

Kalp yetersizliği tedavisinde sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri

Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure therapy

**Dr. Yüksel Çavuşoğlu,¹ Dr. Hakan Altay,² Dr. Avivit Cahn,³ Dr. Ahmet Çelik,⁴
Dr. Şerafettin Demir,⁵ Dr. Barış Kılıçaslan,⁶ Dr. Sanem Nalbantgil,⁷ Dr. Itamar Raz,³
Dr. Ahmet Temizhan,⁸ Dr. Özlem Yıldırım Türk,⁹ Dr. Mehmet Birhan Yılmaz¹⁰**

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Hadassah Hebrew University Hospital, Jerusalem, Israel

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

⁵Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adana

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

⁷Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

⁹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

¹⁰Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i), glüköz geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal tübüllerinde glüköz reabsorpsiyonunu engelleyip glükozuri, diürez ve natriürece neden olarak etkili olan yeni antidiyabetik ajanlardır. Geniş çaplı randomize klinik çalışmalarda, aterosklerotik kardiyovasküler (KV) hastalığı veya yüksek KV risk faktörleri olan tip 2 diyabette (T2DM), majör 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. KY nedenli hastane yatışlarına etkisinin KY tanısı bulunan hasta subgruplarında da gösterilmiş olması SGLT-2i'lerin T2DM olsun olmasın tüm KY olgularında klinik yararlar sağlayabileceği düşüncesini ortaya koymuştur. Yeni yayınlanan DAPA-HF çalışmasında, standart KY tedavisi üzerine eklenen ve SGLT-2i olan dapagliflozinin diyabet olsun olmasın KY bulunan olgularda KY nedenli hastane yatışlarını, KV mortalite ve tüm nedenli mortaliteyi azalttığı, yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar SGLT-2i'lerin KY'de etkin bir tedavi seçeneği olma potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir. Bu derlemede SGLT-2i'lerin KY tedavisindeki rolü değerlendirilmektedir.

ABSTRACT

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) are a new class of drugs for patients with type 2 diabetes (T2DM) which inhibit urinary glucose reabsorption in the proximal tubule of the nephron and result in glucosuria, natriuresis and diuresis. In large, randomized clinical trials, SGLT-2i have been shown to reduce major cardiovascular (CV) events and heart failure (HF) hospitalizations in patients with T2DM who have atherosclerotic CV disease or CV risk factors. In these trials, SGLT-2i is have their greatest and most consistent effect on reducing the risk of HF hospitalization. The reduction in HF hospitalization was also observed in subgroups of patients with a HF diagnosis at baseline, which raised the possibility of a clinical benefit of SGLT-2i in HF patients, regardless of the presence or absence of T2DM. In very recently published DAPA-HF trial, a SGLT-2i, dapagliflozin treatment on top of standard HF therapy has been shown to have clear clinical benefits in terms of reducing HF hospitalization, CV mortality, all-cause mortality and improving quality of life in HF patients. This compelling evidence suggests that SGLT-2i have a potential to be an effective treatment option in HF, regardless of diabetes. This article provides a comprehensive overview focused on the role of SGLT-2i in the treatment of HF.

Geliş tarihi: 27.02.2020 Kabul tarihi: 28.02.2020

Yazışma adresi: Dr. Yüksel Çavuşoğlu. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Turkey.

Tel: +90 222 - 239 29 79 e-posta: yukselc@ogu.edu.tr

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Giriş

Yüksel Çavuşoğlu

Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i), glikozun büyük oranda geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal tübüllerinde glikoz reabsorbsiyonunu engelleyerek etki gösteren antidiyabetik ajanlardır. Yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler (KV) hastalık (ASKVH) veya yüksek KV riske sahip tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında kalp yetersizliğine (KY) bağlı hastane yatışlarını azalttığına gösterilmiştir. [1-3] Bu ajanlar üriner glikoz atılımı ile beraber sodyum atılımını artırır. Osmotik diürez ve natriürezle beraber sıvı atılımı da artar. Böylece adeta bir diüretik gibi ekstrasvasküler ve intravasküler volümde azalmaya neden olurlar. Kan basıncı ve vücut ağırlığı da azalır. Diüretiklerden farklı olarak böbrek işlevleri üzerine olumsuz etkisi olmadığı gibi, renal klinik kötüleşme ile ilgili sonlanımları anlamlı düzelttikleri bildirilmektedir. Söz konusu olumlu etkiler, SGLT-2i'lerin diyabetten bağımsız KY'de etkin bir tedavi olma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Nitekim KV riske sahip T2DM olgularında yapılan tüm çalışmalarda olacak şekilde KY nedenli hastane yatışlarının azaldığının gösterilmesi ve KY alt grup analizlerinde benzer sonuçların ortaya konması, SGLT-2i ile ilgili klinik yararların KY bulunan olgularda da aynen geçerli olduğuna işaret etmektedir. [1-3] Yakın zamanda sonuçları açıklanan DAPA HF [4] ve DEFINE HF [5] çalışmaları, standart KY tedavisine eklenen SGLT-2i'lerin diyabetten bağımsız KY olgularında klinik yarar sağladığını göstermiş ve KY tedavisine yepyeni bir boyut getirmiştir.

Kalp Yetersizliğinde SGLT-2 İnhibitörlerinin Etki Mekanizmaları

Mehmet Birhan Yılmaz

Böbrek proksimal tübülde bulunan SGLT-2 ve SGLT-1 sistemi, glikoz reabsorbsiyonundan sorumludur. Proksimal tübüldeki glikoz reabsorbsiyonun yaklaşık %90'ı SGLT-2, %10'u SGLT-1 aracılı gerçekleşir. SGLT-2i'ler glikoz reabsorbsiyonunu engelleyerek glikozüri ve beraberinde natriürez ve diürez neden olurlar. SGLT-2i'lerin KV olumlu etkileri gösterildikten sonra bu ilaç sınıfının sadece glikozürik bir antidiyabetik olmaktan daha fazla anlam ifade edece-

ğine ilişkin yorumlar artmıştır. Bu yorumların büyük kısmı reseptör düzeyindeki etkilerine dayalı patofizyolojik mekanizma ve antidiyabetik olarak denendiği büyük çalışmalarda elde edilen ilave sonuçlar, önemli bir kısmı da hayvan deneylerine dayanmakla birlikte (Şekil 1), bir bütün olarak gösterilmiş değildir. Yine de, KY ile ilgilenen tüm hekimlerin gözü bu ilaç sınıfının üzerindedir.

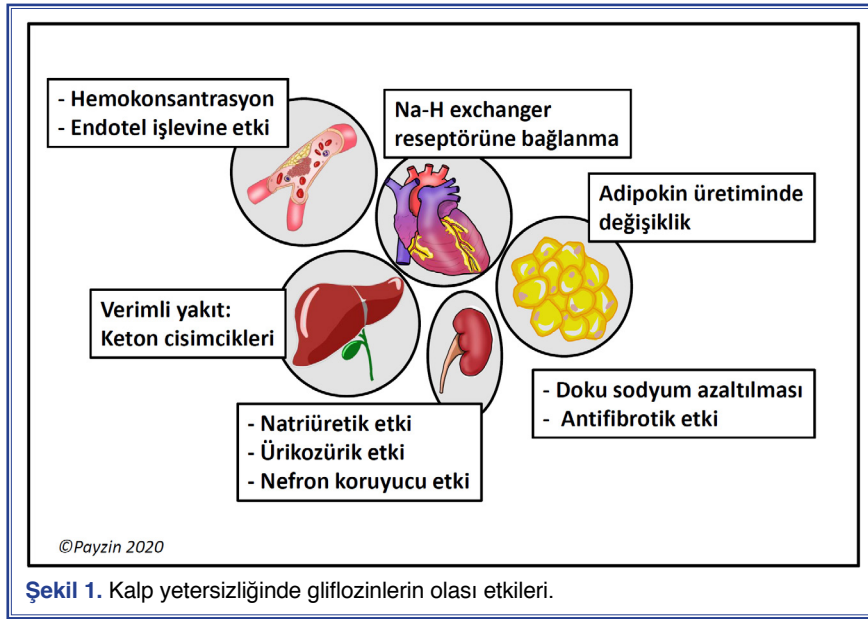
Natriüretik ve diüretik etki

SGLT-2i'ler natriüretik ve diüretik etki ile ön yükü azaltarak ventrikül yüklenmesini olumlu yönde iyileştiriyor olabilirler. Dapagliflozinin, natriürez ve glukozüri dışında T2DM hastalarında doku sodyumunu da azalttığı gösterilmiştir. [6] Bu etkinin, sistemik etkiden saklanan ve glikozaminoglikanların arasında biriken sodyumun vücuttan atılımı şeklinde gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu etkiler, sonuçta volüm kontraksiyonuna, yani hemokonsantrasyona ya da diğer bir deyişle artmış hematokrit düzeylerine, yol açmaktadır ki örneğin empagliflozin çalışmasında KV fayda önemli ölçüde bununla ilişkilendirilmiştir. [7]

SGLT-2i'ler volüm kontraksiyonunu, intravasküler sıvıyı daha belirgin azaltan ve dolaylı olarak interstisyel bölgeye etki eden diğer diüretiklerin aksine, doğrudan interstisyel sıvıyı azaltarak yapıyor olabilir. Örneğin dapagliflozinin, davranış olarak diğer diüretiklerden ayrıştığı gösterilmiştir. [8] Ancak bu konu henüz tam olarak ispatlanmış değildir ve geleneksel diüretiklerde gözlenmeyen olumlu etki-den sorumlu başka mekanizmalar da olabilir. [9] Klinik araştırmalarda gliflozinlerin idrarla glikoz ve sodyum atılımı sayesinde kan basıncında hafif azalma ve kilo kaybı (uzun süreli tedaviyle 3 kiloya kadar) meydana getirdikleri gösterilmiştir. [10,11] Tam etkinin açığa çıkması için en az altı

Kısaltmalar:

ACEİ	Anjiyotensin konvertan enzim inhibitörü
ARB	Angiotensin II reseptör blokerleri
ASKVH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
ATP	Adenin trifosfat
CI	Güven aralığı
DEF	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
HR	Risk oranı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KCCQ	The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KEF	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu
KV	Kardiyovasküler
KY	Kalp yetersizliği
MI	Miyokart enfarktüsü
NHE	Na-H exchanger 1
NYHA	New York Heart Association
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SGLT-2i	Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
ÜAKO	Üriner albumin kreatinin oranı



Şekil 1. Kalp yetersizliğinde gliflozinlerin olası etkileri.

aylık bir tedavi süresine gerek olduğu bildirilmektedir.^[12] Ancak KV açıdan olumlu olarak adlandırılan bu etkilerin spesifik olarak KY'ye özgü faydalarına dair net kanıtlar henüz bulunmamaktadır.

SGLT-2'ler proksimal tübülün işlevini düzenlemeleri açısından klinikte kullanılan diüretikler arasında yine de oldukça özgün bir yerdedir. Bu natriüretik yanıt, tübüloglomerüler geri besleme yapması ve afferent arteriolde vazokonstriksiyona yol açması açısından da önemlidir.^[13] Çünkü sonuçta intraglomerüler basıncı azaltmakta ve nefron düzeyinde koruyucu etkiler de göstermektedir ki, bu etki klinik araştırmalarda da gösterilmiştir.^[14]

Miyokarda doğrudan etki

SGLT-2'lerin miyokarda *Na-H exchanger 1* (NHE) reseptörüne inhibitör olarak bağlandığı yönünde önemli kanıtlar bulunmaktadır.^[15,16] Bu reseptörün bir başka izoformu böbrekte eksprese edilmektedir ve tübüler sodyum geri alımından sorumludur. Gliflozinlerin bu reseptörü de inhibe ettiğine dair işaretler bulunmaktadır.^[17] Deneysel KY modellerinde sitozolik sodyum ve kalsiyumu arttırdığı bilinen NHE'nin inhibisyonu çok çeşitli yollarla faydalı olabilir. Bu yollardan en az bir tanesi insülin direnci varlığında mitokondriyal işlevin iyileştirilmesi olabilir.^[18] Direkt miyokardiyal etkiye dair bir diğer yolak da, kardiyak fibrozisin azaltılması olabilir. Empagliflozinin, diyabetik fare modelinde kardiyak fibrozisi ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.^[19] Bu olumlu etkinin, halen devam eden klinik

araştırmalarda doğrulanması, gliflozinlerin korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'de (KEF-KY) kanıta-dayalı tıp açısından en güçlü seçenek olmalarını sağlayabilir.

Verimli yakıt hipotezi

Gliflozinlerin karaciğerde keton cisimlerinin üretimini, yani beta-hidroksibütirat, asetoasetat ve aseton üretimini arttırdıkları; bunu, glukagon düzeylerini artırarak, insülin düzeylerini düşürerek, sonuçta insülin/glukagon oranını değiştirerek gerçekleştirdikleri bilinmektedir.^[20] Dolayısıyla, ketojenik bir diyet yapılmasını bu ilaçlarla taklit etmek ve hatta bu etkiyi potansiyalize etmek mümkün gözükmemektedir. Keton cisimcikleri alternatif ve daha verimli bir yakıt durumundadır. Çünkü, 100 gr glikoz 8.7 kg adenin trifosfat (ATP) sağlarken, 100 gr beta-hidroksibütirat 10.5 kg ATP, 100 gr asetoasetat ise 9.4 kg ATP üretebilmektedir.^[21] Bu verimlilik, KY gibi durumlarda kritik öneme sahip olabilir.^[22,23] Doksozobisinle indüklenmiş KY hayvan modelinde kardiyoprotektif etki artmış beta-hidroksibütirat düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.^[24] Bu etki direkt miyokardiyal etki ile de ilişkilidir.

Diğer olası etkiler

Hayvan modelinde gündüz uygulanan dapagliflozinin plazma glikoz seviyelerinin yanı sıra, adipokin düzeylerini ve adiposit büyüklüğünü de azalttığı ortaya konmuştur.^[25] Dahası, açık kalp cerrahisine giden hastalardan elde edilen adiposit dokularında dapagliflozinin pro-inflamatuar kemokinlerin salınımını azalttığı ve epikardiyal adipositlerin farklılaşmasını

olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.^[26]

Deneyssel hayvan modelinde, akut dapagliflozin uygulamasının endotel bağımlı vazodilatasyonu doza bağımlı biçimde artırdığı, kronik uygulamanınsa endotel işlevini *in vivo* vasküler adezyon moleküllerini ve makrofajların damar duvarı infiltrasyonunu azaltarak iyileştirdiği ortaya konmuştur.^[27] Öte yandan, ADDENDA-BHS2 çalışmasında dapagliflozinin diyabetik endotel disfonksiyonu olan hastalarda akıma bağlı vazodilatasyona olan etkisi incelenmektedir.^[28]

Sonuçta gliflozinler; burada sıralanmış ya da henüz ortaya konulmamış etkileriyle KY sendromunun tüm fenotiplerinde kendine geniş bir yer edinmeye kuvvetle adaydır. Hali hazırda, kanıta dayalı tıp açısından, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (DEF-KY) tedavisindeki dört yapraklı yoncanın bir ana yaprağı olma durumdadır.

Diyabetten Kalp Yetersizliğine SGLT-2 Inhibitörü Çalışmaları

Yüksel Çavuşoğlu

SGLT-2'lerin T2DM'de KV sonuçlar üzerine etkisini değerlendiren ilk çalışma EMPAREG OUTCOME çalışmasıdır.^[1] Randomize, çift-kör çalışmaya yerleşik ASKVH bulunan 7.020 T2DM hastası alınmış ve empagliflozin 10 mg ve 25 mg ile plasebo KV sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır. Takip süresi ortalama 3.1 yıldır. Birincil hipotezin non-inferiyorite olduğu çalışmada birincil sonlanım noktası olan KV ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (ME) veya ölümcül olmayan inme açısından empagliflozinin plaseboya göre non-inferiyor olduğu, superiyorite analizinde de plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir [risk oranı (HR): 0.86, %95 güven aralığı (GA), 0.74–0.99, non-inferiyorite için $p < 0.001$ ve superiyorite için $p < 0.04$]. Ayrıca tek başına KY nedenli hastaneye yatışta %35 (HR: 0.65, %95 GA, 0.50–0.85, $p = 0.002$) ve tek başına KV ölümlerde %38 azalma gözlemlendi (HR: 0.62; %95 GA, 0.49–0.77; $p < 0.001$) (Tablo 1).

Daha sonra sonuçları açıklanan randomize çift kör CANVAS çalışmasına hem yerleşik ASKVH hem de sadece KV risk faktörleri bulunan 10.142 T2DM olgusu alınarak kanagliflozin 100 mg ve 300 mg ile plasebo KV sonuçlar açısından değerlendirilmiştir.^[2] Takip süresi ortalama 3.6 yıldır. Benzer şekilde primer hipotezin non-inferiyorite olduğu çalışmada birincil sonlanım noktası olan KV ölüm, ölümcül

olmayan ME veya ölümcül olmayan inme açısından kanagliflozinin plaseboya göre non-inferiyor olduğu, superiyorite analizinde de üstün olduğu gösterilmiştir (HR=0.86, %95 GA=0.75–0.97, non-inferiyorite için $p < 0.001$ ve superiyorite için $p < 0.02$). Ayrıca tek başına KY nedenli hastaneye yatışta %33 (HR=0.67, %95 GA=0.52–0.87) anlamlı azalma bulunurken, tek başına KV ölümlerde %13 anlamsız azalma gözlemlenmiştir (HR: 0.87; %95 GA, 0.72–1.06) (Tablo 1).

DECLARE-TIMI 58 çalışmasına da hem yerleşik ASKVH hastalığı hem de sadece KV risk faktörleri bulunan 17,160 T2DM olgusu alınarak dapagliflozin KV sonuçlar açısından plasebo ile karşılaştırılmıştır.^[3] Çalışma devam ederken yayınlanan EMPA-REG OUTCOME çalışmasının sonuçları dikkate alınarak iki tane birincil sonlanım (1-MACE: KV ölüm, ölümcül olmayan ME veya ölümcül olmayan inme ile 2-KV ölüm veya KY nedenli hastaneye yatış) noktası değerlendirilmeye alınmıştır. Takip süresi ortalama 4.2 yıldır. Birincil hipotezi non-inferiyorite olan çalışmada MACE açısından dapagliflozinin plaseboya göre non-inferiyor olduğu ($p < 0.001$) fakat superiyorite için anlamlı p değerine ulaşamadığı tespit edilmiştir. Ancak, diğer birincil sonlanım noktası olan KV ölüm veya KY nedenli hastaneye yatışları anlamlı azalttığı saptanmıştır (HR=0.83, %95 GA, 0.73–0.95, $p = 0.005$). Ayrıca tek başına KY nedenli hastaneye yatışlar dapagliflozinle anlamlı ölçüde azalmıştır (HR=0.73, %95 GA=0.61–0.88) (Tablo 1).

Bu 3 büyük çalışmayı değerlendiren ve 34.322 olgunun dahil edildiği meta-analizde,^[29] SGLT-2'lerin KV ölüm veya KY nedenli hastane yatışlarını %23 azalttığı (HR 0.77, 0.71–0.84, $p < 0.0001$) ve bu yararın hem tek başına yerleşik ASKVH olan, hem de sadece KV risk faktörleri bulunanlarda benzer olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde SGLT-2'lerin tek başına KY nedenli hastane yatışlarını hem tek başına yerleşik ASKVH bulunanlarda (HR=0.71, 0.61–0.84, $p < 0.0001$) hem de tek başına KV risk faktörleri bulunanlarda (HR=0.79, 0.71–0.88, $p < 0.0001$) anlamlı azalttığı sonucuna ulaşılmıştır.^[29]

SGLT-2'lerin tüm çalışmalarda anlamlı ve tutarlı şekilde KY nedenli hastaneye yatışları azalttığına gösterilmesi üzerine tek başına KY bulunan olgularda da klinik yarar sağlayacağı düşüncesinden yola çıkarak yapılan DAPA KY çalışmasına^[4] DM olsun olmasın, EF < 40 , fonksiyonel kapasitesi New York Heart Association (NYHA) II-IV olan 4.744 hasta

Tablo 1. SGLT-2i'lerle yapılan büyük klinik çalışmaların özellikleri ve sonuçları

	EMPAREG OUTCOME	CANVAS	DECLARE TIMI-58	DAPA-HF
SGLT2i	Empagliflozin	Kanagliflozin	Dapagliflozin	Dapagliflozin
Hasta sayısı	7020	10,142	17,160	4744
Yaş, yıl	63.1	63.3	63.9	66.3
Takip süresi, yıl	3.1	2.4	4.2	1.5
Hasta grubu	T2DM	T2DM	T2DM	KY
KY olgu oranı	%10.1 (n=706)	%14.4 (n=1461)	%10 (n=1724)	%100
Yerleşik KVH oranı	%100	%65.6 (n=6656)	%40.6 (n=6974)	%56 (iskemik KY)
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	>30	>30	>60	>30
Birincil sonlanım	KV ölüm/MI/inme	KV ölüm/MI/inme	1-KV ölüm/MI/inme 2-KV ölüm/KY yatış	KY yatış veya acile başvuru/KV ölüm
Birincil sonlanımda azalma	HR:0.86, %95 GA, 0.74–0.99	HR:0.86, %95 GA, 0.75–0.97	1- HR: 0.93; %95 GA, 0.84–1.03 2- HR:0.83, %95 GA, 0.73–0.95	HR: 0.74; %95 GA, 0.65–0.85
KY nedenli hastaneye yatışta azalma	HR: 0.65, %95 GA, 0.50–0.85	HR: 0.67, %95 GA, 0.52–0.87	HR:0.73, %95 GA, 0.61–0.88	HR:0.70, %95 GA, 0.59–0.83
KV ölümlerde azalma	HR: 0.62; %95 GA, 0.49–0.77	HR: 0.87; %95 GA, 0.72–1.06	HR: 0.98; %95 GA, 0.82–1.17	HR:0.82, %95 GA, 0.69–0.98

SGLT2i: Sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörü; T2DM: Tip 2 diabetes mellitus; GFH; Glomerular filtrasyon hızı; KV: Kardiyovasküler; KY: Kalp yetersizliği; MI: Miyokart infarktüsü; KVH: Kardiyovasküler hastalık; HR: risk oranı.

alınarak standart KY tedavisi üzerine verilen dapagliflozinin plaseboya göre etkinlik ve güvenliği değerlendirilmiştir. Birincil sonlanım noktası, acil servise başvuru ya da hastaneye yatış gerektiren KY'de kötüleşme veya KV ölümdür. Dapagliflozinle birincil sonlanımda anlamlı azalma saptanmıştır (HR=0.74; %95 GA=0.65–0.85; p<0.001) (Tablo 1). Ayrıca tek başına KY nedenli yatışlar (HR=0.70, %95 GA=0.59–0.83), tek başına KV ölümler (HR=0.82, %95 GA=0.69–0.98), tek başına tüm nedenli ölümler (HR=0.83, %95 GA=0.71–0.97), KV ölüm veya KY nedenli hastaneye yatışlar (HR=0.75, %95 GA=0.65–0.85) anlamlı derecede düşük bulunmuştur.^[4]

Yakın zamanda yayınlanan ve sadece KY olgularını içeren bir diğer çalışma DEFINE-HF çalışmasıdır.^[5] Nispeten küçük ve kısa takip süreli olan çalışmaya NYHA II-IV, EF <%40 olan 263 DEF-KY olgusu dahil edilmiş ve dapagliflozinle 12 hafta sonunda NT-proBNP ve yaşam kalitesindeki değişime bakılmıştır. Çalışmanın sonuçları, dapagliflozinin yaşam kalitesi ve NT-proBNP düzeylerini anlamlı düzelttiğini göstermiştir.

Çalışmaların hasta popülasyonu özellikleri ve sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, SGLT-2i'lerin T2DM'de KV risk profili arttıkça KV ölüm ve tüm nedenli ölümü önleyici yararının arttığı izlenmektedir. Ancak KY'ye ilişkin klinik yararlar hem düşük ve hem de yüksek KV hastalık risk profiline sahip hastalarda elde edilebilmektedir. Bunun ötesinde DAPA HF sonuçları, SGLT-2i'lerin nondiyabetik ve noniskemik KY olgularında da klinik yarar sağladığını göstermektedir. Bir başka ifade ile, T2DM olgularda gözlenen SGLT-2i'lerin KY'den koruyucu rolünün ötesinde DAPA HF verileri SGLT-2i'lerin diyabetik-nondiyabetik tüm KY gelişmiş olgularda tedavinin bir parçası olduğuna işaret etmektedir.

Kalp Yetersizliğinden Birincil Korunmada SGLT-2 İnhibitörleri

Barış Kılıçaslan

Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda SGLT-2i'lerin KV hastalık ve KY'den birincil korunmada etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalardan ilki olan EMPA-REG çalışmasında T2DM ve yerleşik

KV hastalık öyküsü olan hastalarda 10–20 mg empagliflozinin plaseboya göre KY nedeni ile hastaneye yatışları anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (HR=0.65; (0.50–0.85); p=0.002). Çalışmada kullanılan empagliflozin dozlarının (10 mg ve 20 mg) etkilerinin benzer olduğu bulunmuştur.^[1] T2DM ve ASKVH veya KV risk faktörleri olan hastalarda kanaflozin ile yapılan CANVAS çalışmasında ikincil sonlanım noktası olarak alınan KY nedeni ile hastaneye yatışlar kanagliflozin grubunda erken dönemde ayrılmaya başlamış ve çalışma sonunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır [HR=0.67 (0.52–0.87); p=0.002]. CANVAS çalışmasında EMPA-REG'den farklı olarak %35 hasta ASKVH bulunmayan, sadece KV risk faktörleri bulunan kişilerden oluşmakta idi ve bu hastalarda da kanaflozinin KY'den birincil korunmada üstünlüğünün devam ettiği görülmüştür.^[2] Bu çalışmalar ışığında yapılan DECLARE çalışmasında, dapagliflozin, T2DM ve ASKVH olan veya KV riski yüksek olan hastalarda plasebo ile karşılaştırılmış ve bu çalışmada da KY nedenli hastaneye yatışlar dapagliflozin grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır [HR=0.73 (0.61–0.88); p=0.002].^[3] Çalışmalarda hastaların KV hastalık yükü açısından özellikleri farklılıklar göstermektedir ve bu durumun sonuçlara etkisini araştırmak için Zelniker ve ark.^[29] üç çalışmayı içeren bir metaanaliz yayınlamışlardır. Bu metaanalizde 35.322 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %60.2'si ASKVH öyküsü olan, %39.8'i ise çoklu KV riski olan fakat ASKVH öyküsü olmayan hastalardan oluşmaktadır. Metaanaliz sonucunda KY nedenli hastaneye yatış oranlarında %31 anlamlı azalma saptanmıştır [HR=0.69 (0.61–0.79), p<0.0001] ve bu azalma hem ASKVH olan hem de çoklu KV riskleri olan hastalarda benzerdir. KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarındaki azalma KY tanısı olsun ya da olmasın belirgindir.

Söz konusu çalışmaların tümünün sonuçları tutarlı olarak T2DM olgularda SGLT-2i'ler ile KY gelişiminin anlamlı azaldığını desteklemektedir. Bu veriler ışığında SGLT-2i'ler güncel tedavi kılavuzlarında KY'den birincil korunmada kendilerine yer bulmuşlardır. İlk defa 2016 Avrupa KY kılavuzunda T2DM bulunan olgularda KY gelişiminin önlenmesi veya geciktirilmesi amacıyla empagliflozin kullanımı Sınıf IIa düzeyinde endikasyonla önerilmiştir.^[30] 2019 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği tarafından hazırlanan “Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar” kılavu-

zunda, T2DM hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarını azaltmak için SGLT-2i'ler (empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin) Sınıf 1, kanıt düzeyi A seviyesinde önerilmiştir.^[31] 2019 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneğinin Kalp Yetersizliği Birliği tarafından yayınlanan Klinik Uygulama Güncellemesi 2019 Uzlaş Raporunda; T2DM tanısı ve beraberinde ASKVH hastalığı olan ya da yüksek KV hastalık riski taşıyan olgularda, KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak veya KY gelişimini önlemek için SGLT-2i (empagliflozin, kanagliflozin veya dapagliflozin) önerilmiştir. Uzlaş kararında, KY nedeniyle hastaneye yatışların azaltmasında SGLT-2i'lerin bir grup etkisinin olduğunu kanıtlayacak yeterince veri olduğu vurgulanmıştır.^[32] Bugüne kadar yapılan çalışmalardan gelen veriler ve kılavuz önerileri, yerleşik ASKVH veya yüksek KV risk faktörleri bulunan T2DM olgularda SGLT-2i'lerin KY'den birincil korunmada etkili olduklarını desteklemektedir.

Diyabetin Eşlik Ettiği Kalp Yetersizliğinde SGLT-2 İnhibitörleri

Özlem Yıldırım Türk

Diyabet sadece KY için bilinen bağımsız bir risk faktörü olmakla kalmaz, aynı zamanda bu hastalarda morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak rol oynar.^[33] KY hastalarının %20–40'ında eşlik eden T2DM vardır.^[34] Son dönemlerde diyabetik KY hastalarının tedavi yönetimindeki en büyük ilerleme SGLT-2i'lerin KY nedenli hastaneye yatışları azalttığının gösterilmesi olmuştur.^[29] T2DM ile beraber yerleşik ASKVH veya KV risk faktörleri olan hastalarda yapılan EMPAREG OUTCOME,^[35] CANVAS^[36] ve DECLARE TIMI-58^[3] çalışmalarının sonuçları sırasıyla empagliflozin,^[35] kanagliflozin ve dapagliflozinin T2DM'li olgularda KY nedenli hastane yatışlarını azalttığını göstermiştir. Temelde yerleşik ASKVH olan T2DM'li olgularda yapılan EMPA-REG OUTCOME çalışmasına dahil edilen hastaların sadece %10.1'inin bilinen KY öyküsü vardı. Söz konusu T2DM'nin eşlik ettiği KY olan hasta alt grubu değerlendirildiğinde; KY nedenli hastaneye yatış/KV ölüm %16.2 vs %20.1 (HR=0.72, %95 GA=0.50–1.04), tek başına KY nedenli hastaneye yatış %10.4 vs %12.3 (HR=0.75, %95 GA=0.48–1.19), tek başına KV ölüm %8.2 vs %11.1 (HR=0.79, %95 GA=0.52–1.2) olarak empagliflozin lehine bulundu.^[37] Dokuz değişkenli Health ABC HF Risk skorunun kullanıldığı bir analiz-

de, plasebo altında olan hastaların risk skoru arttıkça hastalarda KV ölüm/KY nedenli hastaneye yatış oranlarında artış izlendi. Temelde KY olmayan hastalarda tüm risk seviyelerinde empaglifozin ile KV ölüm/KY nedenli hastaneye yatış oranlarında azalma sağlandı.

CANVAS ve CANVAS-R birlikte CANVAS program olarak beraber gruplandırılmış ve kanaglifoazin etkileri üzerine odaklanılmıştır. Çalışmaya alınan yüksek KV riske sahip T2DM'li hastaların %65.6'sında yerleşik ASKVH öyküsü olmakla birlikte, KY olan hasta oranı %14.4 idi.^[36] KY olan hastalar değerlendirildiğinde; KV ölüm/KY nedenli hastaneye yatış [1000 hasta yılı başına 35.4 vs 56.8, HR=0.61 (%95 GA=0.46–0.80), p=0.02], KV ölüm [1000 hasta yılı başına 24.3 vs 31.6, HR=0.72 (%95 GA=0.51–1.02), p=0.17], KY sebepli hastaneye yatış [1000 hasta yılı başına 14.1 vs 28.1, HR=0.51 (%95=GA 0.33–0.78), p=0.47] kanaglifoazin lehine bulunmuştur. Net riskin 5 yıllık değerlendirilmesi KV ölüm/KY nedenli hastaneye yatış (p=0.003) ve KY sebepli hastaneye yatış (p=0.01) oranlarında kanaglifoazin ile anlamlı risk azalması olduğu belirlenmiştir.^[38]

Benzer şekilde *Food and Drug Administration* (FDA) güvenlik verileri sebebiyle talep ettiği DECLARE çalışmasında da, yerleşik ASKVH veya KV risk faktörleri bulunan yüksek riskli T2DM'li hastalarda dapaglifozin değerlendirilmiştir. Hastaların EF'lerinin kayıt edildiği tek çalışma DECLARE-TIMI 58 çalışmasıdır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %3.9'unda EF <%45 iken, hastaların %7.7'sinde EF'ye bakılmaksızın klinisyen tarafından KY olduğu bildirilmişti.^[6] DEF-KY hastalarında, DEF-KY olmayan hastalara göre KV ölüm/KY nedenli hastaneye yatış riski dapaglifozinle belirgin azalma göstermiştir (HR=0.62, %95 GA=0.45–0.86'ya karşın HR=0.88, %95 GA=0.76–1.02, p=0.046). Benzer şekilde dapaglifozinle DEF-KY hastalarında (HR=0.59, %95 GA=0.40–0.88, p=0.01) diğer hastalara göre (HR=0.97, %95 GA=0.86–1.10, p=interaksiyon 0.016) tüm sebeplere bağlı mortalitede de anlamlı yarar gösterilmiştir.^[39]

Bu üç çalışmada KY hastalarına ait veriler alt grup analizlerine dayandığından T2DM hastalarda SGLT-2i'lerin yararı konusunda değerlendirme amacıyla daha detaylı verilere ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmaların beraber değerlendirildiği meta-analizde, bazalde KY olan hastalarda KV ölüm/KY nedenli hastaneye yatış (HR=0.71, %95 GA=0.61–0.84), tek başına KY

nedenli hastaneye yatış (HR=0.68, %95 GA=0.55–0.83) ve tüm sebeplere bağlı mortalite (HR=0.80, %95 GA=0.67–0.95) risklerinin SGLT-2i'ler ile anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir.^[3] Bu sonuçlara dayanarak spesifik olarak KY'de SGLT-2i'lerin etkinliği ve güvenliği ile ilgili çalışmalar başlatılmıştır. Bu çalışmalar;^[33] DAPA-HF,^[34] EMPEROR-Reduced,^[29] EMPEROR-Preserved,^[35] DELIVER,^[36] SOLOIST-WHF çalışmalarıdır. EMPEROR-Reduced ve Preserved sonuçlarının yakın dönemde açıklanması beklenirken, KEF-KY'de dapaglifozinin değerlendirilmesini amaçlayan DELIVER çalışmasının 2021'de hasta alımını tamamlaması beklenmektedir. Bu çalışmaların T2DM alt grup analizlerinin diyabetin eşlik ettiği KY'de SGLT-2i'lerin etkinliğini daha da kesinleştireceği beklenmektedir.

Kalp yetersizliği hasta popülasyonunda yapılarak sonuçları yayınlanmış ilk çalışma DAPA-HF çalışmasıdır. DAPA-HF çalışmasında EF <%40, NYHA II-IV olan 4744 hasta dapaglifozin 10 mg ve plaseboya randomize edilmiştir.^[40] Çalışmada DM olan hasta oranı tüm grupta %41.8'dir. Birincil sonlanım noktaları (KY'de kötüleşme veya KV sebeplere bağlı ölüm) dapaglifozinle hem diyabetik hastalarda (HR=0.75, %95 GA=0.63–0.90) hem de diyabeti olmayan hastalarda (HR=0.73, %95 GA, 0.6–0.88) anlamlı düşük bulunmuştur. Diyabetik hasta grubu değerlendirildiğinde tek başına KY nedeniyle hastaneye yatış (HR=0.77, %95 GA=0.63–0.94), KV ölüm/KY nedenli hastaneye yatış (HR=0.75, %95 GA=0.63–0.90) ve tüm nedenlere bağlı ölüm (HR=0.78, %95 GA=0.63–0.97) son noktalarında da dapaglifozinle anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Bu çalışma ile ilgili önemli gözlemlerden biri eğrilerin tedavinin başlanmasından kısa bir süre sonra ayrılmaya başlaması ve dapaglifozinin etkinliğinin hastaların glisemik durumundan bağımsız olması idi. Ayrıca hastaların %94'ünün anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEI), angiotensin II reseptör blokerleri (ARB) veya ARNI, %96'sının beta-bloker, %71'inin mineralokortikoid reseptör antagonisti alması ve dapaglifozinin optimal standart tedaviye eklenmesiyle klinik yararları sağlaması anlamlıdır. Mevcut çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde (Tablo 2); T2DM hastalarda SGLT-2i'lerin KY tedavisinde mevcut tedavileri tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir.

Tablo 2. SGLT-2'lerle yapılan çalışmalarda T2DM KY olanlarda KY nedenli hastaneye yatış sonlanımları

	KY sebepli hastaneye yatış					
	Hastalar		1000 hasta yılı başına olay		HR	%95 GA
	Tedavi	Plasebo	Tedavi	Plasebo		
Temelde kalp yetersizliği olan hastalar						
EMPA-REG	126	95	2.7	14.5	0.65	0.50–0.85
DECLARE	852	872	10.2	13.1	0.73	0.55–0.96
CANVAS	803	658	14.1	28.1	0.51	0.33–0.78
DAPA-HF	2373	2371	6.9	9.8	0.70	0.59–0.83
Temelde kalp yetersizliği olmayan hastalar						
EMPA-REG	4225	2089	4.4	7.1	0.63	0.51–0.78
DECLARE	7730	7706	1.6	2.2	0.73	0.58–0.92
CANVAS	4992	3689	9.8	9.9	0.79	0.57–1.09

KY: Kalp yetersizliği; HR: Hazard ratio.

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde SGLT-2 İnhibitörleri

Hakan Altay

Birincil korunma çalışmalarında (EMPAREG OUTCOME, CANVAS, DECLARE TIMI-58) KY gelişimini önleme açısından pozitif sonuçlar ve kılavuz önerilerine rağmen^[1,2,30,39] çalışmaya alınan hastaların EF'leri bilinmediğinde SGLT-2'lerin gerçekten DEF-KY mi yoksa KEF-KY'yi mi önlediği anlaşılamamıştır. Ancak her iki KY tipinin önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmalardaki hastaların çok azında KY tanısı mevcuttur ve KY olanların EF, semptom yükü, kılavuzlarca önerilen tedaviyi alıp almadıkları konusunda ayrıntılı bilgi mevcut değildir. Bu nedenle DEF-KY hastalarında bu ilaçların etkili olacağına dair kesin bir yorum yapmak güç olmasına rağmen, bu konuda hipotez yaratmaya neden olabilecek alt grup analizleri yapılmıştır. DECLARE-TIMI-58 çalışmasında 17.168 hastadan kabaca 5,000'inin EF ölçümleri mevcuttu. Bunların %3.9'unda EF <%45 idi ve DEF-KY olarak tanımlanmıştı. Bu olgulardaki alt grup analizi, dapagliflozinin KY hastane yatış/KV ölüm sonlanım noktasını DEF-KY hastalarında DEF-KY olmayanlara göre daha fazla azalttığını göstermiştir (HR=0.62 vs 0.88, p-iteraksiyon=0.046). Dapagliflozin KY yatışlarını hem DEF-KY hem de DEF-KY olmayanlarda azaltırken, KV ölümleri sadece DEF-KY grubunda azaltmıştır.^[39]

Büyük çalışmaların alt grup analizlerinde gözlenen olumlu sonuçlardan sonra DEF-KY olgularında SGLT-2'lerin etkinliğine ilişkin sonuçları yayımlanan ilk çalışmalardan biri DEFINE HF çalışmasıdır.^[5] Birleşik Devletlerde 26 merkezde yürütülen bu küçük çalışmada NYHA II-IV, EF <%40 olan 263 DEF-KY hastası dapagliflozin ve plaseboya randomize edildi. DEFINE HF çalışmasının iki tane birincil sonlanım noktası vardı. İlki 12 haftanın sonunda ortalama NT-proBNP'deki değişim ve ikincisi de 'Kansas City Cardiomyopathy' anketinde (KCCQ) 5 puanlık artış veya NT-proBNP'de >%20 azalmaydı. 12 haftanın sonunda ortalama NT-proBNP her iki grupta farksız (1133 pg/mL vs 1191 pg/mL, p=0.43) bulunurken 2. birincil sonlanım noktası olan KCCQ anketinde 5 puanlık artış veya NT-proBNP'de >20% azalma dapagliflozin grubunda anlamlı olarak daha fazla izlendi (%61.5 vs %50.4, p=0.043). Kısa takip süresi olan DEFINE HF çalışması, KY hastane yatışları ve KV ölümü test etmeyi hedeflememişti.

DEF-KY hasta popülasyonunda klinik sonuçları hedefleyen ve sonuçları yayınlanan çalışma DAPA-HF çalışmasıdır. Bu çalışmada NYHA II-IV ve EF <40% olan hafif-orta KY'li 4744 hastada standart KY tedavisine eklenen dapagliflozin (10 mg/gün) ile plasebo karşılaştırıldı.^[4] Çalışmaya alınan olguların büyük çoğunluğunu NYHA II-III olgular oluşturuyordu. Çalışmanın takip süresi ortalama 18.2 ay idi. Hastalar arka planda mükemmel DEF-

KY tedavisi alıyorlardı (ACEi %94, BB %96, MRA %71, ARNi %11). Çalışmanın en önemli noktalarından biri çalışmaya alınan hastaların %55'inde T2DM olmamasıydı. Birincil sonlanım noktası KY'de kötüleşme (hastane yatış veya i.v. tedavi gerektiren acile başvuru) veya KV ölüm olarak belirlendi. Çalışma sonunda, SGLT-2i'lerin birincil sonlanım noktasını %26 azalttığı tespit edildi (HR=0.74, %95 GA=0.65–0.85). Tek başına KV ölüm %18 azalırken (HR=0.82; 95% GA=0.69–0.98), KY nedenli hastaneye yatışlar %30 azaldı (HR=0.70; 95% GA=0.59–0.83). KY olaylarından (hastane yatış veya acile başvuru) birinin gelişmesini engellemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı sadece 16 idi. Tüm nedenlere bağlı mortalite %17 azaldı (HR=0.83, %95 CI=0.71–0.97). Sekizinci ayın sonunda KCCQ ile ölçülen semptomlarda iyileşme dapaglifozin lehine daha iyiydi (HR=1.18, %95 GA=1.17–1.21). Güvenlik profili iki grup açısından benzerdi. Advers olaylara bağlı tedaviyi bırakma oranları benzerdi (%4.7 vs %4.9). Ciddi yan etki dapaglifozin ile daha az (%38 vs %42; p<0.01), dapaglifozinin sonlanım noktalarına olan olumlu etkisi diyabetik olan (%45) ve ol-

mayan grupta (%55) farksızdı. DAPA-HF, T2DM ve DEF-KY olan hastalarda SGLT-2i'lerin yerini sağlamlaştırırken, T2DM'si olmayan KY hastalarında da SGLT-2i'lerin fayda sağladığını göstermesi açısından önemlidir.

T2DM olup olmadığına bakılmaksızın SGLT-2i'lerin DEF-KY'de etkinliğini test eden ve halen yürümekte olan çalışmalar vardır. DEF-KY'de şu an yürümekte olan SGLT-2i çalışmaları Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarının, DEF-KY tedavisinde yapıtaşı olan üç ilaç grubundan (ACEi/ARB/ARNI, beta bloker, MRA) sonra SGLT-2i'lerin dördüncü ilaç grubu olarak yerini sağlamlaştıracağı beklenmektedir.

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde SGLT-2 inhibitörleri

Sanem Nalbantgil

Kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık yarısını DEF-KY, kalanını ise sınırda EF'li KY ve KEF-KY oluşturmaktadır. KEF-KY hastaları için sağ kalımı

Tablo 3. DEF-KY'de SGLT-2i'ler ile yürümekte olan klinik çalışmalar

	EMPEROR-REDUCED Empagliflozin (n=3600)	SOLOIST-WHF Sotagliflozin (n=4000)	DETERMINE- REDUCED Dapagliflozin (n=312)	EMPERIAL- REDUCED Empagliflozin (n=312)	EMPIRE-HF Empagliflozin (n=189)
Hasta popülasyonu	-NYHA II-IV, -Yüksek NT-pro BNP düzeyi olan hastalar	-Tip 2 DM -KY nedenli yatış veya acile başvuru -KY tanılı (>3 aydır) -KY için >30 gün diüretik kullananlar -EF <%50 -BNP ≥150, AF varsa ≥450 ya da NT-proBNP ≥600, AF varsa ≥1800 pg/mL	-NYHA II-IV -LVEF ≤%40 -Artmış NT-proBNP -6DYM ≥100 ve ≤425 metre	-6DYM mesafe ≤350 m -NYHA II-IV -EF <%40 -Artmış NT-proBNP	-Optimal KY tedavisi altında -LVEF ≤0.40 -eGFH >30 ml/min/1.73 m ² -BKI <45 kg/m ² -NYHA I-III
Primer Sonlanım	1-KV ölüm 2-KY yatış	KV ölüm veya KY hospitalizasyon	16. haftada 6DYM'deki değişim	12. haftada 6DYM'deki değişim	90. günde NT-proBNP'de değişim

AF: Atrial fibrilasyon; BKİ: Beden kitle indeksi; BNP: Brain natriüretik peptid; DEFKY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; DM: Diabetes mellitus; eGFH: Glomerular filtrasyon hızı; KV: Kardiyovasküler; KY: Kalp yetersizliği; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NT-proBNP: N-terminal probrain natriüretik peptid; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; 6DYM: 6 dakikalık yürüme mesafesi.

uzatan herhangi bir ilaç grubu tanımlanmamıştır. Komorbid durumların tedavisi ve konjesyonun giderilmesi için diüretik tedavisi kılavuzlarda tanımlanan yaklaşımlardır. Son yıllarda kullanıma giren SGLT-2i grubu ilaçların bu hastalarda olumlu etkileri olabileceğine ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır.

T2DM ve yerleşik ASKVH olan hastaların dahil edildiği EMPAREG çalışmasında, plasebo veya em-

pagliflozin alan gruplarda araştırmacının rapor ettiği KY oranı yaklaşık %10 civarında idi.^[1] Ancak çalışmada KY tanısı için araştırmacının yorumu dikkate alınmış olup ekokardiyografik EF tespiti veya natriüretik peptid değerleri mevcut değildi. Çalışmada KEF-KY veya DEF-KY hastalarına ait veri olmayıp KY genel olarak değerlendirilmiştir. Empagliflozin alan grupta KY'ye bağlı hastane yatışları anlamlı olarak %35

Tablo 4. KEF-KY'de devam eden SGLT-2i çalışmaları

Çalışma adı Clinicaltrials.gov	SGLT-2i	Hasta popülasyonu	LVEF	Hasta sayısı	Primer sonlanım
DETERMINE- PRESERVED Dapagliflozin effect on exercise capacity using a 6 MWT in patients with HFPEF (faz 3)	Dapagliflozin	KEF-KY NYHA II-IV	LVEF >%40	400	16 hafta: 6DYM ve KCCQ-TSS olan değişim
Effects of empagliflozin on exercise capacity and left ventricle diastolic function in patients with HFpEF and type 2 DM (faz 4)	Empagliflozin	KEF-KY DM tip 2	LVEF >%50	100	24 hafta: 6DYM'de değişim
DELIVER Effect of Dapagliflozin on Reducing CV Death or Worsening Heart Failure in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (faz 3)	Dapagliflozin	KEF-KY NYHA II-IV	LVEF >%40	4700	-KV ölüm -KY nedenli hastane yatışı -KY nedenli acil servis/hastane başvurusu
EMPEROR-PRESERVED Empagliflozin outcome trial in patients with chronic HFpEF (EMPEROR Preserved) (faz 3)	Empagliflozin	KEF-KY NYHA II-IV	LVEF >%40	5250	KV ölüm veya KY nedenli hastane yatışı
EMPERIAL PRESERVED Effect of empagliflozin on exercise ability and heart failure symptoms in patients with chronic HFpEF (faz 3)	Empagliflozin	KEF-KY	LVEF >%40	300	12 hafta: 6DYM'de değişim
PRESERVED-HF Dapagliflozin in PRESERVED ejection fraction heart failure (faz 4)	Dapagliflozin	KEF-KY Yüksek NP	LVEF ≥%45	320	6. ve 12 haftada NTproBNP düzey değişikliği

6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KCCQ-TSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score; NP: Natriüretik peptid; NYHA: New York Kalp Cemiyeti.

azalmıştır.^[1] KY nedenli hastane yatışlarında azalma, bilinen KY olan ve olmayan gruplarda benzer orandadır. KY nedenli hastane yatışından başka KY'ye bağlı ölüm, kıvrım diüretik kullanımı (yeni veya dozun artırılması), araştırıcının bildirdiği KY veya tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış empagliflozin alan grupta anlamlı olarak daha az ortaya çıkmıştır.^[37] Takipte KY gelişen hastaların ne oranda KEF-KY veya DEF-KY olduklarına ait analiz mevcut değildir.

DECLARE çalışmasında, T2DM ve ASKVH veya KV risk faktörüne sahip hasta popülasyonda dapagliflozin ASKVH olan veya yalnızca KV risk faktörü olan gruplarda KY yatışları azaltmıştır.^[3] KY alt grubunun değerlendirildiği bir analizde başlangıçta hastaların %3.9'unda DEF-KY (sol ventrikül EF <%45), %7.7'inde KEF-KY (sol ventrikül EF ≥%45) ve %88.4'ünde bilinen KY tanısı olmadığı bildirilmiştir. KEF-KY hastaları yaşlı, kadın ve hipertansif olgulardır. Bir altı analizde birincil sonlanımın DEF-KY olgularında çok daha belirgin azalmakla beraber KEF-KY'li hastalarda da anlamlı azaldığı bildirilmiştir.^[39]

T2DM ve ASKVH veya KV risk faktörü olan 10000 hastanın dahil edildiği kanagliflozin ile yapılan CANVAS çalışmasında^[41] hastaların %14.4'de bilinen KY tanısı mevcuttu. Plasebo ile karşılaştırıldığında KV ölüm veya KY nedenli hastane yatışı kanagliflozin alan grupta anlamlı olarak daha azdır. İlacın olumlu etkisi bilinen KY olan hasta grubunda daha fazladır.^[38] Bu çalışmanın yakın zamanda yayınlanan alt grup analizinde yeni KY tanısı alan hastaların 101'inde KEF-KY (eko ile saptanan EF ≥%50), 122'inde DEF-KY (eko ile saptanan EF <%50) ve 61'inde tanımlanmamış EF'li KY olduğu bildirilmiştir. KEF-KY olan hastalar daha çok kadın olup hipertansiyon, obezite ve mikrovasküler komplikasyon oranı daha yüksektir. Plasebo ile karşılaştırıldığında kanagliflozin'in KY nedenli yatışları KEF-KY (HR=0.70; %95 GA=0.55–0.89) ve DEF-KY hastalarında (HR=0.69; GA=0.48–1.00) benzer şekilde anlamlı azalttığı bildirilmiştir.^[36]

Bu üç çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde SGLT-2i tedavisinin KV ölüm veya KY'yi %23 ve KY nedenli hastane yatışlarını ise %31 azalttığı bildirilmiştir.^[29] Bu düşüş yerleşik ASKVH olan veya yalnız KV risk faktörüne sahip hastalarda benzerdir. Ayrıca çalışma öncesi KY olan ve çalışma sırasında yeni KY gelişen hastalarda klinik yararlar benzerdir. Klinik sonlanım çalışmalarından başka bu ilaçların sol ventrikül kitle, yeniden şekillenme ve diyastolik

fonksiyonlara olan etkilerini araştırarak ekokardiyografi ve MRI çalışmaları mevcuttur.^[42]

Özetle, mevcut veriler SGLT-2i'lerin T2DM olan hastalarda KY'deki olumlu etkilerine ek olarak klinik yararlarının hem DEF-KY hem de KEF-KY hastalarında benzer olduğuna işaret etmektedir. Diyabeti olan ve olmayan KEF-KY hastalarında SGLT-2i'lerin yerini araştırarak çalışmalar halen devam etmektedir (Tablo 4). Bu çalışmaların sonuçları KEF-KY hastalarında SGLT-2i'lerin rolüne netlik kazandıracaktır. Ancak mevcut kanıtlar SGLT-2i'lerin KEF-KY tedavisinde umut verici ajanlar olduğunu desteklemektedir.

Kalp Yetersizliğinde SGLT-2 İnhibitörlerinin Renal Klinik Sonuçlara Etkisi

Ahmet Temizhan

T2DM, ASKVH ve böbrek hastalıklardan kaynaklanan mortalite, hastaneye yatış ve morbidite artışından sorumlu major risk faktörü ve en önemli ortak paydadır.^[43,44] Bu ortaklığın seyrinde glisemik kontrol kadar ve antidiyabetik ilaçların kardiyorenal etkilerinin belirleyici unsur olduğu düşünülmektedir. Antidiyabetik ilaç olarak kullanıma giren SGLT-2i'lerin, kan şekerini düşürücü etkisinden bağımsız olarak KV hastalık, KY ve kronik böbrek hastalığına (KBH) olumlu etkilerinin saptanması T2DM tedavisindeki paradigmatları değiştirmiştir.

SGLT-2 inhibisyonunun KV hastalığı/veya yüksek KV riski veya kronik böbrek hastalığı olan diyabetik hastalarda renal klinik sonuçlara etkisi

KV sonlanım çalışmalarından önce SGLT-2i'nin kan basıncını düşürücü etkisinden bağımsız olarak intraglomerüler basıncı, proteinüriyi, glomerüler ve tübüler histopatolojik hasarı düzelttiği gösterilmiştir.^[45,46] Klinik çalışmalarda SGLT-2i'ler ile albuminüride ve tahmini glomerüler filtrasyon hızında (GFH) 5 mL/dk/1.73 m² civarında akut ancak geri dönebilen azalma saptanmıştır.^[47–49] Nitekim SGLT-2i ile yapılan uzun dönem sonlanım çalışmalarında albuminürideki azalmanın ve GFH'nin korunduğu ve bu etkinin uzun dönemde sebat ettiği gösterilmiştir.^[1–3,47,50] Olumlu renal etkiler tüm çalışmalarda görülmekle birlikte risk azalması değişik oranlardadır. SGLT-2 inhibisyonu ile plaseboya göre birleşik renal sonlanımlarda 1000 hasta yılına düşen olay oranında DECLARE TIMI-58 çalışmasında %47, CANVAS'da %40, EMPA-

REG OUTCOME'da %46 ve Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) çalışmasında %30 göreceli risk azalması gözlenmiştir.^[1-3,14] Renal etkilerin farklı çıkması çalışmalara dahil edilen hastaların bazal renal fonksiyonlarındaki çeşitlilikten ve renal sonlanım tanımındaki farklılardan kaynaklanmaktadır (Tablo 5). Kardiyorenal olaylar en az DECLARE TIMI-58 en fazla CREDENCE çalışmasında görülürken tedavi başlangıcında en iyi renal fonksiyona sahip hastalar DECLARE TIMI-58, çalışmasında ve en kötü renal fonksiyona sahip hastalar CREDENCE çalışmasında idi. Yine CREDENCE hastalarında albuminüri en yüksek ortalama değerdeydi.^[51]

EMPA-REG OUTCOME, CANVAS ve DECLARE TIMI-58 çalışmalarında SGLT-2 inhibisyonu mikro veya makroalbuminüri olan hastalarda albuminüriyi belirgin düzeyde azaltmıştır.^[1-3] Bazalde normoalbuminüri olanlarda SGLT-2 inhibisyonu ile üriner albumin kreatinin oranı (ÜAKO) hafif düzeyde azalmıştır. Bu dolaylı sonlanımların yanı sıra SGLT-2i klinik renal birleşik sonlanımlara da olumlu etki yapmıştır. Örneğin, EMPA-REG ikincil analizinde empagliflozin birleşik renal sonlanımı (serum kreatininin iki kat artması, renal replasman tedavisi veya renal ölüm) %46 azaltmıştır. Benzer etkiler CANVAS, DECLARE ve KV sonlanım çalışmalarının metaanalizinde de görülmüştür.^[29]

EMPAREG OUTCOME çalışmasına alınan yerleşik ASKVH bulunan T2DM hastalarda empagliflozin böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmış (albuminüride ve GFH'de hafif bir azalma) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişiminde hafif azalma sağlamıştır.^[1,50] Empagliflozin'in ÜAKO üzerine kısa ve uzun dönem etkisi bazal albuminüri durumundan bağımsızdır.^[52] Majör KV olaylar, KY nedenli hastaneye yatış ve mortalitedeki azalma tüm GFH ve ÜAKO kategorileri için tutarlıdır.^[53]

CANVAS Programında kanagliflozin ile plaseboya göre yıllık tGFH düşüşü %40 azalmış, albuminürinin ilerlemesi %27 azalmış ve SDBH ilerlemede sayısal ancak istatistiksel anlamlı olmayan bir azalma sağlanmıştır.^[2,54] Renal sonlanımlara etki tüm GFH alt gruplarında, birincil ve ikincil KV koruma kohortlarında benzerdir.^[41,55]

DECLARE TIMI-58 çalışmasında dapagliflozin ile birleşik renal sonlanımlarda (GFH'de \geq %40

azalma ile <60 mL/dk/1.73 m² düşmesi, SDBH veya renal/KV nedenli ölüm) %24 azalma olmuştur.^[3,56] Dapagliflozinin albuminüri üzerine etkisi ve renal sonlanımların bazal GFH'ye göre analizi bu çalışmada raporlanmamıştır. Hastaların daha önce Mİ geçirip geçirmediğine göre yapılan DECLARE alt analizinde^[56] Mİ öyküsü olanlarda renal sonlanımların daha kötü olduğu belirtilmiştir (%8.4–%4.8, 1.53; 1.25–1.89, $p<0.001$). Ancak SGLT-2i ile yapılan KV sonlanım çalışmalarının metaanalizinde bu bulgu desteklenmemiştir.^[29] Metanaliz sonucuna göre SGLT-2 inhibisyonu böbrek hastalığının ilerleyişini %45 (0.55; 0.48–0.64, $p<0.0001$) oranında azaltmakta ve renal etkileri bazalde KV hastalık olup olmamasından bağımsız gerçekleşmektedir. SGLT-2 inhibisyonu ile ASKVH olan ve olmayan hastalarda renal sonlanımlarda (böbrek hasarının ilerlemesi, SDBH veya renal ölüm) belirgin ve tutarlı bir fayda sağlanmaktadır (Tablo 6).

SGLT-2 inhibisyonunun renal sonlanımlara etkisi bazal böbrek fonksiyonuna göre değişkenlik gösterebilmektedir.^[29] Böbrek fonksiyonları korunmuş hastalarda koruyucu etki en yüksek bulunmuştur. Birleşik sonlanımdaki (böbrek hasarının ilerlemesi, SDBH veya renal ölüm) risk azalması GFH <60 olanlarda %33, GFH 60–90 olanlarda %44 ve GFH ≥ 90 olanlarda %56 oranında saptanmıştır (etkileşim p değeri=0.0258), (Tablo 7). Renal sonlanımların tersine bazalde renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda SGLT-2 inhibisyonu ile KY nedeniyle hastaneye yatışlarda daha belirgin azalma sağlandığı belirlenmiştir.^[29]

KV sonlanım çalışmalarında renal sonlanımlar ikincil olarak analiz edildiğinden ve çalışmaya dahil edilen KBH oranı $<$ %30 olduğundan dolayı KV sonlanım çalışmalarındaki SGLT-2 inhibisyonunun renal etkilerini hipotez oluşturan bir sonuç olarak yorumlamak gerekir. SGLT-2 inhibisyonunun KBH'daki renal etkilerini gerçek anlamda araştıran çalışma CREDENCE'dir.^[14] GFH değeri 30–90 mL/dk/1.73 m² ve ÜAKO >300 –5000 mg/g olan hastaların dahil edildiği CREDENCE'de ortalama GFH değeri 56.2 ± 18.2 mL/dk/1.73 m², ÜAKO 927 mg/g ve hastaların %59.8'inde GFH <60 mL/dk/1.73 m² idi. Kanagliflozin alanlarda plaseboya göre birincil birleşik renal sonlanımın (serum kreatininin iki katına çıkması ve 30 gün sebat etmesi, SDBH veya renal/KV ölüm) belirgin azalması (HR=0.70, %95 GA 0.59–0.82, $p=0.00001$) nedeniyle

Tablo 5. Uzun dönem SGLT2i çalışmalarına alınan hastaların bazal renal fonksiyonları ve renal sonuçları

Klinik çalışma/sonlanım	Bazal GFH	Bazal ÜAKO	Renal fayda
Empagliflozin EMPA-REG ^[1]	74 ml/dk/1.73 m ²	<30 mg/g, %59.4 >30–300 mg/g, %28.6	Nefropati %39 ↓ Makroalbuminüriye ilerleme ↓
Yeni gelişen veya ilerleyen nefropati ve yeni gelişen albuminüri		>300 mg/g, %11.0	Serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması ↓ Renal replasman tedavisine başlanması ↓
Dapagliflozin DECLARE ^[3]	85.2 ml/dk/1.73 m ²	13.1 mg/g	GFH'nin %40 veya daha fazla değişimle 60 mL/dk/ 1.73 m ² altına düşmesi ↓ SDBH veya renal ölüm birleşik riski ↓ T2DM hastalarında KBH'ından korunma ve ilerleyişini azaltması, akut renal hasar riskinin %31 ↓
Bazal GFH düzeyine ve KV hastalık durumuna göre sağlanan faydalı etki			
Kanagliflozin CANVAS ^[2]	76.5 ml/dk/1.73 m ²	12.3 mg/g	Akut böbrek hasarı ↓ Albuminüri ↓ GFH'nin %40 azalması ↓ Renal replasman tedavisi ↓ Renal hasar kaynaklı ölüm ↓
Yeni gelişen albuminüri, yeni gelişen renal yetmezlik			
Kanagliflozin CREDESCENCE ^[14]	56.2 ml/dk/1.73 m ²	927 mg/g	Akut böbrek hasarı, albuminüri ↓ GFH'nin %40 azalması ↓ Renal replasman tedavisi ↓ Akut böbrek hasarına bağlı renal sebepli ölüm ↓ Serum kreatininin iki katına çıkması ↓ Diyaliz ve transplantasyon riski ↓ SDBH veya renal ölüm riski ↓
KBH olanlarda yeni gelişen albuminüri, diyaliz, transplantasyon veya böbrek hastalığına bağlı ölümden oluşan birleşik etki			

GFH: Tahmini glomerüler fraksiyon oranı; ÜAKO: Üriner albumin kreatinin oranı; KBH: Kronik böbrek hastalığı.

çalışma erken sonlandırılmıştır. Renal koruma etkisi, geniş bir spektrumdaki tüm KBH gruplarında, bazal GFH değerinden bağımsız olarak elde edilmiştir. Hastaların hemen hepsi (%99.9) ACEi/ARB kullanmakta iken SGLT-2i ile elde edilen renal koruma etkisinin devam etmekte Dapa-CKD ve EMPA-KIDNEY çalışmalarında nasıl sonuçlanacağı merakla beklenmektedir. Dapa-CKD çalışmasına GFH ≥ 25 – < 75 mL/dk/1.73 m² ve makroalbuminüri olan diyabetik ve non-diyabetik KBH (ClinicalTrials.gov: NCT03036150), EMPA-KIDNEY çalışmasına ise GFH ≥ 20 to < 45 mL/dk/1.73 m² arasındaki, normo, mikro ve makroalbuminürik KBH'ı dahil edilmiştir (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03594110). Bugün için SGLT-2i'ler GFH değeri < 45 mL/dk/1.73 m² olan diyabetiklerde glisemik etkisini kaybetmesinden dolayı önerilmemekle birlikte glisemik etkisinden bağımsız olarak renal koruma amaçlı kullanılıp kullanılmayacağı bu çalışmaların sonuçlanması ile şekillenecektir.

SGLT-2 inhibitörlerinin DEF-KY hastalarında renal klinik sonuçlara etkisi

EMPAREG OUTCOME ve DECLARE TIMI-58'de KY hastaları tüm kohortun yaklaşık %10'nunu oluşturduğu için SGLT-2 inhibisyonunun KY hastalarındaki renal etkilerini sağlıklı değerlendirmek mümkün olmamaktadır.^[1,3] Nitekim EMPAREG'de bu analiz yapılmamıştır. DECLARE çalışmasında tüm kohortta renal sonuçlanımlarda sağlanan risk azalması ile tutarlı şekilde DEF-KY olan ve KY olmayan hastalarda benzer fayda olduğu görülmüştür [sırasıyla 0.65 (0.28–1.50) ve 0.52 (0.41–0.67)]. İstenmeyen olay olarak akut renal yetmezlik sıklığı KY olanlar ile olmayanlar arasında benzer oranda rapor edilmiştir.^[3]

DAPA-HF çalışmasında diyabetik ve non-diyabetik KY hastalarında SGLT-2 inhibisyonunun renal etkilerine [renal fonksiyonların kötüleşmesi

Tablo 6. Aterosklerotik KV hastalığı veya çoklu risk faktörü olanlarda böbrek hasarının ilerlemesi, SDBH veya renal ölümden oluşan birleşik sonlanımlara SGLT-2 inhibisyonunun etkisi

	Hasta		1000 hasta yılına düşen olay oranı		RO (%95 Güven aralığı)	
	Tedavi (n)	Plasebo (n)	Tedavi	Plasebo		
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlar						
EMPA-REG ^[1]	4645	2323	6.3	11.5	31.0	0.54 (0.40–0.75)
CANVAS ^[54]	3756	2900	6.4	10.5	35.6	0.59 (0.44–0.79)
DECLARE ^[3]	3474	3500	4.7	8.6	33.4	0.55 (0.41–0.75)
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için etkileşim p değeri=0.71						
Çoklu risk faktörü olan hastalar						
CANVAS ^[54]	2039	1447	4.1	6.6	29.5	0.63 (0.39–1.02)
DECLARE ^[3]	5108	5078	3.0	5.9	70.5	0.51 (0.37–0.69)
Çoklu risk faktörü olanlar için etkileşim p değeri=0.71						

RO: Riziko oranı; KY: Kalp yetersizliği; SDBH: Son dönem böbrek hastalığı; SGLT-2i: Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri.

Tablo 7. Bazal GFH düzeyine göre böbrek hasarının ilerlemesi, SDBH veya renal ölümden oluşan birleşik sonlanımlara SGLT-2 inhibisyonunun etkisi

	Hasta		1000 hasta yılına düşen olay oranı		RO (%95 Güven aralığı)	
	Tedavi (n)	Plasebo (n)	Tedavi	Plasebo		
GFH <60 mL/dk/m ²						
EMPA-REG ^[1]	1196	605	NA	NA	33.5	0.66 (0.41–1.07)
CANVAS ^[54]	VY	VY	11.4	15.1	39.6	0.74 (0.48–1.15)
DECLARE ^[3]	606	659	8.9	15.2	27.0	0.60 (0.35–1.02)
GFH 60 - <90 mL/dk/m ²						
EMPA-REG ^[1]	2406	1232	NA	NA	16.8	0.61 (0.37–1.03)
CANVAS ^[54]	VY	VY	4.6	7.4	34.4	0.58 (0.41–0.84)
DECLARE ^[3]	3838	3894	4.2	7.8	48.9	0.54 (0.40–0.73)
GFH ≥ 90 mL/dk/m ²						
EMPA-REG ^[1]	1043	486	VY	VY	11.7	0.21 (0.09–0.53)
CANVAS ^[54]	VY	VY	3.8	8.1	27.5	0.44 (0.25–0.78)
DECLARE ^[3]	4137	4025	2.5	4.9	60.8	0.50 (0.34–0.73)
GFH için etkileşim p değeri=0.0258						

GFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; RO: Risk oranı; VY: Veri yok; SDBH: Son dönem böbrek hastalığı; SGLT-2i: Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri.

(GFH'nin ≥%50 azalması), SDBH, (≥28 gün süren GFH <15 ml, diyaliz veya renal transplantasyon veya renal ölüm] ikincil sonlanım olarak bakılmıştır. ^[4] GFH değeri <30 ml/dk/1.73 m² olan hastaların çalışmaya alınmadığı DAPA-HF'te ortalama GFH 66 mL/dk/1.73 m² ve GFH <60 olan hasta yüzdesi ise yaklaşık %40 idi. Ortalama 18.2 ay izlem neticesinde

SGLT-2 inhibisyonu ile plaseboya göre KY hastalarında renal sonlanımlar farklı çıkmamıştır [1,000 hasta yılına göre olay dapagliflozin 0.8, plasebo 1.2, 0.71 (0.44–1.16)]. Ciddi yan etkiler arasında sınıflandırılan akut böbrek hasarı ise dapagliflozin grubunda daha az gelişmiştir (%1.0'e karşı %1.9, p=0.007). SGLT-2i'lerin DEF-KY'de renal etkilerini netleştirmek için

devam eden çalışma sonuçları beklenmektedir.

SGLT-2'leri kullanıma girdikten sonra ilaçla ilgili olması muhtemel 101 akut böbrek hasarı olgusu bildirilmiştir (17 Mayıs 2016 tarihine kadar olan bildirimler, www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204042s015s019lbl.pdf). Bunların yaklaşık yarısı tedavinin ilk ayında görülmüş ve ilaç kesildikten sonra çoğu düzelmiştir. Bu hastaların öncesinde KBH, sıvı kaybı, hipotansiyon veya böbrekleri etkileyen başka ilaç kullanım öyküsü bilinmemektedir. Olgu bildirimlerinden sonra yapılan bir analizde SGLT-2i kullananlarda akut böbrek hasarı risk artışı saptanmamıştır.^[58] Bugün için SGLT-2i kullanımından önce ve takiplerde böbrek fonksiyon testlerinin yapılması, akut böbrek hastalığına zemin hazırlayabilecek ilaçların (nonsteroid antiinflamatuvarlar) birlikte kullanılmaması önerilmektedir.

Diüretiklerle Kombinasyonda ve Diüretik Direncinin Yönetiminde SGLT-2 İnhibitörleri

Şerafettin Demir

Kalp yetersizliği tedavisinde SGLT-2i'lerin diüretikler ile kombinasyon halinde kullanılması ile ilgili bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Bu durum, KY'li hastalarda, SGLT-2i ile kıvrım diüretiklerinin kombinasyon halinde kullanımının böbrek fonksiyonları üzerine akut ve uzun vadeli etkileri hakkında çalışma yapılmasını gerekli kılmaktadır. Fitchett ve ark.^[37] EMPA-REG'in *post hoc* analizinde, empagliflozin kolundaki hastalarda furosemid kullanımının azaldığını ve bu hastaların göreceli bir övolemi durumuna ulaştığını bildirmişlerdir.^[59] T2DM hastalarda, kanagliflozin ve empagliflozin ile tedavinin erken evresinde idrar sodyum atılımında belirgin artış gözlenmiştir.^[60-62] Özellikle, dapagliflozinin, plazma hacmini tiazid diüretiklerine benzer şekilde azalttığı ancak diüretiklere göre daha kalıcı bir diüretik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, T2DM hastalarının dapagliflozin ile tedavisi hastaların cildindeki sodyum konsantrasyonlarını da önemli ölçüde azaltmaktadır.^[63]

SGLT-2i'lerin diüretik direnci olan KY hastalarında diürez üzerine etkisini değerlendiren tamamlanmış kapsamlı bir klinik çalışma yoktur. Ancak, ilk olarak bir Japon olgu sunumu, diyabetik olmayan bir hastada, beş günlük 50 mg ipragliflozin tedavisi ile diüretik tedavisine dirençli olan aşırı sıvı yüklenmesinin başarılı bir şekilde düzeldiğini bildirmiştir.^[64] Hali hazır-

da Nordi ve ark.^[65] RECEDE CHF çalışmasında, KY hastalarında loop diüretiklerle empagliflozinin birlikte kullanımının diürez ve diüretik üzerine etkilerini değerlendirmektedirler. Wilcox ve ark.^[66] yakın zamanda bumetanid alan sağlıklı bireylerde tedaviye dapagliflozin eklenmesi ile dapagliflozin alan sağlıklı bireylerde tedaviye bumetanid eklenmesini araştırdıkları bir çalışmada, her iki çalışma kolunda da natriüretik yanıtta artış gözlemlendiği ve bumetanid ile dapagliflozinin sinerjistik bir etki gösterdiği bildirilmiştir.

Yakın zamanda ESC Kalp Yetersizliği Birliği tarafından yayınlanan diüretiklerin kullanımıyla ilgili durum raporunda, SGLT-2i'lerin diüretik direnci tedavisinde kullanılacağı önerilmiştir.^[67] Buna göre diüretik direnci olan hastalarda loop diüretiklerin kombinasyonu ve maksimum doza çıkılması, yeterli diürez yanıtının alınmadığı durumlarda, birinci basamakta tiyazid grubu diüretiklerin, ikinci basamakta asetozolamid veya amiloridin kullanılması, üçüncü basamakta da SGLT-2i'lerin tedaviye eklenmesi tavsiye edilmiştir.^[67] Bu nedenle SGLT-2i'lerin, KY'li hastalarda diüretiklerin etkilerini arttırabileceği ve diüretik direncinin kırılmasında alternatif bir tedavi yaklaşımı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

SGLT-2 İnhibitörlerinin İstenmeyen Etkileri ve Yönetimi

Ahmet Çelik

Yan etkiler

SGLT-2 inhibitörü ilaçların yaygın ve nadir görülen yan etkileri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Volüm depleyonu

SGLT-2i'lerin osmotik/diüretik etkilerinden dolayı bazı vakalarda volüm depleyonu ile ilişkili yan etkiler görülmüştür. EMPA-REG çalışmasında volüm depleyonuna bağlı yan etkiler empagliflozin 10 mg ve 25 mg kollarındaki hastalar ve plasebo kolundaki hastalar ile benzerdir.^[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).^[2] DECLARE çalışmasında ise dapagliflozin grubunda volüm depleyonu semptomları %2.5 oranında görülüyorken, plasebo grubunda da benzer oranda %2.4 görülmüştür (p=0.99).^[3]

Özellikle ACEİ/ARB ve/veya diüretik kullanan

Tablo 8. SGLT-2 inhibitörleriyle ilgili yan etkiler

Daha yaygın yan etkiler	Daha nadir yan etkiler
Volüm depleasyonu	Diyabetik ketoasidoz
Genital yol enfeksiyonları	Distal alt ekstremite amputasyonları
Üriner yol enfeksiyonları	Kemik kırıkları
	Akut böbrek yetersizliği
	Fournier gangreni
	Mesane kanseri
	Hipoglisemi

hastalarda volüm depleasyonu daha fazla görülebilmektedir. Bu hastalarda tedaviye SGLT-2i eklenmesiyle dehidratasyon, baş dönmesi, göz kararması, hipotansiyon ve senkop gelişebileceği akılda tutulmalı ve tedaviye başlamadan hastanın volüm durumu dikkatlice değerlendirilerek özellikle diüretik kullanan hastalarda SGLT-2i başlanmasıyla beraber diüretik dozunun azaltılması akılda bulundurulmalıdır.

Hipoglisemi

Bu ilaç grubuyla SGLT-2 inhibisyonu yapılmasına rağmen SGLT-1 reseptörleri üzerinden renal glikoz geri emiliminin halen devam etmesi nedeniyle aslında SGLT-2i'lerinin hipoglisemi yapması beklenmemektedir.^[68] Nitekim empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin ile yapılan Faz 3 çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında majör hipoglisemik olay görülme oranı ilaç kullanan hasta grubunda plasebodan farklı olmadığı saptanmıştır.^[1-3] Bununla birlikte insülin veya insülin sekretagoları ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi gelişme riski düşük de olsa vardır. İnsülin veya insülin sekretagoları kullanan hastalarda SGLT-2i başlanması düşünülüyorsa, hipoglisemik ataktan kaçınmak için hastaların kullandıkları insülin dozlarını azaltmaları faydalı olabilir.

Diyabetik ketoasidoz

Faz III çalışmalara bakıldığında SGLT-2i kullanan hastalarda bu komplikasyon düşük oranda görülmüştür. Empagliflozinde çok düşük oranda ve plasebo ile benzer iken kanagliflozinde biraz daha fazla oranda görülmüş ve en son yayınlanan DECLARE TIMI-58 çalışmasında ise dapagliflozin kullanan hastalarda plaseboya göre daha fazla oranda saptanmıştır.^[1-3] Avrupa'da yapılan bir gerçek yaşam verisine bakıldığında SGLT-

2i (büyük çoğunluğu empagliflozin ve dapagliflozin) kullanan hastalarda diyabetik ketoasidoz görülme oranının GLP-1 agonisti kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.^[69]

Öglisemik diyabetik ketoasidoz gelişimi SGLT-2i kullanan hastalarda gözlenmiş ve European Medicines Agency ve FDA bu konuda uyarıda bulunmuştur. Amerikan Endokrinoloji Derneği SGLT-2i ile ilişkili diyabetik ketoasidoz riskini minimize etmek için elektif cerrahiden veya planlanmış invaziv prosedürlerden 24 saat önce SGLT-2i'nin kesilmesini, ağır fiziksel aktiviteden, ani insülin bırakılmasından veya ciddi doz azaltımından, aşırı alkol alımından ve/veya çok düşük karbonhidrat veya ketojenik diyetlerden kaçınılmasını önermiştir.^[70]

Akut böbrek yetersizliği

Özellikle dehidratasyonu olan veya yoğun diüretik tedavi alan hastalarda volüm depleasyonuna neden olabilmeleri, transglomerüler basınçta azalma (özellikle renin-angiotensin-aldosteron blokleri kullanan hastalarda) ve renal medüller hipoksik hasara neden olabileme ihtimalleri SGLT-2i'lerin akut böbrek hasarı yapma potansiyellerinden birkaçıdır.^[71] Bununla birlikte 3 büyük randomize kontrollü çalışmada renal birleşik sonlam noktaları olan, makroalbuminüriye progresyon, serum kreatininin 2 kat artışı, SDBH veya renal nedenlerden ölüm oranlarına bakıldığında EMPAREG, CANVAS ve DECLARE'de SGLT-2i'lerin plaseboya göre renal sonlanım noktalarını azalttığı gösterilmiştir.^[3,50,54]

Bir gerçek yaşam verisinde 6,418 SGLT-2i başlanan hasta, 5,604 DPP-4 inhibitörü başlanan hasta ile karşılaştırılmış ve akut böbrek hasarı gelişiminin SGLT-2i kullanan hastalarda DPP-4 kullanan hastalara göre daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir.^[72] Danimarka ve İsveç verilerinden yapılan bir propensity skor eşleştirme çalışmasında 17,213 SGLT-2i kullanan hasta, 17,213 GLP-1 agonisti kullanan hasta ile karşılaştırılmış ve akut böbrek hasarı açısından her iki ilaç grubunun birbiriyle benzer olduğu hatta SGLT-2i kullanımının böbrek hasarı açısından daha iyi olma eğiliminde olduğu görülmüştür.^[69]

Genital yol enfeksiyonları

Tüm SGLT-2i 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.^[68] Kadın hastalarda erkeklere göre daha sıklıkla görülmeyle birlikte genellikle bu enfeksiyonlar hafif veya orta ciddiyette gelişmektedir ve bu hastalar genellikle klasik antifungal tedaviye iyi yanıt vermektedir. SGLT-2i kullanımıyla ilişkili genital yol enfeksiyonlardan dolayı tedaviyi bırakma oranları tüm yapılan randomize kontrollü çalışmalarda oldukça düşük oranda görülmüştür.^[1-3]

Fournier Gangreni

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 hastalarının Fournier gangreni için daha fazla risk altında olduğu bilinmektedir. FDA 2018 yılında SGLT-2i'ler ile ilgili bir uyarı yayımlayarak son 6 yıldır kullanımda olan SGLT-2i kullanan 55 hastada Fournier gangreni görüldüğünü belirtmiş ve diğer oral antidiyabetik kullanan hastalarda ise son 35 yılda 19 vaka görüldüğünü belirterek SGLT-2i kullanan hastalarda dikkat edilmesini ve hekimlerin bu konuda uyanık olması gerektiğinin altını çizmiştir.^[73] Literatüre bakıldığında bu vakalardan sadece birkaçının rapor edildiği görülmektedir.^[74-76]

Bununla birlikte EMPAREG OUTCOME VE CANVAS çalışma sonuçlarında hastalarda Fournier gangreninin görülüp görülmediğine dair herhangi bir bilgiye yer verilmemiştir.^[1,2] DECLARE 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.^[3] Özellikle büyük randomize çalışmalara bakıldığında Fournier gangreninin oldukça nadir görülen bir yan etki olduğunu, üstelik DECLARE çalışmasında plasebo kolunda dapagliflozin alan hasta gurubuna göre rakamsal olarak daha fazla görüldüğünden SGLT-2i'lerin Fournier gangreni gelişimini artırdığı sonucuna varmak şu an için doğru değildir.

Üriner yol enfeksiyonları

T2DM hastaları bakteriyel üriner yol enfeksiyonları açısından diyabeti olmayan bireylere göre %60 artmış risk altındadır. Ayrıca T2DM'li hastalarda diyabeti olmayanlara göre asemptomatik bakteriyüri görülme oranı daha fazladır.^[77] SGLT-2i kullanan

hastalarda ise üriner yol enfeksiyonları bildirilmekle birlikte majör çalışmalar olan EMPAREG, CANVAS ve DECLARE çalışmaları her üç SGLT-2i kullanan hastalarda üriner yol enfeksiyonunun ilaç grubuyla plasebo grubunda benzer olduklarını raporlamıştır.^[1-3] Değişik zamanlarda yapılan metaanalizlerde de SGLT-2i'lerin üriner yol enfeksiyonu riskini arttırmadığı bildirilmiştir.^[78-84]

Kanser

EMPAREG, DECLARE ve CANVAS çalışmalarında empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozin alan hasta grubunda plaseboya göre kanser gelişim oranı benzerdir.^[1-3] DECLARE çalışmasında dapagliflozin alan hastalarda mesane kanseri plaseboya göre daha az görülmüştür (0.3 vs %0.5; HR=0.57 %95 GA=0.35-0.93; p=0.02). 34,569 hastayı içeren 49 bağımsız randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde 580 kanser vakası saptanmış, SGLT-2i'lerin tümüne bakıldığında kanser riskini artırmadığı [OR 1.14 [%95 GA=0.96, 1.36]] fakat mesane kanseri riskinin SGLT-2i'ler ile [OR 3.87 (%95 GA=1.48, 10.08)] özellikle empagliflozinle ilişkili olabileceği [OR 4.49 (%95 GA=1.21, 16.73)], kanagliflozinin ise gastrointestinal kanserlere plaseboya göre anlamlı olarak daha az neden olduğu saptanmıştır.^[85]

Kemik kırıkları

SGLT-2i'lerin ikincil hiperparatirodinin sebep olduğu fosfat geri emiliminden dolayı kalsiyum ve fosfat hemostazını değiştirebileceği ve dolayısıyla potansiyel olarak kemik kütlelerini etkileyebileceği ve kırık riskine neden olabileceği düşünülmektedir.^[86] Büyük randomize kontrollü çalışmalara bakıldığında empagliflozin ve dapagliflozin ile kemik kırıkları görülme oranının plasebodan farklı olmadığı görülmektedir. Ancak kanagliflozin kullanan hastalarda tüm kırıklara bakıldığında her 1000 hasta yılı için kırık görülme oranı kanagliflozin kolunda %15.4 iken plasebo kolunda %11.9'dur (p=0.02). FDA 2015 yılında kanagliflozinle ilgili uyarı yayınlamıştır.^[87] Son zamanlarda yayınlanan metaanalizlere bakıldığında ise SGLT-2i kullanan hastalarda kemik kırık riskinde bir artış saptanmamıştır.^[88-90]

Alt ekstremitte amputasyonları

CANVAS çalışmasında alt ekstremitte amputasyonlarının kanagliflozin grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir.^[2]

Amputasyonların özellikle ayak parmağı veya metatarsal seviyede lokalize olduğu, periferik arter hastalığı olan ve olmayan, daha önceden amputasyon geçirmiş olan ve olmayan hastalarda riskin benzer olduğu saptanmıştır.^[2] Bununla birlikte aynı yan etkiler empagliflozin ve dapagliflozinde görülmemiştir.^[1,3] 953,960 hastanın alındığı retrospektif bir kohort çalışmasında 39,120 SGLT-2i kullanan hasta diğer oral antidiyabetik alan hastalarla *propensity* skor eşleştirmesi yöntemiyle karşılaştırılmış ve alt ekstremitte amputasyon oranları da bildirilmiştir. SGLT-2i kullanan hastalar DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 agonistleri kullanan hastalarla karşılaştırıldığında alt ekstremitte amputasyon oranları rakamsal olarak daha yüksek görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmamıştır. Bununla birlikte, SGLT-2i kullanan hastalarda sülfanilüre, metformin veya tiazolidinedion kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda (düzeltilmiş hazard oranı, 2.12; %95 GA=1.19–3.77) alt ekstremitte amputasyon oranları saptanmıştır.^[91]

Yakın zamanda yayınlanan 14 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizde 26,167 hasta diyabetik ayak ve amputasyon riski açısından irdelenmiş ve SGLT-2i ile diyabetik ayak gelişim riski arasında bir ilişki saptanmamıştır (OR=1.05, %95 GA=0.58–1.89). SGLT-2i kullanan hastaların tümüne bakıldığında amputasyon riskinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmadığı (OR=1.40, %95

GA=0.81–2.41) saptansa da, alt grup analizinde kanagliflozin kullanan hastalarda amputasyon insidansının anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (OR=1.89, %95 GA=1.37–2.60).^[92] Norveç ve İsveç'te yapılan bir gerçek yaşam verisinde ise *propensity* skor eşleştirmesi yapılarak SGLT-2i kullanan 17,213 hasta, GLP-1 agonisti kullanan 17,213 hasta ile karşılaştırılmış ve kanagliflozin kullanan hasta oranının sadece %1 olmasına rağmen alt ekstremitte amputasyonu görülme riskinin SGLT-2i kullanan hastalarda GLP-1 agonisti kullanan hastalara göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç nadir görülen bu yan etkinin sınıf etkisi olabileceği konusunda şüpheler oluşturmuştur.^[69]

Tablo 9'da sonuçlanmış 3 büyük randomize çalışmada görülen yan etki oranları özetlenmiştir.

Kontrendikasyonlar

Klinik uygulamada bugün için empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozin GFH 45 mL/min/1.73 m² altında olan DM hastalarına önerilmemektedir. Ertugliflozin için bu eşik değer 60 mL/min/1.73 m²'dir. Ancak KV klinik sonlanım çalışmalarında (EMPA-REG, CANVAS, DAPA HF) GFH 30 mL/min/1.73 m²'a kadar olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve renal klinik sonuçlarda düzelmeye gözlenmiştir. Dolayısıyla empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozinin GRF 30 mL/min/1.73 m²'ye kadar olan olgular da kullanılabileceği söylenebilir. Halen devam eden

Tablo 9. SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 ve CANVAS çalışmalarında görülen yan etkilerin karşılaştırmalı gösterimi

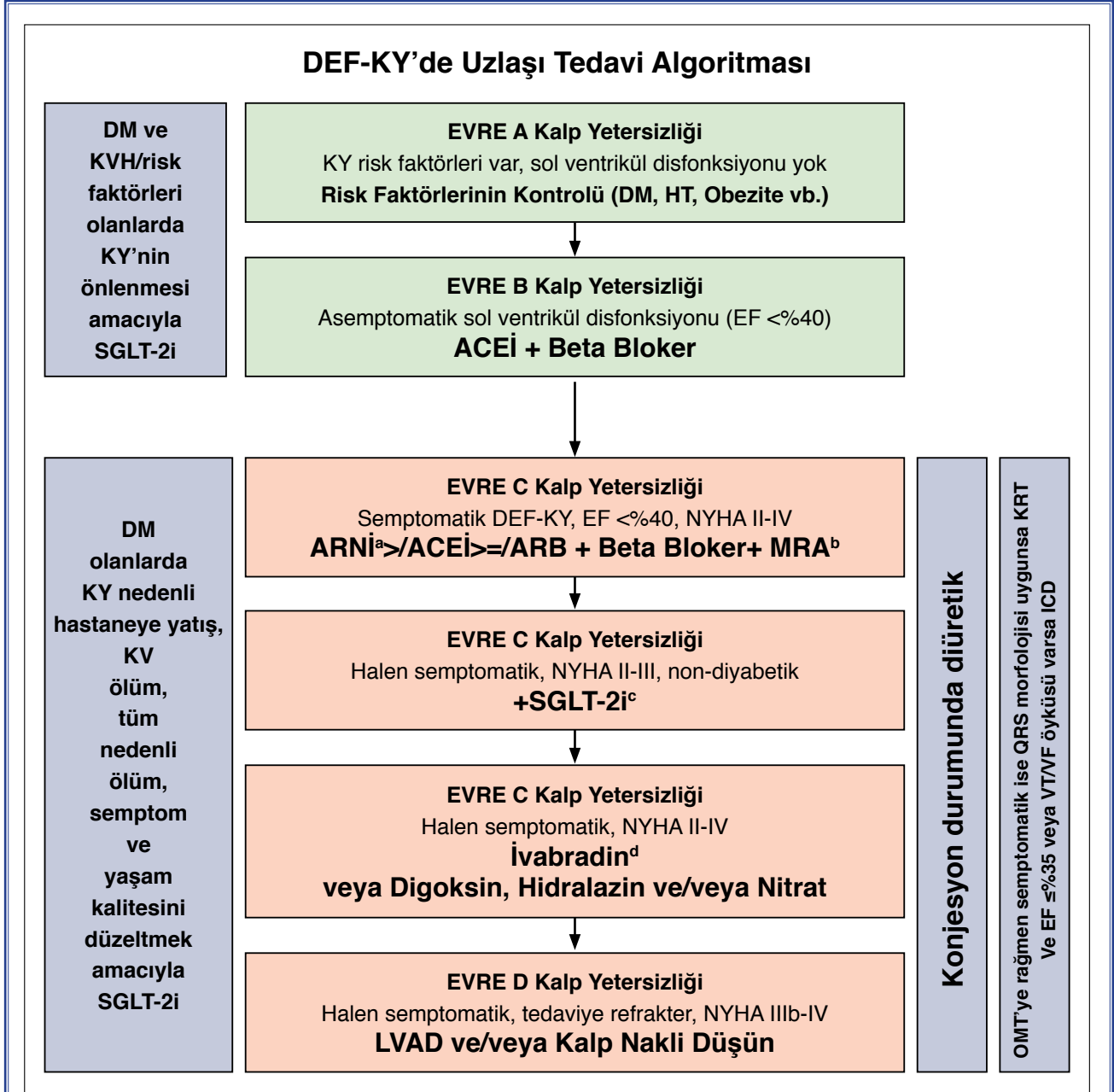
Yan etki görülme oranı %	EMPA-REG		DECLARE		CANVAS*	
	EMPA	PLASEBO	DAPA	PLASEBO	KANA	PLASEBO
Komplike üriner enfeksiyon	1.7	1.8	1.5	1.6	40	37
Genital enfeksiyon	6.4	1.8	0.9	0.1	34.9 E 68.8 K	10.8 E 17.5 K
Diyabetik ketoasidoz	0.1	<0.1	0.3	0.1	0.6	0.3
Kemik kırıkları	3.8	3.9	5.3	5.1	15.4	11.9
Alt ekstremitte amputasyonları	BY	BY	1.4	1.3	6.3	3.4
Ciddi hipoglisemi	1.3	1.5	0.7	1.0	50	46.4
Volüm depleasyonu	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. EMPA: Empagliflozin; DAPA: Dapagliflozin; KANA: Kanagliflozin; BY: Bilgi yok; E: Erkek; K: Kadın.

çalışmalarda bu sınırın daha aşağılara çekilip çekilemeyeceğine ilişkin verilerin gelmesi beklenmektedir. SGLT-2i'lere karşı bilinen ciddi hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastalarda kullanımları kontrendikedir.^[93–96]

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde SGLT-2 İnhibitörlerini İçeren Uzlaşlı Tedavi Algoritması

Mevcut kanıtlara göre DEF-KY'de SGLT-2i içeren tedavi algoritması Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. DEF-KY tedavisinde SGLT-2 inhibitörlerini içeren uzlaşlı algoritması. (a) ARNI NYHA II-III olgularda önerilir, (b) MRA EF ≤%35 olgularda önerilir, (c) Bugün için Evre C KY tedavisinde etkinlik ve güvenliğine ilişkin kanıtı olan SGLT-2i dapagliflozindir. Ancak SGLT-2i'lerin KY tedavisinde sınıf etkinliğine sahip olduğu düşünülmektedir. Yürümekte olan çalışmaların sonuçları bunu netleştirecektir, (d) İvabradin sinüs ritminde, kalp hızı >70/dk, EF ≤%35 olgularda önerilir.

ACEİ: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri; MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti; SGLT-2i: Sodyum glikoz kotransporter-2 inhibitörü; DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon; KY: Kalp yetersizliği; NYHA: New York Heart Association; DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY; LVAD: Sol ventrikül destek cihazı; KRT: Kardiyak resenkrizasyon tedavisi; ICD: İmplant edilebilir kardiyak defibrillatör; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; VT: Ventriküler taşikardi; VF: Ventriküler fibrilasyon.

SGLT-2 İnhibitörlerine Kardiyorenal Sonuçlar Açısından Genel Bakış ve Gelecekte Beklentiler

Itamar Raz, Aavid Cahn

Yüksek KV riske sahip T2DM olgularında SGLT-2 inhibitörleri

SGLT-2'ler 2012 yılından bu yana T2DM tedavisinde kullanılan ajanlardır. Metabolik sendromun komponentlerini oluşturan kan basıncı, vücut ağırlığı ve kan şekerini düşürürler.^[97]

SGLT-2'lerle ilgili ilk yapılan KV sonlanım çalışması olan EMPAREG çalışmasında empagliflozinin majör KV olayları, KY nedenli hastane yatışlarını ve renal sonlanımları belirgin azalttığı ortaya konmuştur.^[1,50] KV ölümleri anlamlı azaltması nedeniyle Birleşik Devletler FDA kurumunca empagliflozinin yeni bir endikasyon çerçevesinde T2DM ve ASKVH olan hastalarda KV ölüm riskini azaltmak amacıyla kullanımını onaylanmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalarda yerleşik ASKVH olması nedeniyle sadece T2DM olan olgularda KV olaylardan birincil korunmadaki etkinliği belirsiz kalmıştı.

Daha sonra yayınlanan CANVAS çalışmasına ASKVH olan ve olmayan yüksek riskli T2DM olguları dahil edilmiştir. Ancak yinede çalışmaya alınan olguların büyük bölümü ASKVH olan T2DM olgularından oluşmakta idi. Çalışmanın sonuçları kanagliflozin ile majör KV olayların, KY nedenli hastane yatışlarının ve renal sonlanımların düzeldiğini ortaya koymuştur.^[2]

CRENCE çalışması, T2DM ve diyabetik böbrek hastalığı (GFH <90 ve 300–5000 mg/dL albuminüri) olan hastalarda kanagliflozin'in plasebo ile karşılaştırıldığında renal sonuçlarını inceleyen bir çalışmadır. Çalışma, kanagliflozinle birincil sonlanımın (SDBH, kreatininin iki katına çıkması veya renal/KV nedenlerle ölüm) anlamlı düzelmesi nedeniyle 2.6 yılda erken sonlandırılmıştır.^[14] Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak FDA, kanagliflozinin yeni bir endikasyon çerçevesinde T2DM ve diyabetik böbrek hastalığı olan olgularda SDBH, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme, KV ölüm ve KY nedenli hastane yatışlarını önlemek amacıyla kullanılmasını onaylamıştır.

DECLARE-TIMI-58 çalışması büyük oranda birincil korunma popülasyonu içermesine karşın ikincil korunma popülasyonu da çalışmaya dahil edilmişti. Çalışmanın sonuçları, dapagliflozinle KV ölüm ve

KY nedenli hastane yatışlarının yanında renal fonksiyonlardaki kötüleşmenin de anlamlı azaldığını ortaya koymuştur.^[3] Majör KV olaylar açısından gruplar arası anlamlı bir fark çıkmasa da önceden MI geçirmiş olgularda dapagliflozin lehine anlamlı azalma gözlenmiştir.^[57] Majör KV olaylardaki azalma 40 yaş ve üzeri tüm yaş gruplarında aynı düzeydedir.^[3] Ayrıca, dapagliflozin ile hipovolemi, kemik kırıkları, kanser ve üriner sistem enfeksiyonu gibi yan etkiler tüm yaş gruplarında plasebo ile benzerdir.^[98] Akut böbrek hasarı ve ciddi hiperglisemi yaştan bağımsız azalmış, ketoasidoz ve genital enfeksiyonlar diğer SGLT-2'lerde olduğu kadar artmıştır.^[29]

DECLARE-TIMI 58'de gözlenen KY nedenli hastane yatışlarındaki azalmaya dayanarak FDA, yerleşik ASKVH veya çoklu KV risk faktörü bulunan T2DM'de KY nedenli hastaneye yatış riskini azaltmak amacıyla dapagliflozin kullanımını onaylamıştır.

Genel olarak, SGLT-2'ler T2DM'de tek başına glikoz kontrolü ötesindeki etkileri nedeniyle öne çıkan ilaçlar olarak kabul gördüler. Kan basıncı ve kilo kaybı gibi etkilerinin ötesinde, diyabetik olgularda KV ölüm, KY hospitalizasyon ve diyabetik böbrek hastalığının tedavisi için endikasyon aldılar. Çalışmalar hali hazırda yerleşik ASKVH veya yüksek KV riski olan T2DM olgularını içermiş ve düşük riskli T2DM olgularındaki etkileri şimdilik belirsiz kalmıştır. Ayrıca T2DM olgularında SGLT-2'lerin rolü genişlemeye devam etmektedir.

Düşük KV riske sahip T2DM olgularında SGLT-2 inhibitörleri

Çalışmalar genelde yerleşik ASKVH olan hastalarda yürütülmüştür. ASKVH olmaksızın sadece risk faktörleri bulunan en büyük popülasyonu içeren çalışma DECLARE-TIMI 58 çalışmasıdır. Çalışmalarda ki KY ve renal yararlar risk düzeyine bakmaksızın elde edilmektedir. Bu da SGLT-2'lerin yüksek riskli popülasyonda birincil korunmada yarar sağlayacağına işaret etmektedir.^[29] Ayrıca dapagliflozinle gözlenen renal yararlar başlangıçtaki GFH ve albuminüriden bağımsızdır. Bu da, bu ilaçların renal sonlanımlarda birincil korunmada da etkili olduklarını desteklemektedir.^[56] Halen bu çalışmaların hiçbiri düşük riskli olguları içermemektedir.

Yeni yayınlanan kılavuzlar SGLT-2'leri, yerleşik ASKVH veya yüksek KV riski olan hastalara kardiyoprotektif etkileri nedeniyle ilk basamakta önerirken

düşük riskli hastalarda metformin tedavisini ilk basamak tedavisi olarak yer almaktadır.^[31] Bununla beraber SGLT-2i'lerin çoklu metabolik yararları nedeniyle düşük riskli hastalarda metformin ve SGLT-2i kombinasyonu başlangıç tedavisinde düşünülebilir. Başlangıçta uygulanan metformin ve DPP4 inhibitörü kombinasyonunun daha iyi glisemik kontrol sağladığına ilişkin kanıtlar başlangıç kombinasyon tedavi stratejisini desteklemektedir.^[99] Yinede, yan etkiler, kontrendikasyonlar (düşük GFH) ve finansiyel sorunlar nedeniyle KY veya kronik böbrek yetmezliği için yüksek riskli olanlarda öncelikle bu ilaçları düşünmek yerinde olabilir. SAVOR çalışmasındaki (n=8200) plasebo grubunda KY nedenli hastaneye yatış için geliştirilen risk skoru proBNP ve troponin gibi biyobelirteçlerle beraber yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılabilir.^[100]

T1DM olgularında SGLT-2 inhibitörleri

Bazı çalışmalar, T1DM olgularında anlamlı glisemik ve kilo kontrolü sağlandığını göstermiş ve dapagliflozin ile sotagliflozinin bu hastalarda kullanımı Avrupa ülkelerinde onaylanmıştır.^[101] Her ne kadar diyabetik ketoasidoz risk artışı tüm ajanlarda gözlenirse de mutlak risk artışı özellikle T1DM olgularında daha yüksektir. Bu ilaçlar son yıllarda T1DM olgularının medikal tedavisinde ki en önemli gelişmelerdendir.

Prediabet veya öglisemik hastalarda SGLT-2 inhibitörleri

SGLT-2i'lerin yüksek riskli olgularda diyabetin önlenmesindeki rolü henüz çalışılmamış ve çalışılması da beklenmemektedir. SGLT-2i'lerin beta hücrelerinin korumasına direkt bir etkisi görünmemekte ve raporlanan beta hücre koruyucu etkileri de muhtemelen sadece glisemik kontrolleri nedeniyle olmaktadır.^[102] Ayrıca, bu ajanların henüz KY bulunmayan prediabet, obezite veya postMI olgulardaki KY gelişim riski üzerine etkileri değerlendirilmemiştir. DAPA-HF çalışması, hastaların glisemik durumuna bakmaksızın KY'de kötüleşmenin azaldığını göstermiştir.^[4] KEF-KY ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

KY; DM, prediabet ve metabolik sendromlu hastalarda oldukça sık rastlanan bir durumdur. Prediabetik hastaların tedavi rejimlerine SGLT-2i eklenmesi KY gelişim riskini azaltabilir. Ayrıca, KY risk skorunun kullanılması ve yeni geliştirilecek ekokardiyografik gösterge veya biyobelirteçler, bu ajanlardan en fazla fayda görecektir hastaları belirleyebilir.

SGLT-2i'lerin, DM olgularında belirgin renal koruyucu etkilerinin olduğu, kan basıncı, albuminüri ve GFH düşüş hızını azalttıkları gösterilmiştir. Hipertansif böbrek hastalığı veya öglisemik olgulardaki diğer kronik böbrek hastalıklarının tedavi ve önlenmesindeki rolü halen değerlendirme aşamasındadır.

Sonuç

Başlangıçta sadece glisemik kontrol amacıyla geliştirilen SGLT-2i'ler sadece DM tedavisinde değil aynı zamanda KY ve kronik böbrek yetmezliği gelişiminin önlenmesi ve tedavisinde umut veren ilaçlardır. Yakın gelecekteki çalışmalar bu ilaç sınıfının endikasyonlarını daha da genişletecektir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar çatışması: Bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28. [\[CrossRef\]](#)
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57. [\[CrossRef\]](#)
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57. [\[CrossRef\]](#)
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008. [\[CrossRef\]](#)
5. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation* 2019;140:1463–76. [\[CrossRef\]](#)
6. Karg MV, Bosch A, Kannerkeril D, Striepe K, Ott C, Schneider MP, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:5. [\[CrossRef\]](#)
7. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018;41:356–63. [\[CrossRef\]](#)
8. 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;20:479–87. [CrossRef]
9. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:458–62. [CrossRef]
 10. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:46. [CrossRef]
 11. Zhao D, Liu H, Dong P. Empagliflozin reduces blood pressure and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2019;33:327–39. [CrossRef]
 12. Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, Meng L, George J, Salsali A, et al. Antihyperglycemic and Blood Pressure Effects of Empagliflozin in Black Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Circulation* 2019;139:2098–109. [CrossRef]
 13. Kashiwagi A, Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2017;8:416–27.
 14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306. [CrossRef]
 15. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017;60:568–73.
 16. Lee TI, Chen YC, Lin YK, Chung CC, Lu YY, Kao YH, et al. Empagliflozin Attenuates Myocardial Sodium and Calcium Dysregulation and Reverses Cardiac Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Sci* 2019;20:1680.
 17. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:78–89. [CrossRef]
 18. Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, Akkus E, Tuncay E, Turan B. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:144. [CrossRef]
 19. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:15. [CrossRef]
 20. Papademetriou V, Geladari E. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors: The Impact on Development and Progression of Heart Failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2018;18:127–133. [CrossRef]
 21. Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20:725–9. [CrossRef]
 22. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108–14. [CrossRef]
 23. Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:862–73.
 24. Oh CM, Cho S, Jang JY, Kim H, Chun S, Choi M, et al. Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure. *Korean Circ J* 2019;49:1183–95. [CrossRef]
 25. Yoshioka H, Ohishi R, Hirose Y, Torii-Goto A, Park SJ, Miura N, et al. Chronopharmacology of dapagliflozin-induced antihyperglycemic effects in C57BL/6J mice. *Obes Res Clin Pract* 2019;13:505–10. [CrossRef]
 26. Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, Adrio B, García-Caballero T, González-Juanatey JR, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res* 2018;114:336–46.
 27. Gaspari T, Spizzo I, Liu H, Hu Y, Simpson RW, Widdop RE, et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: A potential mechanism for inhibition of atherogenesis. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15:64–73. [CrossRef]
 28. Cintra RMR, Soares AAS, Breder I, Munhoz DB, Barreto J, Kimura-Medorima ST, et al. ADDENDA-BHS2 trial investigators. Assessment of dapagliflozin effect on diabetic endothelial dysfunction of brachial artery (ADDENDA-BHS2 trial): rationale, design, and baseline characteristics of a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:62.
 29. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, 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;393:31–9. [CrossRef]
 30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37: 2129–200. [CrossRef]
 31. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur*

- Heart J 2020;41: 255–323. [CrossRef]
32. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1169–86. [CrossRef]
 33. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1224–40. [CrossRef]
 34. Wallner M, Eaton DM, von Lewinski D, Sourij H. Revisiting the Diabetes-Heart Failure Connection. *Curr Diab Rep* 2018;18:134. [CrossRef]
 35. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2018;39:363–70. [CrossRef]
 36. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2591–3. [CrossRef]
 37. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526–34. [CrossRef]
 38. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2018;138:458–68.
 39. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2528–36. [CrossRef]
 40. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1402–11. [CrossRef]
 41. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323–34. [CrossRef]
 42. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC Heart Fail* 2019;6:927–35. [CrossRef]
 43. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1845–55. [CrossRef]
 44. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382:260–72. [CrossRef]
 45. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, Mayoux E, Todorov VT, Hohenstein B, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307:F317–25. [CrossRef]
 46. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka T, Wada J, Nakatsuka A, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 2014;9:e100777. [CrossRef]
 47. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:463–73. [CrossRef]
 48. Yamout H, Perkovic V, Davies M, Woo V, de Zeeuw D, Mayer C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy. *Am J Nephrol* 2014;40:64–74. [CrossRef]
 49. Dziuba J, Alperin P, Racketa J, Iloeje U, Goswami D, Hardy E, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:628–35. [CrossRef]
 50. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–34. [CrossRef]
 51. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:99. [CrossRef]
 52. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:610–21. [CrossRef]
 53. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018;137:119–29. [CrossRef]
 54. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, 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.
 55. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes

- With Canagliflozin According to Baseline Kidney Function. *Circulation* 2018;138:1537–50. [CrossRef]
56. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606–17. [CrossRef]
57. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* 2019;139:2516–27. [CrossRef]
58. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P, et al. Acute Kidney Injury in Patients on SGLT2 Inhibitors: A Propensity-Matched Analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1479–85. [CrossRef]
59. McMurray J. EMPA-REG - the “diuretic hypothesis”. *J Diabetes Complications* 2016;30:3–4. [CrossRef]
60. Tanaka H, Takano K, Iijima H, Kubo H, Maruyama N, Hashimoto T, et al. Factors Affecting Canagliflozin-Induced Transient Urine Volume Increase in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther* 2017;34:436–51. [CrossRef]
61. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang SS, 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;16:1087–95. [CrossRef]
62. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, et al. Renal Handling of Ketones in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:771–6. [CrossRef]
63. 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;15:853–62. [CrossRef]
64. Sairaku A, Nakano Y, Kihara Y. Increased urine output by ipragliflozin in a non-diabetic patient with a diuretic-resistant heart failure. *Int J Cardiol* 2015;180:42–3. [CrossRef]
65. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, Baig F, Choy AM, McCrimmon RJ, et al. Renal and Cardiovascular Effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in combination with loop Diuretics in diabetic patients with Chronic Heart Failure (RECEDE-CHF): protocol for a randomised controlled double-blind cross-over trial. *BMJ Open* 2017;7:e018097.
66. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007046.
67. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137–55. [CrossRef]
68. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe?. *Postgrad Med* 2018;130:72–82.
69. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365. [CrossRef]
70. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the association of sglt-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract* 2016;22:753–62. [CrossRef]
71. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist’s Point of View. *Am J Cardiol* 2017;120:S59–67. [CrossRef]
72. Cahn A, Melzer-Cohen C, Pollack R, Chodick G, Shalev V. Acute renal outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Real-world data analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:340–8. [CrossRef]
73. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Post-marketing Cases. *Ann Intern Med* 2019;170:764–9. [CrossRef]
74. Kumar S, Costello AJ, Colman PG. Fournier’s gangrene in a man on empagliflozin for treatment of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2017;34:1646–8. [CrossRef]
75. Omer TAM, Dharan SS, Adler A. Sodium–glucosecotransporter 2 (SGLT–2) inhibitor dapagliflozin and Fournier’s gangrene: a life–threatening severe adverseoutcome. *Case report. Diabet Med* 2018;35:97–106. [CrossRef]
76. 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:e5778 [CrossRef]
77. 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;26:513–6. [CrossRef]
78. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262–74. [CrossRef]
79. Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1149–58. [CrossRef]
80. Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:204–21. [CrossRef]
81. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:984–93. [CrossRef]
82. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 dia-

- betes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications* 2015;29:1295–303. [CrossRef]
83. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018;55:503–14. [CrossRef]
 84. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:348–55. [CrossRef]
 85. 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;60:1862–72. [CrossRef]
 86. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone* 2016;82:93–100. [CrossRef]
 87. 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. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>. Accessed Feb 28, 2020.
 88. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, 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;18:1199–206. [CrossRef]
 89. 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;33:10.1002/dmrr.2903.
 90. Azharuddin M, Adil M, Ghosh P, Sharma M. 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;146:180–90. [CrossRef]
 91. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med* 2018;178:1190–8.
 92. 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;44:410–4. [CrossRef]
 93. Jardiance (empagliflozin tablets, for oral use) [package Insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; 2018. Available at: <https://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed Feb 28, 2020.
 94. Invokana (canagliflozin tablets, for oral use) [package Insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2018. Available at: <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/INVOKANA-pi.pdf>. Accessed Feb 28, 2020.
 95. Farixga (dapagliflozin tablets, for oral use) [package Insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202293s0151bl.pdf. Accessed Feb 28, 2020.
 96. Steglatro (ertugliflozin tablets, for oral use) [package Insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp&Dohme Corp; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209803s0001bl.pdf. Accessed Feb 28, 2020.
 97. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33–59.
 98. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care* 2020;43:468–75. [CrossRef]
 99. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019;394:1519–29. [CrossRef]
 100. Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, Gurm Y, Mosenzon O, Murphy SA, et al. Heart Failure Risk Stratification and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;140:1569–77. [CrossRef]
 101. Taylor SI, Blau JE, Rother KI, Beitelshes AL. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:949–58. [CrossRef]
 102. Merovci A, Mari A, Solis-Herrera C, Xiong J, Daniele G, Chavez-Velazquez A, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1927–32. [CrossRef]

Anahtar sözcükler: Diyabet; kalp yetersizliği; SGLT-2 inhibitörleri.

Keywords: Diabetes mellitus; heart failure; SGLT-2 inhibitors.