

# Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörlerinin Renal ve Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerine Etkileri: Sistematik Derleme

## Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Renal and Cardiovascular Outcomes: Systematic Review

<sup>ID</sup> Andaç KARADENİZ<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Erdi BABAYİĞİT<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hınıs Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Kulu Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Konya, TÜRKİYE

**ÖZET** Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), dünya çapında en yaygın kronik hastalıklar arasındadır ve bu süreçte kardiyovasküler (KV) komplikasyonların önlenmesi önemli bir tedavi hedefidir. Sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT2) inhibitörleri, glukozun büyük oranda geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal tübüllerinde glukoz reabsorpsiyonunu engelleyerek antidiyabetik etki gösterirler. Üriner glukoz kaybındaki artışa karşın, metabolik adaptasyon olarak keton cisimciklerin enerji üretiminde artmış kullanımı ve vücut yağ yüzdesinde azalma meydana gelir. SGLT2 inhibitörleri; intraglomerüler basıncı ve hiperfiltrasyonu azaltır ve böylece filtrasyon bariyeri üzerindeki fiziksel stres, albuminüri ve tübüler reabsorpsiyon için gerekli oksijen talebi azaltılmış olur. Bu avantaj sayesinde; daha az glukotoksisite ve uzun vadede tübüler işlevi koruyan kortikal oksijenizasyonda optimal iyileşme sağlanır. SGLT2 inhibitörleri ayrıca sistemik hipoksiyi benzeri bir mekanizma ile eritropoezi uyarabilir. Öte yandan; aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı ve T2DM tanılı hastalarda, farklı SGLT2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda KV ölüm ilişkili heterojen sonuçlar olması nedeniyle ileri çalışmalara olan ihtiyaç ortadadır. Son yıllardaki geniş çaplı randomize klinik çalışmalar, SGLT2 inhibitörlerinin T2DM olsun olmasın tüm kalp yetersizliği (KY) olgularında klinik yararlar sağlayabileceği ve kronik böbrek hasarı progresyonunu yavaşlatabileceği düşüncesini ortaya koymuştur. Mevcut bilimsel veriler ışığında; SGLT2 inhibitörleri, kardiyorenal avantajları sayesinde ilgili güncel kılavuzlarda önemli bir yer edinmektedir. Bu derlemede, SGLT2 inhibitörlerinin KY ve kronik böbrek hastalığı tedavisindeki günlük rolü gözden geçirilmiştir.

**ABSTRACT** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is among the most common chronic diseases worldwide and prevention of cardiovascular (CV) complications is an important treatment goal in this process. sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors show antidiabetic effects by preventing glucose reabsorption in the proximal tubules of the kidney where glucose is largely reabsorbed. Metabolic adaptations to induced urinary glucose loss include reduced fat mass and more ketone bodies as additional fuel. SGLT2 inhibitors lower glomerular capillary hypertension and hyperfiltration, thereby reducing the physical stress on the filtration barrier, albuminuria, and the oxygen demand for tubular reabsorption. This improves cortical oxygenation, which, together with lesser tubular gluco-toxicity, may preserve tubular function and glomerular filtration rate in the long term. SGLT2 inhibitors may mimic systemic hypoxia and stimulate erythropoiesis, which improves organ oxygen delivery. The heterogeneity of the associations with outcomes of different SGLT2 inhibitors on CV death among patients with T2D and atherosclerotic cardiovascular disease requires further study. Large-scale randomized clinical trials in recent years have suggested that SGLT2 inhibitors can provide clinical benefits and slow the progression of chronic kidney disease in all cases of heart failure (HF), with or without T2DM. In the light of the present results; SGLT2 inhibitors occupy an important place in relevant current guidelines due to their cardiorenal advantages. We aimed to reviews the current role of SGLT2 inhibitors in the treatment of HF and chronic kidney disease.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus; kalp yetersizliği; kronik böbrek hastalığı; sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

**Keywords:** Diabetes mellitus; heart failure; chronic kidney disease; sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

**Correspondence:** Andaç KARADENİZ

Hınıs Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** andac.karadeniz@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

**Received:** 04 May 2021

**Received in revised form:** 26 May 2021

**Accepted:** 28 May 2021

**Available online:** 11 Jun 2021

2146-9040 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Diabetes mellitus (DM), global olarak her yıl yaklaşık 1,5 milyon ölümlle ilişkili bir pandemi olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Kardiyovasküler (KV) komplikasyonlar; diyabetik bireylerdeki ölümlerin ve tıbbi kaynak kullanımının başlıca nedeni olmakla birlikte, DM için KV olaylar açısından bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>2</sup> Altı alt gruba sahip sodyum-glukoz kotransporter (SGLT) reseptörleri ailesinin renal glukoz reabsorpsiyonuyla ilişkili 2 üyesinden biri olan; düşük afiniteli ve yüksek kapasiteli bir glukoz taşıyıcı olan SGLT2 reseptörleri, esas olarak proksimal kıvrımlı renal tübülün S1 segmentinin fırça kenar membranında bulunur. Glomerüler filtrattan tübül hücrelerine 1:1 oranında glukoz ve sodyumun adenozin trifosfat bağımlı aktif transportunu sağlar. Böbrekten plazma glikoz geri emiliminin yaklaşık %90'undan sorumludur.<sup>3</sup> Geriye kalan glukoz, proksimal tübülün S3 segmentinde bulunan yüksek afiniteli taşıyıcı olan SGLT1 ile (sodyum glukoz oranı 2:1) reabsorbe edilmekte ve böylece diyabetik olmayan bireylerde idrarda neredeyse hiç glukoz görülmemektedir.<sup>4</sup>

## SGLT2 İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI VE RENOPROTEKTİF ETKİLERİ

SGLT2 inhibitörleri; proksimal kıvrımlı tübüllerde glukoz reabsorpsiyonunu inhibe ederek antidiyabetik etki gösterir. Eş zamanlı olarak glukozüri ve natriürece de neden olur. Osmotik diürez ve natriürezle beraber sıvı atılımı da artarak kan basıncı ve vücut ağırlığı da azalır. Bununla birlikte, pek çok farklı fizyolojik mekanizma üzerinden kardiyak ve renal klinik sonuçları üzerinde olumlu etkileri bildirilmektedir. Ayrıca glisemik kontrolü iyi sağladığı için nitrik oksit salınımında sekonder etkisi ile oksidatif strese azalma meydana getirmektedir. Bunların yanı sıra arteriyel sertleşmede azalma gözlenmiştir.<sup>5</sup>

KV riske sahip T2DM olgularında yapılan tüm çalışmalarda; kalp yetersizliği (KY) nedeniyle hastane yatışlarının azaldığının gösterilmesiyle ve KY subgroup analizlerinde destekleyici sonuçların ortaya konmasıyla, SGLT2 inhibitörlerinin diyabetten bağımsız KY'de etkin bir tedavi olma potansiyeline sahip olduğuna işaret etmektedir.<sup>6-8</sup> Yakın zamanda sonuçları açıklanan DAPA-HF ve DEFINE-HF çalış-

maları, standart KY tedavisine eklenen SGLT2 inhibitörlerinin diyabetten bağımsız KY olgularında klinik yarar sağladığını göstermiştir.<sup>9,10</sup>

SGLT2 inhibitörlerinin proksimal tübülde sodyum reabsorpsiyonunu azaltmalarına bağlı olarak makula densaya ulaşan sodyum yükü artar ve tubuloglomerüler “feedback” etkisiyle afferent arteriyolda vazokonstriksiyon gelişir. Böylece intraglomerüler basınç azalmış olur.<sup>11</sup> EMPAREG, CANVAS ve DECLARE-TIMI gibi randomize kontrollü çalışmalar, T2DM hastalarında farklı SGLT2 inhibitörlerinin (EMPAREG’de empagliflozin, CANVAS’ta kanagliflozin ve DECLARE-TIMI’de dapagliflozin) glomerüler hiperfiltrasyonu ve albüminüriyi azalttığını göstermiştir.<sup>6,8,12</sup> Farklı çalışmalarda; bu ajanların kullanımının başlangıcında gelişen geçici glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüşünü takiben uzun vadede GFR değerinin yükselip ardından stabilize kalması onay işareti “check-mark sign” olarak adlandırılmıştır.<sup>13</sup> GFR’deki tipik seyirin hem hiperfiltrasyonu olmayan diyabetli hastalarda hem de nondiyabetik glomerüler hastalığı olan bireylerde gözlenmesi nedeniyle bunun sadece gliflozinlerin glisemik kontrolü iyileştirmesi nedeniyle olmadığını düşündürmüştür.<sup>14</sup> Uzun vadede; kan basıncı ve plazma glukoz düzeyinden bağımsız olarak albüminürinin azalması ve GFR düşüşün yavaşlaması intraglomerüler basınçtaki azalmayla ilişkilidir.<sup>15</sup> Diğer antidiyabetik ajanlardan farklı olarak SGLT2 inhibitörlerinin; proksimal tübül ve renal korteksteki hipoksiyi azalttığı, indirekt olarak sirtuin 1/hipoksi ile indüklenebilir faktör-2 alfa sinyal yolağının indüksiyonu yoluyla böbrek dokusunun otofajik kapasitesini artırdığı ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiş olup, enerji metabolizması üzerindeki tüm bu özellikleri göz önüne alındığında “böbreğin beta blokerleri” benzetmesi gündeme getirmiştir.<sup>16</sup>

Gliflozinlerin kardiyorenal klinik sonuçları üzerine etkilerini ortaya koyan güncel çalışmalardan biri olan DAPA-CKD çalışmasında; eGFR 25-75 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> değeri arasında olan 4.304 katılımcıya diyabet olup olmadığına bakılmaksızın 10 mg/gün dapagliflozin verilmiş ve plaseboya göre GFR düşüş hızında ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişte yavaşlama, renal ve KV kaynaklı mortalitede anlamlı düşüş saptanmıştır.<sup>17</sup> EMPA-Kidney çalışması ise Faz 3 aşamasında olup empagliflozinlerin

tüm kronik böbrek hasarı (KBH) etiyolojileri üzerine etkilerini inceleyen çok geniş kapsamlı bir çalışma olarak sonuçları merakla beklenmektedir.

Güncel çalışmalarda, ipragliflozin ve dapagliflozinin T2DM hastalarında sık karşılaşılan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tablosunda olumlu etkileri olduğu, visceral yağ oranında azalma tespit edildiği gösterilmiş ve bunun muhtemelen SGLT2 inhibitörlerinin pankreas adacık  $\beta$  hücrelerinin fonksiyonlarını iyileştirme ve insülin düzeylerini azaltma gibi hiperinsülinemi üzerine olumlu etkileri üzerinden gerçekleştirildiği düşünülmüştür.<sup>18-20</sup>

### SGLT2 İNHİBİTÖRLERİNİN OLASI YAN ETKİLERİ

Çin’de yapılan bir çalışmada, SGLT2 inhibitörleriyle tedavinin ilişkili olduğu genital sistem enfeksiyonunun insidansı -kadınlarda daha sık olmak üzere- %4,8 olarak tespit edilmekle birlikte olası sebep olarak artmış üriner glukoz ekskresyonuna bağlı bakteriyel ve fungal çoğalma düşünülmüştür.<sup>21</sup> Bu oran, genel popülasyondaki riskin yaklaşık 3 katıdır. Bu sebeple; bu ajanların tercih edileceği hasta grubu genitouriner hijyene dikkat edilmesi ve günlük yeterli miktarda oral hidrasyon yapılması konusunda özenle uyarılmalıdır. Öte yandan; bazı geniş çaplı araştırmalar ise gliflozinlerin üriner sistem enfeksiyon risk artışıyla ilişkili olmadığını desteklemekte ve yarar-zarar denkleminin bu açıdan gliflozinlerin lehine olduğunu vurgulamaktadır.<sup>7,8,22</sup>

Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi tarafından SGLT2 inhibitörleri ile ilişkili artmış alt ekstremite amputasyonu, hiperglisemik/öglisemik diyabetik ketoasidoz, akut böbrek hasarı, fournier gangreni ve kırık riski gibi yan etkiler konusunda spesifik uyarılar yayınlanmasına sebep olan SCORED (sotagliflozin) çalışmasının ardından gliflozinlerle alakalı 6 büyük çalışmanın (EMPA-REG, CANVAS, CREDENCE, DECLARE, DAPA-HF, VERTIS-CV) metaanalizini içeren güncel bir araştırma, SGLT2 inhibitörlerinin artmış alt ekstremite amputasyonu, kırık ve akut böbrek hasarı riskleriyle anlamlı bir ilişkileri olmadığını ortaya koymuştur.<sup>15,23,24</sup>

Yukarıdaki yan etki profilleri nedeniyle SGLT2 inhibitörlerinin; ileri geriatrik popülasyonda, eş zamanlı loop diüretik kullanımı, periferik arter hastalığı ya da amputasyon öyküsü olan bireylerde ve

genital hijyenine özen göstermeyen hastalarda dikkatle kullanılması önem arz etmektedir.

### SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ: KARDİYOPROTEKTİF ETKİLERİ

SGLT2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkileri özellikle natriürez ve diürez üzerinden gerçekleşmektedir. Natriürez ve diürez sonucunda plazma hacminde ve ventriküler ön-yük ve ard-yükte azalma meydana gelir. SGLT2 inhibitörlerinin etkileri üzerinde deneysel ve hipotetik birçok farklı mekanizma öne sürülmüştür.<sup>25,26</sup> Bunlar arasında kan basıncı düşüşü, arteriyel sertleşmenin azalması, endotel fonksiyonlarında düzelme, interstisyel ve intravasküler hacimde azalma, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin baskılanması, intraglomerüler basınçta azalma, kaslarda insülin duyarlılığının artması ve glukoz alımını artması, glukoneogenezin baskılanması ve ketogenezin artması, kardiyak enerji metabolizmasında düzenlenim, inflamasyonun ve miyokardiyal oksidatif stresin baskılanması, hipertrofi ve fibrozisin azaltılması, geri kardiyak yeniden şekillenme, miyokardiyal  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  inhibisyonu ve azaltılması gibi faydalar vardır.<sup>25,26</sup>

### SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR: KLİNİK ÇALIŞMALAR

KV riske sahip, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) olan veya KY olan T2DM’li hastalarda SGLT2 inhibitörlerin klinik yararlarının, etkinliğinin ve güvenilirliğinin büyük randomize çift-kör çalışmalarla gösterilmesi, bu ajanların özellikle KY’de T2DM’den bağımsız olarak kılavuzlarda ve uzlaşma raporlarında yer almasıyla sonuçlanmıştır. Bu çalışmalardan ilki olan EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, empagliflozinin yerleşik ASKVH olan 7.020 T2DM hastasında, KV ölüm veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inmede, plaseboya kıyasla noninferior ve üstün olduğu, KY nedenli hastaneye yatış ile KV ölümlerde klinik faydasının olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> Benzer sonuçlarımlara sahip olan CANVAS programında, kanagliflozin hem yerleşik ASKVH hem de sadece KV risk faktörleri olan T2DM hastalarında birincil ve ikincil koruma açısından değerlendirilmiştir.<sup>6</sup> Bu programda, KV ölüm veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inmede kanagliflozinin plaseboya karşı noninferior olduğu ve

üstün olduğu bulunmuş, tek başına KY nedenli hastaneye yatışta anlamlı azalma izlenmekle birlikte tek başına KV ölümlerde anlamlı azalma gösterilememiştir.<sup>6</sup> Dapagliflozin, DECLARE-TIMI-58 çalışmasında, benzer hasta popülasyonunda 2 farklı birincil sonlanım noktasıyla değerlendirilmiş; KV ölüm veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inmede plaseboya kıyasla noninferior olduğu fakat üstün olmadığı gösterilmiş; diğer birincil sonlanım noktası olan KV ölüm veya KY nedenli hastaneye yatışlarda anlamlı azalmayı gerçekleştirdiği ve bunu çoğunlukla tek başına KY nedenli hastane yatışlarında azalma ile gösterdiği belirtilmiştir.<sup>8,26</sup> Bu 3 çalışmanın verileri ile yapılan metaanalizde toplam 34.322 hastada SGLT2 inhibitörlerinin, hem yerleşik ASKVH hem de sadece KV risk faktörleri olan grupta KV ölüm veya KY nedenli hastaneye yatışları %23 oranında ve tek başına KY nedenli hastane yatışlarını %29 oranında azalttığı gösterilmiştir.<sup>27</sup> Son olarak 2020'de sonuçları açıklanan VERTIS-CV çalışması, T2DM ve ASKVH sahip hastalarda ertugliflozin ile plaseboyu karşılaştırmış, major istenmeyen KV olay açısından plasebo ile fark izlenmemiş (noninferior); fakat KV ölüm veya KY kaynaklı hastane yatışlarında plaseboya oranla anlamlı bir fark gözlenmemiştir.<sup>28</sup>

### SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ VE KALP YETERSİZLİĞİ: KLİNİK ÇALIŞMALAR

SGLT2 inhibitörlerinin büyük çalışmaların alt grup analizlerinin sonucunda gözlenen klinik faydaları ile birlikte bu ajanların KY'ye özgü olarak etkinlikleri ve güvenlikleri değerlendirilmeye başlanmıştır.

DECLARE-TIMI-58 çalışmasının alt grup analizinde dapagliflozinin KY bağlı hastane yatışı düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) KY (DEF-KY) ve DEF-KY olmayanlarda azalttığı ve KV ölümleri DEF-KY'de azalttığı gösterilmesi ile birlikte 263 hastanın dâhil edildiği DEFINE-HF çalışması yürütülmüş ve birincil sonlanım noktası olan 12 hafta sonunda NT-proBNP'de azalmada fark olmadığı; fakat ikincil sonlanım noktası olan Kansas City Cardiomyopathy Anketinde (KCCQ) 5 puan artış/NT-proBNP'de >%20 azalmada anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır.<sup>10</sup> Daha uzun takip süresine sahip (18,2 ay) ve 4.744 hastanın dâhil edildiği DAPA-HF çalışmasında,

T2DM olan veya olmayan (%55) ve sol ventrikül EF %40'ın altında olan KY hastalarında, dapagliflozin plaseboya göre birincil sonlanım noktası olan KV ölümden veya KY'de kötüleşmede (acil servise başvuru veya hastane yatışı gereken KY) etkili bulunmuş, bu ajanın tek başına KY yatışları ve tek başına KV ölümleri azalttığı gösterilmiştir.<sup>9</sup> Çalışmada 8. ay KCCQ klinik düzelme de bildirilmiştir.<sup>8</sup> Çalışmadaki hastaların çoğunun optimal KY tedavisi aldığı göz önünde bulundurulduğunda, DAPA-HF çalışması, bir SGLT2 inhibitörünün DEF-KY'de T2DM'den bağımsız olarak klinik yarar gösterdiğini kanıtlanmıştır. Bunların dışında dapagliflozin için hâlen devam eden klinik çalışmaların sonuçlanması ile dapagliflozinin KY kliniğine olan etkileri netleşecektir. DEF-KY ve KEF-KY'de kısa süreli dapagliflozinin KY'de hayat kalitesine etkisini değerlendiren DETERMINE-REDUCED (NCT03877237) ve DETERMINE-PRESERVED (NCT03877224) ile 16 haftalık KCCQ skorları ve 6 dk yürüme mesafesi (6DYM) ölçümleri ile fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi planlanmış, fakat EMPERIAL çalışmalarının başarısızlığı nedeniyle hedef olarak yaşam kalitesine odaklanılmıştır. Bir diğer büyük çalışma olan DELIVER çalışması (NCT03619213) ile 6.263 hastada KEF-KY'de KV ölüm veya KY yatışı veya acil KY başvurusu birleşiminden oluşan birincil sonlanım noktası ile dapagliflozinin yeri ve etkinliği netleştirilecektir.

CREDENCE çalışması T2DM'e sahip, tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) 30-<90 mL/dk/1,73m<sup>2</sup> ve albüminü [albümin (mg) kreatinin (g) oranı >300-5000 arası] olan hastalarda kanagliflozinin plaseboya göre etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmadır.<sup>12</sup> Bu hastaların yaklaşık %15'inde KY olduğu ve çalışma birincil olarak son-dönem böbrek yetersizliği, kreatininde 2 kat artış veya renal veya KV ölümden oluşan birleşik son noktasında kanagliflozin ile %30 azalma izlenmiştir.<sup>12</sup> İkinci sonlanım noktası olarak KY yatışlarının da %39 azaldığı bildirilmiştir.<sup>12</sup> Bu çalışma, böbrek yetersizliği ve T2DM sahip KY hastalarında SGLT2 inhibitörlerinin faydalı olduğuna işaret etmektedir.

KY hastalarında, empagliflozinin fonksiyonel kapasiteye olan etkinliğinin 12. haftada birincil son-

lanım noktası olarak 6DYM ile değerlendirildiği ve ikincil olarak 12. haftada KCCQ skoru ve standardize kendi kendine değerlendirilen KY anketi (CHQ-SAS) dispne skorunda değerlendirildiği EMERAL-Reduced (NCT03448419) ve EMERAL-Preserved (NCT03448406) çalışmalarında empagliflozinin etkinliği gösterilememiştir. EMERAL-Reduced ve hâlen devam eden EMERAL-Preserved (NCT03057951) çalışmaları ise KV ölüm veya KY'de kötüleşme nedeni hastane yatışlarından oluşan birincil sonlanım noktaları ile empagliflozini değerlendirmektedir.<sup>29</sup> EMERAL-Reduced çalışmasında, 3.730 DEF-KY hastasında birincil sonlanım noktası, T2DM olsun veya olmasın plaseboya göre üstün ve total KY yatış ile eGFR'de azalma daha düşük saptanmıştır.<sup>29</sup> EMERAL-Preserved 5.988 semptomatik, T2DM olan veya olmayan sol ventrikül EF %40 üzerindeki KY hastalarında, KV ölüm veya hospitalizasyonu birincil olarak değerlendirmektedir ve sonuçlarının bu sene açıklanması beklenmektedir.

İlk dual etkili SGLT2 ve 1 inhibitörü olan sotagliflozinin T2DM olan DEF-KY ve korunmuş EF'li KY (KEF-KY) olgularında, dekompanzasyon nedeniyle hastaneye yatırılan ve taburculuk öncesi veya hemen sonrasında başladığı çalışma olan SOLOIST-WHF'de birincil sonlanım noktası olarak KV nedenlere bağlı tüm ölüm ve hastane yatışları ve acil vizitlerin sayısı olarak belirlenmiş ve birincil sonlanım noktası açısından sotagliflozinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir. Çalışma bütçe yetersizliği nedeniyle erken sonlandırılmıştır.<sup>30</sup>

### SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ İLE İLGİLİ KILAVUZ ÖNERİLERİ VE UZLAŞI RAPORLARI

SGLT2 inhibitörlerinin klinik net faydalar sunması ile birlikte bu ajanların ASKVH'de KV olayları önlemede ve özellikle DEF-KY'de T2DM'den bağımsız olarak optimal tedavide yer aldıkları görülmektedir.

Türkiye'de KY otoritelerinin hazırladığı DEF-KY'de SGLT2 inhibitörlerini içeren uzlaşma tedavi algoritmasında evre A ve B KY'de DM ve KVH ya da risk faktörleri olanlarda KY'nin önlenmesi amacıyla; evre C KY'de New York Kalp Cemiyeti Sınıf II-III diyabetik olmayan ve Anjiyotensin Dönüştürücü enzim inhibitörü veya Anjiyotensin Reseptör-Nepri-

sin inhibitörü ve Beta bloker ve mineralokortikoid reseptör antagonisti almasına rağmen hâlen semptomatik olan hastalarda; evre C ve D'de diyabetik olan hastalarda KY nedeni hastaneye yatış, KV ölüm, tüm nedeni ölümleri azaltmak ve semptom ve yaşam kalitesini düzeltmek amacıyla SGLT2 inhibitörlerinin önermektedir.<sup>31</sup>

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti [European Society of Cardiology (ESC)] rapor ve kılavuzlarında dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, glukagon- benzer-peptid 1 reseptör agonistleri (GLP1-RA) ve SGLT2 inhibitörleri gibi yeni oral antidiyabetik ajanların KV olayları, miyokard enfarktüsünü, inmeyi ve KY bağlı hastane yatışlarını önlemede yer aldıkları bildirilmektedir.<sup>32,33</sup> 2019 ESC diyabet, pre-diyabet ve KV hastalıklar kılavuzunda SGLT2 inhibitörlerini (empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin) T2DM ve KV hastalığı olanlarda veya çok yüksek/yüksek KV riski olanlarda KV olayları azaltmak için önermektedir (sınıf I- kanıt düzeyi A).<sup>33</sup> Bunun yanında T2DM ve KV hastalarında ölümü azaltmak için empagliflozin önerilmiştir (sınıf I- kanıt düzeyi B). T2DM ve ASKVH veya yüksek/çok yüksek riski olan hastalarda ilk basamak tedavide metforminden önce SGLT2 inhibitörü veya GLP1-RA olarak önerilmekte, metformin tedavisinde olan bir hastada da yine ilk basamakta bu ajanlar önerilmektedir.<sup>33</sup> Kılavuzda KY hastalarında, hastane yatışların azaltmak için SGLT2 inhibitörleri sınıf I kanıt düzeyi A olarak güçlü bir öneri ile önerilmektedir.<sup>33</sup> KY hastalarında T2DM'de ilk basamak tedavi önerisi metformin ve SGLT2 inhibitörleri olmuştur. Aynı zamanda SGLT2 inhibitörlerinin kan basıncı üzerine etkilerinden yararlanılmasını sınıf IIa kanıt düzeyi C olarak önermektedir.<sup>33</sup> Yine diyabetik böbrek hastalığı olanlarda hastalığın ilerlemesini azaltmak için SGLT2 inhibitörleri sınıf I öneri ile önerilmektedir.<sup>33</sup>

Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Birliğinin 2019 yılında hazırladığı KV hastalıkları önleme kılavuzunda, SGLT2 inhibitörleri kendilerine yer bulmuştur.<sup>34</sup> Bu kılavuzda, T2DM ve ASKVH risk faktörleri olan ve yaşam tarzı değişiklikleri ve metformine rağmen glisemik kontrol ihtiyacı olan hastalarda KV olayları azaltmak ve kan glukoz kontrolünü sağlamak için ESC kılavuzuna kıyasla daha

zayıf bir öneri düzeyi olarak Sınıf IIb öneri ile önerilmektedir.<sup>34</sup>

## SONUÇ

Güncel ESC/Diyabet Araştırmaları Avrupa Birliği ve Amerikan Diyabet Derneği kılavuzlarında SGLT2 inhibitörleri yüksek ve çok yüksek riskli diyabetik hastalarda erken evrelerde önerilmektedir. Ulusal ve uluslararası kardiyoloji dernekleri kılavuzları SGLT2 inhibitörlerini tedavilerde etkin ajanlar olarak değerlendirmektedir. Güncel çalışmalar; SGLT2 inhibitörlerinin sadece T2DM tedavisinde değil, aynı zamanda KY ve kronik böbrek hastalığı gelişiminin önlenmesi ve tedavisinde etkin olduğunu, bununla birlikte diyabetik olmayan hastalarda da klinik faydalarını ortaya koymaktadır. Geleneksel T2DM algoritmalarına meydan okuyan glifozinlerin KV olayları azaltmada ve KBH progresyonunu yavaşlatmada, diyabetik ol-

mayan hastalarda da faydasının ortaya konmasıyla güncel kılavuzlardan klinik pratiğe daha çok etki etmesi beklenmektedir.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

- World Health Organization [Internet]. Erişim linki: [\[Link\]](#)
- 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(10):1224-40. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch*. 2004; 447(5):510-8. Erratum in: *Pflugers Arch*. 2004; 447(5):813-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Chin E, Zhou J, Bondy C. Anatomical and developmental patterns of facilitative glucose transporter gene expression in the rat kidney. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1810-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-72. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- 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(22):2117-28. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- 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(4):347-57. [\[PubMed\]](#)
- 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(21):1995-2008. [\[PubMed\]](#)
- 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(18):1463-76. [\[PubMed\]](#)
- 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(4):323-34. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al; CRE-DENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- De Nicola L, Gabbai FB, Garofalo C, Conte G, Minutolo R. Nephroprotection by SGLT2 inhibition: Back to the future? *J Clin Med*. 2020;9(7): 2243. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Rajasekeran H, Cherney DZ, Lovshin JA. Do effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with diabetes give insight into potential use in non-diabetic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017; 26(5):358-67. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, Bellastella G, Garofalo C, Chiodini P, et al. Preventing major adverse cardiovascular events by SGLT-2 inhibition in patients with type 2 diabetes: the role of kidney. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):35. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
- Packer M. Role of impaired nutrient and oxygen deprivation signaling and deficient autophagic flux in diabetic CKD development: Implications for understanding the effects of sodium-glucose cotransporter 2-inhibitors. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(5):907-19. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)

17. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. [[PubMed](#)]
18. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, et al. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care.* 2017;40(10):1364-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Kinoshita T, Shimoda M, Nakashima K, Fushimi Y, Hirata Y, Tanabe A, et al. Comparison of the effects of three kinds of glucose-lowering drugs on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, three-arm, active control study. *J Diabetes Investig.* 2020;11(6):1612-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Kaneto H, Obata A, Kimura T, Shimoda M, Okauchi S, Shimo N, et al. Beneficial effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and reduction of insulin resistance. *J Diabetes.* 2017;9(3):219-25. English. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Ni L, Yuan C, Chen G, Zhang C, Wu X. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Wilding J. SGLT2 inhibitors and urinary tract infections. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(12):687-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Aeddula NR, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Pathireddy S. Epicardial adipose tissue and renal disease. *J Clin Med.* 2019;8(3):299. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Huang CY, Lee JK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 individuals. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(12):2348-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(6):632-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1495-503. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. 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(10166):31-9. Erratum in: *Lancet.* 2019;393(10166):30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al; VERITAS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. [[PubMed](#)]
30. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Çavuşoğlu Y, Altay H, Cahn A, Celik A, Demir S, Kılıçaslan B, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48(3):330-54. English. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(2):196-213. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. 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. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;41(45):4317. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 140(11):e596-e646. Erratum in: *Circulation.* 2019;140(11):e649-e650. Erratum in: *Circulation.* 2020;141(4):e60. Erratum in: *Circulation.* 2020;141(16):e774. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]