). doi:10.2174/0115733998270859231117091741
90. Liu Q, Yang Z, Xie C, et al. The Hyperglycemia and Hyperketonemia Impaired Bone Microstructures: A Pilot Study in Rats. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11. doi:10.3389/fendo.2020.590575

91. Eldesoqui M, Eldken ZH, Mostafa SA, et al. Exercise Augments the Effect of SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Experimentally Induced Diabetic Cardiomyopathy, Possible Underlying Mechanisms. *Metabolites*. 2022;12(7). doi:10.3390/metabo12070635
92. Zhou S, Tang X, Chen HZ. Sirtuins and Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. *Frontiers Media S.A.* 2018;9. doi:10.3389/fendo.2018.00748
93. Song J, Yang B, Jia X, et al. Distinctive Roles of Sirtuins on Diabetes, Protective or Detrimental? *Front Endocrinol (Lausanne)*. *Frontiers Media S.A.* 2018;9. doi:10.3389/fendo.2018.00724
94. Bustin SA, Ruijter JM, van den Hoff MJB, et al. MIQE 2.0: Revision of the Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments Guidelines. *Clin Chem*. 2025;71(6):634-651. doi:10.1093/clinchem/hvaf043
95. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. *Methods*. 2001;25(4):402-408. doi:10.1006/meth.2001.1262
96. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol*. 2002;3(7):research0034.1. doi:10.1186/gb-2002-3-7-research0034
97. Teixeira EB, Khayat AS, Assumpção PP, Casseb SM, Moreira-Nunes CA, Moreira FC. EndoGeneAnalyzer: A tool for selection and validation of reference genes. *PLoS One*. 2024;19(4):e0299993.

doi:10.1371/journal.pone.0299993

98. Costantino S, Mengozzi A, Velagapudi S, et al. Treatment with recombinant Sirt1 rewires the cardiac lipidome and rescues diabetes-related metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):312. doi:10.1186/s12933-023-02057-2
99. Wang W, Li Y, Zhang Y, et al. SIRT1 mediates the inhibitory effect of Dapagliflozin on EndMT by inhibiting the acetylation of endothelium Notch1. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):331. doi:10.1186/s12933-023-02040-x
100. Lin YH, Tsai WC, Chiu CC, et al. The Beneficial Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Alleviating Acute Myocardial Infarction-Induced Cardiomyocyte Injury by Increasing the Sirtuin Family SIRT1/SIRT3 and Cascade Signaling. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8541. doi:10.3390/ijms25158541
101. Guo AH, Baliira R, Skinner ME, et al. Sirtuin 5 levels are limiting in preserving cardiac function and suppressing fibrosis in response to pressure overload. *Sci Rep.* 2022;12(1):12258. doi:10.1038/s41598-022-16506-7
102. Nowak-Szwed A, Eyileten C, Wicik Z, et al. Sirtuins and regulatory miRNAs as epigenetic determinants of empagliflozin-mediated recovery after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):463. doi:10.1186/s12933-025-03013-y
103. Greenbaum D, Colangelo C, Williams K, Gerstein M. Comparing protein abundance and mRNA expression levels on a genomic scale. *Genome Biol.*

2003;4(9):117. doi:10.1186/gb-2003-4-9-117

104. Schwanhäusser B, Busse D, Li N, et al. Correction: Corrigendum: Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature*. 2013;495(7439):126-127. doi:10.1038/nature11848
105. Liu Y, Beyer A, Aebersold R. On the Dependency of Cellular Protein Levels on mRNA Abundance. *Cell*. 2016;165(3):535-550. doi:10.1016/j.cell.2016.03.014
106. Buccitelli C, Selbach M. mRNAs, proteins and the emerging principles of gene expression control. *Nat Rev Genet*. 2020;21(10):630-644. doi:10.1038/s41576-020-0258-4