

Kalp Yetersizliği Tedavisinde Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Güncel Kullanımı

Current Use of Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure Therapy

UZMAN GÖRÜŞÜ EXPERT OPINION

ÖZET

Sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT2i), böbrek proksimal tübüllerinde glukoz ve sodyum reabsorpsiyonunu engelleyip glukozuri, natriürez ve diürece neden olan ajanlardır. Aterosklerotik kardiyovasküler (KV) hastalığı veya yüksek KV risk faktörleri olan tip 2 diyabette (T2DM), major KV olayları ve kalp yetersizliğine (KY) bağlı hastane yatışlarını azalttığı ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda en büyük ve tutarlı etkinin KY nedenli hastane yatışlarını azaltması üzerine olduğu gözlenmiştir. DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarında, standart KY tedavisine eklenen SGLT2i dapagliflozin ve empagliflozinin diyabet olsun olmasın düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) bulunan olgularda KV mortalite veya KY nedenli hastane yatışlarından oluşan primer sonlanımı ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir. Yeni yayınlanan EMPEROR-Preserved ve DELIVER çalışmalarının sonuçları SGLT2i'lerin korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) (EF >%40) olgularının tedavisinde de etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bunun ötesinde EMPULSE ve DICTATE-AHF çalışmalarının sonuçları SGLT2i'lerin akut KY ile hastaneye yatırılan olgularda da klinik sonuçları düzeltme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Elde edilen söz konusu kanıtlar DEF-KY ve KEF-KY tedavisinde kılavuz önerilerini değiştirmiştir. Bu belgenin amacı SGLT2i'lerin KY tedavisindeki rolünü mevcut yeni kanıtlar ışığında değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, kalp yetersizliği, SGLT2 inhibitörleri

ABSTRACT

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) inhibit urinary glucose and sodium reabsorption in the proximal tubule of the nephron and result in glucosuria, natriuresis and diuresis. In patients with T2DM who have atherosclerotic cardiovascular (CV) disease or CV risk factors, SGLT2is have been shown to reduce major CV events and heart failure (HF) hospitalization. The greatest and most consistent effect of SGLT2is in these trials was found to be reduction in HF hospitalization, which raised the possibility of clinical benefit of SGLT2i in HF patients. In DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trials in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) patients with or without T2DM, SGLT2is, dapagliflozin and empagliflozin treatment on top of standard HF therapy has been shown to have clear clinical benefit in reducing primary endpoint of CV mortality or HF hospitalization and improving quality of life. Recently published EMPEROR-Preserved and DELIVER trials showed that SGLT2is were also very effective in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) (EF >40%). Furthermore, SGLT2is have also been shown to have potential in improving clinical outcomes in hospitalized acute HF patients in EMPULSE and DICTATE-AHF trials. All of this evidence has changed guidelines recommended therapies, not only for HFrEF but also for HFpEF treatment. The aim of this article is to provide a comprehensive overview focused on the role of SGLT2i in the treatment of HF based on the recent evidence.

Keywords: Diabetes mellitus, heart failure, SGLT2 inhibitors

Sodyum glukoz co-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri, glukozürik etkileri nedeni ile tip 2 diyabet (T2DM) hastalarında glukoz kontrolü sağlamak amacı ile geliştirilmiş ve renal sodyum glukoz co-transporterini inhibe eden ilaçlardır. Bu ilaçların kardiyovasküler (KV) hastalığı olanlarda mortaliteyi veya KV olayları artırıcı bir etkisinin olmadığını göstermek için dizayn edilmiş olan EMPA-REG OUTCOME ve DECLARE-TIMI çalışmalarında, beklenmedik bir şekilde SGLT2 inhibitörlerin, mortalite ve morbiditeyi azalttıkları görülmüş ve alt grup analizlerinde bu etkilerin büyük bir bölümünün kalp yetersizliği (KY) prognozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{1,2} Bu bulgular üzerine yapılan EMPEROR-Reduced ve DAPA-HF çalışmalarında sırası ile empagliflozin ve dapagliflozinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalarında mevcut tedaviye


Yüksel Çavuşoğlu¹ 

Hakan Altay² 

Ahmet Çelik³ 

Tolga Sinan Güvenç⁴ 

Barış Kılıçarslan⁵ 

Sanem Nalbantgil⁶ 

Ahmet Temizhan⁷ 

Özlem Yıldırım⁸ 

Mehmet Birhan Yılmaz⁹ 

¹Department of Cardiology, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir, Türkiye

²Department of Cardiology, Başkent University, İstanbul, Türkiye

³Department of Cardiology, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Türkiye

⁴Department of Cardiology, Işinye University Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye

⁵Department of Cardiology, Health Sciences University, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

⁶Department of Cardiology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

⁷Department of Cardiology, Health Sciences University, Ankara City Hospital, Ankara, Türkiye

⁸Department of Cardiology, Health Sciences University, Dr. Siyami Ersek Chest Heart and Vascular Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

⁹Department of Cardiology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Türkiye

Corresponding author:

Yüksel Çavuşoğlu

✉ yukselc@ogu.edu.tr

Received: January 17, 2024

Accepted: March 19, 2024

Cite this article as: Çavuşoğlu Y, Altay H, Çelik A, et al. Current Use of Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure Therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2024;52(X):XX-XX.

DOI: 10.5543/tkda.2024.52707



Available online at archivestsc.com. Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

kiyasla hem mortalite hem de hastane yatışlarını azalttıkları, takibinde yapılan EMPEROR-PRESERVED ve DELIVER-HF çalışmalarında da yine aynı ajanlarla hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HEF-KY) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) hastalarında KV mortalite veya KY sebepli hastane yatışlarının azaldığı görülmüştür.³⁻⁶ Antidiyabetik ilaçlar olarak geliştirilen SGLT2 inhibitörlerinin bu etkileri, hastanın altta yatan diyabetinin olup olmaması ile ilişkili değildir. Tüm bu gelişmeler SGLT2 inhibitörlerini anti-diyabetik bir ajan olma özelliklerinin ötesinde KY ilacı olma özelliğine taşımıştır. Bu belgede SGLT2 inhibitörlerinin KY tedavisindeki rolü ayrıntıları ile ele alınmıştır.

Kalp Yetersizliğinde SGLT2 İnhibitörlerinin Etki Mekanizmaları

Fenotipten bağımsız olarak KY prognozu üzerinde olumlu etkilere sahip ajanlar olan SGLT2 inhibitörlerinin, bu etkilerinin yalnızca glukozüriye veya buna bağlı antidiyabetik etkilerine bağlı olma olasılığının zayıf olduğu düşünüldüğünde, bu olumlu etkileri açıklayabilecek çok sayıda hipotez geliştirilmiştir.

Hemodinamik Etkiler ve Artmış Diürez

SGLT2 inhibitörleri, natriüretik ve glukozürik etkileri sebebi ile diüretik etki gösterirler. Diürece sekonder ortaya çıkan plazma hacminde daralma ve hemokonsantrasyonun, EMPA-REG OUT-COME çalışmasında empagliflozin ile ilgili olarak gösterilmiş olan KV faydanın yarısına yakınına açıklayabileceği öne sürülmüştür.¹ Ancak daha önce yapılan KV sonlanım çalışmalarında neden diğer diüretikler ile bir fayda görülmez iken ozmotik diüretik etki gösteren SGLT2 inhibitörleri ile hem mortalite hem hastaneye yatışlarda dramatik bir azalma görüldüğü belli değildir. Yapılan bir modelleme çalışmasında, hem bir kıvrım diüretiği olan bumetanid hem de dapagliflozin ile benzer düzeyde natriüretik ve interstisyel sıvıyı azaltıcı etki görülmüştür, ancak bumetanid ile intravasküler hacimde belirgin bir azalma kaydedilmiş iken dapagliflozinin böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.⁷ Yine benzer bir çalışmada, dapagliflozin plazma hacminde daralma ile eş zamanlı eritrosit hacminde artışa yol açarken, hidroklorotiyazid ile böyle bir etki gözlenmemiştir.⁸ Bazal diüretik tedavisinin üzerine SGLT2 inhibitörü eklenmesi, idrar çıkışında ortalama 545 ml'lik bir artışa yol açarken bu artışın ortalama 312 ml'si elektrolitsiz sıvı klirensidir.⁹ SGLT2 inhibitörlerinin interstisyel sıvı ve plazma hacmi üzerindeki seçici etkisi, SGLT2 inhibitörlerinin tüm KY fenotipleri üzerindeki olumlu etkisinin ancak bir kısmını açıklayabilir.

Bunlarla birlikte çok sayıda başka bulgu, SGLT2 inhibitörlerinin prognoz üzerindeki faydasının yalnızca diüretik etki ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. SGLT2 inhibitörlerinin plazma hacmi üzerine olan etkileri geçicidir ve diüretik etkileri haftalar içerisinde azalır.¹⁰⁻¹² SGLT2 inhibitörlerinin prognoz üzerindeki etkisinin aylar içinde başladığı ve uzun takip süreleri boyunca devam ettiği düşünülürse, azalan diüretik etkinliğin böyle bir uzun dönemli fayda sağlaması beklenmez. Ayrıca EMPEROR-Reduced çalışmasının bir retrospektif analizinde, empagliflozinin mortaliteye olan etkisinin bazal konjesyondan bağımsız olduğu gösterilmiştir.¹³ Son olarak, DAPA-HF çalışmasında dapagliflozin tedavie eklendikten sonra hastaların diüretik ihtiyaçlarının aynı kalmaya devam etmesi, SGLT2 inhibitörlerinin klinik açıdan dikkate alınacak bir diüretik etkisinin olmadığını göstergesi olarak düşünülebilir.^{4,14} Tüm bu bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin prognostik etkilerinin diüretik etki ile ilişkisinin olmadığını düşündürmektedir.

SGLT2 inhibitörlerinin hem diüretik etkileri hem de endotel disfonksiyonu ve vasküler sertlik üzerine etkileri sebebi ile, kan basıncını düşürücü ve dolayısı ile art yükü azaltıcı etkileri mevcuttur.^{15,16} Art yükün azalmasının sol ventrikülün kontraktilesi üzerinde olumlu etkisi olacağı için, SGLT2 inhibitörlerinin kan basıncı üzerindeki etkilerinin prognostik etkilerinin bir kısmını açıklayabileceği düşünülmüştür. Bununla beraber SGLT2 inhibitörlerinin kan basıncı üzerindeki etkileri minimaldir (ortalama 2,5/1,5 mmHg) ve bu etkinin SGLT2 inhibitörleri ile görülen dramatik etkileri açıklaması olası görülmemektedir.^{4,17} Ancak endotel disfonksiyonu üzerindeki olumlu etkilerinin, devam eden bölümlerde tartışılacağı üzere KY üzerinde başka etkilerinin olması mümkündür.

Metabolik Etkiler

SGLT2 inhibitörleri orijinal olarak antidiyabetik ilaçlar olarak geliştirilmişlerdir. Biyokimyasal olarak ölçülen en belirgin etkileri glukozürik etkileridir. Bununla beraber, SGLT2 inhibitörlerinin KY üzerindeki prognostik etkilerinin hem EMPEROR-Reduced hem de DAPA-HF çalışmalarında glukoz kontrolünden bağımsız olduğu gösterilmiştir.^{3,4} Ek olarak SGLT2 inhibitörlerinin etkisinin hastaların diyabetik olup olmadığından bağımsız olduğu gösterilmiştir.

SGLT2 inhibitörlerinin glukozürik etkilerinin bir sonucu da yağ asidi mobilizasyonu ve kullanımının artışıdır. Bu da kilo kaybına yol açar. Her ne kadar düzenli egzersiz programlarının KY ile ilişkili semptomlara ve prognoza olan olumlu etkileri olsa da, bu etkinin vücut ağırlığında azalma ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.¹⁹ Ayrıca KY hastalarında yalnızca vücut ağırlığı ile ilgili müdahalelerin prognoza belirgin bir katkısı olmadığı düşünülürse, bu mekanizmanın SGLT2 inhibitörlerinin etkisinin yalnızca sınırlı bir kısmını açıklayacağı düşünülebilir.

Artmış glukoz atılımının bir diğer sonucu da hücrelerin yakıt olarak glukoz kullanmayı bırakıp yağ asitleri ve keton cisimlerini yakmaya başlamalarıdır.^{20,21} Ketonlardan birim başına elde edilen ATP miktarı daha fazla olduğu için, artmış enerji miktarının kardiyak enerjetikleri düzelttiği düşünülmektedir. SGLT2 inhibitörleri hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kişilerde keton üretimini arttırmalar ve renal klirensini azaltırlar, bu durum da perisistan bir ketonemiye sebep olur.²¹ Bir hayvan modelinde, bir keton cisimciği olan β -hidroksibütiratın kardiyak eksternal işi arttırdığı ve oksijen tüketimini azalttığı gösterilmiştir.²² Her ne kadar insanlarda da benzer bir mekanizmanın geçerli olup olmadığı net değilse de gerek enerji açlığı içinde olan miyokardın keton oksidasyonunu, gerek keton infüzyonlarının kardiyak kontraktileteyi arttırıcı etkileri bulunduğu göz önüne alınırsa, SGLT2 inhibitörlerinin faydalarının en az bir kısmını bu şekilde gösterdikleri düşünülebilir.²³⁻²⁵ Ancak tek başına bu etkinin de mortalite ve prognoz üzerindeki etkinin tamamını açıklaması zor görülmektedir.

İnflamasyon ve Oksidatif Stres

KY'nin progresyonu ve ciddiyeti ile inflamasyon biyogöstergeleri arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir.^{25,26} İnflamasyon, hem endotel disfonksiyonuna sekonder vasküler fonksiyonlarda bozulmaya ve iskemiye, hem de extraselüler matriks döngüsünde artışa ve fibroze yol açar. Bu son mekanizma özellikle KEF-KY'de progresyona etkili mekanizmalardan birisi olabilir.²⁷ Diyabetik hastalarda empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozinin inflamatuvar profilde düzelmeye yol açtığı bilinmektedir. Yine empagliflozinin KEF-KY hastalarında inflamatuvar göstergeler olan interlökin-6, adezyon molekülleri ve tümör nekrozis faktör

α 'yı azalttığı gösterilmiştir.²⁸ SGLT2 inhibitörlerinin antiinflamatuar özelliklerini hangi mekanizma ile gösterdiği net olmamakla beraber, son yıllardaki çalışmalar bu özelliğin nükleotide bağlanan oligomerizasyon bölgesi, lösin zengin tekrar ve pirin içeren 3 (NLRP3) inflammatuvar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. NLRP3 aktivasyonu kronik inflamasyon ve KY'nin ciddiyeti ile ilişkilidir ve empagliflozinin kardiyak dokuda bu inflammatuvarı baskıladığı gösterilmiştir.²⁹⁻³¹ İlginç bir şekilde, β -hidroksibütirat NLRP3 ile ilgili inflamasyonun etkin bir baskılayıcısıdır ve SGLT2 inhibitörlerinin antiinflamatuar etkilerinin bir kısmı bu keton konsantrasyonu ile ilişkili olabilir.³²

Benzer bir şekilde, oksidatif stresin ve serbest oksijen radikallerinin de KY ile yakından ilişkili olduğu ve artmış serbest radikallerin miyokardiyal kontraksiyonu ve miyosit işleyişini bozduğu ve hücre kaybına yol açtığı bilinmektedir.³³⁻³⁵ Empagliflozin, hayvan modellerinde ve insan ve hayvan sol ventriküler kardiyomiyosit hücre kültürlerinde oksidatif stresi azaltıcı etki göstermektedir.^{33,36,37} Benzer biçimde kanagliflozin, insan atriyal kardiyomiyositlerde bazal ve NADPH ile uyarılan reaktif oksijen türlerini azaltıcı etki gösterir.³⁸

Tüm bu bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin KY ile ilişkili etkilerinin bir kısmının anti-inflamatuar ve/veya oksidatif stresi azaltıcı etkileri üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Hüresel İyon Kanalları Üzerine Etkiler

Yetersizlikteki kardiyomiyositlerde önemli değişikliklerden bir tanesi, hüresel sodyum ve kalsiyum homeostazın bozulmasıdır ve bu durum hem aritmilerle hem de kontraktıl ve diyastolik disfonksiyon ile ilişkilidir.^{39,40} SGLT2 inhibitörleri, kardiyak dokuda sodyum/hidrojen antiporterini inhibe ederek hüresel sodyum yükünü azaltırlar, bu da dolaylı olarak hüresel kalsiyum yüklenmesini azaltır.⁴¹ SGLT2 inhibitörlerinin inhibe ettiği sodyum glukoz kanalı hüresel sodyum alımı ile ilişkili olduğu için, bu kanalın inhibisyonu hücre içi sodyum seviyesini düşürür ve yine dolaylı olarak kalsiyum yüklenmesini azaltır.⁴² Her ne kadar SGLT2 kardiyomiyositlerde eksprese edilmese de SGLT1 izoformu eksprese edilir ve kanagliflozin gibi bazı SGLT inhibitörlerinin kombine SGLT1 ve SGLT2 inhibisyonu yapma özelliği vardır. Son olarak, daha yakın zamanda yapılan hayvan modeli çalışmalarında, SGLT2 inhibitörlerinin geç sodyum akımını ranolazine benzer şekilde azalttığını ve bu mekanizmanın da hüresel kalsiyum yüklenmesinin önüne geçerek ard-depolariyasyonları azaltacağı öne sürülmüştür.⁴³ Bu bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin etkilerinin önemli bir kısmını hüresel iyon kanallarının modifikasyonu ile gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Her ne kadar SGLT2 inhibitörlerinin iyon kanalları üzerindeki etkileri, bu ajanlar ile izlenen prognostik etkilerin önemli bir bölümünü açıklama potansiyeline sahip olsalar da bu görüşe karşıt başka argümanlar da mevcuttur. İzole sodyum-hidrojen kanal inhibitörlerinin KY prognozu üzerine SGLT2 inhibitörlerine benzer bir etkileri yoktur.⁴⁴ Her ne kadar kanagliflozinin ex vivo olarak SGLT1 etkinliği olsa da in vivo koşullarda SGLT1 inhibisyonu oldukça zayıftır. Bunun dışında kanagliflozinin diğer SGLT2 inhibitörlerine göre bariz bir üstünlüğü olmadığı ve hayvan modellerinde kombine SGLT inhibisyonunun infarktüs boyutunu arttırdığı göz önüne alınırsa, SGLT1 inhibisyonunun önemi belirsiz hale gelmektedir.⁴⁵ Her ne kadar iyon kanalları üzerindeki etkilerin mekanistik önemi büyük olasılıkla fazla olsa da henüz elimizdeki veriler SGLT2 inhibisyonunun prognostik etkilerinin yalnızca bu mekanizma ile oluştuğunu düşünmek için yeterli değildir.

Kardiyak Geri Biçimlenme

KY'de mortalite üzerinde etki gösteren farmakolojik tedavilerin hemen hepsi, bu etkilerinin en azından bir kısmını sol ventrikülün yeniden biçimlenmesini kısmi olarak geri döndürerek gerçekleştirmektedir.⁴⁶ SGLT2 inhibitörlerinin kardiyak yeniden biçimlenmeye etkisi üzerine yapılan çalışmalar, daha çok sol ventrikül diyastolik özellikleri ile ilgili yapısal değişiklikler üzerine odaklanmıştır. Empagliflozin, insan hücre kültürlerinde ve rat modelinde sol ventrikül fibrozisini azaltmaktadır^{47,48} ve diyabetik koroner arter hastalığında (KAH) 6 aylık empagliflozin kullanımını kardiyak MR ile ölçülen sol ventrikül kitlesinde anlamlı bir azalmaya yol açmıştır.⁴⁹ Dapagliflozin ile de sol ventrikül kitlesi üzerinde benzer bulgulara rastlanmıştır.⁵⁰ SGLT2 inhibitörlerinin DEF-KY hastalarında da diğer hastalık modifiye edici ilaçlara benzer olarak - geri biçimlenmeye yol açabileceği düşünülmüş olsa da, 56 hastalık plasebo kontrollü küçük bir çalışmada dapagliflozinin sol ventrikül hacimleri veya ejeksiyon fraksiyonu (EF) üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.⁵¹ Kısacası, mevcut veriler SGLT2 inhibitörlerinin geri biçimlenme üzerindeki etkilerinin, ön planda diyastolik fonksiyon ile ilişkili parametreler üzerinde daha yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Otofaji ve Lizozomal Yıkım

Hüresel işlevlerde kullanılmayan ve hücre içi "atık" denilebilecek protein ve diğer materyallerin birikimini engellemek ve yeniden kullanılmak üzere monomerlerine ayrılması işlemine otofaji adı verilir ve KY'de yetersiz ve kusurlu otofaji, hastalığın ilerlemesinden sorumlu olarak görülen mekanizmalardan bir tanesidir.⁵² SGLT2 inhibitörleri, rapamisin (sirolimus) hedef proteinini (mTOR) inhibe ederek antifibrotik ve antiinflamatuar özellik gösterir, aynı zamanda mTOR inhibisyonunun disfonksiyone organellerin yıkımını da arttırdığı düşünülmektedir.⁵³ Her ne kadar otofaji stimülasyonunun KY'de hastalık progresyonunu azaltıcı etkin bir mekanizma olduğu düşünülse de, hem bu mekanizmanın önemi hem de SGLT2 inhibitörlerinin otofajiyi nasıl aktive ettikleri hakkında yeterli kadar veri bulunmamaktadır.

Vasküler Fonksiyonda İyileşme ve Kardiyorenal Etkileşim

KY hastalarında vasküler düz kas ve endotel disfonksiyonu, KY patogeneze katkıda bulunan önemli mekanizmalardan bir tanesidir.^{54,55} SGLT2 inhibisyonu, hem antiinflamatuar etkileri hem de mitokondriyal fonksiyon ve oksidatif solunum üzerindeki olumlu etkileri sebebi ile vasküler disfonksiyonu azaltıcı bir etki gösterir.⁵⁴ Vasküler iyileşmeye ek olarak, SGLT2 inhibitörlerinin renal vasküler yapılar ve hemodinamiye spesifik bazı etkileri de mevcuttur. Özellikle distal juxtaglomerular cisme ulaşan sodyum miktarını arttırdıkları için, SGLT2 inhibitörleri renal afferent vasokonstriksiyona ve dolayısı ile tubuloglomeruler geri besleme mekanizmasında iyileşmeye yol açarlar.⁵⁶ KY hastalarında kardiyorenal etkileşimin önemi düşünülürse, renal fonksiyonların korunmasının KY prognozu üzerinde olumlu etkileri olacağı açıktır. Nitekim DAPA-CKD çalışmasında, diyabetik ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda dapagliflozinin renal fonksiyonları koruyucu etkisi ile KV mortaliteyi azaltıcı etkisi birlikte gözlemlenmiştir. Kısacası, SGLT2 inhibitörlerinin vasküler fonksiyon ve kardiyorenal etkileşim üzerindeki olumlu etkileri, bu ajanların KY prognozu üzerindeki etkilerinin önemli bir kısmını açıklama potansiyeline sahiptir.

Tablo 1. SGLT2 İnhibitörlerinin Kalp Yetersizliği Hastalarında Olumlu Prognostik Etkilerini Açıklayabilecek Mekanizmalar ve Bu Mekanizmaların Olasılık Düzeyleri

Prognostik Etkiye Katkısı Olma Olasılığı Yüksek Olan Mekanizmalar	Prognostik Etkiye Katkısı Olma Olasılığı Orta Düzeyde Olan veya İyi Bilinmeyen Mekanizmalar	Prognostik Etkiye Katkısı Minimal Olan veya Olmayan Mekanizmalar
İyon kanalları üzerindeki etkiler	Otofaji ve lizozomal aktivasyon	Glukozüri / hipoglisemi
Vasküler fonksiyonda iyileşme	Epikardiyal yağ dokusunun küçülmesi	Kilo kaybı
Renal fonksiyonlarda korunma	Selektif diürez	Kan basıncı düşürücü etki
İnflamasyon ve oksidatif stresin azalması	Kardiyak geri biçimlenme (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastalar için)	Ürik asit düşürücü etki
Artmış keton sentezi ve hücrel enerji metabolizması üzerindeki etkiler	Eritropoez	Kardiyak geri biçimlenme (düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalar için)

SGLT2 inhibitörlerinin oldukça ilginç olan renal etkilerinden bir tanesi de bu ilaçların hematokriti plazma hacmi üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak arttırmalarıdır. T2DM olan KAH hastalarında, empagliflozin tedavisi 1. ayda eritropoetin seviyesini anlamlı olarak arttırmıştır.⁵⁷ Eritropoetin artışına sekonder hematopoezin, oksidatif metabolizma, angiogenez ve hücre proliferasyonu üzerine olumlu etkileri olması ve SGLT2 inhibitörlerinin faydalarının bir kısmını açıklayabileceği düşünülmüştür. Ancak eritropoetin analogu darbepoetin ile yapılan klinik çalışmada KY prognozunda anlamlı bir iyileşme olmaması, prognostik faydanın bu mekanizma ile gerçekleştiği hususunda şüphe yaratmaktadır.⁵⁸

Diğer (Çeşitli) Mekanizmalar

Yukarıda anlatılan mekanizmalara ek olarak, SGLT2 inhibitörlerinin glukozürik etkilerine sekonder ürikozürik etkisi mevcuttur ve bu etkinin KY prognozu üzerinde olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir.^{59,60} Bununla birlikte, ürik asit ve KY arasındaki ilişkinin mekanistik bir ilişki mi olduğu yoksa hiperüriseminin yalnızca bir biyobelirteç olup olmadığı bir tartışma konusudur.⁶¹ Epikardiyal yağ dokusu ve artmış KV hastalık insidansı arasında bir ilişki mevcuttur ve bu ilişkinin epikardiyal yağ dokusundan salgılanan leptin ve inflamatuvar sitokinlerin parakrin etkileri neticesinde olduğu düşünülmektedir.^{62,63} SGLT2 inhibitörleri, genel adipozite haricinde epikardiyal yağ dokusunu da azaltır ve bu etkinin, parakrin etkinin önüne geçerek kardiyak inflamasyon ve fibrozisi azaltabileceği öne sürülmüştür.⁶³

SGLT2 inhibitörlerinin KY hastalarında fenotipten bağımsız olarak prognoz üzerindeki dramatik olumlu etkileri ve bu etkilerin yalnızca glukozüri ile açıklanamaması, bu prognostik etkiyi açıklayabileceği düşünülen çok sayıda mekanistik hipotezin geliştirilmesine sebep olmuştur. Ancak günümüzde hiçbir hipotez, bu prognostik etkiyi tek başına açıklıyor gibi gözükmemektedir. Bu hipotezlerin bir özeti ve prognostik etkiyi açıklama olasılıkları

Tablo 1'de özetlenmiştir. Halihazırda devam eden DAPA-MEMRI gibi bazı çalışmalar (NCT04591639), SGLT2 inhibitörlerinin etki mekanizması üzerinde daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Kalp Yetersizliğinden Primer Korunmada (Evre A ve Evre B KY) SGLT2 İnhibitörleri

T2DM, tüm dünyada yetişkin insanlar arasında görülme sıklığı artan küresel bir pandemidir. T2DM hastalarında KY gelişme riski 57 çalışmayı içeren bir metaanalizde %14.9 bulunmuştur.⁶⁴ KY, T2DM'in en yaygın KV komplikasyonlarından biri olmakla kalmaz, aynı zamanda %50 olan 5 yıllık ölüm riski nedeniyle morbiditesi ve mortalitesi en yüksek olan komplikasyondur.⁶⁵ Bu veriler ışığında KY gelişmeden önce KY gelişecek hastayı tespit etmek ve buna yönelik önleyici tedavileri uygulamak önemli duruma gelmiştir. 1835'te elma ağacı kabuğunda keşfedilen bir fitokimyasal olan *phlorizin* kimyasal yapısına dayalı olan SGLT2 inhibitörlerinin, T2DM hastalarında KY riskini azalttığı gösterilmiştir.⁶⁶ Son zamanlarda, 4 büyük SGLT2 inhibitörü olan empagliflozin, eanagliflozin, eapagliflozin ve ertugliflozin ile KV hastalık tanısı olan veya KV hastalık gelişme riski olan T2DM hastalarında ve kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda yapılan çalışmalarda, bu ilaçların KY'den primer korunma üzerine etkilerine bakılmış ve bu bağlamda KY nedeni hastaneye yatışlarda azalmalar olduğuna ilişkin sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 2).

EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, yerleşik KV hastalığı olan T2DM hastalarında empagliflozin (10 mg, 25 mg) placebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda KY nedeniyle hastaneye yatış oranı empagliflozin grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış ve %31'lik görece risk azalması sağlanmıştır (%2,7 v %4,1; P=0.002).¹ EMPA-REG OUTCOME çalışmasının bir alt grup analizinde de empagliflozin ile KY nedeni hastaneye yatıştaki azalmanın KY tanısı varlığından

Tablo 2. SGLT2 İnhibitörleri İle T2DM Hastalarında Yapılmış Klinik Çalışmalarda KY Nedenli Hastaneye Yatış Verileri

KY nedeni hastaneye yatış	EMPA-REG (Empagliflozin)	CANVAS (Kanagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin)	VERTIS-CV (Ertugliflozin)	CREDESCENCE (Canagliflozin)
Toplam hasta grubunda	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,61-0,88)	0,70 (0,54-0,90)	0,61 (0,47-0,80)
Yerleşik KVH olanlar	0,65 (0,50-0,85)	0,68 (0,51-0,90)	0,78 (0,63-0,97)	Bakılmadı	0,61 (0,44-0,85)
Çoklu KV risk faktörleri olanlar	Bakılmadı	0,64 (0,35-1,15)	0,64 (0,46-0,88)	Bakılmadı	0,61 (0,39-0,96)
KY öyküsü olanlar	0,75 (0,48-1,19)	0,51 (0,33-0,78)	0,73 (0,55-0,96)	Bakılmadı	Bakılmadı
KY öyküsü olmayanlar	0,59 (0,43-0,82)	0,79 (0,57-1,09)	0,73 (0,58-0,92)	Bakılmadı	Bakılmadı

KY, Kalp yetersizliği; KVH, Kardiyovasküler hastalık; KV, Kardiyovasküler.

Tablo 3. DEF-KY Çalışmalarında Elde Edilen Klinik Sonlanımlara İlişkin Yararlar⁸⁹

Sonlanım	SGLT2 inh.	Plasebo	HR (%95 GA)	p
Tüm nedenli ölüm				
EMPEROR-Reduced	%13,4	%14,2	0,92 (0,77-1,10)	
DAPA - HF	%11,6	%13,9	0,83 (0,71-0,97)	
Total			0,87 (0,77-0,98)	P=0,018
Kardiyovasküler ölüm				
EMPEROR-Reduced	%10	%10,8	0,92 (0,75-1,12)	
DAPA - HF	%9,6	%11,5	0,82 (0,69-0,98)	
Total			0,86 (0,76-0,98)	P=0,027
KY ilk hastaneye yatış / KV ölüm				
EMPEROR-Reduced	%19,4	%24,7	0,75 (0,65-0,86)	
DAPA - HF	%16,3	%21,2	0,74 (0,65-0,85)	
Total			0,74 (0,68-0,82)	P<0,0001
KY ilk hastaneye yatış				
EMPEROR-Reduced	%13,2	%18,3	0,69 (0,59-0,81)	
DAPA - HF	%9,7	%13,4	0,70 (0,59-0,83)	
Total			0,69 (0,62-0,78)	P<0,0001
Tüm KY hastane yatışlar /KV ölüm				
EMPEROR-Reduced	%30,9	%40,3	0,76 (0,65-0,89)	
DAPA - HF	%23,9	%31,3	0,75 (0,65-0,88)	
Total			0,75 (0,68-0,84)	P<0,0001
İlk renal sonlanım				
EMPEROR-Reduced	%1,0	%1,8	0,52 (0,29-0,89)	
DAPA - HF	%1,2	%1,6	0,71 (0,44-1,16)	
Total			0,62 (0,43-0,90)	P=0,013

HR, Hazard ratio; GA, Güvenlik aralığı; KY, Kalp yetersizliği; KV, Kardiyovasküler.

bağımsız olduğu ve ayrışmanın erken dönemde (12. hafta) anlamlı olarak başladığı saptanmıştır.⁶⁷ CANVAS çalışmasında T2DM tanısı olan ve yerleşik KV hastalık veya yüksek KV riski olan hastalarda kanagliflozin (100 mg, 300 mg) ile plasebo karşılaştırılmış, KY nedeniyle hastaneye yatış oranı kanagliflozin grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır [%5,5 v %8,7; 0,67 (0,52-0,87)].⁶⁸ DECLARE-TIMI 58 çalışmasında ise T2DM tanısı olan ve yerleşik KV hastalık veya yüksek KV riski bulunan hastalarda dapagliflozin (10 mg) plasebo ile karşılaştırılmış, KY nedeniyle hastaneye yatış oranı dapagliflozin grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır [%2,5 v %3,3; 0,73 (0,61-0,88)].² VERTIS CV çalışmasında aterosklerotik KV hastalığı olan T2DM'li hastalarda ertugliflozin (5 mg, 15 mg) plasebo ile karşılaştırılmıştır. VERTIS CV hastalarının %23,7'sinde KY tanısı mevcuttu. Ertugliflozin, genel olarak ilk KY nedenli hastaneye yatışı azaltmıştır (HR: 0,70 [%95 CI: 0,54-0,90]; P=0,006).⁶⁹ KY tanısının olması bu sonucu etkilememiştir. EF <%45 ve >%45 olan hastalarda sonuçlar benzer bulunmuştur. En fazla fayda sağlanan üç grup hasta; bazal GFR <60 ml/dk olan, albuminüri olan ve diüretik kullanan hastalar olarak saptanmıştır. CREDENCE çalışmasında T2DM'li ve KBY tanısı olan hastalarda kanagliflozin plasebo ile karşılaştırılmıştır.⁷⁰ Çalışma sonucunda tüm hasta grubunda KY nedeniyle hastaneye yatış oranı kanagliflozin grubunda anlamlı

olarak daha düşük saptanmıştır [%4 v %6,4; 0,61 (0,47-0,80)]. Sekonder korunma grubunda KY nedenli hastaneye yatış oranı primer korunma grubuna göre daha yüksek bulunsa da plaseboya olan üstünlük her iki grupta da korunmuştur.

SGLT2 inhibitörlerinin hem KV hastalık riski yüksek hem de KBY olan hastalarda, KY'den primer korunmada hastaneye yatışları azalttığı gösterildikten sonra çeşitli tedavi kılavuzlarında KY'den primer korunmada tedavi önerilerine eklenmesi gündeme gelmiştir. Amerikan Kardiyoloji Derneğinin 2022 yılında yayınlanan Kalp Yetersizliği kılavuzunda⁷¹ T2DM ile birlikte KV hastalık tanısı veya yüksek KV hastalık riski olan hastalarda (EVRE A KY), KY nedeni ile hastaneye yatışları azaltmak için SGLT2 inhibitörleri öneriler arasına girmiştir (Sınıf 1-A). 2021 Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği kılavuzunda⁷² SGLT2 inhibitörlerinin (dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) KV olay riski taşıyan T2DM hastalarında KY, majör KV olaylar, son dönem böbrek fonksiyon bozukluğu ve KV ölümleri azaltmak için kullanımı önerilmiştir (Sınıf 1-A). Amerikan Diyabet Derneğinin 2021 yılında yayınladığı 'Kardiyovasküler Hastalık ve Risk Yönetimi' isimli tedavi kılavuzunda,⁷³ T2DM tanılı hastalarda kanıtlanmış aterosklerotik KV hastalık, çoklu aterosklerotik KV risk faktörleri veya diyabetik böbrek hastalığı varlığında, major KV olay ve/veya KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için SGLT2 inhibitörüne başlanması önerilmektedir.

2022 yılında Kanada Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan kardiyorenal sendromların tedavi kılavuzunda,⁷⁴ KV risk faktörü olan T2DM tanılı hastalarda KY nedenli hastaneye yatışları azaltmak ve son dönem böbrek hastalığına gidişi önlemek için SGLT2 inhibitörlerinin kullanılması güçlü kanıtlarla önerilmektedir. 2023 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği kılavuz güncellemesinde kronik böbrek hastalığının eşlik ettiği T2DM'de de SGLT2 inhibitörleri empagliflozin ve dapagliflozin, KV ölüm ve KY nedenli hastaneye yatışları azaltmak amacıyla Sınıf IA düzeyinde endikasyonla önerilmiştir.⁷⁵

Tüm bu gelişmeler dikkate alındığında KV hastalık tanısı olan veya KV hastalık açısından yüksek riski olan veya kronik böbrek hastalığı bulunan T2DM hastalarında KY'den primer korunma amacıyla SGLT2 inhibitörlerinin kullanılmasının güçlü kanıtlarla önerildiği söylenebilir.

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde SGLT2 İnhibitörleri

KV sonlanım çalışmalarında, SGLT2 inhibitörlerinin T2DM ve KV hastalığı veya çoklu aterosklerotik risk faktörleri bulunan hastalarda KV sonlanımları azalttığı ve bu yararın özellikle yeni KY gelişimi veya KY nedenli hastaneye yatışlar üzerine olduğu ortaya konmuştur.^{2,76,77} Bu çalışmaların ışığında SGLT2 inhibitörlerinin etkileri T2DM olan ve olmayan KY hastalarında araştırılmıştır. İlk KY çalışmaları DEF-KY hastalarını içeren çalışmalardır (Tablo 3).

DEF-KY hastalarında yapılan ilk çalışma dapagliflozin ile yapılan DAPA-HF çalışmasıdır.⁴ Bu çalışmaya NYHA II-III-IV ve EF < %40 olan 4744 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubunun %45'inde DM mevcut olup yaklaşık %25'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Tip 1 DM olan hastalar çalışmadan dışlanmıştı. Çalışmanın primer sonlanımı KV ölüm veya KY kötüleşmesi (KY nedenli hastaneye yatış / İV tedavi gerektiren KY nedenli acil başvuru) olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil edilenler 10 mg dapagliflozin veya plasebo gruplarına randomize edildiler. Ortalama 18 aylık izlem süresi sonunda primer sonlanım dapagliflozin grubunun %16,3'ünde, plasebo grubunun ise %21,1'sinde gözlemlenmiştir (HR: 0,74; %95 KI 0,65-0,85; P<0,001). KY'nin kötüleşmesi çalışma grubunun %10'u, plasebo grubunun ise %13,7'sinde gerçekleşmiştir. KV nedenli ölümler tedavi alan hastaların %9,6'sında, plasebo grubunun ise %11,5'inde gelişmiştir. Her iki sonlanım iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur.⁴ Çalışmada primer sonlanım açısından %26 görece ve %4,9 mutlak risk azalması elde edilmiş olup tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (*number needed to treat; NNT*) 21'dir. KV ölüm için %18 görece, %1,9 absolut risk azalması ortaya konmuştur. Yapılan altgrup analizinde yaş, cinsiyet, DM varlığı, atriyal fibrilasyon (AF), renal disfonksiyon, vücut kitle indeksi, EF, kullanılan KY tedavisi, ve KY etiyojisi açısından fark saptanmamıştır.⁴ Tedaviye yaşın etkisinin değerlendirildiği bir analizde 55 yaş altı 55-75 yaş ve 75 yaş üstü hasta gruplarında etkinliğin ve yan etki profilinin benzer olduğu saptanmıştır.⁷⁸ Yine bu çalışmada dapagliflozinin KY hastalarında renal fonksiyon üzerine olan olumlu etkileri gösterilmiştir. Çalışmaya eGFR >30 mL/dk/m² olan hastalar dahil edilmiştir. Dapagliflozinin eGFR'den bağımsız olarak kardiyak olumlu etkileri ortaya konmuştur. Bu etkinin yanı sıra DM olan ve olmayan KY hastalarında eGFR düşüşünü yavaşlattığı saptanmıştır.⁷⁹ Bu çalışma ile SGLT2 inhibitörlerinin DM'den bağımsız olarak KY tedavisinde yeni bir ilaç grubu olarak kabul görmesi sağlanmıştır. Çalışmanın yapılan post-hoc analizlerinden birinde tedavinin ciddi ventriküler aritmi, kardiyak arrest ve ani

ölümü azalttığı bildirilmiştir (%5,9 ve %7,4, P=0,037).⁸⁰ Çalışma popülasyonu irdelendiğinde hastaların yaklaşık %93'ü diüretik, %56'sı ACEİ, %28'i ARB, %70'i MRA, %96'sı beta bloker, %18'i dijital ve %10'u ARNİ tedavisi almaktaydı.⁸¹ Dapagliflozinin etkisinin hastaların almakta olduğu tedaviden bağımsız olduğu rapor edilmiştir. ARNİ ile beraber kullanımının ise herhangi bir olumsuz etkisi izlenmemiştir.⁸² DAPA-HF çalışmasının yaşam kalitesi analizinde 4. ve 8. aylarda Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) anlamlı düzeldiği, yaşam kalitesi, fonksiyonel kapasite ve semptomlar üzerine olumlu etkiler ortaya çıktığı gösterilmiştir.⁸³

DEF-KY olgularında yapılan 2. çalışma EMPEROR-Reduced çalışmasıdır. EMPEROR-Reduced çalışmasına fonksiyonel kapasitesi II-IV ve ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan 3730 hasta alınmıştır.³ Hastaların yarısında DM bulunmaktadır. eGFR <20 mL/dk/1.73m² olan hastalar EMPEROR-Reduced çalışmasından dışlanmıştır. Hasta popülasyonu DAPA-HF çalışma popülasyonu ile benzerdir. Çalışma grubu 10 mg empagliflozin ve plaseboya randomize edilmiştir. Primer sonlanım KV ölüm veya kötüleşen KY nedenli hastane yatışıdır. İzlem süresi ortalama 16 aydır. Primer sonlanım empagliflozin grubunda %19,4, plasebo grubunda ise %24,7 oranında saptanmıştır. Aradaki fark anlamlı bulunmuştur (P<0,001).³ Anlamlılık özellikle KY nedenli hastaneye yatışlarda azalmadan elde edilmiştir (HR: 0,70, KI: 0,58-0,85; P<0,001). Primer sonlanım için %25 görece risk azalması, %5,2 mutlak risk azalması elde edilmiştir. Tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (NNT) 19 olarak bulunmuştur. Sağlanan yarar yaş, cinsiyet, DM varlığı, KY nedeni, AF, kullanılan diğer KY tedavisi gibi faktörlerden bağımsızdır. Çalışmada yaklaşık %18 hastanın ARNİ kullandığı, yararın ARNİ tedavisinden bağımsız olduğu vurgulanmıştır.⁸⁴ Yine iki ilacın beraber kullanımının herhangi bir yan etkiyi arttırmadığı bildirilmiştir.⁸⁴ Sekonder sonlanım olan renal fonksiyonlar yine empagliflozin lehine olumlu saptanmıştır: eGFR'de yıllık azalmanın empagliflozin hastalarında -0,55 mL/dk/1.73 m² iken plasebo grubunda -2,28 mL/dk/1.73m² saptanmıştır (P<0,001). Renal sonlanımın hem DM olan hem de DM olmayan hastalarda benzer şekilde olduğu ortaya konmuştur.⁸⁵ Yine ilaç etkisinin böbrek fonksiyonu ile olan ilişkisi başka bir çalışmada irdelenmiştir. eGFR <60 mL/dk/1.73 m² ve albümin/kreatinin oranı >300 mg/g kronik renal disfonksiyon olarak tanımlanmıştır. Araştırmada eGFR'den bağımsız olarak empagliflozinin KV sonlanım yararı olduğu bildirilmiştir. Kronik renal disfonksiyonu olan hastalarda empagliflozin eGFR'de yıllık azalmayı 1,11 mL/dk/1,73 m² yavaşlatırken renal disfonksiyonu olmayanlarda bu yavaşlama 2,41 mL/dk/1,73 m² olarak saptanmıştır.⁸⁶ EMPEROR-Reduced çalışma popülasyonu ile yapılan bir retrospektif analizde KY nedenli hastaneye yatış ile beraber ayaktan başvurular da değerlendirilmiştir: tekrarlayan KY nedenli hastaneye yatış ve KY kötüleşmesini düşündüren ayaktan başvuruları da empagliflozinin anlamlı azalttığı ortaya konmuştur.⁸⁷ EMPEROR-Reduced çalışmasında tedavinin hayat kalitesine olan etkisi de araştırılmıştır. Değerlendirme KCCQ kullanılarak 3., 8. ve 12. aylarda yapılmıştır. Empagliflozin KCCQ değerinden bağımsız olarak tüm hastalarda primer sonlanımı anlamlı azaltmıştır. Yine ilaç alan grupta hayat kalitesinin belirgin düzeldiği gözlemlenmiştir. Etki üçüncü ayda anlamlı hale gelip 12. ayda da devam etmiştir.⁸⁸

EMPEROR-Reduced ve DAPA-HF çalışma verilerinin bir meta-analizinde, SGLT-2 inhibitörlerinin tüm nedenlere bağlı ölümü %13 (P=0,018) ve KV ölümü %14 (P=0,027) azalttığı rapor edilmiştir. Aynı analizde ilk ve tüm KY nedenli hastaneye yatışlarda

Tablo 4. DED-KY Hastaları ile Yapılan SGLT2 İnhibitörü Çalışma Özetleri

Çalışmanın Adı	SGLT2 inh.	Hasta popülasyonu	LVEF	Hasta sayısı	Primer sonlanım	Sekonder sonlanım
PRESERVED-HF	Dapagliflozin	FK II-IV %56 DM	EF>%45	320	12. haftada KCCQ-CS'da 5,8 puan artış (P=0,001)	6 dakikalık yürüme testinde 20,1 m artış (P=0,007)
EMPEROR-Preserved	Empagliflozin	>18 yaş Ambulatuvar FK II-IV %49 DM NT-proBNP: Sinüs >300 ve AF >900 pg/ml GFR >20 ml/dk	EF>%40	5988	KV ölüm veya KY nedenli hastane yatışlarında %21 azalma (P<0,001)	Toplam KY hastane yatışlarında %27 azalma (P<0,001) GFR eğiminde değişiklik 1,36 ml/dk (P<0,001)
DELIVER	Dapagliflozin	>40 yaş Ambulatuvar veya hastaneye yatan FK II-IV %45 DM NT-proBNP: Sinüs >300 ve AF >600 pg/ml GFR> 25 ml/dk	EF>%40 (daha önceden EF<%40 olan hastalar dahil)	6263	KV ölüm veya KY kötüleşmesi (hastane yatış veya acile başvuru) %18 azalma (P<0,001)	Toplam KY kötüleşme ve KV ölümlerde %23'lük bir azalma (P<0,001)

anlamli olarak azaldığı ortaya konmuştur. Renal sonlanımlar üzerine her iki molekülün de benzer şekilde plaseboya üstün olduğu bulunmuştur (Tablo 3).⁸⁹ Vaduganathan ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka meta-analizde de DEF-KY popülasyonunda her iki molekülün hem KY nedenli hastaneye yatışları hem de KV ölümü plaseboya göre anlamli olarak azalttığı ortaya konmuştur.⁹⁰

DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarının sonuçları DEF-KY hasta grubunda kılavuzların yenilenmesine neden olmuştur. 2021 yılında yayınlanan ESC KY kılavuzunda ve 2022 yılında yayınlanan AHA/ACC/HFSA kılavuzunda SGLT2 inhibitörleri empagliflozin ve dapagliflozin sınıfı öneri ve A kanıt düzeyi ile tedavideki yerini almıştır.^{72,91}

DEF-KY'de dapagliflozin ve empagliflozin çalışmalarından çıkan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:⁹²

- SGLT2 inhibitörleri KY hastaneye yatışları ve KV ölümü anlamli olarak azaltmaktadır. DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarının verileri birbirini desteklemekte ve güçlendirmektedir.
- Klinik yarar DM olan ve olmayan hasta gruplarında benzerdir. Yararlı etkiler cinsiyet, yaş, fonksiyonel kapasite, AF, natriüretik peptid düzeyinden bağımsızdır.
- SGLT2 inhibitörleri ile elde edilen pozitif sonlanımlar hastanın almakta olduğu KY tedavisinden bağımsızdır. ARNI ile beraber kullanımının herhangi bir yan etkisi saptanmamıştır.
- Elde edilen etki tedaviye başlandıktan kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır. DAPA-HF çalışmasında primer sonlanım 28. günde anlamlilik kazanmıştır.
- SGLT2 inhibitörleri DEF-KY hastalarında renal sonlanıma da pozitif etki etmektedir. EMPEROR-Reduced çalışmasında renal sonlanımlar %50 azalmıştır.
- Dapagliflozin ve empagliflozin hastalar tarafından iyi tolere edilmiş olup yan etkiler plasebodan farksız bulunmuştur. Kan basıncında anlamli bir düşüş olmamıştır.
- Her iki çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin hayat kalitesini artırdığı ve bunun erken zamanda ortaya çıktığı ve uzun süre devam ettiği ortaya konmuştur.

- SGLT2 inhibitörü tedavisine tanı konduktan sonra vakit kaybetmeden başlanmalıdır.
- Dapagliflozin ve Empagliflozin ile DEF-KY popülasyonunda elde klinik yararlar diğer SGLT-2 inhibitörleri ile henüz ortaya konmamıştır. Sotagliflozine ait klinik yararlar yalnız DM olan KY hastalarında elde edilmiştir.

Korunmuş ve Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde SGLT2 İnhibitörleri

Son 30 yılda DEF-KY'de birçok ilaç ve cihaz tedavisi faydalı olduğuna ilişkin kanıtlar biriktirirken, düşük ejeksiyon fraksiyon dışı kalp yetersizliğinde (DED-KY: HEF-KY+KEF-KY) sert sonlanım noktaları açısından kayda değer ve ikna edici bir azalma düne kadar gösterilememiştir. DED-KY'nin günümüzde hastane yatışlarının yarısını oluşturduğunu ve gelecekte bu sayının daha da artacağını düşündüğümüzde bu grup KY'de hastalığın seyrini değiştirecek bir ilaca çok ihtiyaç vardır.^{93,94} Nitekim, tarihte ilk kez DED-KY'de sert noktalarda ikna edici iyileşme gösteren ilaç, KV koruma ve DEF-KY'de yerini sağlamlaştırılan SGLT2'ler olmuştur. Birbiri ardına yapılan 2 büyük randomize, plasebo kontrollü çalışma ile SGLT2 inhibitörleri bu alanda kendini kanıtlamıştır. Bu 2 büyük çalışma öncesinde diyabetik hastalarda SGLT2 inhibitörleriyle yapılan KV koruma çalışmalarında, bazalde KV hastalığı veya KV risk faktörleri olan hastalarda KY yatışlarında azalma meydana getirmeleri, özellikle diyabetik hastalarda DEF-KY'e göre daha fazla gelişme eğilimi gösteren KEF-KY'de de faydalı olabileceklerine dair hipotezler belirmeye başlamıştır. 324 hasta ile yapılan küçük ve kısa takip süreli (12 hafta) randomize bir çalışma olan PRESERVED-HF çalışmasında EF'si >%45 olan KY hastalarında dapagliflozin ve plasebo karşılaştırılmıştır.⁹⁵ 12 haftanın sonunda dapagliflozin primer sonlanım noktası olan KCCQ anketi ile ölçülen hayat kalitesinde ortalama 5,8'lik bir artış meydana getirmiş (%95 güvenlik aralığı 2,3-9,2, P=0,001) ve ikincil sonlanım noktası olan 6 dakikalık yürüme mesafesinde önemli bir iyileşme göstermiştir (20,1 metre, %95 GA: 5,6-34,7, P=0,007).

SGLT2 inhibitörlerini DED-KY hastalarında test eden ilk randomize büyük çaplı çalışma EMPEROR-Preserved çalışması olmuştur (Tablo 4).⁵ EMPEROR-Preserved çalışması, çift kör bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. 18 yaş ve üzerindeki hastaların alındığı

bu çalışmada, NYHA sınıf II-IV ve EF >%40 olan, DM olan veya olmayan, eGFR'si >20 ml/dk olan 5988 hasta rutin tedaviye ek olarak, günde 10 mg empagliflozin veya placebo gruplarına randomize edilmiştir. Tüm hastalarda yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi veya sol atriyal dilatasyon) veya son 12 ayda KY nedenli hastane yatış hikayesi mevcut idi. Başlangıçta N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) 300 pg/ml (atriyal fibrilasyon var ise 900 pg/ml) olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Birincil sonlanım noktası KY nedenli hastaneye yatış veya KV ölümün birleşiminden oluşmaktadır. Ortalama 26,2 ay takip süresinin sonunda, birincil sonlanım noktası, empagliflozin grubunda (%13,8), plasebo grubuna (%17,1) göre %21 daha az gerçekleşmiştir (HR: 0,79, %95 GA: 0,69-0,90, P<0,001). Bu etki temel olarak empagliflozin grubunda KY nedenli hastane yatış riskinin düşüklüğüne bağlanmıştır. Empagliflozin lehine primer sonlanımdaki bu azalma cinsiyet, DM varlığı ve tüm EF gruplarını da içeren önceden belirlenmiş tüm alt-gruplarda tutarlı görünmektedir. Her ne kadar EF 3 gruba kategorize edildiğinde (%40-50, %50-60 ve >%60 grupları) p-iteraksiyon değeri anlamlı olmasa da, özellikle EF %60 ve üzerinde empagliflozin yararının azaldığı dikkat çekmektedir. Özellikle EF %50 ve üzerindeki hastalar ayrı olarak analiz edildiğinde, primer sonlanımda görece risk azalmasının %17 (P=0,024) olduğu görülmektedir. Dikkat çeken önemli noktalardan bir tanesi de primer sonlanımdaki empagliflozin lehine azalmanın 18. günden itibaren anlamlı olmasıdır. Sekonder sonlanım noktasının birincisi olan toplam KY nedenli hastane yatış oranı empagliflozin lehine %27 daha az bulunmuştur (P<0,001). İkinci sekonder sonlanım noktası olan eGFR eğiminde azalma empagliflozin kullananlarda daha az gözlenmiştir (Fark: 1,36 ml/dk/1.73 m², P<0,0001).

DELIVER çalışması SGLT2 inhibitörlerinin DED-KY'de test edildiği ikinci büyük randomize çalışmadır.⁶ Bu çalışmada, 40 yaşından büyük, T2DM olan ve olmayan, yapısal kalp hastalığıyla birlikte EF'si >%40 olan NYHA fonksiyonel kapasitesi II-IV, NT-proBNP'si yüksek (sinüs ritminde >300 pg/ml ve AF varlığında >600 pg/ml) ve GFR'si >25 ml/dk olan 6263 hasta dahil edilmiştir. Dikkat çeken özelliklerinden bir tanesi, KY nedenli hastaneye yatan ve son 24 saatde İV tedavinin kesildiği hastalar ve daha önceden EF'si <%40 olup EF'de iyileşme gözlenen %18 civarında iyileşmiş EF'li hastanın bu çalışmaya dahil edilmesidir. DELIVER çalışmasında, ortalama 2.3 yılın sonunda dapagliflozin lehine primer sonlanım olan KV ölüm veya KY kötüleşmesinde (plansız KY nedenli hastane yatış veya acile başvuru) %18'lik görece risk azalması meydana gelmiştir (HR: 0,82, %95 GA: 0,73-0,92, P<0,001). Dapagliflozin kullananlarda primer sonlanımda istatistikî önemi olan görece risk azalması ilk kez 13. günde kaydedilmiştir. Dapagliflozin ile görülen bu erken fayda EMPEROR-Preserved çalışmasında empagliflozin ve diğer SGLT2 inhibitörü çalışmaları ile tutarlılık göstermektedir. Dapagliflozin KY kötüleşmesine bağlı olayları %21 azaltmıştır (HR: 0,79, %95 GA: 0,69-0,91, P<0,001). Tek başına KV ölümden anlamlı bir fark bulunmamıştır (HR: 0,88, %95 GA: 0,74-1,05, P= anlamlı değil). Primer sonlanımdaki dapagliflozin lehine bu fayda T2DM durumu, başlangıçtaki EF, KY hastane yatıştan sonra 30 gün içinde çalışmaya alınıp alınmama ve önceden EF <%40 olup olmamasından bağımsız şekilde tutarlılık göstermiştir. DELIVER çalışması, EMPEROR-Preserved üzerine birtakım mesajlar sunması açısından önemlidir. Bunlardan bir tanesi EMPEROR-Pre-

served çalışmasında özellikle yüksek EF'lerde SGLT2 inhibitörlerinin yararının azaldığına dair işaretlerdir. DELIVER çalışması SGLT2 inhibitörlerinin yüksek EF'lerde de yararlı etkisinin devam ettiğini göstererek bu yargıyı ortadan kaldırmıştır. Ayrıca DELIVER çalışması yatan ve EF'si iyileşmiş hastalarda da SGLT2 inhibitörlerinin yararlı etkilerinin olduğunu göstermiştir. Hepsinden de önemli bu iki çalışmanın tutarlı sonuçları, 2023 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği kılavuz güncellemesinde DED-KY hastalarında SGLT2 inhibitörlerinin kullanımını kanıt düzeyi A ve sınıf I'e yükseltmiştir.

EMPEROR-Preserved ve DELIVER çalışmalarının dahil etme kriterlerinde birtakım farklılıklar göze çarpmaktadır (Tablo 1). Bu farklardan birincisi EMPEROR-Preserved çalışmasında 18 yaş sonrası hastalar dahil edilirken, DELIVER çalışmasında 40 yaş sonrası hastaların dahil edilmesidir. EMPEROR-Preserved çalışmasında taramadan önceki haftada hastaneye yatan hastalar çalışma dışı bırakılırken, DELIVER çalışmasında hastaneye yatan hastalar son 24 saatde İV ilaçlar kesildikten sonra çalışmaya dahil edilmiştir. EMPEROR-Preserved çalışmasında NT-proBNP kestirim değerleri sinüs ve AF hastaları için sırası ile 300 ve 900 pg/ml iken, DELIVER çalışmasında 300 ve 600 pg/ml'dir. EMPEROR-Preserved çalışmasında eGFR 20 ml/dk altındaki hastalar çalışma dışı bırakılırken, DELIVER çalışmasında GFR'si 25 ml/dk altındaki hastalar dışlanmıştır.

DELIVER çalışmasının körlemesi henüz kaldırılmadan DELIVER ve EMPEROR-preserved çalışmalarının meta-analizi planlanmıştır.⁹⁰ Bu meta-analiz 12,251 hasta içermektedir. İki çalışmanın meta-analizinde, SGLT2 inhibitörleri, kombine sonlanım olan KV ölüm ve hastane yatışlarında %20'lik (HR: 0,80, %95 GA: 0,73-0,87, P<0,0001), KV mortalitede %12'lik (HR: 0,88, %95 GA: 0,73-1,00, P=0,052) ve KY nedenli hastane yatışlarında %26'lık bir risk azalması (HR: 0,74, %95 GA: 0,67-0,83, P<0,001) meydana getirmektedir. Primer sonlanımdaki azalma EF gruplarına göre incelendiğinde tüm gruplarda sonuçlar tutarlı görünmektedir (primer sonlanımda görece risk azalması, EF %40-50, %50-59 ve >%60 aralığında sırası ile %22 (P<0,001), %21 (P=0,03) ve %19 (P=0,01)).

Bu 2 büyük çalışma sonrasında SGLT2 inhibitörleri EF'den bağımsız olarak KY'de endikasyon almayı başarmıştır. İlk önce empagliflozin Şubat 2022'de FDA'dan ve Mart 2022'de EMA'dan KY'de EF'den bağımsız genişletilmiş kullanım endikasyonu alırken, dapagliflozin MHRA'dan (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) EF'den bağımsız olarak tüm KY hastalarında onay almıştır. Ülkemizde her iki ajan halihazırda EF'den bağımsız tüm KY hastalarında ruhsat endikasyonu almış durumdadır.

EMPEROR-Preserved çalışması sonuçları, 2021 Avrupa KY kılavuzu hazırlandıktan sonra yayımlandığı için DED-KY hastaları için SGLT2 inhibitörleriyle ilgili bir öneri yapılmamıştır.⁷² Amerikan 2022 KY kılavuzu EMPEROR-Preserved çalışmasını baz alarak SGLT2 inhibitörlerinin hem HEF-KY'de hem de KEF-KY'de kullanımını sınıf IIa kanıt düzeyi B olacak şekilde önermiştir.⁹⁶ DELIVER çalışmasının sonuçları açıklandıktan sonra yayınlanan 2023 Avrupa KY kılavuz güncellemesinde SGLT2 inhibitörleri empagliflozin ve dapagliflozin, hem HEF-KY hem de KEF-KY tedavisinde KV ölüm ve KY nedenli hastaneye yatışı azaltmak amacıyla Sınıf IA düzeyinde endikasyonla önerilmiştir.⁷⁵

Tablo 5. Akut Kalp Yetersizliği Hastalarında Tamamlanan SLT2i Çalışmalarının Demografik Özellikleri

	SOLOIST-WHF	EMPA-RESPONSE AHF	EMPAG-HF	EMPULSE
Hasta sayısı	1222	80	59	530
Yaş (yıl)				
İlaç kolu	69 (63-76)	79 (73-83)	72,9±11,2	71 (62-78)
Plasebo kolu	70 (64-76)	73 (61-83)	76,5±8,3	70 (59-78)
SKB (mmHg)				
İlaç kolu	122 (111-135)	127±22	139±25 (129-148)	120 (109,0-135,0)
Plasebo kolu	122 (112-133)	121±25	132±21 (124-140)	122 (110,0-138,0)
LVEF (%)				
İlaç kolu	35 (28-47)	36±17	45±16 (39-51)	31,0 (23,0-45,0)
Plasebo kolu	35 (28-45)	37±14	44±14 (30-50)	32,0 (22,5-49,0)
NT-proBNP (pg/mL)				
İlaç kolu	1816,8 (854,7-3658,5)	4406 (2873-6979)	4726±4516 (2939-6513)	3299 (1843-6130)
Plasebo kolu	1741,0 (842,5-3582,2)	6168 (3180-10 489)	4823±4995 (2923-6724)	3106 (1588-6013)
eGFR(mL/dak/1.73 m ²)				
İlaç kolu	49,2 (39,5-61,2)	55±18	58,2±19,3 (51-66)	50,0 (36,0-65,0)
Plasebo kolu	50,5 (40,5-64,6)	55±18	62,2±18,2 (55-69)	54,0 (39,0-70,0)

SKB, Sistolik kan basıncı; LVEF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; eGFR, Tahmini glomeruler filtrasyon hızı.

Akut Kalp Yetersizliğinde SGLT2 İnhibitörleri

Akut KY; KY semptom ve bulgularının aniden ortaya çıkması veya mevcut semptom ve bulguların hızla kötüleşmesi şeklinde tanımlanır ve dünya genelinde 65 yaş üzerinde planlanmamış hastaneye yatışların en önemli sebebini oluşturur.^{72,97,98} Akut KY ile her yatış, hastanın klinik durumunun bozulmasına ve daha sık hastaneye yatış ile mortalitede yükselmeye yol açar.⁹⁸ Kronik KY tedavisinde SGLT2 inhibitörlerinin kılavuzlarca sağlamaştırılan yerine karşın akut KY hastalarında kullanımlarına ilişkin kanıtlar sınırlıdır.

SGLT2 inhibitörlerinin akut KY'de etkinlik ve güvenliklerine ilişkin çalışmalar çok yeni olup içerdikleri hasta sayıları nispeten düşüktür (Tablo 5). T2DM hastalarında yapılan KV sonlanım çalışmalarında SGLT2 inhibitörlerinin KY ile ilişkili hastaneye yatışlarda belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir.^{1,2} Dapagliflozin ve empagliflozin ile DEF-KY hasta popülasyonunda yapılan çalışmalardan hemen sonra yayınlanan SOLOIST-WHF çalışması KY sebebiyle hastaneye yatıp İV diüretik tedavi alan diyabetik hastalarda sotagliflozinin KV olaylar üzerine etkinliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır.⁹⁹ Çalışmaya alınan akut KY hastaları hemodinamik açıdan stabil, kan basıncı ≥ 100 mmHg ve inotrop tedaviye ihtiyacı olmayan, NT-proBNP değeri sinüs ritmi için >600 pg/mL, AF için >1800 pg/mL olan hastalardı. Birincil etkinlik sonlanım olayı olarak tanımlanan KV mortalite, KY'ye bağlı acil başvuru ve hastaneye yatışta sotagliflozin ile %33'lük görece risk azalması (HR: 0,67; %95 GA: 0,52-0,85; $P<0,001$) sağlandı. Bu etki EF'den bağımsızdı ve GFR değeri <60 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda da benzerdi. Primer sonlanım komponentleri tek başına değerlendirildiğinde; KV ölümden istatistiksel anlamlılık kaybolurken (HR: 0,84, %95 GA: 0,58-1,22, $p=0,36$) esas etkinin KY sebebiyle acile başvuru veya hastane yatışlardan (HR: 0,64, %95 GA: 0,49-0,83, $P<0,001$) kaynaklandığı gözlemlendi.

SOLOIST-WHF çalışmasıyla benzer tarihlerde küçük bir hasta kohortunda empagliflozinin diyabetik olan ve olmayan hastalarda güvenilirliği ve etkinliği değerlendirildi.¹⁰⁰ EMPA RESPONSE AHF çalışmasına toplamda 80 hasta alındı. Bu çalışmaya da hemodinamik olarak stabil hastalar dahil edildi. NT-proBNP değeri sinüs ritmi olan hastalarda ≥ 1400 pg/mL, AF olan hastalarda ≥ 2000 pg/mL (BNP için bu değerler sinüs ritmi için ≥ 350 pg/mL, AF olanlar için ≥ 500 pg/mL) olarak belirlenirken birincil sonlanım noktaları; bazalden 4. güne kadar değişen dispne için vizüel analog skalasındaki değişim, diüretik cevabı, hastanede yatış süresi, NT-proBNP'deki değişim olarak belirlendi. Birleşik z-skoru çalışma sonunda anlamlı bulunmaz iken, tek başına bu parametrelerin herhangi birinde empagliflozin daha iyi sonuç vermesine rağmen anlamlı fayda elde edilemedi. Empagliflozine elde edilen dekonjesyon miktarı klinik olarak ve devamlılık gösteren bir şekildeydi. Altmış gün sonunda KY'de kötüleşme, ölüm ya da KY sebebiyle tekrar başvuru empagliflozin ile anlamlı derecede daha az bulundu ($P=0,014$).

Empagliflozinin akut KY hastalarında klinik iyileşme sonlanım noktaları ile dekonjesyonla ilişkili son noktalarda (kilo kaybı, diüretik dozuna uyarlanmış kilo kaybı, NT-proBNP'deki değişim, hemokonsantrasyon, klinik konjesyon skoru) etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan diğer bir çalışma EMPULSE çalışmasıdır.¹⁰¹ Çalışmaya EF'den bağımsız, akut de novo veya dekompanse KY ile hastaneye yatırılan 530 hasta dahil edilerek, klinik stabilizasyon sonrası (ortalama 3 gün sonra) çift kör empagliflozin veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve 90 gün takip edilmiştir. Onbeşinci günde kilo kaybının empagliflozin kolunda anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. (%95 GA: -1,97 (-2,86, -1,08) kg, $P<0,0001$). Kilo kaybı etkisi 30. ve 90. günde empagliflozin kolunda anlamlı olarak devam etmiştir. Kıvrım diüretik dozuna göre uyarlanmış kilo kaybına bakıldığında da empagliflozin lehine benzer sonuç gözlemlenmiştir. İlk 15 ve 30. günde değerlendiril-

diğinde NT-proBNP düzeyleri empagliflozin kolunda anlamlı olarak düşük izlenirken (sırasıyla %95 GA: 0,92 (0,86-0,98), P=0,010 ve 0,90 (0,82-0,98), P=0,018), 90. günde iki grup arasında fark yoktur. Empagliflozin 10 mg ile plasebo karşılaştırıldığında klinik birleşik iyileşme son noktaları (tüm nedenli ölüm, KY'ye bağlı ilk ve toplam olay ve KCCQ yaşam kalitesinde değişim) empagliflozin ile %53,9, plasebo ile %39,7 bulunurken kazanç oranı 1,36 ile empagliflozin lehine anlamlı bulunmuştur (%95 GA: 1,09-1,68; P=0,0054).

Akut KY hastalarında 25 mg empagliflozinin plasebo ile karşılaştırıldığı ve birincil sonlanım noktasının 5 gün sonunda total idrar hacmi olarak belirlendiği diğer bir küçük randomize çalışma olan EMPAG-HF çalışmasının sonuçları da yakın dönemde yayınlandı.¹⁰² Altmış hastanın hastaneye yatışın ilk 12 saati içinde randomize edildiği çalışmada, empagliflozin ile idrar hacminde %25'lik bir artış, renal fonksiyonlarda herhangi kötüleşme olmadan sağlandı. Empagliflozin ile NT-proBNP değerlerindeki azalmanın plaseboya göre çok daha fazla olduğu saptandı (5 gün sonunda -1861'e karşın -727.2 pg/ml; 0,89 [%95 CI: 0,83-0,95]; P<0,001). Japonya'da çok merkezli olarak başlatılan ve 500 hasta alınmasının planlandığı EMPA-AHF (Early treatment with a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in high-risk patients with acute heart failure) çalışmasında ilk 12 saat içinde başlanan empagliflozin 10 mg ile plasebonun karşılaştırılması hedeflenmiş ve sonuçları beklenmektedir.¹⁰³

Akut KY hasta grubunda empagliflozine benzer şekilde dapagliflozinle de güvenlik ve etkinlik çalışmaları planlanmıştır. Bunlardan çok merkezli, 10 mg dapagliflozinle beraber plasebonun karşılaştırıldığı DICTATE-AHF çalışmasının sonuçları ESC 2023 kongresinde açıklanmıştır.¹⁰⁴ DICTATE-AHF çalışmasına, T2DM'den bağımsız olarak akut KY ile hastaneye yatırılan, konjesyonu bulunan, IV diüretik tedavi planlanan, GFR >25 ml/dk, kan basıncı >90 mmHg olan 240 hasta dahil edilmiş ve ilk 24 saatte standardize edilmiş diüretik tedavisine ek olarak dapagliflozin ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası olan diüretik etkinliği (yığınsal diüretik dozuna bölünen yığınsal kilo değişimi oranı), dapagliflozin ile daha iyi gözlenirse de bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (P=0,06). Ancak ortalama yığınsal diüretik dozu dapagliflozin ile anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır (560 mg ve 800 mg, P=0,006). 24 saatlik natriürez (P=0,025) ve 24 saatlik diürez (P=0,005) dapagliflozin ile anlamlı olarak daha fazla gerçekleşmiştir. Oral diüretiğe geçiş zamanı ve hastaneden çıkış zamanı dapagliflozin ile anlamlı olarak daha erken bulunmuştur. DICTATE-AHF çalışmasının sonuçları, akut KY'de erken dönemde (ilk 24 saatte) başlanan dapagliflozin ile daha fazla natriürez ve diürez, daha düşük total diüretik dozu ile daha erken oral diüretiğe geçiş zamanı ve daha erken hastaneden taburculuğun sağlandığını göstermiştir.

Bu çalışmalardan yola çıkılarak; diyabet varlığından ve EF'den bağımsız olarak akut KY hastalarında SGLT2 inhibitörlerinin klinik yarar sağladığı söylenebilir. Ancak bu hasta populasyonunda dikkat edilmesi gereken bazı noktalar mevcuttur. Öncelikle tüm çalışmalarda akut KY hastalarının hemodinamik olarak stabil ve sistolik kan basıncı ≥ 100 mmHg olan hastalar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. SGLT2 inhibitörlerinin diğer tüm KY hastalarında olduğu gibi eGFR <20 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda kullanımı uygun değildir. Çalışmalarda tip 1 diyabetik hastalar,

daha önce ketoasidoz öyküsü olan hastalar ve inotrop/vasopresör tedavi alan hastalar dışlandığı için yeterli bilgi elde edilene kadar bu hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin kullanımından kaçınılmalıdır. Hastaların rutin izlemde yapıldığı gibi kan basıncı monitorizasyonu ve renal fonksiyonların takibine devam edilmelidir.¹⁰⁵ Sonuç olarak henüz bir kılavuz önerisi olmasa da giderek artan kanıtlar SGLT2 inhibitörlerinin akut KY'de etkin ve güvenilir ajanlar olduğuna işaret etmektedir.

Kalp Yetersizliğinde SGLT2 İnhibitörlerinin Renal Klinik Sonuçlara Etkisi

Hemodinamik değişikliklerle yakın ilişkileri ve ortak nörohumoral yolları kullanılmaları sebebiyle KBH'nin KY'ye eşlik etmesi, birbirlerini olumlu veya olumsuz yönde etkilemesi tesadüfi değildir. Kronik KY'nin seyri boyunca böbrek fonksiyonlarında progressif olarak azalma görülür.^{106,107} KY hastalarının tedavisinde GFR'yi etkileyen RAS blokerleri ve MRA'lar uzun dönemde böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı esasen azaltıyor olsalar da erken dönemde böbrek fonksiyonlarında yalnızca bir kötüleşme yapabilmektedirler. DEF-KY hastalarının kan basınçlarının sıklıkla düşük olması ve plazma hacminde dalgalanmaların olması bu etkileşimi daha meşru hale getirmektedir.

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında SGLT2 İnhibitörlerinin Renal Etkileri

SGLT2 inhibitörleri ile KY hastalarında önceden belirlenmiş renal sonlanımları olan 4 randomize kontrollü klinik çalışma yapılmıştır (Tablo 6). DEF-KY hastalarını içeren DAPA-HF⁴ ve EMPEROR-Reduced³ çalışmalarında SGLT2 inhibitörlerinin renal etkileri önceden belirlenmiş ikincil sonlanımlar olarak incelenmiştir. Her iki çalışmada renal sonlanımlar farklı tanımlanmıştır. DAPA-HF çalışmasında birleşik renal sonlanımlar; renal fonksiyonların kötüleşmesi, GFR'nin sürekli olarak ≥ 50 düşmesi, son dönem böbrek hastalığı (GFR <15 ml/dk/ 1,73 m² ≥ 28 gün devam etmesi, sürekli diyaliz veya böbrek nakli) veya renal ölümdür. EMPEROR-Reduced çalışmasında ise GFR ortalama eğimindeki değişim ve ayrıca kronik diyaliz veya böbrek nakli veya GFR'nin sürekli olarak ≥ 40 düşmesi veya bazal GFR değeri 30 ml/dk/ 1,73 m² olan hastalarda GFR'nin sürekli <15 ml/dk/ 1,73 m² olması veya bazal GFR değeri <30 ml/dk/ 1,73 m² olan hastalarda GFR'nin sürekli <10 ml/dk/ 1,73 m² olmasından oluşan birleşik sonlanım tanımlanmıştır. DAPA-HF'de GFR <30 ml/dk/ 1,73 m² olan hastalar, EMPEROR-Reduced'de GFR <20 ml/dk/ 1,73 m² olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

DAPA-HF Renal Sonlanımlar

Renal fonksiyonların kötüleşmesi, GFR'nin sürekli olarak ≥ 50 düşmesi, son dönem böbrek hastalığı (GFR <15 ml/dk/ 1,73 m² ≥ 28 gün devam etmesi, sürekli diyaliz veya böbrek nakli) veya renal ölümden oluşan birleşik renal sonlanım insidansı dapagliflozin ve plasebo tedavi grupları arasında farklı bulunmamıştır (dapagliflozin 0,8 olay/100 hasta yılı ve plasebo 1,2 olay/100 hasta yılı 0,71, 0,44-1,16).⁴

Dapagliflozin tedavisi ile GFR'de bir miktar azalma (dip) olmaktadır. Tedavinin 14. gününde GFR azalması plasebo grubunda %52,7 iken dapagliflozin grubunda %69,4 oranında gelişmiştir (HR: 2,03, %95 GA: 1,80-2,29; P<0,001).¹⁰⁸ En sık >%10 oranında GFR düşüşü görülürken (%38 dapagliflozin, %21 plasebo, HR: 2,36, %95 GA: 2,07-2,69, P<0,001), >%30

Tablo 6. Kalp Yetersizliği Hastalarında Önceden Belirlenmiş Renal Sonlanımları Olan SGLT2i Çalışmaları

Çalışma	Dahil edilme kriterleri	GFR <60 ml/min/1,73 m ² hasta %	Renal sonlanım	Renal fayda
DAPA-HF ⁴	EF ≤%40; NYHA II-IV; NT-proBNP yüksek; GFR ≥30 ml/dk/ 1,73 m ² SKB ≥95 mmHg	40,6	Birleşik renal sonlanım; renal fonksiyonların kötüleşmesi, GFR'nin sürekli ≥%50 düşmesi, son dönem böbrek hastalığı (GFR <15 ml/dk/ 1,73 m ² ≥28 gün devam etmesi, sürekli diyaliz veya böbrek nakli) veya renal ölüm	Dapagliflozin ve plasebo tedavi grupları arasında fark bulunmadı (dapagliflozin 0,8 olay/100 hasta yılı ve plasebo 1,2 olay/100 hasta yılı HR 0,71, 0,44-1,16)
EMPEROR-Reduced ³	EF ≤%40; NYHA II-IV; NT-proBNP yüksek; GFR ≥20 mL/min/1,73 m ² SKB ≥100 mmHg	48,0	GFR - ml/dk/ 1,73 m ² ortalama eğitimdeki yıllık değişim Birleşik sonlanım; kronik diyaliz veya böbrek nakli veya GFR'nin sürekli olarak ≥%40 düşmesi veya bazal GFR değeri 30 ml/dk/ 1,73 m ² olan hastalarda GFR'nin sürekli <15 ml/dk/ 1,73 m ² olması veya bazal GFR değeri <30 ml/dk/ 1,73 m ² olan hastalarda GFR'nin sürekli <10 ml/dk/ 1,73 m ² olması	GFR ortalama eğiminin zaman içindeki değişim empagliflozin grubunda plaseboya göre daha yavaştı. Gruplar arasındaki fark empagliflozin lehine 1,73 ml/dk/1,73 m ² /yıl (%95 GA: 1,10-2,37; P<0,001) Birleşik renal sonlanım empagliflozin grubunda plaseboya göre daha az gelişti (sırasıyla %1,6 ve %3,1, HR: 0,50; %95 GA: 0,32-0,77)
EMPEROR-Preserved ⁵	EF>%40; yapısal kalp hastalığı veya son 12 ay içinde KY yatış öyküsü; NT-proBNP yüksekliği; NYHA II-IV; GFR ≥20 ml/dk/ 1,73 m ² SKB ≥100 mmHg	50,2	GFR - ml/dk/ 1,73 m ² ortalama eğitimdeki yıllık değişim Birleşik sonlanım; kronik diyaliz veya böbrek nakli veya GFR'nin sürekli olarak ≥%40 düşmesi veya bazal GFR değeri 30 ml/dk/ 1,73 m ² olan hastalarda GFR'nin sürekli <15 ml/dk/ 1,73 m ² olması veya bazal GFR değeri <30 ml/dk/ 1,73 m ² olan hastalarda GFR'nin sürekli <10 ml/dk/ 1,73 m ² olması.	Empagliflozin verilenlerde plaseboya göre GFR düşüşü daha yavaş seyretti (HR: 1,36 %95 GA: 1,06-1,66, P<0,001) Birleşik renal sonlanımlarda plaseboya göre farklı bir sonuç elde edilmemiştir (HR: 0,95, %95 GA: 0,73-1,24)
DELIVER ⁶	EF>%40 ve yapısal kalp hastalığı; NT-proBNP yüksekliği; NYHA II-IV; ambulatuar veya yatan hastalar; GFR ≥25 mL/min/1,73 m ² SKB ≥95 mmHg	49	GFR - ml/dk/ 1,73 m ² ortalama eğitimdeki değişim Post hoc birleşik renal sonlanım GFR'de ≥%50 düşüşün ilk anı, GFR'nin <15 ml/dk/ 1,73 m ² düştüğü ilk an, son dönem böbrek hastalığı, böbrek nedenli ölüm	Dapagliflozin plaseboya göre GFR düşüşünü yavaşlatmıştır (fark, 1,4 ml/dk/1,73 m ² /yıl; %95 GA: 1,0-1,8, P<0,001) DED-KY hastalarında dapagliflozin birleşik renal sonlanımlara plasebo ile benzer etki yapmıştır (HR: 1,08; %95 GA: 0,79-1,49)

DED-KY, Düşük ejeksiyon fraksiyon dışı kalp yetersizliği; EF, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NT-proBNP, N terminia pro brain natriüretik peptid; GFR, glomerüler filtrasyon oranı; SKB, Sistolik kan basıncı.

GFR düşüşü hastaların sadece %3,4'ünde gelişmiştir. Bazal GFR değeri en alt seviyede (30-45 ml/dk/ 1,73 m²) olanlarda GFR azalması sadece 2,4 ml/dk/ 1,73 m² olmuştur. GFR'nin ≤20 ml/dk/ 1,73 m² eşğine ulaşması dapagliflozin grubunda %0,22, plasebo grubunda %0 oranında görülmüştür ve bu hastaların hepsinin bazal GFR değeri 45 ml/dk/1,73 m² altında olduğu rapor edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde GFR düşüşünün ön göstergeleri ileri yaş ve diyabet olarak saptanmıştır.¹⁰⁸ Aslında DAPA-HF çalışmasında GFR'deki ortalama azalma (≈3 ml/dk/1,73 m² veya %5) KY olmayan diyabetik hastalarda yapılan SGLT2 inhibitörü çalışmalarının sonuçları ile oldukça benzerdir;¹⁰⁹⁻¹¹¹ EMPA-REG OUTCOME (4. haftada 2,64 ml/dk/1,73 m²), VERTIS-CV (6. haftada 2,79 ml/dk/1,73 m²) ve CREDENCE (3. haftada %7). On dördüncü günde belirgin olan GFR (>%10) düşüşü, daha sonra (60 ve 120 günlerde belirgin olmak üzere) tersine dönmekte ve kronik süreçte (720 günde) dapagliflozinin plaseboya göre GFR'deki düşüşü yavaşlattığı görülmektedir. Başlangıçtaki GFR düşüşü renal istenmeyen olay sıklığıyla ve ilacın kesilmesiyle ilişkili bulunmamıştır.¹⁰⁸

DAPA-HF Erken Dönemdeki GFR Düşüşünün Kardiyovasküler Sonlanımlarla İlişkisi

Dapagliflozin ile GFR düşüşü birincil sonlanım (KY kötüleşmesi veya KV ölüm) riskinde azalma ile ilişkili iken GFR düşüşü olan plasebo grubunda bu risk artmıştır (HR; Plasebo 1,45, %95 GA: 1,19-1,78, dapagliflozin 0,73, %95 GA: 0,59-0,91; P_{etkileşim} <0,001).^{4,108}

DAPA-HF çalışmasının sonuçları T2DM olan olmayan DEF-KY hastalarında dapagliflozinin erken dönemde plaseboya göre GFR'yi daha çok düşürmekle birlikte bu düşüşün oldukça az olduğunu göstermiştir. On dördüncü günde hastaların üçte birinde GFR düşüşü olmamış, üçte birinde ≤%10 ve üçte birinde de >%10 GFR düşüşü olmuştur. Dapagliflozin ile GFR başlangıçta azalsa da uzun dönemde GFR düşüş eğimi yavaşlamış ve başlangıçtaki GFR azalması ile renal olumsuz olayların artışı arasında ilişki görülmemiştir. Dapagliflozin ile GFR'deki azalma daha iyi KV sonlanımlarla ilişkili bulunurken plasebo grubunda bunun tam tersi gözlenmiştir.¹⁰⁸

EMPEROR-Reduced Renal Sonlanımlar

GFR ortalama eğiminin zaman içindeki değişimi empagliflozin grubunda plaseboya göre daha yavaş (empagliflozin -0,55 ml/

dk/1,73 m²/yıl, plasebo -2,28 ml/dk/1,73 m²/yıl) ve gruplar arasındaki fark empagliflozin lehine 1,73 ml/dk/1,73 m²/yıl (%95 GA: 1,10-2,37; P<0,001) saptanmıştır.³ Birleşik renal sonlanım (kronik diyaliz veya böbrek nakli veya GFR'nin sürekli düşmesi) empagliflozin grubunda plaseboya göre daha az gelişmiştir (%1,6 ve %3,1, HR: 0,50; %95 GA: 0,32-0,77). Çalışma sonunda ilaçlar kesildikten sonra (23-45 gün) GFR düşüşü plasebo grubunda daha fazla bulunmuştur (empagliflozin -0,93 ml/dk/1,73 m², plasebo -4,21 ml/dk/1,73 m²). Bu sonuçlar KY olmayan T2DM hastalarında SGLT2 inhibitörleri ile yapılan çalışma sonuçlarına oldukça benzerdir.¹¹²

EMPEROR-Reduced çalışmasına dahil edilen hastaların %53'ünde KBH (GFR <60 ml/dk/1,73 m² veya albümin/kreatinin >300 mg/g) bulunmaktaydı. KBH olan ve olmayan DEF-KY hastalarında empagliflozin GFR'deki düşüş eğimini yavaşlatmıştır (KBH olan 1,11 ml/dk/1,73 m²/yıl ve KBH olmayan 2,41 ml/dk/1,73 m²/yıl). Dördüncü haftada plaseboya göre düzeltilmiş GFR düşüşü (dip) KBH olan ve olmayanlarda benzerdir (sırasıyla 2,4 ml/dk/1,73 m² ve 2,7 ml/dk/1,73 m², P_{etkileşim}=0,59). GFR dördüncü haftadan sonra empagliflozin grubunda bazal değere doğru stabilleşirken, plasebo grubunda ilerleyici düşüş devam etmiştir. Bazal GFR kategorilerine (<30, 30-44, 45-59, 60-89, ve ≥90 ml/dk/1,73 m²) ve bazal üriner albümin kreatinin oranı (ÜAKO) kategorilerine göre (<30, 30-300, ve >300 mg/g) analiz edildiğinde GFR eğimindeki değişime bazal GFR'nin hafif düzeyde etki ettiği (P_{etkileşim}=0,033) yani KBH olanlarda GFR eğim değişikliğinin daha az olduğu ancak albuminürinin GFR eğimine etkisinin olmadığı görülmüştür.⁸⁶ KBH'nda GFR eğimindeki değişim daha az görülse de birleşik renal sonlanımlar KBH olan ve olmayan hastalarda benzer oranda azalmıştır (sırasıyla HR=0,53, %95 GA: 0,31-0,91 ve HR: 0,46, %95 GA: 0,22-0,99). Empagliflozin grubunda KBH olsun olmasın araştırmacının raporladığı akut böbrek hasarı daha az gelişmiştir.⁸⁶

Empagliflozin birincil sonlanımı ve KY nedeniyle toplam hastaneye yatışları KBH'dan bağımsız olarak azaltmış (sırasıyla HR: 0,78, %95 GA: 0,65-0,93 ve HR: 0,72, %95 GA: 0,58-0,90, P_{etkileşim}=0,63) ve birincil birleşik sonlanımlara olumlu etkisi bazal böbrek fonksiyonlarının tüm kategorilerinde (GFR 20 ml/min/1,73 m² dahil) ve tüm albuminüri seviyelerinde tutarlı şekilde olmuştur.

Sonuç olarak EMPEROR-Reduced çalışmasında diyabetik ve diyabetik olmayan DEF-KY hastalarında empagliflozin GFR'nin zaman içindeki eğimini yavaşlatmış ve birleşik renal sonlanımları %50 azaltmıştır. Bu risk azalması hem KBH olan hem de olmayan hastalarda görülmüştür. Bazal böbrek fonksiyonlarının her kategorisindeki (tGFR <30, 30-44, 45-59, 60-89, ve ≥90 ml/dk/1,73 m²) hastalarda istenmeyen renal olaylarda artış olmamıştır. Çalışma sonunda empagliflozin kesildiğinde GFR'nin hızlı artması başlangıçta çekince yaratan GFR düşüşünün intrarenal hemodinamiklerde geri dönüşebilen fonksiyonel değişikliklere bağlı olduğunu düşündürmektedir. Empagliflozinin DEF-KY hastalarında birincil sonlanımlara sağladığı olumlu etki bazal böbrek fonksiyonundan ve KBH'dan bağımsızdır.

DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarının meta-analizi DEF-KY hastalarında SGLT2 inhibitörlerinin birleşik renal sonlanım riskini %38 oranında (HR: 0,62, %95 GA: 0,43-0,90) anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir.⁸⁹ Ayrıca bu iki çalışmada

SGLT2 inhibitörü tedavisi diyabet varlığından bağımsız olarak GFR'deki düşüşü anlamlı şekilde yavaşlatmıştır.^{79,85} Bu çalışmalara ciddi renal disfonksiyonu olan hastalar (eGFR <20 ml/dk/1,73 m² veya diyaliz) dahil edilmediğinden bu tür hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin etkinliği ve güvenilirliği hakkında henüz bilgimiz bulunmamaktadır.

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu Dışı Kalp Yetersizliği Hastalarında SGLT2 İnhibitörlerinin Renal Etkileri

DED-KY hastalarını içeren EMPEROR-Preserved⁵ ve DELIVER⁶ çalışmalarında SGLT2 inhibitörlerinin renal etkileri önceden belirlenmiş ikincil sonlanımlar olarak incelenmiştir. Her iki çalışmada renal sonlanımlar farklı tanımlanmıştır. EMPEROR-Preserved çalışmasında EMPEROR-Reduced ile aynı birleşik renal sonlanım kullanılmıştır; GFR ortalama eğimdeki değişim ve ayrıca kronik diyaliz veya böbrek nakli veya GFR'nin sürekli olarak ≥%40 düşmesi veya bazal GFR değeri 30 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda GFR'nin sürekli <15 ml/dk/1,73 m² olması veya bazal tGFR değeri <30 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda GFR'nin sürekli <10 ml/dk/1,73 m² olması. DELIVER çalışmasında önceden belirlenmiş renal sonlanım GFR eğimidir. Post hoc birleşik renal sonlanım ise GFR'de ≥%50 düşüşün ilk anı, GFR'nin <15 ml/dk/1,73 m² düştüğü ilk an, son dönem böbrek hastalığı, böbrek nedeni ölümdür. EMPEROR-Preserved'de GFR <20 ml/dk/1,73 m² olan hastalar, DELIVER'de GFR <25 ml/dk/1,73 m² olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

EMPEROR-Preserved Renal Sonlanımlar

Empagliflozin verilenlerde plaseboya göre GFR düşüşü daha yavaş seyretmiş (sırasıyla -1,25 ve -2,62 ml/dk/1,73 m²/yıl ve HR: 1,36 %95 GA: 1,06-1,66, P<0,001) ancak major renal sonlanımlarda plaseboya göre farklı bir sonuç elde edilmemiştir (HR: 0,95, %95 GA: 0,73-1,24).^{5,113} Empagliflozinin renal sonlanımlara nötral etkisi tüm EF alt gruplarında (%41-49, %50-59 ve ≥%60) benzerdir.¹¹⁴ EMPEROR-Preserved çalışmasında empagliflozinin KY sonlanımlarına fayda sağlarken major renal sonlanımlara nötral etki göstermesi önceki çalışmalarda SGLT2 inhibitörlerinin KY ve renal sonlanımlarda birlikte sağladığı olumlu etki ile uyumsuzdur.^{115,116} EMPEROR-Preserved araştırmacıları tarafından bu uyumsuzluğu anlamak için iki adet post hoc analiz yapıldı. İlkinde meta-analizlerde kullanılan daha geleneksel renal olay kistası (GFR'de ≥%50 azalma + renal ölüm) esas alındığında empagliflozinin major renal sonlanımları azalttığı belirlenmiştir (HR: 0,78, %95 GA: 0,54-1,13).¹¹⁴ Empagliflozinin renal sonlanımlara etkisi EF ile anlamlı şekilde ilişkiliydi, EF %41-49 olan hastalarda olumlu etki görülürken (HR: 0,41, %95 GA: 0,20-0,85), EF ≥%60 olan hastalarda etki nötral bulunmuştur (HR: 1,24, %95 GA: 0,66-2,33). İkinci post hoc analizde DELIVER çalışmasına benzer birleşik renal sonlanımlar (GFR'de devamlı ≥%50 düşüş veya son dönem böbrek hastalığı veya renal ölüm veya renal replasman tedavisi gereksinimi) kullanılmıştır.¹¹⁷ Tüm hasta grubunda empagliflozin ile birleşik renal sonlanımda %22 görece risk azalması (HR: 0,78, %95 CI: 0,54-1,13) görülürken, EF ≥%60 olan hastaların dahil edilmediği analizde ise görece riskte istatistiksel anlamlı %40 azalma saptanmıştır (HR: 0,60, %95 CI: 0,37-0,97; P=0,0371). Bu iki post hoc analiz KY hastalarında tanımlanan major renal sonlanıma göre ilacın böbrek hastalığının ilerleyişine etkisinin farklı çıkabileceğini ve GFR değişim eğrisindeki yavaşlamanın indirekt bir gösterge olarak her zaman major renal sonlanımlara yansımayacağını göstermektedir.¹¹³

EMPEROR çalışmalarının havuzlanmış verisinden yapılan post hoc analizde, geniş bir EF'deki KY hasta grubunda empagliflozinin bazal albuminüri düzeyine ve zaman içinde albuminürideki değişime etkisi incelenmiştir.²¹ Empagliflozin EF'den bağımsız olarak yeni makroalbuminüri gelişimini azaltmış (HR: 0,81; %95 GA: 0,70-0,94; P=0,005) ve makroalbuminürinin normoalbuminüriye veya mikroalbuminüriye doğru remisyonunu arttırmıştır (HR: 1,31; %95 CI: 1,07-1,59; P=0,009). ÜAKO'daki azalma tüm hasta grubunda değil ÜAKO'su en yüksek olan diyabetik hastalarda görülmüştür. Empagliflozinin bazal albuminüriden bağımsız olarak GFR eğimindeki yıllık azalmayı yavaşlatmıştır. Ancak takipte gelişen GFR azalması makroalbuminüri olan hastalarda daha belirgindir. Yine ÜAKO en yüksek olan kategoride akut böbrek hasarı daha fazla görülmekle birlikte empagliflozin ve plasebo gruplarında akut böbrek hasarı görülme oranı farklı bulunmamıştır.¹¹⁸

Makroalbuminüri olan hastalarda normoalbuminüri olan hastalara göre KY nedeniyle hastaneye yatış ve KV mortalite riski 2-3 kat yüksek görülmekle birlikte empagliflozinin KY nedeniyle hastaneye yatış ve KV mortalite riskinde sağladığı azalmanın tüm ÜAKO kategorilerinde tutarlı olduğu saptanmıştır (normoalbuminüri için HR: 0,80; %95 GA: 0,69-0,92, mikroalbuminüri için HR: 0,74; %95 GA: 0,63-0,86 ve makroalbuminüri için HR: 0,78; %95 GA: 0,63-0,98, P_{etkileşim}=0,71).

DELIVER Renal Sonanımlar

DED-KY hastalarında dapagliflozin birleşik renal sonanımlara tGFR'de ≥ 50 düşüşün ilk anı, GFR'nin < 15 ml/dk/ $1,73$ m² düşüşü ilk an, son dönem böbrek hastalığı, böbrek nedeni ölüm) plasebo ile benzer etki yapmıştır (HR: 1,08; %95 GA: 0,79-1,49).^{6,119} Bununla birlikte, başlangıçta beklenen akut GFR düşüşünü takiben dapagliflozin plaseboya göre GFR düşüşünü yavaşlatmıştır (fark, $1,4$ ml/dk/ $1,73$ m²/yıl; %95 GA: 1,0-1,8, P<0,001). GFR düşüşündeki yavaşlama diyabetik hastalarda daha belirgin bulunmuştur. Plasebo grubunda GFR düşüşü bazal EF'ye göre de değişiklik göstermiş, EF ≥ 60 olan hastalarda EF ≤ 49 olanlara göre GFR düşüşü 2 kat fazla olmuştur. Bu heterojenitenin nedeni tam bilinmemektedir. DED-KY hastalarında dapagliflozin birincil KV sonanımlara etkisi bazal GFR değerinden etkilenmemiştir.

Sonuç olarak

Empagliflozin ve dapagliflozin DED-KY hastalarında GFR düşüşünü yavaşlatmakla birlikte uzun dönem renal sonanımlarda anlamlı bir azalma yapmamıştır. EMPEROR-Preserved ve DELIVER çalışmalarında farklı renal sonanımlar tanımlanmış ve bu çalışmalar özünde renal sonanımları değerlendirmeye yönelik tasarlanmamış, post hoc analizler ile bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Çalışmalara renal sonanımlara uygun yüksek riskli böbrek hastaları dahil edilmemiş ve renal sonanımlar için yeterli süre takip yapılmamıştır (ortalama takip EMPEROR-Preserved çalışmasında 21 ay, DELIVER çalışmasında 28 aydır). Nitekim DED-KY hastalarında yapılan SGLT2 inhibitörü çalışmalarında renal olaylar renal sonanımların esas alındığı çalışmalara göre oldukça düşük oranda gelişmiştir.^{120,121}

Tedavisi Sırasında GFR'ye Göre SGLT2 İnhibitörlerinin Yönetimi

SGLT2 inhibitörleri ile başlangıçta gelişen GFR düşüşü, düşüş biraz da belirgin ise, renin-angiotensin sistem blokerleri ve mineralokortikoid reseptör blokerlerinde olduğu gibi hekimlerce ilacın kesilmesi ile sonuçlanabilir. Başlangıçtaki GFR düşüşü gerçek bir

renal hasarı göstermemektedir. Nitekim SGLT2 inhibitörleri ile GFR'si düşen hastalarda böbrek hasarının göstergesi olan belirteçler artmamakta ve ilaç kesildiğinde GFR bazal değerine dönmektedir.^{86,122,123} SGLT2 inhibitörleri ile yapılan KY çalışmalarında bazal böbrek fonksiyonları kötü olsa bile çok az hastada GFR 20 ml/dk/ $1,73$ m²'ye kadar düşmüştür. Bazal GFR değeri 30 ml/dk/ $1,73$ m² olan bir hastada %30'luk bir düşüş olursa, GFR ancak 21 ml/dk/ $1,73$ m² olur ki bu da oldukça nadirdir. SGLT2 inhibitörü verilen bir hastada GFR'de > 30 düşüş olursa böbrek fonksiyonlarını bozan diğer alternatif nedenler düşünülmelidir. Başlangıçtaki GFR düşüşünün (dip) 6-8 hafta içinde büyük oranda düzeldiği göz önüne alınırsa bu tür hastaların GFR ölçümleriyle takip edilerek SGLT2 inhibitörünün kesilmeden tedavinin devamlılığı sağlanmalıdır. GFR düşüşü fazla olan hastalarda rebound GFR artışı da daha belirgin (14 ile 60 gün içinde) olmaktadır.¹⁰⁸ Bu nedenle SGLT2 inhibitörü kesilmeden hastayı takip etmek doğru yaklaşımdır. Böbrek fonksiyonlarına göre SGLT2 inhibitörlerinin doz azaltılması veya gınaşırı uygulamasına dair bir kanıt yoktur.

Meta-Analizlerde SGLT2 İnhibitörlerinin EF'den Bağımsız Tedavi Etkinliği

Meta-analiz, etki büyüklüğünün genel bir nicel tahminine ulaşmak için birden fazla çalışmadan elde edilen verileri birleştiren istatistiksel bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım pek çok araştırma alanında çok sayıda bireysel çalışmanın sonuçlarını sentezlemek ve daha güvenilir sonuçlar üretmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Meta-analiz istatistiksel gücü artırmaya, yanlılığı ve değişkenliği azaltmaya ve farklı çalışmalar arasında genel eğilimlerin belirlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, araştırmacıların çeşitli alt gruplardaki etkilerin büyüklüğünü incelemesine olanak tanıyarak bulguların genellenebilirliğini ve uygulanabilirliğini daha da artırır.¹²⁴

SGLT2 inhibitörleri, KY'nin, hemen hemen tüm evrelerinde test edilmiş veya edilmekte olan bir molekül sınıfıdır. Özellikle Evre A veya B KY hastalarında KY gelişiminin engellenmesinde, büyük ölçekli KV sonanımlar çalışmalarında etkileri gösterilmiştir.⁷² Mevcut bulgular, kanıta dayalı tıp açısından pek çok SGLT2 inhibitörünü KY gelişiminin engellenmesinde etkili ajanlar olarak konumlandırmaktadır. Bu çalışmaların küçük bir kısmında Evre C KY hastalarının olması, mevcut bulgularla birlikte araştırmacıları heveslendirmiş ve dapagliflozin ve empagliflozinin Evre C KY hastalarındaki sonanımlar çalışmalarını art arda sonuçlanmıştır. Ancak, dapagliflozin ve empagliflozinin, hem DEF-KY hem de DED-KY çalışmalarının örneklem büyüklüğü en baştan itibaren kombine primer sonanımın yeterli istatistiksel güce ulaşması üzerinden hesaplanmıştır. Kombine primer sonanımlar, içinde KY'ye bağlı hastaneye yatış ve KV ölümü içeren, olayların çoğunun hastaneye yatış sonanımlarıyla gerçekleştiği ancak kendi içinde tutarlılığı bulunan bir ön tercihtir.¹²⁵ Örneklem büyüklüğü hesabı, bu iki sonanımların birbiriyle ilişkili olduğu gerçeğinden hareketle, uluslararası düzenleyici kurumların onayıyla gerçekleşir. Bu noktada, özellikle DED-KY grubunda gerçekleşen KV mortalitenin oldukça düşük oranlarda olması (Tablo 7), aslında sadece KV mortalite hesabıyla örneklem büyüklüğü hesaplanmasını büyük oranda çalışma mali yükü açısından neredeyse imkânsız hale getirmektedir. Öte yandan, KV mortalite dahil sekonder sonanımlarda gösterilecek veya gösterilemeyecek olası fayda/zararlar kanıt düzeyine dair soru işaretlerini de beraberinde getirmiştir. Ancak, KY alanındaki farklı SGLT2 inhibitör çalışmalarının, daha çalışmanın tasarlandığı andan itiba-

Tablo 7. Kalp Yetersizliği SGLT2 İnhibitörleri Çalışmalarında Sonlanımların Kıyaslaması

	Örneklem büyüklüğü	Takip süresi (ay)	Plasebo kolunda KY nedenli hastaneye yatış (100 hasta-yılı)	KV mortalite (100 hasta-yılı)
DAPA-HF	4744	18,2	9,8	7,9
EMPEROR-reduced	3730	16	15,5	8,1
EMPEROR-rreserved	5988	26,2	8,7	3,8
DELIVER	6263	28,1	6,5	3,8

Tablo 8. Meta-Analizde Kombine Sonlanımda Ejeksiyon Fraksiyonundan Bağımsız Etki

DEF-KY	743/4236 (%17,5) vs 957/4238 (%22,6)	0,75 (0,68-0,83)
DED-KY	890/6128 (%14,5) vs. 1088/6123 (%17,8)	0,80 (0,73-0,87)
EF ≤%40	743/4236 (%17,5) vs 957/4238 (%22,6)	0,75 (0,63-0,83)
EF %40-49	338/2062 (%16,4) vs. 413/2037 (%20,3)	0,78 (0,67-0,90)
EF %50-59	299/2161 (%15,7) vs. 369/2153 (%17,1)	0,79 (0,68-0,93)
EF ≥%60	253/1905 (%13,3) vs. 306/1933 (%15,8)	0,81 (0,69-0,96)

ren benzer dahil etme/dışlama kriterlerine sahip olması için çaba sarf edilmiş ve bu da daha sonra gerçekleştirilecek meta-analizler üzerinden bir yorum yapabileceği şansı ortaya çıkarmıştır. Bu açıdan bakıldığında daha benzer çalışma tasarımı ve hasta profili sebebiyle DAPA-HF⁴ ve EMPEROR-Reduced³ çalışmalarının meta-analizi ile EMPEROR-Preserved⁵ ve DELIVER⁶ çalışmalarının meta-analizi ön plana çıkmaktadır.

DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarının meta-analizi 8474 DEF-KY'li hastayı içermektedir.⁸⁹ Kombine sonlanımda %26'lık bir risk azalması (P<0,0001, %95 GA: 0,68-0,82), KV mortalitede %14'lük bir risk azalması (P=0,027, %95 GA: 0,76-0,98), tüm nedenlere bağlı mortalitede %13'lük bir risk azalması (P=0,018, %95 GA: 0,77-0,98) getirirken; birleşik renal sonlanımlarda istatistiksel anlamlı iyileşmeler (%38 risk azalması, P=0,013) sağlamıştır. Zannad ve arkadaşları tarafından yapılan bu analiz pek çok farklı alt grupta da sonuçlara dair bilgi sunmuştur. Örneğin, SGLT2 inhibitörlerinin etkisinin T2DM varlığından bağımsız olarak ortaya çıktığı konfirme edilmiştir (T2DM varlığında zarar oranı 0,74, %95 GA: 0,65-0,84; T2DM yokluğunda zarar oranı 0,75, %95 GA: 0,65-0,87). ARNI alan ve almayanlarda da faydanın benzer olduğu ortaya konulmuştur (ARNI ile zarar oranı 0,68, %95 GA: 0,53-0,89; ARNI olmadan zarar oranı 0,75, %95 GA: 0,68-0,84). Yaş açısından bakıldığında; 65 yaş altı ve üstü analizde bir farklılık izlenmezken, yaş gruplarının <55, 55-64, 65-74, >75 yaş olarak gruplandığı analizde farklılıklar tespit edilmiştir. Örneklem küçülmekle birlikte, diğer yaş gruplarında sırasıyla zarar oranı istatistiksel anlamlı olacak şekilde 0,69, 0,74, 0,77 çıkarken; <55 yaş grubunda zarar oranı 0,89'dur (%11 görece risk azalması) ancak %95 GA: 0,66-1,21 olup istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma değildir. İlaveten, NYHA Sınıf I-II hastalarda kombine sonlanımdaki görece risk azalması %33 iken (zarar oranı 0,67, %95 GA: 0,59-0,76) NYHA Sınıf III-IV hastalarda kombine sonlanımdaki görece risk azalması %13'tür ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildir (zarar oranı 0,87, %95 GA: 0,75-1,01).

EMPEROR-Preserved ve DELIVER çalışmalarının meta-analizi toplamda 12.251 hasta sayısına ulaşmaktadır.⁹ İki çalışmanın meta-analizi, kombine sonlanımda %20'lik bir görece risk azalmasına (P<0,0001, %95 GA: 0,73-0,87) yol açar-

ken, KV mortalitede %12'lik bir risk azalması oluşturmaktadır (P=0,052, %95 GA: 0,73-1,00). İkili meta-analiz, yüksek örneklem büyüklüğüne rağmen KV mortalite için yeterli istatistiksel güce sahip değildir. Çünkü, KV mortalite oranları her iki çalışmada da oldukça düşüktür (Tablo 7). Ancak, DED-KY'deki farklı EF kategorileri için fayda benzer çıkmıştır. Şöyle ki, EF %41-49 aralığında kombine sonlanımda %22 görece risk azalması (P<0,001, %95 GA: 0,67-0,90), EF %50-59 aralığında %21 görece risk azalması (P=0,003, %95 GA: 0,68-0,93), EF ≥%60 grubunda %19 görece risk azalması (P=0,01, %95 GA: 0,69-0,96) tespit edilmiştir.

Ancak var olan büyük Evre C KY çalışmalarının bir araya getirilmesi yine Vaduganathan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.⁹⁰ Vaduganathan, 2022'de Lancet dergisinde yayımlanan meta-analizine; DEF-KY çalışmaları olan DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, DED-KY çalışmaları olan EMPEROR-Preserved, DELIVER çalışmalarının yanı sıra, EF'den bağımsız akut dekompanze KY hastalarının alındığı (sadece T2DM olan hastalar) SOLIST-WHF çalışmasını dahil etmiştir. 21.947 hastanın dahil edildiği bu analiz, hemen hemen tüm sonlanımlar için yeterli istatistiksel güce yaklaşmıştır. SGLT2 inhibitörleri ile tedavinin, plaseboya kıyasla kombine sonlanım olan KV ölüm ve KY nedenli hastaneye yatışı %23 oranında (zarar oranı 0,77, %95 GA: 0,72-0,82) ve NNT rakamı 25²⁰⁻³¹ olacak şekilde azalttığı ortaya konulmuştur. Bu büyük meta-analizin en çarpıcı bulgularından birisi de; kombine sonlanımın hem DEF-KY'de (%25 risk azalması, %95 GA: 0,68-0,83) hem de DED-KY'de (%20 risk azalması, %95 GA: 0,73-0,87) istatistiksel anlamlı olacak şekilde azalmasıdır. Dahası, KV mortalitede de, hem DEF-KY'de (%14 risk azalması, %95 GA: 0,76-0,98) hem de DED-KY'de (%12 risk azalması, %95 GA: 0,77-1,00) istatistiksel anlamlı azalma gösterilmiştir. Öte yandan, kombine sonlanım açısından tüm EF kategorileri bir arada değerlendirildiğinde; EF ≤%40 grubunda %25 risk azalması (%95 GA: 0,63-0,83), EF %41-49 grubunda %22 risk azalması (%95 GA: 0,67-0,90), EF %50-59 grubunda %21 risk azalması (%95 GA: 0,68-0,93) ve EF ≥%60 grubunda %19'luk bir risk azalması (%95 GA: 0,69-0,96) saptanmıştır ve tüm EF alt gruplarında sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı ve tüm grupla tutarlı bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 9. SGLT-2 İnhibitörlerinin Kullanımı ile İlişkili Yan Etkiler

Diyabetik Hastalar	Diyabeti Olmayan Hastalar
Daha yaygın yan etkiler	Daha yaygın yan etkiler
Hacim depresyonu	Hacim depresyonu
Genital yol enfeksiyonları	Daha nadir yan etkiler
Üriner yol enfeksiyonları	Genital yol enfeksiyonları
Daha nadir yan etkiler	Üriner yol enfeksiyonları
Diyabetik ketoasidoz	Renal yan etkiler
Distal alt ekstremite amputasyonları	
Kemik kırıkları	
Renal yan etkiler	
Fournier gangreni	
Hipoglisemi	

Mevcut durum, SGLT2 inhibitörlerinin EF'den bağımsız olarak KY'de endikasyon onayı almasıyla sonuçlanmıştır. 24 Şubat 2022'de empagliflozin FDA'dan, 12 Aralık 2022'de de dapagliflozin MHRA'dan (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), EF'den bağımsız olarak tüm KY hastalarında onay aldığını duyurmuştur. Ülkemizde de her iki ajan halihazırda EF'den bağımsız olarak tüm KY hastalarında ruhsat endikasyonu almış durumdadır.

SGLT2 İnhibitörlerinin İstenmeyen Etkileri ve Yönetimi

SGLT-2 inhibitörleri, T2DM tedavisinin yani sıra diyabetik olmayan hastalarda da KY ve KBH olması halinde kullanılmaktadır. Yan etkileri diyabet olan ve diyabeti olmayan hastalarda farklılık gösterebilmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda yaygın ve nadir görülen yan etkileri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Dehidratasyon/ Hipotansiyon/ Hacim Deplesyonu

Diyabetik hastalarda: SGLT-2 inhibitörlerinin osmotik/diüretik etkilerinden dolayı bazı vakalarda hacim depresyonu ile ilişkili yan etkiler görülmüştür. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında hacim depresyonuna bağlı yan etkiler empagliflozin 10 mg ve 25 mg kollarındaki hastalar ile plasebo kolundaki hastalarda benzer bulunmuştur.¹ CANVAS çalışmasında ise kanagliflozin alan hastalarda her 1000 hasta yılında kanagliflozin grubunda 26 olay oranı görülürken plasebo alan hasta grubunda ise 18,5 olay oranı görülmüştür (P=0,009).⁷⁷ DECLARE TIMI 58 çalışmasında ise dapagliflozin grubunda hacim depresyonu semptomları %2,5 oranında görülürken, plasebo grubunda da benzer oranda %2,4 görülmüştür (P=0,99).² DAPA-HF ve DELIVER çalışmalarında hacim depresyonu plasebo ile benzer oranda bulunmuştur.^{4,6} DAPA-CKD çalışmasında hacim depresyonu dapagliflozin alan hasta grubunda plaseboya göre daha yüksek oranda görülmüştür.¹²⁰ EMPA-KIDNEY çalışmasında semptomatik dehidratasyon plasebo ile benzer görülmüştür.¹²¹

Diyabetik olmayan hastalarda: Diyabetik olmayan KY ve KBH olan hastalardaki verilere bakıldığında bu yan etkilerin diyabetik grupla benzer oranlarda ortaya çıktığı görülmüştür.^{3-6,120,121}

Özellikle RAS inhibitörleri ve/veya diüretik kullanan hastalarda hacim depresyonu daha fazla görülebilmektedir. Bu hastalarda tedaviye SGLT-2 inhibitörü eklenmesiyle dehidratasyon, baş

dönmesi, göz kararması, hipotansiyon ve senkop gelişebileceği akıld tutulmalı ve tedaviye başlamadan hastanın hacim durumu dikkatlice değerlendirilerek özellikle diüretik kullanan hastalarda SGLT-2 inhibitörü başlanmasıyla beraber diüretik dozunun azaltılması düşünülebilir.

Hipoglisemi

Diyabetik hastalarda: Bu ilaç grubuyla SGLT-2 inhibisyonu yapılmasına rağmen SGLT-1 reseptörleri üzerinden renal glukoz geri emiliminin halen devam etmesi nedeniyle SGLT-2 inhibitörlerinin hipoglisemi yapması beklenmemektedir.¹²⁶ Nitekim empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin ile yapılan Faz 3 çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında majör hipoglisemik olay görülme oranı ilaç kullanan hasta grubunda plaseboda farklı olmadığı saptanmıştır.^{1,2,77} Bununla birlikte insülin veya insülin sekretuarları ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi gelişme riski düşük de olsa vardır. İnsülin veya insülin sekretuarları kullanan hastalarda SGLT-2 inhibitörü başlanması düşünülüyorsa, hipoglisemik ataktan kaçınmak için hastaların kullandıkları insülin dozlarını azaltmaları faydalı olacaktır. KY çalışmalarında dapagliflozin ve empagliflozin kollarında majör hipoglisemi görülme oranları benzer görülmüştür.³⁻⁶

Diyabeti olmayan hastalarda: Diyabeti olmayan hastaların dâhil edildiği DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, DELIVER, EMPEROR-Preserved gibi KY çalışmaları ile DAPA-CKD ve EMPA-KIDNEY gibi KBH çalışmalarına bakıldığında diyabeti olmayan hasta popülasyonunda SGLT-2 inhibitörü kullanan gruplarda neredeyse yok denecek kadar az hipoglisemi vakası raporlanmıştır.^{3-6,120,121}

Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik hastalarda: Faz III çalışmalara bakıldığında SGLT-2 inhibitörleri kullanan hastalarda bu komplikasyon düşük oranda görülmüştür. Empagliflozinde çok düşük oranda ve plasebo ile benzer iken kanagliflozinde biraz daha fazla oranda görülmüş, DECLARE çalışmasında ise dapagliflozin kullanan hastalarda plaseboya göre daha fazla oranda saptanmıştır.^{1,2,77} Avrupa'da yapılan bir gerçek yaşam verisine bakıldığında SGLT2 inhibitörü (büyük çoğunluğu empagliflozin ve dapagliflozin) kullanan hastalarda diyabetik ketoasidoz görülme oranının GLP-1 agonisti kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹²⁷

EMA ve FDA, SGLT2 kullanımında öglisemik diyabetik ketoasidoz gelişimi konusunda uyarıda bulunmuştur. Amerikan Endokrinoloji derneği SGLT2 inhibitörü ile ilişkili diyabetik ketoasidoz riskini minimize etmek için elektif cerrahiden veya planlanmış invaziv prosedürlerden 24-48 saat önce SGLT-2 inhibitörünün kesilmesini, ağır fiziksel aktiviteden, ani insülin bırakılmasından veya ciddi doz azaltımından, aşırı alkol alımından ve/veya çok düşük karbonhidrat veya ketojenik diyetlerden kaçınılmasını önermiştir.¹²⁸ KY ve KBH olan hastalarda yapılan faz 3 çalışmalarda ketoasidoz görülme oranları SGLT-2 inhibitör kollarında plasebo ile benzer bulunmuştur.^{3-6,120,121}

Diyabetik olmayan hastalarda: Diyabeti olmayan KY ve KBH olan hastaların alındığı faz 3 çalışmalarda ketoasidoz bildirilmemiştir.^{3-6,120,121}

Renal Yan Etkiler

Diyabetik hastalarda: Özellikle dehidratasyonu olan veya yoğun diüretik tedavi alan hastalarda hacim depresyonuna neden olabilmeleri, transglomerüler basınçta azalma (özellikle RAS blokeri

kullanan hastalarda) ve renal meduller hipoksik hasara neden olabileme ihtimalleri SGLT2 inhibitörlerinin akut böbrek hasarı yapma potansiyellerinden birkaçıdır.¹²⁹ Bununla birlikte 3 büyük randomize kontrollü çalışmada renal birleşik sonlanım noktaları olan, makroalbuminüriye progresyon, serum kreatininin 2 kat artışı, son dönem böbrek yetersizliği veya renal nedenlerden ölüm oranlarına bakıldığında EMPAREG-OUTCOME, CANVAS VE DECLARE-TIMI 58'de SGLT-2 inhibitörlerinin plaseboya göre renal sonlanım noktalarını azalttığı gösterilmiştir.^{77,130,131}

KY ve KBH hastalarının alındığı DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, DELIVER, EMPEROR-Preserved, çalışmalarına bakıldığında dapagliflozin ve empagliflozinin ilk başladığı haftalarda GFR değerini azaltsa da takiplerde böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlatmada ve akut böbrek hasarı gelişiminde plaseboya üstün bulunmuştur.³⁻⁶ DAPA-CKD ve EMPA-KIDNEY çalışmalarında akut böbrek hasarı dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalarda plaseboya göre daha az oranda görülmüştür.^{120,121}

Diyabeti olmayan hastalarda: Diyabeti olmayan hasta popülasyonunun alındığı DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, DELIVER, EMPEROR-Preserved, DAPA-CKD ve EMPA-KIDNEY çalışmalarında da diyabetik hastalarla benzer sonuçlar görülmüştür.³⁻⁶

Genital Yol Enfeksiyonları

Diyabetik hastalarda: Tüm SGLT2 inhibitörleri kullanan hastalarda genital yol enfeksiyonları (kadınlarda çoğunlukla vajinit, erkeklerde balanit) plaseboya göre daha fazla görülmüştür. Özellikle önceden genital yol enfeksiyonu geçirmiş kadın hastalar ve sünnetsiz erkek hastalar daha fazla risk altındadır.¹²⁶ Kadın hastalarda erkeklere göre daha fazla görülmekle birlikte bu tip enfeksiyonlar hafif veya orta şiddette görülmekte ve genellikle klasik antifungal tedaviye iyi yanıt vermektedir. SGLT2 inhibitörü kullanımıyla ilişkili genital yol enfeksiyonlardan dolayı tedaviyi bırakma oranları yapılan tüm randomize kontrollü çalışmalarda oldukça düşük oranda görülmüştür.^{1,2,77} EMPEROR-REDUCED ve EMPEROR-PRESERVED çalışmalarında genital yol enfeksiyon görülme oranları empagliflozin kullanan hastalarda plaseboya göre fazla görülmekle birlikte komplike genital yol enfeksiyon görülme oranları plasebo kullanan hastalarla benzerdir.^{3,6} DAPA-HF ve DELIVER çalışmalarında genital yol enfeksiyon oranları bildirilmemiştir.^{4,6}

Diyabeti olmayan hastalarda: Diyabeti olmayan hastalarda genital yol enfeksiyonları görülme sıklığı SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda plasebo ile benzer oranlarda rapor edilmiştir.^{3-6,120,121}

Fournier Gangreni

Diyabetik hastalarda: Perine ve perianal bölgenin nekrotizan enfeksiyonu olarak da bilinen Fournier gangreni hayatı tehdit eden, birden çok cerrahi müdahale gerektirebilen morbidite ve mortalitesi yüksek son derece önemli bir durumdur. DM olan hastaların Fournier gangreni için daha fazla risk altında olduğu bilinmektedir. FDA 2018 yılında SGLT2 inhibitörleri ile ilgili bir uyarı yayınlayarak son 6 yıldır kullanımda olan SGLT2 inhibitörleri kullanan 55 hastada Fournier gangreni görüldüğünü belirtmiş ve diğer oral anti diyabetik kullanan hastalarda ise son 35 yılda 19 vaka görüldüğünü belirterek SGLT2 inhibitörlü kullanan hastalarda dikkat edilmesini ve hekimlerin bu konuda uyanık olması gerektiğinin altını çizmiştir.¹³² Literatüre bakıldığında bu vakalardan sadece birkaçının rapor edildiği dikkati çekmektedir.¹³³⁻¹³⁵

Bununla birlikte EMPA-REG VE CANVAS çalışma sonuçlarında hastalarda Fournier gangreninin görülüp görülmediğine dair herhangi bir bilgiye yer verilmemiştir.^{1,77} DECLARE-TIMI 58 çalışmasında ise diğer çalışmalara göre daha geniş bir hasta popülasyonunda 5'i plasebo kolunda 1'i dapagliflozin kolunda olmak üzere 6 hastada Fournier gangreni bildirilmiştir.² Öte yandan DAPA-CKD çalışmasında dapagliflozin alan 1 hastada Fournier gangreni görülmüştür, EMPA-KIDNEY çalışmasında ise hiçbir hastada Fournier gangreni görülmemiştir.

Diyabeti olmayan hastalarda: Diyabeti olmayan KY ve KBH hastalarında faz 3 çalışmalarda bildirilen Fournier gangreni vakası olmamıştır.

SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan büyük randomize-kontrollü çalışmalara bakıldığında Fournier gangreninin çok nadir görülebilen bir yan etki olduğu düşünülmektedir ve zaman zaman plasebo gruplarında sayısal olarak daha fazla görüldüğü göz önüne alındığında Fournier gangreninin SGLT2 inhibitörü kullanımı ile ilişkili olduğuna dair yeterli kanıt görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda Fournier gangreninin diyabeti olmayan hastalarda hiç görülmesinin bu yan etkinin SGLT2 inhibitörlerinden ziyade diyabetle ilişkili nadir görülen bir yan etki olabileceğini düşündürmektedir.

Üriner Yol Enfeksiyonları

T2DM hastaları bakteriyel üriner yol enfeksiyonları açısından diyabeti olmayan bireylere göre %60 daha fazla risk altındadır. T2DM'lilerde diyabeti olmayanlara göre asemptomatik bakterüri görülme oranı da daha fazladır.¹³⁶ SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda üriner yol enfeksiyonları bildirilmekle birlikte majör KV sonlanım çalışmaları olan EMPA-REG, CANVAS ve DECLARE-TIMI 58 çalışmalarında SGLT2 inhibitörü ile üriner yol enfeksiyonunun plasebo grubu ile benzer olduğu gözlenmiştir.^{1,2,77} Değişik zamanlarda yapılan meta analizlerde de SGLT2 inhibitörlerinin üriner yol enfeksiyonu riskini arttırmadığı saptanmıştır.¹³⁷⁻¹⁴³ KY ve KBH olan hastalarda yapılan çalışmalarda üriner yol enfeksiyonlarının SGLT2 inhibitörü ve plasebo gruplarında benzer oranda görüldüğü raporlanmıştır.^{3-6,120,121}

Diyabeti olmayan hastalarda: Diyabeti olmayan KY ve KBH hastalarında SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile genital yol enfeksiyonu görülme oranlarında plaseboya göre anlamlı bir artış görülmemiştir.^{3-6,120,121}

Kemik Kırıkları

SGLT2 inhibitörlerinin sekonder hiperparatirodinin sebep olduğu fosfat geri emiliminden dolayı kalsiyum ve fosfat homeostazını değiştirebileceği ve dolayısıyla potansiyel olarak kemik kütlesini etkileyebileceği ve kırık riskine neden olabileceği düşünülmektedir.¹⁴⁴ Büyük randomize kontrollü çalışmalarda empagliflozin ve dapagliflozin kullanan hastalarda kemik kırıkları görülme oranlarına bakıldığında sonuçların plasebodan farklı olmadığı, ancak kanagliflozin kullanan hastalarda 1000 hasta yılında kırık görülme oranının kanagliflozin kolunda, plasebo koluna göre daha fazla olduğu görülmüştür (%15,4 ve %11,9, P=0,02). FDA 2015 yılında kanagliflozinle ilgili uyarıda bulunmuştur.¹⁴⁵ Son zamanlarda yayınlanan meta analizlere bakıldığında ise SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda kemik kırık riskinde bir artış saptanmamıştır.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ KY ve KBH çalışmalarında dapagliflozin ve empagliflozin alan hastalarda kemik kırıklarında plaseboya göre anlamlı bir artış bildirilmemiştir.^{3-6,120,121}

Tablo 10. SGLT-2 İnhibitörleri ile Yapılan T2DM Hastalarının Alındığı EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 ve CANVAS Çalışmalarında Görülen Yan Etkilerin Karşılaştırmalı Gösterimi

Yan Etki Görülme Oranı %	EMPA-REG Empagliflozin		DECLARE Dapagliflozin		CANVAS* Kanagliflozin	
	İlaç	Plasebo	İlaç	Plasebo	İlaç	Plasebo
Komplike üriner enfeksiyon	1,7	1,8	1,5	1,6	40	37
Genital enfeksiyon	6,4	1,8	0,9	0,1	34,9 E 68,8 K	10,8 E 17,5 K
Diyabetik ketoasidoz	0,1	<0,1	0,3	0,1	0,6	0,3
Kemik kırıkları	3,8	3,9	5,3	5,1	15,4	11,9
Extremite amputasyonları	BY	BY	1,4	1,3	6,3	3,4
Ciddi hipoglisemi	1,3	1,5	0,7	1,0	50	46,4
Hacim depresyonu	5,1	4,9	2,5	2,4	26	18,5
Kanser	BY	BY	5,6	5,7	4,7	3,9
Akut böbrek yetmezliği	5,2	6,6	1,5	2,0	3,0	4,1
İlaç bırakmayı gerektiren ciddi yan etki	17,3	19,4	8,1	6,9	35,5	32,8

*: Her bin hasta yılında görülen olay oranı; BY, Bilgi yok; E, Erkek; K, Kadın.

Alt Extremite Ampütasyonları

Canvas çalışmasında alt extremite ampütasyonları kanagliflozin grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür.⁷⁷ Ampütasyonların özelliği ayak parmağı veya metatarsal seviyede lokalize olduğu, periferik arter hastalığı olan ve olmayan, daha önceden ampütasyon geçirmiş olan ve olmayan hastalarda aynı riskin görüldüğü saptanmıştır.⁷⁷ Bununla birlikte aynı yan etkiler empagliflozin ve dapagliflozinde görülmemiştir.^{1,3} 953960 hastanın alındığı retrospektif bir kohort çalışmada 39120 SGLT2 inhibitörü kullanan hasta diğer oral anti diyabetik alan hastalarla propensity skor eşleştirmesi yöntemiyle karşılaştırılmış ve alt extremite ampütasyon oranları da bildirilmiştir. SGLT2 inhibitörleri kullanan hastalar DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 agonistleri kullanan hastalarla karşılaştırıldığında alt extremite ampütasyon oranları rakamsal olarak daha yüksek görülmeyle birlikte istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır. Bununla birlikte SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda sülfonilüre, metformin veya tiazolidinedion kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda alt extremite ampütasyon oranları saptanmıştır (düzeltilmiş hazard oranı, 2,12; %95 CI: 1,19-3,77).¹⁴⁹

14 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta analizde 26.167 hasta diyabetik ayak ve ampütasyon riski açısından irdelenmiş ve SGLT2 inhibitörleri ile diyabetik ayak gelişim riski arasında bir ilişki saptanmamıştır (OR: 1,05, %95 CI: 0,58-1,89). SGLT2 inhibitörü kullanan hastaların tümüne bakıldığında ampütasyon riskinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırmadığı saptansa da (OR: 1,40, %95 CI: 0,81-2,41) alt grup analizinde kanagliflozin kullanan hastalarda ampütasyon insidansının anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü rapor edilmiştir (OR: 1,89, %95 CI: 1,37-2,60).¹⁵⁰ Norveç ve İsveç'te yapılan bir gerçek yaşam verisinde ise propensity skor eşleştirmesi yapılarak SGLT2 inhibitörü kullanan 17.213 hasta, 17.213 GLP-1 agonisti kullanan hasta ile karşılaştırılmış ve kanagliflozin kullanan hasta oranının sadece %1 olmasına rağmen alt extremite ampütasyonu görülme riski SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda GLP-1 agonisti kullanan hastalara göre 2 kat daha fazla saptanmıştır.¹²⁷ Öte yandan KY ve KBH çalışmalarında dapagliflozin ve empagliflozin alan hastalarda ampütasyon riskinde artış görülmemiştir.^{3-6,120,121}

Tablo 10'da T2DM hastalarının dahil edildiği randomize çalışmalarda saptanan yan etki oranları, Tablo 11'de de KY ve KBH olan diyabetik ve diyabeti olmayan hastaların dahil edildiği randomize kontrollü çalışmalarda saptanan en sık yan etkiler özetlenmiştir.

Kontrendikasyonlar

Empagliflozin GFR 20 ml/dk/1,73m² altında olan hastalara dapagliflozin de GFR'si 25 ml/dk/1,73m² altında olan hastalara başlanmamalıdır. Ayrıca SGLT-2 inhibitörlerine karşı bilinen ciddi hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastalarda kullanımları kontrendikedir.

KY Tedavisinde SGLT2 İnhibitörlerini İçeren Ulaşı Algoritmaları

SGLT2 inhibitörleri KY tedavisinde EF'den bağımsız ve diyabet varlığından bağımsız temel tedaviler arasına girmiştir. DEF-KY tedavisinde RAS blokleri, beta bloker ve MRA'ya ilave 4'lü tedavi içinde tüm kılavuzlar tarafından sınıf IA endikasyonla yer almıştır. HEF-KY tedavisinde, kılavuzlar tarafından önerilen ilaçlar içinde en güçlü kanıt düzeyine sahip ajanlar SGLT2 inhibitörleridir. Benzer şekilde KEF-KY tedavisinde en güçlü kanıt düzeyine sahip ajanlar SGLT2 inhibitörleri olup tedavinin merkezinde yer almaktadır. Ayrıca KY'den primer korunmada, KV hastalık veya KV risk faktörleri veya KBH hastalığı bulunan T2DM olgularında KY gelişimini önlemek amacıyla sınıf IA düzeyinde önerilmektedir. DEF-KY, HEF-KY ve KEF-KY'de SGLT2 inhibitörlerini içeren tedavi algoritmaları Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'te verilmiştir.

KY'de SGLT2 İnhibitörü Tedavisine İlişkin Gelecekte Beklentiler

SGLT2 inhibitörleri ile KY ve KBH'da elde edilen olumlu sonuçlar ve bu ilaçların etki mekanizmasına ilişkin farmakodinamik çalışmalar farklı kardiyometabolik hastalıklarda da olumlu etkileri olabileceğini düşündürmüştü ve birçok alanda deneysel ve klinik çalışmalar hızlanmıştır. Transtiretin amiloid kardiyomiyopatisi, aritmiler ve kalp dışı durumlarda uyku apnesi, prostat, meme, mesane ve beyin gibi çeşitli kanser türlerindeki etkilerine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Aşağıda gelecekte SGLT2 inhibisyonunun kullanım alanı bulabileceği çeşitli KV ve kalp dışı durumlardan örnekler verilmiştir.

Tablo 11. SGLT-2 İnhibitörleri İle Yapılan KY ve KBH Çalışmalarında Görülen Yan Etkileri

Yan Etki Oranı %	DAPA-HF		EMPEROR-REDUCED		DELIVER		EMPEROR-PRESERVED		DAPA-CKD		EMPA-KIDNEY	
	Plasebo	İlaç	Plasebo	İlaç	Plasebo	İlaç	Plasebo	İlaç	Plasebo	İlaç	Plasebo	İlaç
Komplike üriner enfeksiyon	0,7	0,5	0,8	1	1	1	1,5	1,9	0,7	0,9	1,6	1,6
Komplike genital enfeksiyon			0,3	0,3			0,3	0,3	0	<0,1	<0,1	<0,1
Ketoasidoz	0	0,1	0	0			0,2	0,1	0,1	0	<0,1	0,2
Kemik kırıkları	2,1	2,1	2,3	2,4			4,2	2,5	3,2	4	3,6	4
Ampütasyon	0,5	0,5	0,5	0,7			0,8	0,5	1,8	1,6	0,6	0,8
Ciddi hipoglisemi	0,2	0,2	1,5	1,4			2,6	2,4	1,3	0,7		
Hacim depleasyonu	6,8	7,5	9,9	10,6					4,2	5,9		
Renal yan etkiler	6,5	7,2			0,2	0,3	12,8	12,1	7,8	8,2	15,2	11,6
Fournier gangreni	1	0							0	1		

İskemik Kalp Hastalıkları

SGLT2 inhibitörlerinin aterosklerozu geriletebileceklerine dair birçok çalışma mevcuttur. Anti-aterosklerotik etkileri; glukoz, lipid metabolizması ve endotel fonksiyonunu düzeltmeleri, oksidatif stresi ve enflamasyonu azaltmaları ve monosit-makro-faj-köpük hücre infiltrasyonunu inhibe etmeleri ile açıklanmaktadır (Şekil 4).¹⁵¹ Diyabetik hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin küçük yoğun LDL kolesterolü ve trigliseritleri azalttığı, HDL kolesterolü ise artırdığı bildirilmiştir.¹⁵² Deneysel çalışmalar, SGLT2 inhibitörlerinin miyokart enfarktüsünün ilerlemesini engelleyebileceğini ve olumlu metabolik değişim, nöro hormonal aktivasyonun ve enflamasyonun zayıflaması, otofaji indüksiyonu, kardiyomiyo-sit nekrozunun ve fibrozis azalması mekanizmalarıyla kardiyak yeniden şekillenmeyi hafifletebileceğini göstermiştir.¹⁵³

Deneysel ve küçük ölçekli çalışmalarda umut vadeci sonuçlara rağmen, büyük klinik çalışmalarda SGLT2 inhibisyonunun iskemik kalp hastalardaki etkisi net değildir. EMPA-REG OUTCOME çalışmasına tümü bilinen aterosklerotik KV hastalığı olan 7020 T2DM hastası alınmış, medyan 3.1 yıllık izlemde KV nedeni ölümde anlamlı azalma görüldü de, miyokart enfarktüsü gelişimi plasebo ile aynı oranda gerçekleşmiştir.¹ Benzer şekilde CANVAS programında da, kanagliflozinle KV ölüm, ölümcül veya ölümcül olmayan miyokart enfarktüsünde anlamlı azalma olmamıştır.⁷⁷ DEC-LARE-TIMI 58 çalışmasına alınan T2DM hastalarının 3584'ünün öyküsünde miyokart enfarktüsü mevcut olup, dapagliflozinle KV ölüm, miyokart enfarktüsü ve iskemik immeden oluşan birincil sonlanım göreceli %16, mutlak %2,6 oranında azalmış, bu azalma son iki yıl içerisinde miyokart enfarktüsü geçirmiş kişilerde daha belirgin olmuştur.¹⁵⁴ Buna karşılık miyokart enfarktüsü geçirmemiş ama aterosklerotik KV hastalık öyküsü olan hastalarda dapagliflozinle plasebo arasında fark saptanmamıştır. Akut miyokart enfarktüsü nedeniyle perkütan koroner girişim yapılan hastalara ilk 72 saatte başlanan empagliflozinin etkisinin incelendiği EMMY çalışmasında 26. haftada aktif ilaç grubunda NT-proBNP daha düşük seyretmiş, ekokardiyografide sol ventrikül hacimleri daha küçük, sistolik ve diyastolik işlevler daha olumlu bulunmuştur.¹⁵⁵ Mevcut çalışmaların meta-analizlerinde ise, SGLT2 inhibisyonu ile angina pectoris ve akut koroner olay gelişiminde bir azalma görülmemiştir.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

Güncel kılavuzlar, akut miyokart enfarktüsü de dahil olmak üzere akut bir hastalık sırasında SGLT2 inhibitörlerinin kesilmesini önermektedir. Akut koroner sendromlar sırasında hipovolemi, hipotansiyon, ketoasidoz, kontrast nefropatisi veya akut böbrek hasarı gibi SGLT2 inhibitörlerinin kullanımında sorun yaratabilecek durumlar -sık olmasa bile- yaşanabilir. Halen kronik koroner arter hastalığında ve akut miyokart enfarktüsü nedeniyle perkütan koroner girişim uygulanmış olan hastalarda SGLT2 inhibitörleri ile hastane içi ve uzun dönemde KV olaylar ve kardiyak yeniden şekillenme konusunda klinik araştırmalar devam etmektedir. EMPACT-TIMI¹⁵⁹ ve DAPA-MI¹⁶⁰ çalışmalarının sonuçlarının yakın bir gelecekte açıklanması beklenmektedir. Yürüyen çalışmaların sonuçları gelecekte hangi iskemik kalp hastalarının tedaviye daha uygun olacağına ışık tutacaktır.

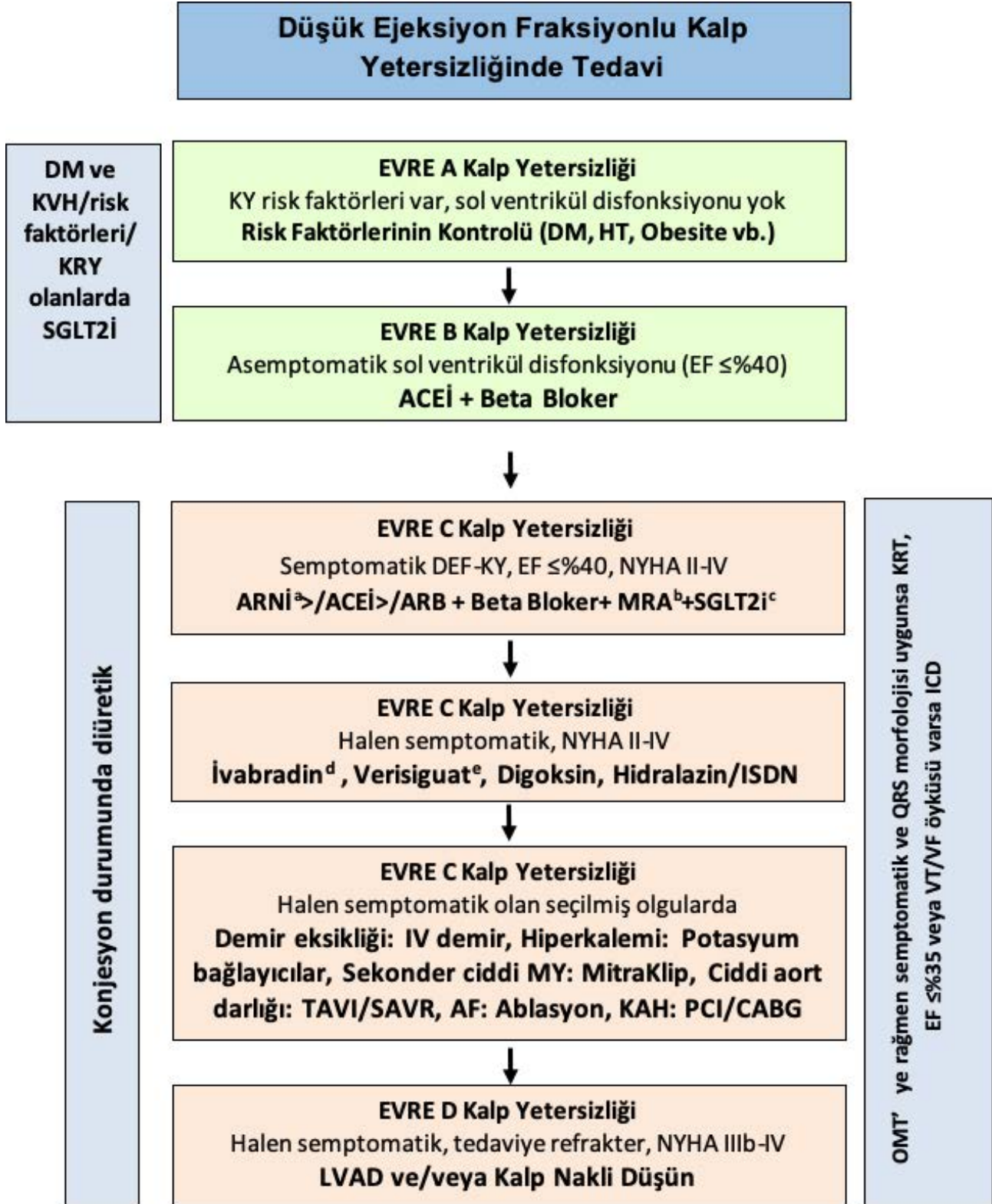
Atriyal Fibrilasyon

AF ve KY sıklıkla birlikte görülen hastalıklardır. T2DM hastalarında SGLT2 inhibitörleri ile yapılmış çalışmaların meta-analizinde ve farmakovijilans analizlerde AF ve atriyal flutter insidansının azaldığı bildirilmiştir.^{161,162} Daha yakın zamanda 52.951 hastanın değerlendirildiği 22 çalışmalık bir meta-analizde plaseboya göre AF/flutter insidansı %18 (OR: 0,82, %95 GA: 0,73-0,93, P=0,002), aritmi insidansı %14 (HR: 0,86, %95 GA: 0,79-0,94, P=0,0006) oranında azalmıştır.¹⁶³

SGLT2 inhibitörlerinin AF'yi azaltma mekanizması olasılıkla glukoz kontrolü, kilo azalması, enflamasyon azalması, olumlu kardiyak yeniden şekillenme ve fibrozis azalması ile ilişkilidir. Mevcut çalışma verileri ve olası patofizyolojik mekanizmalardan yola çıkarak AF'ye özgü randomize, kontrollü çalışmalar tasarlanmış ve SGLT2 inhibisyonunun AF gelişimi, tekrarı ve ritim kontrolündeki rolü araştırılmaya başlanmıştır.¹⁶⁴

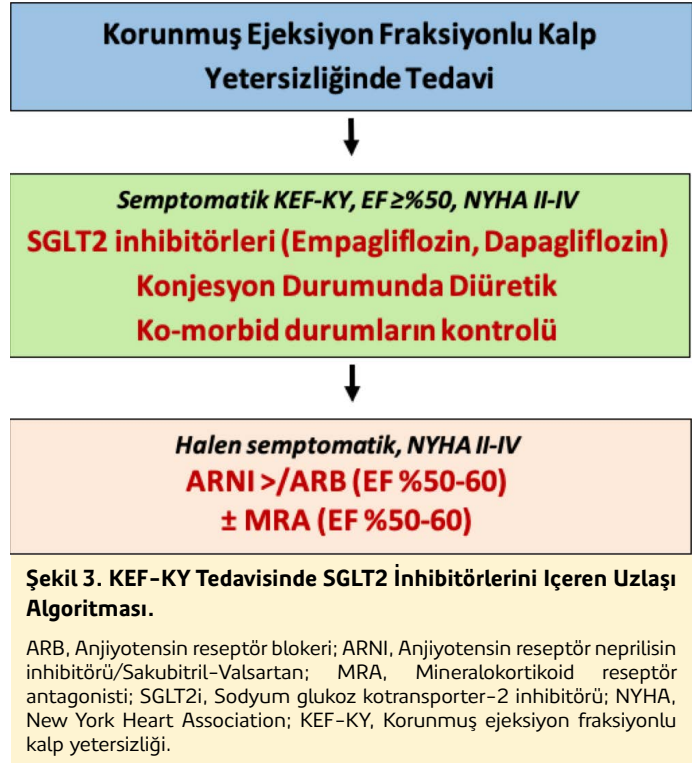
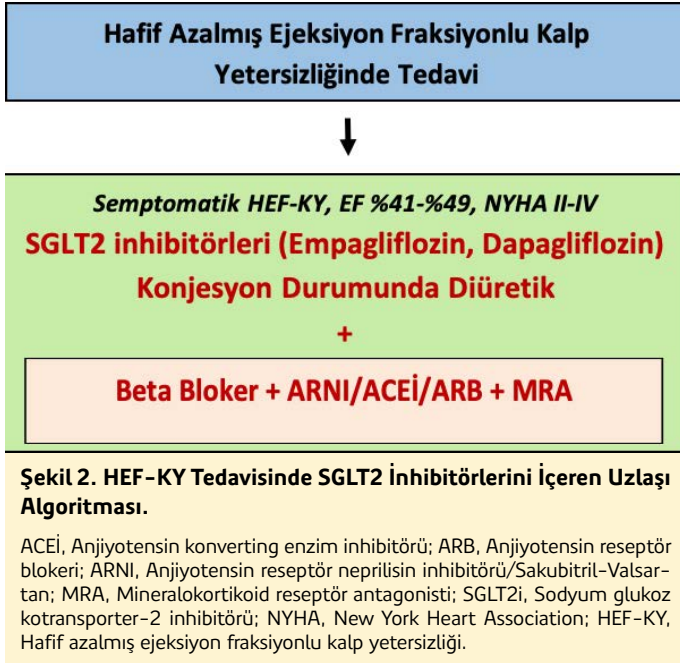
Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Kalp Yetersizliği

Pulmoner hipertansiyonun en sık klinik formu sol kalp hastalığına bağlı postkapiller basınç artışıyla seyreden pulmoner hipertansiyondur (grup II). Postkapiller pulmoner basınç artışı; hem DEF-KY, hem KEF-KY hastalarında gelişebileceği gibi, bazı hastalarda prekapiller pulmoner arteriyel hipertansiyon ile birlikte (kombine pre- ve postkapiller pulmoner hipertansiyon) de seyredebilir.



Şekil 1. DEF-KY Tedavisinde SGLT2 İnhibitörlerini İçeren Uzlaşım Algoritması.

^aARNİ NYHA II-III olgularda önerilir, ^bMRA EF≤%35 olgularda önerilir, ^cDiyabetten bağımsız, ^dİvabradin sinüs ritminde, kalp hızı >70/dk, EF ≤%35 olgularda önerilir, ^eKY nedenli son 6 ayda hastaneye yatış olanlarda önerilir. ACEİ, Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü; ARB, Anjiyotensin reseptör blokeri; AF, Atrial fibrilasyon; MRA, Mineralokortikoid reseptör antagonisti; SGLT2i, Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörü; DM, Diabetes mellitus; HT, Hipertansiyon; ISDN, İsozorbid dinitrat; KY, Kalp yetersizliği; KAH, Koroner arter hastalığı; NYHA, NewYork Heart Association; DEF-KY, Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY; LVAD, Sol ventrikül destek cihazı; KRT, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; ICD, İmlante edilebilir kardiyak defibrilatör; EF, Ejeksiyon fraksiyonu; VT, Ventriküler taşikardi; VF, Ventriküler fibrilasyon; MY, Mitral yetersizliği; PCI, Perkütan koroner girişim; CABG, Koroner arter bypass greft operasyonu; TAVI, Perkütan aort kapak implantasyonu; SAVR, Cerrahi aort kapak replasmanı.



Birçok deneysel çalışma, grup II pulmoner hipertansiyonun patogenezinde obezite, dislipidemi ve disglisemi gibi metabolik işlev bozukluklarının rol oynadığını göstermiştir. Metabolik bozukluklar; pulmoner vasküler reaktif oksijen türleri ve enflamasyonu tetikleyerek yeniden şekillenme, pulmoner arter sertlik ve pulmoner basınç artışına yol açar. Klinik çalışmalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının sağ ventrikül miyokardında trigliserit düzeyinin arttığı ve sağ ventrikül işlevlerinin kötüleştiği gözlenmiştir.

SGLT2 inhibitörlerinin metabolik işlevleri düzeltmesi pulmoner hipertansiyon hastalarında da kullanılabilecekleri düşündürmektedir.¹⁶⁵ Preklinik çalışmalarda, SGLT2 inhibisyonunun pulmoner arterlerde doğrudan vazodilatasyon yapabileceği, ortalama pulmoner arter basıncını, sağ ventrikül sistolik basıncını, pulmoner arteriyollerde muskülerizasyonu, sağ ventrikül hipertrofisi ve fibrozisini azalttığı görülmüştür.¹⁶⁶ Klinik çalışmalara en önemli örnek EMBRACE-HF çalışması olup, pulmoner arter basınç sensörü (CARDIOMEMS) yerleştirilmiş olan kalp yetersizliği hastalarında empagliflozin ile pulmoner arter sistolik, diyastolik ve ortalama basınçlarında küçük oranda (~2,0 mmHg) ama istatistiksel olarak anlamlı azalma gerçekleşmiştir.¹⁶⁷ Pulmoner arteriyel hipertansiyonda SGLT2 inhibisyonunun etkisini araştıran iki çalışma [*Dapagliflozin in Pulmonary Arterial Hypertension* (DAPAH)]¹⁶⁸ ve [*Empagliflozin in Pulmonary Arterial Hypertension* (Empower PoC)]¹⁶⁹ halen devam etmekte olup sonuçları olasılıkla 2024 yılında bildirilecektir.

Sağ kalp yetersizliğinde SGLT2 inhibitörü kullanımına ilişkin araştırma sayısı az olsa da, DEF-KY hastalarında aktif tedavi ile sağ ventrikül işlevlerinde (TAPSE, s', sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, sağ ventrikül serbest duvar straini ve sağ ventrikül 3D EF) ilk 3-6 aylık izlemde belirgin ve tutarlı düzelme bildirilmiştir.^{170,171} Buna karşılık koroner arter hastalığı olan T2DM hastalarındaki çalışmalarda SGLT2 inhibisyonu ile sağ ventrikül işlevlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.¹⁷² Sağ kalp yetersizliği SGLT2 inhibisyonu için araştırma gerektiren alanlardan biridir. Reduction-TR çalışmasında, doğrudan sağ KY olmasa da, ileri

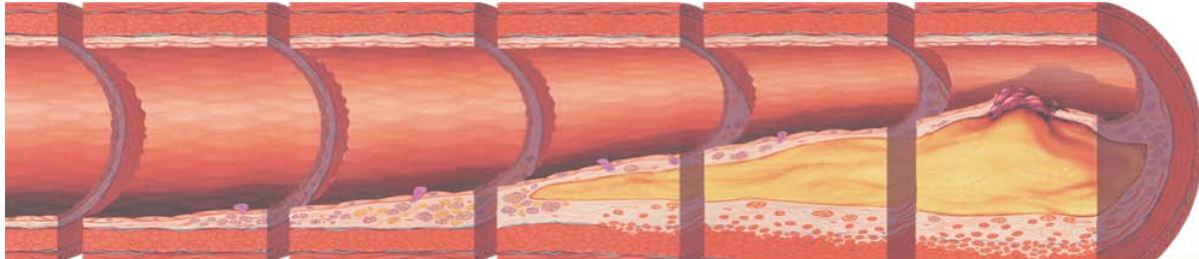
triküspid yetersizliği hastalarında bir yıllık izlemde dapagliflozinin etkisi araştırılacak ve sağ ventrikül işlevlerindeki değişiklik değerlendirilecektir.¹⁷³

SGLT2 İnhibitörlerinin Kalp ve Böbrek Dışı Patolojilerde Kullanımı

Abdominal aort anevrizması – SGLT2 aortada önemli miktarda eksprese olmaktadır. Bu bulgu, plazma hacminde azalma, vasküler tonusun düzenlenmesi ve diğer olumlu etkileri olan SGLT2 inhibitörlerinin abdominal aort anevrizmasında da kullanılabileceği görüşünü doğurmuştur. Abdominal aort anevrizması ile ilgili hayvan modellerinde umut verici sonuçlar elde edilmiş ve klinik çalışmaların yürütülebileceği fikri oluşmuştur.¹⁷⁴

Karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom – Asit ile izlenen karaciğer sirozu hastalarında güncel farmakolojik tedavi, kıvrım diüretikleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve bazen vazopressin reseptör antagonistleridir. Tedaviye dirençli asidi olan bazı hastalarda SGLT2 inhibitörü kullanımının olasılıkla natriürez ve osmotik diürez yoluyla asidi azalttığı bildirilmiştir.¹⁷⁵ Konu ile ilgili deneyim henüz birkaç olgu üzerindeyse de bu olumlu sonuçlar, sağ KY, ileri triküspid yetersizliği veya konstrüktif perikardit gibi asit gelişimi ile ilişkili durumlarda SGLT2 inhibitörlerinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında SGLT2 inhibitörü kullanımına ilişkin çalışmalar, karaciğer enzimlerinde ve karaciğer yağ miktarında azalmaya işaret etmektedir. Bu bulgular SGLT2 inhibitörleriyle yağlı karaciğer hastalığının gelişimi ve ilerlemesinin yavaşlatılabileceği, ayrıca glukoz mekanizması, düşük dereceli enflamasyon ve oksidatif stres üzerine olumlu etkileri sonucunda belki de hepatoselüler karsinom gelişiminin de azaltılabileceğini düşündürmektedir.¹⁷⁶



	Aterom Plakları	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık	Miyokard Enfarktüsü Sonrası
DeneySEL Çalışmalar	Disglisemi ↓, dislipidemi ↓ Kan basıncı ↓ Endotel işlevlerinde düzelme	Oksidatif stres ↓, enflamasyon ↓ Monosit-makrofaj-köpük hücre infiltrasyonunu ↓ NLRP3 ve sitokin seviyelerinde ↓ Fibroblast büyüme faktörü 21 ↑	Kardiyak yeniden şekillenmeye olumlu etki Nörohormonal aktivasyon ↓ Enflamasyon ↓ Otofaji indüksiyonu Kardiyomiyosit nekrozu ↓ Fibrozis ↓
Klinik Çalışmalar		EMPA-REG OUTCOME: KV ölüm ↓, ME ↔ CANVAS Program: KV ölüm ↔, ME ↔ DECLARE-TIMI 58: KV ölüm ↔, ME ↔ VERTIS-CV: KV ölüm ↔, ME ↔ CREDENCE: KV ölüm ↔, ME ↔ SCORED: KV ölüm ↓, ME ↔/ ↓*	EMPACT-MI (?) DAPA-MI (?)

Şekil 4. SGLT2 İnhibitörlerinin Anti-Aterosklerotik Etkileri ve Klinik Çalışma Sonuçları.

CANVAS, Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CREDENCE, Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation; DAPA-MI, Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients Without Diabetes With Acute Myocardial Infarction; DECLARE-TIMI 58, Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58; EMPA-REG Outcome, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients; EMPACT-MI, Trial to Evaluate the Effect of EMPAGliflozin on Hospitalisation for Heart Failure and Mortality in Patients With aCuTe Myocardial Infarction; KV, Kardiyovasküler; ME, Miyokard enfarktüsü; NLRP3, Nod benzeri reseptör proteini 3; SCORED, Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk; VERTIS-CV, Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial. ↓ azalma, ↑ artış, ↔ nötr etki, (?) sonuç bilinmiyor, * albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g olan hastalarda.

Diyabetik retinopati ve glokom – SGLT2 inhibitörleri ile kardiyorenal olaylarda elde edilen olumlu sonuçlar bu ilaçların diyabetik retinopatide de yararlı olabilecekleri fikrini doğurmuştur. Farelerde yapılan bir çalışmada SGLT2 inhibisyonu ile retinal mikrovasküler ve nöral anormalliklerin gelişimi azalmış, olumlu etkisiyle bilinen fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) düzeyi artmıştır.¹⁷⁷

Diyabet tanısı alan hastalarda yapılan bir elektronik tıbbi kayıt veri tabanı çalışmasında SGLT2 inhibitörü başlanmış olan hastalarda glokom insidansının daha az olduğu bildirilmiştir.¹⁷⁸ Bu bulgu diyabet ve göz hastalıkları konusunda yeni çalışmalara gerek olduğunu düşündürmektedir.

Bilişsel İşlevler ve Depresyon – Diyabet nedeniyle SGLT2 inhibitörü kullanmış olan hastalarda 6 yıllık izlem sonrası yapılan bir klinik araştırmada 3 yıl veya daha uzun süre SGLT2 inhibitörü kullanımı ile genel, dil alanı ve yürütme işlevindeki bilişsel puanlarda gelişme gözlenmiştir.¹⁷⁹ Bu alanda randomize, kontrollü, büyük ölçekli araştırmalara ihtiyaç vardır. Psikiyatrik hastalıklarda da metabolik düzenlenmenin etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Major depresif bozukluk hastalarında alternatif enerji kaynağı keton cisimciklerinin etkisi empagliflozinin kullanıldığı bir faz 2 çalışmada araştırılmaktadır.¹⁸⁰ Şizofreni hastalarında olanzapinin metabolik etkilerini düzeltmek için SGLT2 inhibitörü kullanımına dair çalışmalar da sürmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar katkıları: Konsept – Y.Ç., M.B.Y., S.N.; Tasarım – Y.Ç., A.T., A.Ç., T.S.G., Ö.Y., B.K.; Analiz ve/veya Yorum – Y.Ç., H.A., A.Ç., A.T., S.N., Ö.Y., T.S.G., M.B.Y., B.K.; Literatür Taraması – Y.Ç., H.A., A.Ç., A.T., S.N., Ö.Y., T.S.G., M.B.Y., B.K.; Yazma – Y.Ç., H.A., A.Ç., A.T., S.N., Ö.Y., T.S.G., M.B.Y., B.K.; Eleştirel İnceleme – Y.Ç.

Yazma Yardımı için Yapay Zeka Kullanımı: Bildirilmedi.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – Y.Ç., M.B.Y., S.N.; Design – Y.Ç., A.T., A.Ç., T.S.G., Ö.Y., B.K.; Analysis and/or Interpretation – Y.Ç., H.A., A.Ç., A.T., S.N., Ö.Y., T.S.G., M.B.Y., B.K.; Literature Review – Y.Ç., H.A., A.Ç., A.T., S.N., Ö.Y., T.S.G., M.B.Y., B.K.; Writing – Y.Ç., H.A., A.Ç., A.T., S.N., Ö.Y., T.S.G., M.B.Y., B.K.; Critical Review – Y.Ç.

Use of AI for Writing Assistance: Not declared.

Conflict of Interest: No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–1098.
- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):479–487.
- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9):853–862.
- Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECODE-CHF Trial [published correction appears in *Circulation*. 2020;142(18):e316]. *Circulation*. 2020;142(18):1713–1724.
- Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*. 2020;142(11):1028–1039.
- Sha S, Polidori D, Heise T, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1087–1095.
- Yasui A, Lee G, Hirase T, et al. Empagliflozin Induces Transient Diuresis Without Changing Long-Term Overall Fluid Balance in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):863–871.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1381–1392.
- Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart*. 2021;107(13):1032–1038.
- Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, Daskalopoulou SS, Leung AA, Rabi DM. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;33:100725.
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1180–1193.
- Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e004007.
- Cai X, Yang W, Gao X, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):70–80.
- Fröhlich H, Frey N, Frankenstein L, Täger T. The Obesity Paradox in Heart Failure: Is It Still Valid in Light of New Therapies? *Cardiology*. 2022;147(5–6):529–538.
- Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124(2):499–508.
- Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190–1195.
- Verma S, Rawat S, Ho KL, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(5):575–587.
- Ho KL, Zhang L, Wagg C, et al. Increased ketone body oxidation provides additional energy for the failing heart without improving cardiac efficiency. *Cardiovasc Res*. 2019;115(11):1606–1616.
- Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight*. 2019;4(4):e124079.
- Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, et al. Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*. 2019;139(18):2129–2141.
- Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res*. 2016;119(1):159–176.
- Sossalla S, Fluschnik N, Schotola H, et al. Inhibition of elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium. *Circ Res*. 2010;107(9):1150–1161.
- Kolijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):495–507.
- Butts B, Gary RA, Dunbar SB, Butler J. The Importance of NLRP3 Inflammasome in Heart Failure. *J Card Fail*. 2015;21(7):586–593.
- Ye Y, Jia X, Bajaj M, Birnbaum Y. Dapagliflozin Attenuates Na⁺/H⁺ Exchanger-1 in Cardiac Fibroblasts via AMPK Activation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(6):553–558.
- Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13(1):e006277.
- Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*. 2015;21(3):263–269.
- Kolijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):495–507.
- Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1690–1700.
- Waddingham MT, Sonobe T, Tsuchimochi H, et al. Diastolic dysfunction is initiated by cardiomyocyte impairment ahead of endothelial dysfunction due to increased oxidative stress and inflammation in an experimental prediabetes model. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;137:119–131.
- Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):15.
- Xue M, Li T, Wang Y, et al. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(15):1705–1720.
- Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4947–4960.
- Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198–205.
- Wagner S, Maier LS, Bers DM. Role of sodium and calcium dysregulation in tachyarrhythmias in sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015;116(12):1956–1970.

41. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, 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.
42. Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):435–437.
43. Philippaert K, Kalyaanamoorthy S, Fatehi M, et al. Cardiac Late Sodium Channel Current Is a Molecular Target for the Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin. *Circulation*. 2021;143(22):2188–2204.
44. Mentzer RM Jr, Bartels C, Bolli R, et al. Sodium–hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1261–1270.
45. Connelly KA, Zhang Y, Desjardins JF, Thai K, Gilbert RE. Dual inhibition of sodium–glucose linked cotransporters 1 and 2 exacerbates cardiac dysfunction following experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):99.
46. Reis Filho JR, Cardoso JN, Cardoso CM, Pereira-Barretto AC. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):502–506.
47. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):543–553.
48. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium–glucose co–transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):45.
49. Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes Care*. 2016;39(12):e212–e213.
50. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3421–3432.
51. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, et al. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1356–1359.
52. Nussenzweig SC, Verma S, Finkel T. The role of autophagy in vascular biology. *Circ Res*. 2015;116(3):480–488.
53. Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):R113–R125.
54. Uthman L, Homayr A, Juni RP, et al. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53(5):865–886.
55. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983–1992.
56. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587–597.
57. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2020;141(8):704–707.
58. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1210–1219.
59. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2508–2515.
60. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391–404.
61. Packer M. Uric Acid Is a Biomarker of Oxidative Stress in the Failing Heart: Lessons Learned from Trials With Allopurinol and SGLT2 Inhibitors. *J Card Fail*. 2020;26(11):977–984.
62. Raggi P, Gadiyaram V, Zhang C, Chen Z, Lopaschuk G, Stillman AE. Statins Reduce Epicardial Adipose Tissue Attenuation Independent of Lipid Lowering: A Potential Pleiotropic Effect. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):e013104.
63. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):6.
64. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.
65. Greene SJ, Butler J. Primary prevention of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:152–154.
66. Choi CI. Sodium–Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors from Natural Products: Discovery of Next–Generation Antihyperglycemic Agents. *Molecules*. 2016;21(9):1136.
67. Pellicori P, Ofstad AP, Fitchett D, et al. Early benefits of empagliflozin in patients with or without heart failure: findings from EMPA-REG OUTCOME. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3401–3407.
68. Fernández Balsells MM, Sojo–Vega L, Ricart–Engel W. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2098.
69. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure–Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;142(23):2205–2215.
70. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation*. 2019;140(9):739–750.
71. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Card Fail*. 2022;28(5):e1–e167.
72. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726.
73. American Diabetes Association. 10 Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes–2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S125–S150.
74. Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, et al. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiorenal Risk Reduction in Adults. *Can J Cardiol*. 2022;38(8):1153–1167.
75. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627–3639.
76. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, 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):1384–1395.
77. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657.
78. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141(2):100–111.
79. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143(4):298–309.

80. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3727-3738.
81. Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J*. 2020;41(36):3402-3418.
82. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2379-2392.
83. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-99.
84. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(6):671-680.
85. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):337-349.
86. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143(4):310-321. Erratum in: *Circulation*. 2021;143(4):e29.
87. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326-336. Erratum in: *Circulation*. 2021;143(4):e30.
88. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(13):1203-1212.
89. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-829.
90. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-767. Erratum in: *Lancet*. 2023;401(10371):104.
91. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421.
92. Butler J, Zannad F, Filippatos G, Anker SD, Packer M. Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1991-1993.
93. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):401-410.
94. Becher PM, Lund LH, Coats AJS, Savarese G. An update on global epidemiology in heart failure. *Eur Heart J*. 2022;43(32):3005-3007.
95. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1954-1960.
96. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032.
97. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine-short version. *Eur Heart J*. 2015;36:1958-1966.
98. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1342-1356.
99. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-128.
100. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-722.
101. Biegus J, Voors AA, Collins SP, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J*. 2023;44(1):41-50.
102. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022;146(4):289-298.
103. Horiuchi Y, Matsue Y, Nogi K, et al. Early treatment with a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in high-risk patients with acute heart failure: Rationale for and design of the EMPA-AHF trial. *Am Heart J*. 2023;257:85-92.
104. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*. 2021;232:116-124.
105. Ferreira JP, Pimenta J, Moura B, Aguiar C, Franco F. Use of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in acute heart failure: a practical guidance. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):4344-4347.
106. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:84-104.
107. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:1735-1745.
108. Adamson C, Docherty KF, Heerspink HJL, et al. Initial Decline (Dip) in Estimated Glomerular Filtration Rate After Initiation of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2022;146:438-449.
109. Adamson C, Weir MR, Bakris GL, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int*. 2021;99:750-762.
110. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*. 2021;64:1256-1267.
111. Oshima M, Jardine MJ, Agarwal R, et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney Int*. 2021;99:999-1009.
112. 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. *Lancet*. 2019;393:31-39.
113. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Empagliflozin and major renal outcomes in heart failure. *N Engl J Med*. 2021;385:1531-1533.
114. Packer M, Zannad F, Butler J, et al. Influence of endpoint definitions on the effect of empagliflozin on major renal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1798-1799.
115. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6:148-158.
116. Barbarawi M, Al-Abdoh A, Barbarawi O, Lakshman H, Al Kasasbeh M, Chen K. SGLT2 inhibitors and cardiovascular and renal outcomes: a metaanalysis and trial sequential analysis. *Heart Fail Rev*. 2022; 27:951-960.

117. Anker SD, Siddiqi TJ, Filippatos G, et al. Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:1400-1405.
118. Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Association of Empagliflozin Treatment With Albuminuria Levels in Patients With Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2022; 7:1148-1159.
119. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023;8:56-65.
120. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446.
121. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:117-127.
122. Sen T, Li J, Neuen BL, Neal B, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor canagliflozin on plasma biomarkers TNFR-1, TNFR-2 and KIM-1 in the CANVAS trial. *Diabetologia.* 2021;64:2147-2158.
123. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2755-2769.
124. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-691.
125. Pogue J, Devereaux PJ, Thabane L, Yusuf S. Designing and analyzing clinical trials with composite outcomes: consideration of possible treatment differences between the individual outcomes. *PLoS One.* 2012;7(4):e34785.
126. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med.* 2018;130:72-82.
127. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4365.
128. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocrine Practice.* 2016;22:753-762.
129. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: the nephrologist's point of view. *Am J Cardiol.* 2017;120:S59-S67.
130. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-334.
131. Perkovic V, Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:691-704.
132. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med.* 2019;170:764-769.
133. Kumar S, Costello AJ, Colman PG. Fournier's gangrene in a man on empagliflozin for treatment of type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2017;34:1646-1648.
134. Omer TAM, Dharan SS, Adler A. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor dapagliflozin and Fournier's gangrene: a life-threatening severe adverse outcome. Case report. *Diabet Med.* 2018;35:97-106.
135. Rodler S, Weig T, Finkenzeller C, Stief C, Staehler M. Fournier's Gangrene Under Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy as a Life-Threatening Adverse Event: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus.* 2019;11(9):e5778.
136. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, Hammar N, Gomez-Caminero A. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications.* 2012;26(6):513-516.
137. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262-274.
138. Yang XP, Lai D, Zhong XY, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1149-1158.
139. Zhang M, Zhang L, Wu B, et al. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:204-221.
140. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(10):984-993.
141. Liu XY, Zhang N, Chen R, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications.* 2015;29:1295-1303.
142. Puckrin R, Sattiel MP, Reynier P, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018;55:503-514.
143. Li D, Wang T, Shen S, et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:348-355.
144. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2017;60(10):1862-1872.
145. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. Accessed Apr 4, 2024. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>
146. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:1199-1206.
147. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(6).
148. Azharuddin M, Adil M, Ghosh P, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;146:180-190.
149. Chang H-Y, Singh S, Mansour O, et al. Association between sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1190-1198.
150. Li D, Yang JY, Wang T, Shen S, Tang H. Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab.* 2018;44:410-414.
151. Pahud de Mortanges A, Salvador DJr, Laimer M, Muka T, Wilhelm M, Bano A. The Role of SGLT2 Inhibitors in Atherosclerosis: A Narrative Mini-Review. *Front Pharmacol.* 2021;12:751214.
152. Liu Y, Xu J, Wu M, Xu B, Kang L. Empagliflozin protects against atherosclerosis progression by modulating lipid profiles and sympathetic activity. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):5.
153. Zhang J, Zhang F, Ge J. SGLT2 inhibitors protect cardiomyocytes from myocardial infarction: a direct mechanism? *Future Cardiol.* 2022;18(11):867-882.
154. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(22):2516-2527.
155. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J.* 2022;43(41):4421-4432.
156. Ye G, Wang S, Peng D. Effects of SGLT2 Inhibitor on Ischemic Events Stemming From Atherosclerotic Coronary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;77(6):787-795.

157. Bhattarai M, Salih M, Regmi M, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2142078.
158. Tsai PC, Chuang WJ, Ko AM, et al. Neutral effects of SGLT2 inhibitors in acute coronary syndromes, peripheral arterial occlusive disease, or ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):57.
159. ClinicalTrials.gov. A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Myocardial Infarction (EMPACT-MI). Accessed Apr 4, 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509674>
160. ClinicalTrials.gov. Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events in Patients With an Acute Heart Attack (DAPA-MI). Accessed Apr 4, 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04564742>
161. Li WJ, Chen XQ, Xu LL, Li YQ, Luo BH. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):130.
162. Bonora BM, Raschi E, Avogaro A, Fadini GP. SGLT-2 inhibitors and atrial fibrillation in the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):1-8.
163. Wang M, Zhang Y, Wang Z, Liu D, Mao S, Liang B. The effectiveness of SGLT2 inhibitor in the incidence of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with type 2 diabetes mellitus/heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2022;14(5):1620-1637.
164. Lee K, Lee SK, Lee J, et al. Protocol of BEYOND trial: Clinical BEnefit of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in rhythm cONtrol of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *PLoS One*. 2023;18(1):e0280359.
165. King NE, Brittain E. Emerging therapies: The potential roles SGLT2 inhibitors, GLP1 agonists, and ARNI therapy for ARNI pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2022;12(1):e12028.
166. Chowdhury B, Luu AZ, Luu VZ, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;524(1):50-56.
167. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure. *Circulation*. 2021;143(17):1673-1686.
168. Clinicaltrials.gov. Dapagliflozin in Pulmonary Arterial Hypertension (DAPAH). Accessed Apr 4, 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05179356>
169. Clinicaltrials.gov. Empagliflozin in Pulmonary Arterial Hypertension (Empower PoC). Accessed Apr 4, 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05493371>
170. Çamcı S, Yılmaz E. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibition on Pulmonary Arterial Stiffness and Right Ventricular Function in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(8):1128.
171. Mustapic I, Bakovic D, Susilovic Grabovac Z, Borovac JA. Impact of SGLT2 Inhibitor Therapy on Right Ventricular Function in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Clin Med*. 2022;12(1):42.
172. Sarak B, Verma S, David Mazer C, et al. Impact of empagliflozin on right ventricular parameters and function among patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):200.
173. Clinicaltrials.gov. SGLT2 Inhibitor for Severe Tricuspid Regurgitation (Reduction-TR). Accessed Apr 4, 2024. [clinicaltrials.gov/NCT05686616](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05686616)
174. Jin Z, Deng H, Xiong S, Gao L. Perspective of SGLT2i in the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;81(4):241-247.
175. Miyamoto Y, Honda A, Yokose S, Nagata M, Miyamoto J. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Liver Cirrhosis Patients with Refractory Ascites: A Literature Review. *J Clin Med*. 2023;12(6):2253.
176. Arvanitakis K, Koufakis T, Kotsa K, Germanidis G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatocellular carcinoma: From molecular mechanisms to potential clinical implications. *Pharmacol Res*. 2022;181:106261.
177. Herat LY, Matthews JR, Ong WE, Rakoczy EP, Schlaich MP, Matthews VB. Determining the Role of SGLT2 Inhibition with Dapagliflozin in the Development of Diabetic Retinopathy. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27(12):321.
178. Shao SC, Su YC, Lai EC, et al. Association between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and incident glaucoma in patients with type 2 diabetes: A multi-institutional cohort study in Taiwan. *Diabetes Metab*. 2022;48(1):101318.
179. Low S, Goh KS, Ng TP, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors and Cognitive Function in a Longitudinal Study of Patients with Type 2 Diabetes. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(2):635-642.
180. ClinicalTrials.gov. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor (SGLT2) in Major Depressive Disorder (MDD). Accessed Apr 4, 2024. [Clinicaltrials.gov/NCT05757791](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05757791)