

УДК 616.12-008.46:616-097

**Virstyuk NH, Ikwuka AO, Losyuk LV, Kobrynska OYa, Markiv HD**

## **DAPAGLIFLOZIN UTILITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ESSENTIAL HYPERTENSIVE DISEASE**

SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
Ivano-Frankivsk Central City Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

*Introduction: Diabetes Mellitus Type 2 (DM2) and Essential Hypertensive Disease (EHD) are interrelated diseases that increase the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, which requires effective treatment regimens. Aim: The purpose of this work was to study Dapagliflozin [a Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT-2) inhibitor] utility on the clinical course of disease in patients with Diabetes Mellitus Type 2 (DM2) and Essential Hypertensive Disease (EHD). Materials and Methods: The study involved 42 patients with DM2 and EHD degree 1-2, stage II; 19 females and 23 males; average age being  $(58.6 \pm 5.2)$  years. All patients were divided into two groups: 22 patients receiving Metformin at a dose of 1500 mg/day, Diabeton MR 60 mg/day and Ramipril 5-10 mg/day (Group I or G1) and 20 patients receiving Metformin at a dose of 1500 mg/day, Diabeton MR 60 mg/day, Ramipril 5-10 mg/day and Dapagliflozin 10 mg/day (Group II or G2). Patients from both groups were treated for three months. Groups were randomized by age, gender and body mass index (BMI). All patients had general clinical tests, glycosylated hemoglobin ( $HbA_{1C}$ ), microalbuminuria test, glomerular filtration rate (GFR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), blood pressure monitoring and BMI which was determined according to the Kettle formula. Results: After treatment, in group II patients  $HbA_{1C}$  was reduced to  $(7.47 \pm 0.39)\%$  as against  $(9.02 \pm 0.43)\%$  before treatment ( $p < 0.05$ ); in group I patients,  $HbA_{1C}$  was reduced to  $(8.23 \pm 0.64)\%$  as against  $(8.85 \pm 0.41)\%$  before treatment ( $p < 0.05$ ). Microalbuminuria (MAU) was reduced in 75.0% of patients in group II to  $(16.40 \pm 0.85) \text{mg/l}$  as against  $(28.13 \pm 1.90) \text{mg/l}$  before treatment ( $p < 0.05$ ) and increased in 18.18% of patients in group I when compared to baseline ( $p > 0.05$ ). GFR increased in 25.0% of patients in group II ( $p < 0.05$ ) and decreased in 9.09% of patients in group I ( $p < 0.05$ ). A significant decrease in systolic blood pressure was observed in patients of group II, which was not observed in patients of group I. The blood levels of total cholesterol and triglyceride decreased in patients of group II ( $p < 0.05$ ), and remained unchanged in patients of group I ( $p > 0.05$ ). Conclusion: Application of Dapagliflozin in the complex treatment of patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease increases the utility of treatment.*

Key words: dapagliflozin, utility, diabetes mellitus type 2, essential hypertensive disease, microalbuminuria

### **Introduction:**

Diabetes mellitus as a disease is one of the major medico-social problems and is a priority for national health systems around the world [5].

There are now over 300 million diabetes patients in the world. It is projected that in 2035 this figure will reach almost 600 million [10]. In Ukraine, there are 1,380,000 patients with diabetes mellitus. It was on the basis of these data and the rate of spread of diabetes, that the UN called the disease a non-infectious pandemic of the 21st century [3,4].

Diabetes Mellitus Type 2 (DM2) and Essential Hypertensive Disease (EHD) are interrelated diseases that increase the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, which requires effective treatment regimens. Arterial hypertension (AH) is a major risk factor for developing cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus type 2, increasing the incidence of coronary heart disease (CHD), stroke, retinopathy and nephrosclerosis. In the presence of diabetes mellitus type 2, cardiovascular risk factors such as central obesity, dyslipidemia, microalbuminuria, abnormalities in blood coagulation, signs of systemic inflammation appear [7].

The purpose of treatment for patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease is the maximum reduction in the risk of developing cardiovascular complications [6]. According to the current recommendations, all known risk factors e.g. high blood pressure and other associ-

ated diseases such as heart failure, chronic kidney disease (CKD), coronary heart disease (CHD) etc., are also subjected to treatment.

In present studies, the effectiveness of anti-diabetic drugs of the new class of sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT-2) inhibitors to inhibit the activity of SGLT-2 thereby reducing and eliminating glucose reabsorption in the kidneys, helped to reduce body weight and by reducing the amount of circulating blood, may contribute to the reduction of arterial hypertension [13].

### **Aim of Research:**

The purpose of this work was to study Dapagliflozin [a Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT-2) inhibitor] utility on the clinical course of disease in patients with Diabetes Mellitus Type 2 (DM2) and Essential Hypertensive Disease (EHD) [1,9].

### **Materials and Methods of Research:**

The study involved 42 patients with DM2 and EHD degree 1-2, stage II; 19 females and 23 males; average age being  $(58.6 \pm 5.2)$  years. The diagnosis of diabetes mellitus type 2 was performed according to the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 dated December 21, 2012 and the clinical guidelines on "Diabetes Mellitus Type 2" (2012). The diagnosis of EHD was established on the basis of the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 dated May 24, 2012 and the clinical guidelines on "Arterial Hypertension" (2012).

And moreover, diagnoses were established according to the consultation findings of cardiologist and endocrinologist.

All patients were divided into two groups: 22 patients receiving Metformin at a dose of 1500 mg/day, Diabeton MR 60 mg/day and Ramipril 5-10 mg/day (Group I or G1) and 20 patients receiving Metformin at a dose of 1500 mg/day, Diabeton MR 60 mg/day, Ramipril 5-10 mg/day and Dapagliflozin 10 mg/day (Group II or G2). Patients from both groups were treated for three months. Groups were randomized by age, gender and body mass index (BMI). The study did not include patients with GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, ketoacidosis or urinary tract infection in the history. All patients had general clinical tests, glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), microalbuminuria test, glomerular filtration rate (GFR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), blood pressure monitoring and BMI which was determined according to the Kettle formula.

The statistical processing of the results was carried out on IBM PC Pentium-200 using the standard program package "Statistica 7 for Windows" ("Stat Soft", USA).

**Results and discussion:**

After a 3-month course of treatment with SGLT-2 inhibitors in group II patients, 16 patients (80.0%) were without changes and in 4 patients (20.0%) no deterioration was noted, no ketoacidosis was detected. In all Group II patients, edema syndrome was shown to reduce, polydipsia was not observed in 85.0% of patients, polyphagia was nil in 90.0% of

patients and itchy skin was also not seen in 95.0% of patients. In Group I patients, the effectiveness of treatment was lower: edema syndrome decreased in 22.73% of cases, polydipsia was not noted in 63.64%, polyphagia - in 72.73%, itchy skin - in 77.27%.

Given that diabetes mellitus type 2 is often accompanied by obesity, monitoring of BMI was important under the period of treatment [2,11]. It was found that in patients of group II, the BMI decreased by 7.69% (33.8±1.25)kg/m<sup>2</sup> to (31.2±1.19)kg/m<sup>2</sup> (p <0.05). In the comparison group I, BMI was unchanged and remained (32.9±1.22)kg/m<sup>2</sup> compared to (33.4±1.27)kg/m<sup>2</sup> before treatment (p> 0.05). To a large extent, this is apparently due to the diuretic activity of SGLT-2 inhibitors, but it was proved by the results of X-ray densitometry that under the influence of SGLT-2 inhibitors there was a decrease in both subcutaneous and visceral adipose tissue [8].

Dynamics of EHD indices in the examined patients were more pronounced under the influence of integrated treatment with SGLT-2 inhibitors when compared with baseline therapy. In particular, systolic blood pressure (SBP) decreased by 10.98% (p <0.05) from (151.90±7.04)mmHg to (135.22±4.13)mmHg, diastolic blood pressure (DBP) decreased by 7.94% (p <0.05) from (94.85±4.60)mmHg to (87.31±2.92)mmHg. These changes were not observed in the comparison group I (Table 1). These results can be explained by a decrease in the volume of circulating blood due to the diuretic effect of SGLT-2 inhibitors [9].

*Table 1: Dynamics of clinical and laboratory parameters of patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease under complex treatment with Dapagliflozin, M ± m*

Parameters	Healthy control group, n=20	Group I patients, n=22		Group II patients, n=20	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Initial blood glucose level, mmol/L	4.26 ± 0.18	9.13 ± 0.49*	7.55 ± 0.34*•	9.25 ± 0.50*	6.73 ± 0.30*•°
HbA <sub>1c</sub> (%)	4.62 ± 0.25	8.85 ± 0.41*	8.23 ± 0.35*	9.02 ± 0.43*	7.47 ± 0.39*•°
SBP (mmHg)	122.40±4.33	152.41±6.53*	149.83±5.16*	151.90±7.04*	135.22±4.13*•°
DBP (mmHg)	77.52±4.60	93.55±3.72	90.65±4.23*	94.85±4.60	87.31±2.92*•°
MAU (mg/L)	7.93±0.21	27.05±1.81*	24.63±1.08*•	28.13±1.90*	16.40±0.85*•°
Proteinuria, g/L	-	0.53±0.02*	0.34±0.01*•	0.62±0.03*	0.15±0.01*•°
GFR (ml/min)	115.72±3.86	76.24±3.33*	73.28±3.65*	75.43±3.71*	82.41±4.50*•°
Urea (mmol/L)	5.53±0.37	8.27±0.55*	7.15±0.40*•	8.83±0.62*	6.46±0.31*•°
Creatinine (mmol/L)	80.4±5.6	128.3±6.2*	119.7±5.8*	130.3±7.5*	105.2±4.3*•°
Total cholesterol (mmol/L)	4.42±0.22	6.75±0.34*	6.80±0.39*	6.91±0.42*	5.74±0.28*•°
HDL (mmol/L)	1.65±0.13	1.19±0.06*	1.22±0.05*	1.15±0.05*	1.32±0.04*•°
LDL (mmol/L)	2.13±0.15	3.48±0.23*	3.50±0.26*	3.52±0.28*	2.98±0.25*
Triglyceride (mmol/L)	1.38±0.10	2.35±0.18*	2.28±0.24*	2.48±0.20*	1.95±0.17*•°

Notes: n – number of persons in a group; \* – probability of difference (correlation coefficient) from the healthy group (p <0.05); • – probability of difference (correlation coefficient) before and after treatment (p <0.05); ° – probability of difference (correlation coefficient) in groups I and II (p <0.05)

Under the course of treatment, there were positive dynamics in carbohydrate metabolism rates, which were more pronounced in group II patients who received additionally SGLT-2 inhibitors when compared with group I patients. In particular, in group II patients glycemia decreased by 27.24% (p <0.05) and the HbA<sub>1c</sub> index was decreased by

17.18% (p <0.05). In group I patients, glycemia decreased by 17.30% (p <0.05) and the HbA<sub>1c</sub> index was decreased by 7.0% (p > 0.05) respectively.

The evaluation of lipid profiles revealed that the 3-month complex treatment with SGLT-2 inhibitors was accompanied by a decrease in the blood levels of total cholesterol in the blood by 16.93% (p

<0.05), TG by 21.37% (p <0.05), an increase in HDL by 14.78% (p <0.05) and without an increase of LDL (p > 0.05); whereas in group I patients the lipid profile values did not significantly change (p > 0.05) (Table 1).

One of the important criteria for the treatment of diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease is the dynamics of indicators of the functional state of the kidneys [12]. It was found that the additional use of SGLT-2 inhibitors was accompanied by a decrease in microalbuminuria (MAU) in 75.0% of group II patients (16.40±0.85)mg/l as compared to (28.13±1.90)mg/l before treatment (p < 0.05) and increased in 18.18% of group I patients (33.2±2.58)mg/l as compared to baseline (p > 0.05). GFR increased in 25.0% of group II patients (p <0.05) and decreased in 9.09% of group I patients (p > 0.05). In group II patients, GFR increased by 9.28% (p <0.05), which was accompanied by a significant decrease in the level of creatinine in the blood by 19.19% (p <0.05). This was not noted in group I patients.

### Conclusion

Application of Dapagliflozin in the complex treatment of patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease increases the utility of treatment through positive dynamics on carbohydrate metabolism, systolic blood pressure, the reduction of body mass index and improvement of the functional state of the kidneys.

### Prospects for further research

Prospects for further research are to study the effects of SGLT-2 inhibitors on the common pathogenetic links between diabetes mellitus type 2 and essential hypertensive disease.

### References

1. Дорошкевич І. О. Профіль безпеки нового класу цукрознижуючих препаратів / І. О. Дорошкевич // Вісник проблем біології і медицини. - 2015. - Вип. 4(2). - С. 63-67.
2. Маньковський Б. М. Результати впровадження уніфікованого клінічного протоколу з надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу / Б. М. Маньковський, В. І. Ткаченко // Ендокринологія. - 2014. - Т. 19, № 4. - С. 323. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkri\\_2014\\_19\\_4\\_92](http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkri_2014_19_4_92).
3. Паньків В.І. Критерії діагностики цукрового діабету [Електронний ресурс] / В.І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2013. - №8 (56). - С. 53-64. - Режим доступу: [www.mif-ua.com/archive/article/37775](http://www.mif-ua.com/archive/article/37775)
4. Тронько М.Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні [Електронний ресурс] / М.Д. Тронько // Здоров'я України. - 2016. - Режим доступу: <http://health-ua.com/articles/1149>
5. Тронько М.Д. Державна програма / М.Д. Тронько, Б.М. Маньковський // Сахарный диабет. - 2011. - №. 1. - С. 58-59.
6. Свіщенко Є.П. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Є.П. Свіщенко, А.Є. Багрий, Л.М. Сна [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. - 2012. - №. 1 (21). - Р. 96-119.
7. Сіренко Ю.М. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів. / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький // Артеріальная гипертензия. Клинические исследования. - 2010. - Т. 12, № 4. - С. 42-56.
8. Bolinder J. Dapagliflozin maintains glycemic control while reducing weight and body mass over 2 years in patients with diabetes mellitus type 2 inadequately controlled by metformin / J. Bolinder, Ö. Ljunggren, L. Johansson [et al.] // Diabetes Obes. Metab. - 2014. - No.16. - P.159-169.
9. Devineni D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. / D. Devineni, C.R. Curtin, D. Polidori [et al.] // J Clin Pharmacol. - 2013. - Vol.53. - P.603-610.
10. Global report on diabetes [Electronic resource] / Publications of the World Health Organization. - Access mode: [apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_en.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_en.pdf)
11. Inzucchi S.E. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse [et al.] // Diabetes care. - 2015. - № 30. - P. 140-149.
12. Mosley J.F. Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in the Management of Type-2 Diabetes: A Drug Class Overview / J.F. Mosley, I.L. Smith [et al.] // A Peer-Reviewed J. for Managed Care and Hospital Formulary Management. - 2015. - Vol. 40(7). - P. 451-462.
13. Vasilakou D. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / D. Vasilakou, T. Karagiannis, E. Athanasiadou [et al.] // Ann Intern Med. - 2013. - № 159 (4). - P. 262-274.

### Реферат

КОРИСНІСТЬ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Вірстюк Н.Г.<sup>1</sup>, Іквука А.О.<sup>1</sup>, Лосюк Л.В.<sup>2</sup>, Кобринська О.Я.<sup>2</sup>, Марків Г.Д.<sup>2</sup>

Ключові слова: дапагліфлозин, корисність, цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба, мікроальбумінурія

Цукровий діабет 2 типу і гіпертонічна хвороба – це взаємопов'язані захворювання, які збільшують ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, що вимагає ефективних схем лікування.

Метою даної роботи було вивчення корисності дапагліфлозину [інгібітора сполучного транспортера 2 із глюкозою натрію (SGLT-2)] на клінічний перебіг захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіпертонічною хворобою. Матеріали та методи: У дослідженні взяли участь 42 пацієнти з ступенем цукрового діабету 2 та гіпертонічної хвороби ступеня 1-2, стадія II; 19 жінок та 23 чоловіків; середній вік (58,6 ± 5,2) років. Всі пацієнти були поділені на дві групи: 22 пацієнти отримували метформін у дозі 1500 мг / добу, Diabeton MR 60 мг / добу та раміприл 5-10 мг / добу (група I або Г1) та 20 пацієнтів, які отримували метформін у дозі від 1500 мг / добу, Diabeton MR 60 мг / добу, раміприл 5-10 мг / добу і дапагліфлозин 10 мг / добу (група II або Г2). Пацієнтів з обох груп лікували протягом трьох місяців. Групи були рандомізовані за віком, статтю та індексом маси тіла. У всіх пацієнтів були загальні клінічні випробування, глікозильований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>), тест мікроальбумінурії, швидкість клубочкової фільтрації, загальний холестерин, тригліцерид, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни високої щільності, кров'яний тиск моніторинг та індекс маси тіла, який був визначений відповідно до формули Кетле. Результати. Після лікування у пацієнтів групи II HbA<sub>1c</sub> до рівня лікування (p <0,05) зменшився до (7,47 ± 0,39)% проти (9,02 ± 0,43)%. У пацієнтів групи I HbA<sub>1c</sub> знижувався до (8,23 ± 0,64)% проти (8,85 ± 0,41)% до лікування (p <0,05). Мікроальбумінурія зменшилась до 75,0% пацієнтів у групі II до (16,40 ± 0,85) мг/л проти (28,13 ± 1,90) мг/л перед лікуванням (p <0,05) і збільшилася на 18,18% пацієнтів у групі I в порівнянні з вихідним (p > 0,05). Швидкість клубочкової фільтрації збільшилася на

25,0% пацієнтів у групі II ( $p < 0,05$ ) і знизився на 9,09% пацієнтів у групі I ( $p < 0,05$ ). Значне зниження систолического артеріального тиску спостерігалось у пацієнтів II групи, що не спостерігалось у пацієнтів групи I. У пацієнтів II групи ( $p < 0,05$ ) знижувався рівень загального холестерину та тригліцериду, а у пацієнтів групи I залишався незмінним ( $p > 0,05$ ).

Висновок. Застосування дапагліфлозину в комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу та гіпертонічної хвороби підвищує корисність лікування.

### Реферат

ПОЛЕЗНОСТЬ ДАПАГЛИФЛОЗИНА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
Вирстюк Н.Г., Иквука А.О., Лосюк Л.В., Кобринская О.Я., Маркив Г.Д.

Ключевые слова: дапагліфлозин, полезность, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, микроальбуминурия

Сахарный диабет 2 типа и гипертоническая болезнь (ГБ) - это взаимосвязанные заболевания, которые увеличивают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, требуют эффективных схем лечения. Целью данной работы было изучение полезности дапагліфлозина (ингибитора связующего транспортера 2 с глюкозой натрия (SGLT-2)) на клиническое течение заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью. Материалы и методы: В исследовании приняли участие 42 пациента со степенью сахарного диабета 2 и гипертонической болезнью степени 1-2, стадия II; 19 женщин и 23 мужчин; средний возраст ( $58,6 \pm 5,2$ ) лет. Все пациенты были разделены на две группы: 22 пациента получали метформин в дозе 1500 мг / сут, Diabeton MR 60 мг / сутки и рамиприл 5-10 мг / сут (группа I или Г1) и 20 пациентов, получавших метформин в дозе 1500 мг / сут, Diabeton MR 60 мг / сут, рамиприл 5-10 мг / сут и дапагліфлозин 10 мг / сут (группа II или Г2). Пациентов из обеих групп лечили в течение трех месяцев. Группы были рандомизированы по возрасту, полу и индексом массы тела (ИМТ). У всех пациентов были общие клинические испытания, гликозилированный гемоглобин (HbA1C), тест микроальбуминурии, скорость клубочковой фильтрации, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, кровяное давление мониторинг и ИМТ, который был определен в соответствии с формулой Кетле. Результаты. После лечения у пациентов группы II HbA1C до уровня лечения ( $p < 0,05$ ) уменьшился до ( $7,47 \pm 0,39$ )% против ( $9,02 \pm 0,43$ )%. У пациентов группы I HbA1C снижался до ( $8,23 \pm 0,64$ )% против ( $8,85 \pm 0,41$ )% до лечения ( $p < 0,05$ ). Микроальбуминурия уменьшилась до 75,0% пациентов в группе II до ( $16,40 \pm 0,85$ ) мг / л против ( $28,13 \pm 1,90$ ) мг / л перед лечением ( $p < 0,05$ ) и увеличилась на 18,18% пациентов в группе I по сравнению с исходным ( $p > 0,05$ ). скорость клубочковой фильтрации увеличилась на 25,0% пациентов в группе II ( $p < 0,05$ ) и снизился на 9,09% пациентов в группе I ( $p < 0,05$ ). Значительное снижение систолического артериального давления наблюдалось у пациентов II группы, не наблюдалось у пациентов группы I. У пациентов II группы ( $p < 0,05$ ) снижался уровень общего холестерина и триглицеридов, а у пациентов группы I оставался неизменным ( $p > 0,05$ ). Вывод. Применение дапагліфлозина в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезни повышает полезность лечения.