

BÖLÜM 4

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ VE KALP

Prof. Dr. Ahmet KAYA¹
Doç. Dr. Yasemin KAYA²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8212857>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
doktorahmetkaya@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0001-9845-7938

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
ysmnkcmz@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7360-8090

1.Giriş

Diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir (Caruso ve Giorgino, 2022). Diyabet, kalp yetmezliği gelişiminde önemli bir bağımsız risk faktörü ve kalp yetmezliği hastalarında güçlü, olumsuz bir prognostik faktördür. Yeni bir antidiyabetik ilaç sınıfı olan sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerini değerlendiren son klinik araştırmalar, bazı beklenmedik yararlı sonuçlar ortaya koymuştur. SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, plasebo verilenlere kıyasla hem kardiyovasküler hem de tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bir düşüş ve kalp yetmezliği nedeniyle daha az oranda hastaneye yatış görülmüştür. Bu önemli klinik faydaların, ilaçlar uygulandıktan hemen sonra ortaya çıktığı gözlemlenmiş ve yalnızca glisemik kontrole bağlı olamayacağı söylenmiştir (Dutka ve diğerleri, 2021).

Hücrelerdeki glikoz taşıyıcıları başlıca iki ana gruba ayrılır: kolaylaştırılmış glikoz taşıyıcıları (GLUT'lar) ve sodyum-bağlı aktif taşıyıcılar (SGLT'ler) dir. GLUT'lar insülin bağımlı çalışırken SGLT ler insülin bağımsız çalışırlar (Göksu, 2018).

2. SGLT reseptörleri

Sodyum-glikoz kotransporter, hücrelerin içi ve dışı arasındaki Na⁺ konsantrasyonunun gradyanını kullanarak glukozu sodyum iyonları (Na⁺) ile birlikte hücre içine aktaran bir kanal proteindir (Maejima, 2019), apikal hücre zarları boyunca glikoz alımını sağlayan önemli reseptörlerdir. Hücre zarları boyunca sodyum ve glukoz taşınmasına aracılık ederler (Poulsen, Fenton ve Rieg, 2015). Şimdiye kadar yedi SGLT izoformu tanımlanmıştır (Tablo 1) (Göksu, 2018; Maejima, 2019). Bunlardan sadece SGLT-1 ve SMIT1 memelilerin kalbinde bulunur (Maejima, 2019).

SGLT-1 barsakta besin absorpsiyonunu ve enteroendokrin L-hücrelerinde ve K-hücrelerinde inkretinlerin [(glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glikoza bağımlı insülinotropik peptit (GIP)] üretilmesini sağlar. SGLT-1 ince bağırsakta hemen hemen tüm sodyuma bağımlı glikoz alımına aracılık ederken, böbrekte büyük çoğunlukta SGLT-2 (%90) ve daha az ölçüde SGLT-1(%10) aracılık eder (Poulsen, Fenton ve Rieg, 2015).

Tablo 1. Sodyum glukoz ko-transporter izoformları (Göksu, 2018; Maejima, 2019)

SGLT-1	Glukoz Galaktaz	Bağırsak, trakea, böbrek, kalp, beyin, testis, prostat
SGLT-2	Glukoz	Böbrek, beyin, karaciğer, tiroid, kas, kalp
SGLT-3	Glukoz	Bağırsak, testis, uterus, akciğer, beyin, tiroid
SGLT-4	Glukoz Mannoz	Bağırsak, böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, trakea, uterus, pankreas
SGLT-5	Glukoz Galaktaz	Böbrek
SGLT-6	D-chiro-inositol	Beyin, böbrek, bağırsak
sodyum-miyoinositol kotransporter-1 (SMIT1)		kalp

Göksu UA. Sodium Glucose Co-Transporter Type 2 Inhibitors: New Option in The Treatment of Diabetes. *Namık Kemal Tıp Dergisi* 2018; 6(3): 122-139

Maejima Y. SGLT2 inhibitors play a salutary role in heart failure via modulation of the mitochondrial function. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:186

SMIT1'in kalpteki fizyolojik rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. SMIT1'in aşırı ekspresyonunun indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz 2'yi (NOX2) aktive ettiği, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırdığı ve kardiyomiyositlerde glukotoksisiteyi artırdığı bilinmektedir. SMIT1'in kalpteki glikoz alımı ile yakından ilişkili olduğu da doğrulanmıştır. SGLT-1'e gelince, diyabetli hastaların kalplerinde ekspresyonunun ve aktivitesinin arttığı doğrulanmıştır. Bu durum kardiyomiyositlerin sitoplazmasında sodyum iyonlarının (Na^+) önemli ölçüde artmasının nedenlerinden biridir. Kardiyomiyositlerde sitoplazmik Na^+ konsantrasyonundaki artış, özellikle mitokondride olumsuz sonuçlara neden olur. SGLT-2'lerin Na^+/H^+ exchanger (NHE)' i doğrudan inhibe etme ve böylece kardiyomiyositlerde sitoplazmik sodyum konsantrasyonunu azaltma yeteneğine sahip olduğuna dair in vitro çalışmalardan elde edilen kanıtlar mevcuttur. Na^+ bağlama yeteneğine sahip NHE'nin hücre dışı kısmına güçlü bir afinite gösterirler ve böylece kalp yetmezliğinde kardiyomiyositlerin sitoplazmasına artan Na^+ akışını bloke ederler. Bu hedef nokta, insan kalbinde SGLT-2 ekspresyonu olmamasına rağmen, SGLT-2 inhibitörlerinin kalp üzerindeki doğrudan etkilerini anlamada önemli olabilir (Dutka ve diğerleri, 2021).

3. SGLT-2 inhibitörleri

Phlorizin, 1835'te elma ağacının kabuğundan elde edilen ilk doğal SGLT-2 inhibitörüdür. İlk zamanlarda ateşin düşürülmesi ve bulaşıcı hastalıkların tedavisi için kullanılmıştır. Son yıllarda bilim adamları yüksek dozda phlorizin'in glukozüri yoluyla plazma glukoz seviyelerini düşürdüğünü gözlemlemişlerdir. Phlorizinin proksimal tübüllerdeki aktif glikoz taşıma sistemi üzerine etkisi 1970'lerin başında gösterilmiştir (Choi, 2016; Androutsakos ve diğerleri, 2022). Phlorizin'in düşük SGLT-2 seçiciliği, hızlı bozunma, her yerde bulunan GLUT1 inhibisyonu, zayıf bağırsak emilimi ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle bir antidiyabetik ilaç olarak geliştirilememiştir (Androutsakos ve diğerleri, 2022). Bununla birlikte, yukarıda belirtilen yan etkilerinin üstesinden gelmek için geliştirilmiş biyoyararlanım/stabilite ve SGLT-1'den daha fazla SGLT-2'ye karşı seçiciliği olan SGLT-2 inhibitör analogları T-1095, sergliflozin ve remogliflozin (Katsuno ve diğerleri, 2007; Oku ve diğerleri, 1999) geliştirilmiştir. Ancak zayıf stabilite ve eksik SGLT-2 seçicilikleri nedeniyle ilaç endüstrileri, C-glikozitler olarak bilinen başka bir Phlorizin türevine yönelmişlerdir (Choi, 2016).

Dapagliflozin, 2012 yılında Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tedavisi için onaylanan ilk seçici SGLT-2 inhibitördür (Vallon, 2015). Bunu canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin ve luseogliflozin gibi diğer SGLT-2 inhibitörlerinin onayı izlemiştir. Bu SGLT-2'ye özgü inhibitörler, üriner glukoz atılımını artırır, kan glukoz düzeylerini düşürür ve Tip 2 DM hastalarında kan basıncını düşürebilir (Poulsen, Fenton ve Rieg, 2015). SGLT-2 inhibitörleri, Tip 1 DM li hastalar için onaylanmasa da bu hasta grubunda yararlı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Akita fare modelinde, empagliflozinin hiperglisemiyi, hipertansiyonu ve böbrek büyümesini azalttığı ve önlediği gösterilmiştir (Vallon ve diğerleri, 2014).

SGLT-2 inhibitörlerinin; SGLT-1'e oranla SGLT-2'ye bağlanma oranları açısından farklılıklar vardır. SGLT-1'e oranla SGLT-2'ye bağlanma oranı dapagliflozin için 1200 kattan fazla, kanagliflozin için 400 kattan fazla, empagliflozin için yaklaşık 2700 kat fazla olduğu belirtilmektedir (Nomura ve diğerleri, 2010; Hsia, Grove ve Cefalu, 2017; Markham ve Elkinson, 2014). SGLT-1'in SGLT2 inhibitörleri tarafından inhibisyonu ile intestinal glukoz

emiliminin azaldığı ve postprandial glukoz düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (Polidori ve diğerleri, 2013).

Son yıllarda, glikoz düşürücü ilaçların güvenliğini test etmek için yapılan birkaç kardiyovasküler sonuç çalışması, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler olaylara karşı mevcut anti-kalp yetmezliği ilaçlarına kıyasla potansiyel bir koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda nasıl bu tür faydalı etkiler gösterdiği bilinmemektedir. Bunun aydınlatılmamasının en önemli nedenlerinden biri SGLT-2'nin kardiyomiyositlerde eksprese olmamasıdır. Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörlerinin miyokardiyum dışındaki iç ortamın modülasyonu yoluyla koruyucu bir rol oynadığına büyük ölçüde inanılmaktadır. Öte yandan birçok araştırmacı SGLT-2 inhibitörlerinin doğrudan kalpte koruyucu etki gösterdiğini göstermişlerdir. Her iki durumda da, SGLT-2 inhibitörlerinin koruyucu etkilerini kardiyomiyositlerde mitokondriyal fonksiyonu eski haline getirerek gösterdiği varsayılmaktadır (Maejima, 2019).

4. SGLT-2 inhibitörleri kalp yetmezliği

Bugüne kadar Kalp Yetmezliğinde klinik sonuçları anlamlı oranda düzelttiği gösterilmiş antidiyabetik ilaçlar bulunmamaktadır. SGLT-2 inhibitörlerinin yapılan ilk çalışmalarda yüksek kardiyovasküler riske sahip diyabetik olgularda kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliğinden hastaneye yatışı azalttığına gösterilmesi ile tüm dikkatler SGLT-2 inhibitörleri üzerine çevirmiştir.

SGLT-2 inhibitörlerinin kalp yetmezliği hastalarında (empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin) kardiyovasküler sonuçları randomize klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar Tip 2 DM Hastalarında Empagliflozin Kardiyovasküler Sonuç Olay Çalışması (EMPA-REG OUTCOME), Canagliflozin Kardiyovasküler Değerlendirme Çalışması (CANVAS) ve Dapagliflozin'in Kardiyovasküler Olaylar Üzerindeki Etkisi Miyokard Enfarktüsünde Tromboz 58 (DECLARE—TIMI 58) dir (Lytvyn ve diğerleri, 2017; Dutka ve diğerleri, 2021). (Tablo 2) İlk ve çığır açan EMPA-REG OUTCOME çalışması, tip 2 diyabetli ve yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda empagliflozin kullanımının kardiyovasküler mortaliteyi %38

oranında azalttığını göstermiştir. Bu hasta grubunda empagliflozin kullanımı ayrıca kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışta %35 ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde %32 azalma ile sonuçlanmıştır. Antidiyabetik ilaç olan empagliflozin'in bu kadar önemli, yararlı etkileri, antidiyabetik, metabolik etkisiyle tam olarak açıklanamayacağı üzerinde durulmuş (Dutka ve diğerleri, 2021).

SGLT-2 inhibitörlerinin Tip 2 DM hastalarında kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları azalttığının gösterilmesi üzerine bu ilaçların diyabeti olan / olmayan medikal tedavi alan kalp yetmezliği hastalarında etkinliği ve güvenilirliği dikkat çekmeye başlamıştır. Bu çalışmalardan biri olan Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF) çalışmasında, Ejeksiyon Fraksiyonu %40 altında olan, NewYork Heart Association (NYHA) II-IV olan 4.744 hastada standart kalp yetmezliği tedavisi üzerine dapagliflozin eklenmesinin etkinlik ve güvenliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak hastaneye başvuru ya da hastaneye yatış gerektiren kalp yetmezliğinde kötüleşme veya kardiyovasküler ölüm olarak alınmıştır. Dapagliflozinle primer sonlanım noktalarında anlamlı oranda azalma olduğu görülmüştür. (HR=0.74; %95 GA=0.65–0.85; p<0.001). Çalışma sonunda kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışlar (HR=0.70, %95 GA=0.59–0.83), kardiyovasküler ölümler (HR=0.82, %95 GA=0.69–0.98), tüm nedenlere bağlı ölümler (HR=0.83, %95 GA=0.71–0.97), kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışlar (HR=0.75, %95 GA=0.65–0.85) anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. (MCMurray ve diğerleri, 2019). DAPA-HF çalışmasında, dapagliflozinin kalp yetmezliği üzerindeki yararları, diyabeti olan veya olmayan her iki hastada da benzer ölçüde görülmüştür, bu nedenle bu ilaçların glisemi ile ilişkili kardiyotoksisteyi azalttığı hipotezi zayıflamıştır (Packer, 2019). SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan bir diğer çalışma Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) çalışmasıdır. Bu çalışma randomize kontrollü bir çalışma olup, çalışmaya DM olan/olmayan 3730 NYHA II-IV ve sistolik fonksiyonları bozulmuş (EF < % 40) kalp yetmezliği hastaları dahil edilmiştir. Hastalar empagliflozin 10mg (günlük) ve placebo grubuna randomize edilmiştir. Çalışmada kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeni hastaneye yatış birincil sonlanım noktası olarak alınmıştır

ve hastalar ortalama 16 takip edilmiştir. Birincil outcome empagliflozin alan hasta grubunda %19.4 saptanırken standart tedavi grubunda %24.7 bulunmuştur. Empagliflozin birincil sonlanım noktasında anlamlı azalma olduğu görülmüştür (HR 0.75, 95% CI 0.65–0.86; P <0.001). Çalışmanın önemli bir bulgusu da bu risk azalmasının diyabetin varlığından bağımsız olması idi. (Packer ve diğerleri,2020).

SGLT-2 inhibitörlerinin çalışmalarının alt grup analizlerinde dikkat çeken bir diğer bulguda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında etkili olabileceği olmuştur. Bunun üzerine yeni çalışmalar planladı. SGLT-2 inhibitörlerinin korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda etkinliğini ve güvenliğini araştıran Empagliflozin in Heart Failure with A Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved) çalışmasında EF > %40 olan 5,988 hasta optimal medikal tedaviye yanına günde bir kez empagliflozin alan/almayan hastalar şeklinde randomize edilmiş. Primer son nokta kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanım olarak kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş oranı alınmıştır. Ortalama yirmialtı aylık takip sonucunda, empagliflozin alan grupta primer sonlanım %13.8 iken almayan grupta %17.1 olarak izlenmiştir (hazard oranı [HR] 0.79, %95 güven aralığı [GA] 0.69-0.90, p < 0.001). Primer sonlanım noktası diyabeti olan/olamayan tüm hastalarda benzer olarak izlenmiş. Yine çalışmada kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış plaseboya göre daha düşük saptanmıştır (hazard oranı, 0.73; %95 GA [0.61 - 0.88], P<0.001). Glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş oranının empagliflozin alan grupta daha yavaş olduğu bulunmuştur (Anker ve diğerleri,2021). Benzer şekilde bir diğer çalışma olan Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (DELIVER Trial) çalışmasında 40 yaş ve üzeri, EF > %40 ve kalp yetersizliği NYHA FK II-IV olan hastalar alınmış ve dapagliflozin (10 mg 1x1) alan ve almayan hastalar karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası, kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ve kardiyovasküler ölüm olarak alınmıştır. 2,3 yıl içinde primer sonlanım dapagliflozin grubunda 512 hastada (%16.4), plasebo kolunda ise 610 hastada (% 19.5) gerçekleşmiştir (HR, 0.82; %95 CI, 0.73-0.92; P<0.001). Kalp yetersizliğinde kötüleşme dapagliflozin alan 368 hastada (%11.8), plasebo alan 455 hastada;

kardiyovasküler nedenli ölüm sırası ile 231 (%7.4) ve 261 (%8.3) hastada gerçekleşmiştir. İkincil sonlanımlardan kalp yetersizliği nedeni ile toplam hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm, dapagliflozin grubunda daha düşük olduğu gözlenmiştir (rate ratio 0.77; 95% CI 0.67–0.89) Sonuç olarak DELIVER çalışmasında dapagliflozin hafif azalmış ve korunmuş EF li kalp yetersizliği olan hastalarda, kalp yetersizliğinde kötüleşme ve kardiyovasküler ölümden oluşan birleşik riski %18 azalttığı görülmüştür (Solomon ve diğerleri, 2022).

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkilerinden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. SGLT-2 inhibisyonu, natriürez ve ozmotik diürezi teşvik ederek plazma hacminin ve ön yükün azalmasına ve ayrıca kan basıncında, arter sertliğinde ve art yükte azalmaya yol açarak kalp yetmezliği hastalarında subendokardiyal kan akışını iyileştirmektedir. (Lytvyn ve diğerleri, 2017; Dutka ve diğerleri, 2021).

Diyabet, muhtemelen hiperglisemiden ziyade hiperinsülineminin aracılık ettiği çeşitli mekanizmalar yoluyla, hem azaltılmış bir ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin hem de korunmuş bir ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin gelişimine neden olur. Diyabet, otofajiyi baskılar, oksidatif strese ve mitokondriyal disfonksiyona neden olur, böylece diyabetik hastalarda kardiyomiyositler hasara uğrar (Pacer, 2021). Diyabet aynı zamanda epikardiyal yağ dokusu genişlemesine neden olabilir ve bunun sonucunda yağ dokusundan salgılanan proinflamatuvar adipositokinlerin miyokardiyuma geçişine neden olur ve böylece koroner mikrodolaşım bozukluğuna ve miyokardiyal inflamasyona ve fibroze yol açabilir. İlginç bir şekilde, ciddi kalp yetmezliği olaylarını azaltan tek antidiyabetik ilaç sınıfı olan SGLT-2 inhibitörlerinin bu mekanizmaların her birini azaltıcı etkisi olabileceği bildirilmiştir. Sonuç olarak SGLT-2 inhibitörlerinin epikardiyal yağ dokusunun kütlesini azalttığı ve leptin salgılanmasını azalttığı, böylece miyokardiyal enflamasyonu, mikrodolaşım bozukluğunu ve fibrozu azalttığı ve ventriküler dolum dinamiklerini iyileştirme kapasitesi olduğu belirtilmektedir (Pacer, 2021; Dutka ve diğerleri, 2021).

SGLT-2' nin inhibisyonu ile ayrıca böbrekteki (diüreze yol açan) ve kalpteki (kardiyak hipertrofi ve sistolik işlev bozukluğunun gelişimini

zayıflatan) sodyum-hidrojen değıştiricilerin aktivitesinde bir azalma olduğu söylenmektedir (Pacer, 2021).

SGLT-2 inhibitörlerinin kalp yetmezliğine fayda sağlayabileceği patofizyolojik mekanizmalar muhtemelen ejeksiyon fraksiyonuna bağlı olarak farklılık gösterir (Pacer, 2021). SGLT2 inhibitörlerinin ayrıca atriyal dilatasyon, inflamasyon, oksidatif stres ve sempatik aşırı yüklenmede azalmayı da içeren mekanizmalar yoluyla atriyal aritmi riskini azalttığı gösterilmiştir (Zelniker ve diğerleri, 2020). EMPA-TROPISM çalışmasının ikincil bir analizinde, empagliflozin, epikardiyal yağ dokusunda, deri altı yağ dokusunda, interstisyel miyokardiyal fibrozda, aort sertliğinde ve enflamatuvar biyobelirteçlerde önemli azalmalar ile ilişkilendirilmiştir (Requena-Ibáñez ve diğerleri, 2021). Endoplazmik retikulum (ER) stresi, oksidatif stres, düşük dereceli inflamasyon, otofaji ve apoptoz, SGLT-2 inhibitörleri ile düzenlenen süreçler olduğu yayınlarda belirtilmiştir. (Androutsakos ve diğerleri, 2022).

Tablo 2. SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan büyük klinik çalışmalar 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, 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.

Çavuşoğlu Y, Altay H, Cahn A, Çelik A, Demir Ş, Kılıçaslan B, Nalbantgil S, Raz I, Temizhan A, Yıldırımürk Ö, Birhan Yılmaz. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure therapy. Turk Kardiyol Dern Ars 2020;48(3):330-354

Amerikan Diyabet Derneđi tarafından 2019 yılında yayınlanan kılavuzlarda, glisemik hedef hedeflerine ulaşamamış kardiyovasküler hastalığı veya böbrek hastalığı olan kişilerde diyabet yönetiminde SGLT-2 inhibitörleri kullanılmasını önermektedir (American Diabetes Association, 2019). Avrupa Kardiyoloji Derneđi kılavuzlarında da 2019, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalığı veya yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan kişilerde SGLT-2 inhibitörlerini önermektedir. (Cosentino ve diğerleri, 2019). 2019'da güncellenen Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliđi Enstitüsü (NICE) kılavuzu da SGLT-2 inhibitörlerinin de dahil olduğu kombine ilaç tedavilerini önermektedir (NICE Guideline 2019).

KAYNAKÇA

- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl1):S90-102. 10.2337/dc19-S009
- Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efstathopoulos E, Randeve HS, Kassi E. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3107
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461
- Caruso I, Giorgino F. SGLT-2 inhibitors as cardio-renal protective agents. *Metabolism.* 2022;127:154937. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154937
- Choi CI. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors from Natural Products: Discovery of Next-Generation Antihyper- glycemic Agents. *Molecules* 2016; 21: 1136.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group . 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- Çavuşoğlu Y, Altay H, Cahn A, Çelik A, Demir Ş, Kılıçaslan B, Nalbantgil S, Raz I, Temizhan A, Yıldırım Türk Ö, Birhan Yılmaz. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020;48(3):330-354 doi: 10.5543/tkda.2020.74332
- Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I, Hajduga M, Bujok J, Pająk C,Ćwiertnia M Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of action in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021;26(3):603.
- Göksu UA. Sodium Glucose Co-Transporter Type 2 Inhibitors: New Option in The Treatment of Diabetes. *Namık Kemal Tıp Dergisi* 2018; 6(3): 122-139
- Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2017; 24: 73–79.
- Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, Hiratochi M, Itoh F, Komatsu Y, Fujikura H, Isaji M. Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in

- renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 320:323–330
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI . Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation.* 2017;136(17):1643.
- McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martinez F, Et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21):1995-2008
- Maejima Y. SGLT2 inhibitors play a salutary role in heart failure via modulation of the mitochondrial function. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:186. doi: 10.3389/fcvm.2019.00186.
- Markham A, Elkinson S. Luseogliflozin: First global approval. *Drugs* 2014;74:945–950
- National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management (NICE Guideline No. 28). Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations#drug-treatment-2>. 2019.
- Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, Kawanishi E, Koga Y, Sakamoto T, Yamamoto Y, Ueta K, Kimata H, Nakayama K. Ve ark. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Chem.* 2010; 53: 6355–6360.
- Oku A, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, Matsumoto M, Saito A, Tsujihara K, Anai M. Ve ark.T-1095, an inhibitor of renal Na⁺ -glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1794–1800
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15):1413-1424
- Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):129.
- Packer M Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021; 9(8):535.

- Polidori D, Sha S, Mudaliar S, Ciaraldi TP, Ghosh A, Vaccaro N, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2154–61
- Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 ; 24(5): 463–469
- Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFrEF: From the EMPA-TROPISM Study. *JACC Heart Fail* 2021; 9:578.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-1098
- Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med*. 2015; 66:255–270.
- Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 306:F194–F204
- Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenson O, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Budaj A, Kiss RG, Padilla F, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141(15):1227