

BÖLÜM 28

SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ VE BÖBREK KORUYUCU ETKİLERİ

Erkan ŞENGÜL¹

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. KBH, tahmini glomerül filtrasyon hızı (tGFH) düzeyine göre 5 evreye, albümin atılımına göre ise 3 evreye ayrılmaktadır. Hastalığın evresi ilerledikçe, kardiyovasküler hastalık (KVH) riski, morbidite ve mortalite oranı artmaktadır (1,2).

Diyabet, KBH'nın en önemli nedenidir (3). Diyabetik böbrek hastalarında KBH progresyonu, diyabeti olmayanlara göre daha hızlıdır. Sistolik hipertansiyon, kalp yetersizliği, anemi ve proteinüri hızlı progresyonu etkileyen bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır (4). Yine, diyabetik böbrek hastalarında KVH görülme sıklığı, diyabeti olmayan hastalara göre daha fazladır. KBH, diyabet ve kalp yetersizliği sıklıkla birbirine eşlik eden hastalıklardır (5,6).

Hem tüm nedenlere bağlı KBH'da hem de diyabetik böbrek hastalığında, hastaların %50'sinden fazlasını evre 1 ve evre 2 hastalar oluşturmaktadır (7,8). Bu nedenle progresyonu yavaşlatacak her türlü yaklaşımlar önem göstermektedir. KBH progresyonunu etkileyen temel patogenetik mekanizmalar, hemodinamik, metabolik ve inflamatuvar yolları içermektedir (9).

KBH progresyonunu yavaşlatmak için çeşitli tedavi önerileri mevcuttur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), aldosteron antagonistlerini içeren renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri tedavinin esasını oluşturmaktadır. Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan proteinürlü KBH'da ilk seçenek tedaviler

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları, Nefroloji Kliniği, dr.erkansengul@hotmail.com

olmalıdır. KBH'nın evresi, bu ilaçların kullanımını sınırlamamalıdır. Ancak, RAAS inhibitörlerinin kullanımı, KBH gelişimini ve progresyonunu tam olarak ortadan kaldıramamaktadır. Metabolik asidozun tedavisi, diyet, egzersiz, kilo kontrolü, glisemik kontrol, ürik asit yüksekliğinin düşürülmesi, kan lipid düzeyleri ve hiperfosfateminin kontrolü, asit baz dengesinin sağlanması, endotelin-1 reseptör antagonistleri, pirfenidon, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) inhibitörlerinin kullanımı progresyonu yavaşlatmada etkinliği tam olarak gösterilememiş araştırılmakta olan yaklaşımlardır (10).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, 2013 yılında kullanıma girmiş; kardiyovasküler (KV) ve böbrek koruyucu etkilerinin de daha fazla ortaya konması ile birlikte, diyabet hastalarında tedavinin ana bileşenlerinden biri olmuştur. Hastaların başlangıç hemogloblin A1c (HbA1c), HbA1c hedefi veya metformin kullanımından bağımsız olarak, aterosklerotik KVH olan, aterosklerotik KVH için yüksek risk taşıyan, kalp yetersizliği olan ve albuminüri olan veya olmayan KBH'da SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir. Hipoglisemi oluşturmamaları, kilo artışı yapmamaları ve kilo vermeyi kolaylaştırmaları da önemli olumlu özellikleridir (11,12).

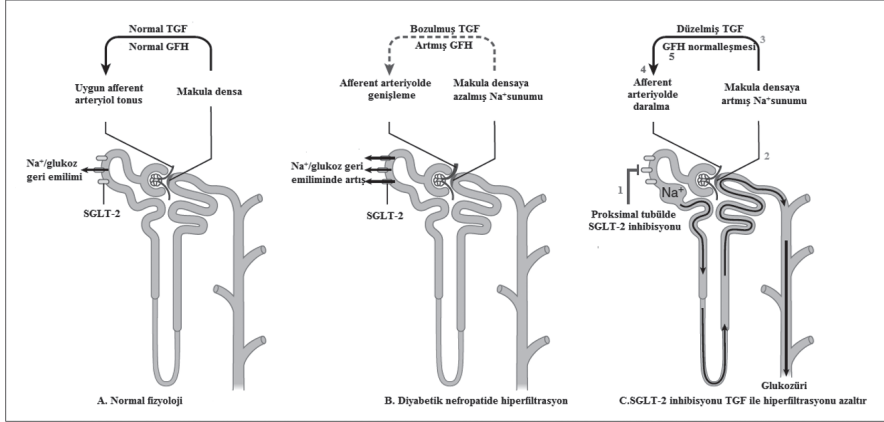
SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ

SGLT-2 inhibitörleri, primer olarak diyabetli hastalarda glisemik kontrol için kullanılan bir oral antidiyabetik ilaçtır. Monoterapi veya diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında HbA1c düzeyini yaklaşık %1 kadar düşürür. Bu azalma kalp, böbrek ve sağkalım üzerindeki erken dönemdeki iyileşmeyi tam olarak açıklayamamaktadır (13). Empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin ve ertugliflozin Amerika'da kullanımı onaylanan SGLT-2 inhibitörleridir. Ülkemizde empagliflozin ve dapagliflozin hastaların tedavisinde kullanılabilir. SGLT-2/SGLT-1 selektivitesi en yüksek iki ilaç empagliflozin ve dapagliflozindir (sırası ile 2500 kat ve 1400 kat) (14). Bu farklılıklar, ilaçların kardiyorenal etkilerindeki farklılıkların nedeni olabilir.

ETKİ MEKANİZMASI

Diyabetik bireylerde, glomerül filtrattaki artmış glukoz, proksimal tübüle daha fazla glukoz sunumuna neden olur. Bununla birlikte diyabetik hastalarda, nasıl geliştiği tam olarak ortaya konamasa da, muhtemelen hiperglisemiye sekonder olarak SGLT-2 miktarı artmıştır. Burada glukozun %80-90'ı sodyum ile birlikte olmak üzere SGLT-2 yolu ile; kalanı ise SGLT-1 aracılı geri emilir. Selektif

SGLT-2 inhibisyonu, glukoz geri emiliminde azalma, glukozüri ve kan glukoz düzeyinde azalmaya neden olur (15-17). Diyabetik hastalarda, renal glukoz geri emilimi ve SGLT-2 inhibitörü kullanımındaki değişiklikler şekil-1'de sunulmuştur (18).



Şekil 1. Normal fizyoloji (A), diyabetik nefropatide hiperfiltrasyon (B), ve SGLT-2 inhibisyonu sonrası TGF ile hiperfiltrasyonda azalma (C). GFH: glomerül filtrasyon hızı; Na: sodyum; SGLT-2: sodyum glukoz ko-transporter-2; TGF: tubüloglomerüler geribildirim.

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ İLE YAPILAN RENAL KORUMA İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Tip 2 diyabeti olan hastaların yaklaşık yarısında farklı derecelerde böbreklerde bozulma meydana gelmektedir. Bunların çoğunda da, KBH kötüleşmekte ve diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişmektedir. Bu durum, aynı zamanda KV morbidite ve mortalitede belirgin risk artışına yol açmaktadır. RAAS inhibitörlerinin yaygın kullanımı ve sıkı glisemik kontrol bu riski tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Yakın zamanlı çalışmalarda, SGLT-2 inhibitörlerinin glukoz düşürücü etkileri dışında kardiyo-renal koruma sağladıklarını; akut böbrek hasarı (ABH) ve SDBH oranlarını azaltma potansiyeli taşıdıklarını ortaya koymuştur. Bu çalışmalardaki hastaların KV risk profilleri, böbrek korumada elde edilen olumlu sonuçları etkilememiştir. Böbrek üzerindeki faydalı sonuçlar, çeşitli renal risk yelpazesindeki hastalarda gözlenmiştir. Fakat aynı zamanda, böbrek hasarı olmayan hastalarda da belirgin olarak bulunmuştur. Bu bulgular, tip 2 diyabetik hastalarda KBH'nın ön-

lenmesinde SGLT-2 inhibisyonunun bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, yapılan çalışmalar, orta-ciddi KBH'da SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek koruyucu özellikleri hakkında daha fazla veri sağlamıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin farklı renal risk düzeyine sahip tip 2 diyabetik hastalarda KBH gelişimini önleyebileceği; KBH'nın kötüleşmesini engelleyebileceği ve geciktirebileceğine ilişkin kanıtlar artmaktadır. Son olarak, diyabeti olmayan KBH'da SGLT-2 inhibitörlerinin olumlu sonuçları da ortaya çıkmıştır (19). Aşağıda bu konuda yapılan çalışmalar sunulmuştur.

EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) çalışmasında, empagliflozin grubundaki hastalarda KV nedenli ölüm plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur (20). Takibinde böbrek açısından çalışmanın analizleri yapılmıştır. 7020 tip 2 diyabetik hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların %99'undan fazlasında bilinen KVH vardı. Başlangıç özelliklerinde hastaların %17,8'inde tGFH 45-59 ml/dak/1,73 m², %7,7'sinde ise tGFH 30-44 ml/dak/1,73 m² idi. Hastaların %28,7'sinde mikroalbuminüri, %11'inde makroalbuminüri mevcuttu. Hastaların %80,7'si ACE inhibitörü veya ARB kullanıyordu. Ortanca gözlem süresi 3,1 yıl idi. Analizlerde, empagliflozin grubunda tGFH, ilk 4 haftada görülen başlangıç düşüşü sonrasında, 192 haftalık izlem periyodu boyunca stabil seyretmiş, plasebo grubunda ise tGFH düşüşün devam ettiği görülmüştür. Ayrıca, ani ortaya çıkan veya kötüleşen nefropati riski empagliflozin grubunda %12,7 iken plasebo grubunda %18,8 bulunmuştur (HR:0,61; p<0,001). Makroalbuminüriye progresyon empagliflozin grubunda %11,2 plasebo grubunda %16,2 tespit edilmiştir (HR:0,62; p<0,001). Serum kreatininin iki katına çıkması, renal replasman tedavisinin başlatılması veya renal hastalığa bağlı ölüm empagliflozin grubunda %1,7 plasebo grubunda %3,1 bulunmuştur (HR:0,54; p<0,001). Başlangıçta normoalbuminürisi olan hastalarda ani ortaya çıkan albuminüri riski gruplar arasında benzer saptanmıştır (p=0,25) (21).

İki alt çalışmadan oluşan olan CANVAS (The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) programında (CANVAS ve CANVAS-Renal), tGFH >30 ml/dak/1,73 m², tip 2 diyabet ve yüksek KV riski olan toplam 10,142 hasta ortalama 188,2 hafta takip edildi. Hastaların %69,8'i normoalbuminürik iken, %22,6'sında mikroalbuminüri ve %7,6'sında makroalbuminüri vardı. Albuminürinin progresyonu kanagliflozin grubunda daha düşüktü (89,4 katılımcı/1000 hasta yılı ve 128,7 katılımcı/1000 hasta yılı, HR:0,73). Ayrıca, tGFH'de %40 azalma, renal replasman tedavisi ihtiyacı ve renal nedenli ölüm kanag-

liflozin grubunda daha düşük idi (5,5 katılımcı/1000 hasta yılı ve 9 katılımcı/1000 hasta yılı, HR:0,60) (22).

CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) çalışmasında, tip 2 diyabet ve albuminürik KBH, tGFH 30-<90 ml/dak/1,73 m², spot idrarda albümin/kreatinin oranı (AKO) >300-5000 mg/gr olan ve ACE inhibitörü veya ARB alan hastalarda 100 mg kanagliflozin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 4401 hasta dahil edilmiş ve ortalama 2,62 yıl izlenmiştir. Analizlerde, bileşik renal sonlanımlar SDBH, serum kreatininin ik katına çıkması ve renal nedenli ölüm) kanagliflozin grubunda %34 daha düşük bulunmuştur (HR:0,66; p<0,001). SDBH riski yine kanagliflozin grubunda %32 daha düşük saptanmıştır (HR:0,68; p=0,002). Yine, çalışmada önemli bir bulgu olarak, kanagliflozin grubunda ortalama AKO düzeyinin %31 oranında azaldığı gösterilmiştir. İki grup arasında amputasyon ve kırık oranları benzer oranda gelişmiştir (23).

DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) çalışmasında, ejeksiyon fraksiyonu ≤%40, tGFH ≥30 ml/dak/1,73 m², New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflamasına göre sınıf II, III ve IV semptomları olan 4744 hastada dapagliflozin ile plasebo karşılaştırıldı. Ortanca takip süresi 18,2 ay idi. Çalışmada, kalp yetersizliği ile ilgili olaylar ve KV nedenli ölümler plasebo grubuna göre dapagliflozin grubunda daha düşük bulunmuştur. Sonuçlar, diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında farklılık göstermemiştir. Böbrek ile ilişkili ciddi advers olay gelişimi dapagliflozin grubunda daha az ortaya çıkmıştır (dapagliflozin grubunda 38 hasta (%1,6) ve plasebo grubunda 65 hasta (%2,7); p=0,009) (24).

DECLARE TIMI 58 (Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) çalışmasına, tGFH >60 ml/dak/1,73 m², tip 2 diyabetik ve KVH riski olan 17160 hastanın dahil edilmiştir. tGFH'de <60 ml/dak/1,73 m² düzeyine ≥%40 azalma, SDBH veya renal nedenli ölümü içeren bileşik renal sonlanımda %47 oranında bir azalma olduğu gösterilmiştir (p<0,0001). Bu hastaların yaklaşık %80'inde RAS inhibisyonu yapan bir ilaç kullanımı mevcuttu. Böbreğe özgü birleşik sonuçtaki veriler, KY ile ilgili aterosklerotik KVH öyküsü, hipertansiyon ve tGFH alt gruplarda tutarlı bulunmuştur (25).

Bu çalışmada, idrar albümin atılımına göre yapılan değerlendirmede, hastaların %69'unda normoalbuminüri, %24'ünde mikroalbuminüri ve %7'sinde makroalbuminüri saptanmıştır. Dapagliflozin kullanımı ile idrar AKO'nda

daha küçük artışlar görülmüştür ($p=0,0002$). Bu etki her üç grupta da mevcuttu. Ayrıca, dapagliflozin grubunda mikroalbuminüriden normoalbuminüriye geçiş daha fazla idi ($p<0,0001$). Yine, makroalbuminüriden mikroalbuminüri veya normoalbuminüriye geçiş dapagliflozin grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Son olarak, bu çalışmada, dapagliflozin normoalbuminüriden mikroalbuminüri veya makroalbuminüriye kötüleşmeyi anlamlı olarak daha fazla azaltmıştır ($p<0,0001$) (26).

EMPA-REG OUTCOME, CANVAS programı, DECLARE TIMI 58 çalışmalarının metaanalizine 34 322 hastanın verisi alındı. SGLT-2 inhibitörleri, aterosklerotik KVH olan ve olmayan hastalarda benzer şekilde olmak üzere, böbrek hastalığı progresyonunu %45 oranında azalttı. SGLT-2 inhibitörlerinin yararının düzeyi, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlarda daha fazla azalmayla birlikte, başlangıçtaki böbrek fonksiyonlarına göre farklılık gösterdi (etkileşim için $p=0,0073$). Ayrıca, başlangıçta daha ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda böbrek hastalığının kötüleşmesinde daha az yavaşlama olduğu gösterildi (etkileşim için $p=0,0258$) (27).

DAPA-CKD (The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) çalışması, hem tip 2 diyabetik olan hem de diyabetik olmayan KBH'da bir SGLT-2 inhibitörünün renal sonuçlardaki güvenliliğinin incelendiği ilk faz 3 çalışmadır. Çalışmaya 4304 hasta dahil edildi. Hastaların 2906'sı tip 2 diyabetikti. Tüm hastalar RAS inhibitörlerinin olduğu standart tedavi almakta idi ve böbrek fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Çalışmaya tGFH değerleri ≥ 25 ve ≤ 75 ml/dak/1,73 m² olan hastalar alındı. Hastaların başlangıç ortalama tGFH düzeyi 43,1 ml/dak/1,73 m² iken, diyabetik alt grupta tGFH düzeyi 43,8 ml/dak/1,73 m² idi. Hastaların %48,3'ünde spot idrar AKO >1000 mg/gr (ortanca spot idrar AKO >1016,2 mg/gr) olarak saptandı. Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan grupta dapagliflozin ile plasebo grubuna göre primer renal birleşik sonlanım noktalarında (tGFH <%50, SDBH veya renal veya KV ölüm) benzer anlamlı azalmalar gözlenmiştir (diyabetik grupta HR=0,64 ve diyabetik olmayan grupta HR=0,50). KV ölüm (HR:0,56) ve tüm nedenli mortalite (HR:0,69) olmaksızın bileşik sonlanım rölatif riskinde de anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (28,29).

2020 yılında yayınlanan EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) çalışmasında, ejeksiyon fraksiyonu \leq %40, NYHA sınıflamasına göre sınıf II-IV

semptomları olan 3730 hastada, standart tedaviye ilave olarak empagliflozin plasebo ile karşılaştırıldı. Her iki grupta hastaların yaklaşık %50'sinde diyabet mevcuttu. Empagliflozin grubunda tGFH $61,8 \pm 21,7$ ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ iken plasebo grubunda $62,2 \pm 21,5$ ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ idi. Primer sonlanım noktası KV ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış bileşimi olarak belirlendi. Ortanca takip süresi 16 ay idi. KV ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış empagliflozin grubunda daha az görüldü (HR=0,75 ve $p < 0,001$). Bu etki diyabet olan ve olmayan hastalarda tutarlı idi. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sayısı empagliflozin grubunda daha düşüktü (HR=0,70 ve $p < 0,001$). Empagliflozin grubunda tGFH $-0,55$ ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ /yıl düzeyinde azalırken, plasebo grubunda $-2,28$ ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ /yıl azaldı ($p < 0,001$). Empagliflozin grubunda ciddi renal sonuç riski daha düşük saptandı (30).

EMPEROR-Reduced çalışmasının alt analizlerinde, 3730 hastanın %53'ünde KBH saptandı. Empagliflozin grubunda, hem KBH olan hem de KBH olmayan hastalarda primer sonlanım ve kalp yetersizliği ile ilişkili hastaneye yatışlar azaldı (sırasıyla, HR=0,78 ve HR=0,72, etkileşim için $p=0,63$). Empagliflozin, KBH'lı hastalarda tGFH düşüş eğimini $1,11$ ($0,23-1,98$) ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ /yıl seviyesinde yavaşlattı. Empagliflozin grubunda, KBH olmayan hastalarda yıllık tGFH azalması $2,41$ ($1,49-3,32$) ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ bulundu. Bileşik renal sonlanım riskleri KBH olan ve olmayan hastalarda benzer şekilde azaldı (sırasıyla, HR=0,53 ve HR=0,46). Empagliflozinin birincil bileşik sonuç ve temel ikincil sonuçlar üzerindeki etkisi, tGFH'si 20 ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ kadar düşük olan hastalar dahil olmak üzere, tGFH alt grupları veya albuminüri ile ölçülen geniş bir başlangıç böbrek fonksiyonu aralığında tutarlıydı. İlaç KBH'lı hastalarda iyi tolere edildi (31).

Yakın zamanda sonuçlarının açıklanması beklenen EMPA-KIDNEY çalışması, KBH'lı hastalarda 10 mg empagliflozinin plasebo grubuna göre böbrek hastalığı progresyonu veya KV ölümü azaltıp azaltmadığını değerlendirmek üzere planlandı. KBH progresyonu, SDBH, sürekli olarak tGFH'nin < 10 ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ olması, renal ölüm veya randomizasyondan itibaren tGFH'nin %40'tan fazla azalması olarak tanımlandı. Çalışmaya diyabeti olan ve olmayan tGFH ≥ 20 ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ ve < 45 ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ olan veya tGFH < 90 ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ ve idrar AKO ≥ 200 mg/gr olan 6609 hasta dahil edildi. Çalışmadaki hastaların 3570 'inde (%54) diyabet öyküsü yoktu. Ortalama tGFH düzeyi $37,5$ ml/dak/ $1,73 \text{ m}^2$ iken, hastaların %78'inde tGFH düzeyi < 45 ml/dak/ $1,73$

m²; idrar AKO ortanca değeri ise 412 mg/gr idi. KBH etyolojisi hastaların %31'inde diyabet, %25'inde glomerül hastalıkları ve %22'sinde hipertansiyon ve renovasküler hastalık idi. EMPA-KIDNEY çalışması, etkinliğinin ortaya konması nedeni ile erken sonlandırılmıştır. Bu çalışma verileri, empagliflozinin diyabeti olan ve olmayan düşük tGFH olan hastalardaki KBH progresyonu veya KV ölümler üzerindeki bilgilerimize önemli katkılar sağlayacaktır (32).

SGLT-2 inhibitörlerinin bu faydalı özelliklerinin klinik pratikteki yansımalarını değerlendirmek için yapılan çalışmalardan birisi olan CVD-REAL 3 (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT2 Inhibitors) çalışması, büyük ölçekli, uluslararası, gözlemsel kohort çalışması olarak planlanmıştır. 65231 hasta dahil edilmiş ve SGLT-2 inhibitörü (dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin ve luseogliflozin) başlanan hastaların sonuçları, diğer bir glukoz düşürücü ilaç (dipeptidil peptidaz-4 [DPP-4] inhibitörü, insülin, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri [GLP-1RA], sulfonilüre, tiazolidindion, metformin, metglinidler ve akarboz) başlanan hastaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ortalama takip süresi 14,9 ay idi. Klinik çalışmalarda saptanan bulgulara benzer şekilde, SGLT-2 inhibitörü başlanması, diğer ilaçlar ile tedaviye göre, tGFH'de %50 azalma ve SDBY riskinde %51 oranında azalma sağlamıştır (HR=0,49). Hastaların başlangıçtaki tGFH ve albuminüri düzeylerine göre göreceli risk düşüşleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Ayrıca, SGLT-2 inhibitörü başlanması, daha düşük KY nedenli hastaneye yatış (sırası ile HR=0,60 ve HR=0,55) ve tüm nedenli mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, yıllık tGFH düşüşü, diğer glukoz düşürücü ilaç alan gruba göre, SGLT-2 inhibitörü grubunda 1,53 ml/dak/1,73 m² daha düşük bulunmuştur (33).

Yakın zamanda yapılan bir gerçek yaşam verisi çalışmasında, SGLT-2 inhibitörü (n=6418) ve DPP-4 inhibitörü (n=5604) başlanan toplam 12022 tip 2 diyabet hastasında renal olaylar değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki tGFH, SGLT-2 inhibitörü alan grupta istatistiksel olarak daha yüksek olsa da, KBH evreleri benzer idi. CVD-REAL 3 çalışma sonuçlarına benzer şekilde, SGLT-

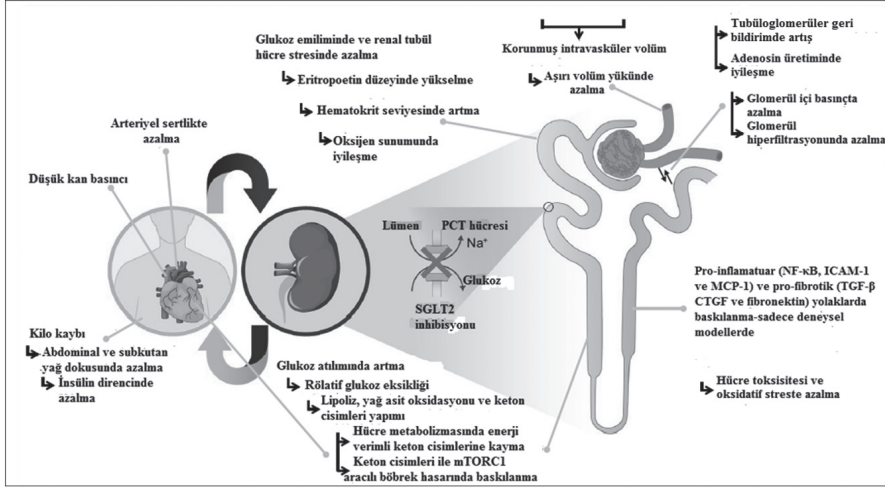
2 inhibitörü tedavisi, tGFH'de \geq %30 azalma, ABH, hastaneye yatış ve tüm nedenli mortalitede riskinde azalma (sırası ile, HR=0,70; HR=0,47; HR=0,66; HR=0,43) sağlamıştır (34).

Japonya'da yapılan bir gerçek yaşam verisi çalışmasında da, 42 diyabetik orta-ciddi KBH (evre 3b-4) hastasında SGLT-2 inhibitörü tedavisinin böbrek koruyucu etkileri değerlendirilmiş ve 1 yıl sonra, tGFH'deki yıllık düşüşün anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. tGFH'deki ortalama azalma 3,8 ml/dak/1,73 m²/yıl iken 0,1 ml/dak/1,73 m²/yıl seviyesine inmiştir (p<0,01). Ayrıca, bu çalışmada idrar protein atılımı (idrar protein/kreatinin oranı) ortalama değeri 0,36 gr/gr'dan 0,23 gr/gr'a gerilemiştir (p<0,01) (35).

Dapagliflozin ile diğer glukoz düşürücü ilaçların tip 2 diyabetik hastalardaki renal sonuçları noktalarındaki değişimi değerlendiren bir İtalyan gerçek yaşam çalışması olan DARWIN-T2D (Dapagliflozin Real World evIdeNce in Type 2 Diabetes) çalışmasının alt analizinde, dapagliflozin, GLP-1RA, DPP-4 inhibitörü veya gliklazid kullandığı saptanan 17 285 hastanın AKO ve tGFH verisi incelendi. Bu hastaların 6751'inde takip viziti de sözkonusu idi. Dapagliflozin kullanan hastalar daha genç, daha obez ve daha kötü glisemik kontrolü olan hastalardı. 6 ay sonra, dapagliflozin grubunda ortalama idrar AKO %37 azalarak 19,5 mg/gr'den 13,2 mg/gr'a geriledi (p<0,0001). AKO, diğer grupta değişmedi. Diğer faktörlere göre düzeltmeler yapıldıktan sonra, diğer gruba göre dapagliflozin ile tedavi AKO'da 26,4±13,1 mg/gr (p=0,045) azalma ve tGFH'de 1,1±0,5 ml/dak/1,73 m² düşüş ile ilişkili idi (p=0,049). Diğer karşılaştırılan ilaç grubunda tGFH'de 0,6±0,9 ml/dak/1,73 m² azalma saptanırken (p=0,002), gruplar arasında farklılık saptanmadı (p=0,35). Her iki grupta, hastalarda serum kreatinin düzeyinde 2 katına artış gelişmedi (36).

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ İLE İLİŞKİLİ BÖBREK KORUMAYI ETKİLEYEN MEKANİZMALAR

SGLT-2 inhibitörleri, çeşitli renal ve ekstra-renal mekanizmalar ile böbrek koruyucu etkiler ortaya koymaktadır. Bununla ilgili yolaklar şekil 2'de gösterilmiştir (19).



Şekil 2. SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek koruyucu özellikleri ile ilişkili mekanizmalar. CTF: konnektif doku büyüme faktörü; ICAM-1: hücreler arası adezyon molekül-1; mTORC1; mekanistik rapamisin kompleks 1 hedefi; NF-κB nükleer faktör kappa-hafif-zincir-aktive B hücre uyarıcısı; MCP-1 monosit kemoatraktan protein 1; SGLT-2: sodyum glukoz ko-transporter-2; TGF-β: dönüştürücü büyüme faktörü-beta

Proksimal tübülün ilk segment fırçası kenarında SGLT-2, filtre olan sodyumun yaklaşık %30'unun geri emilimini sağlayan Na^+/H^+ -exchanger 3 (NHE3) ile birliktelik gösterir. Dolayısı ile SGLT-2 fonksiyonel olarak NHE3 ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak, SGLT-2 inhibisyonu proksimal tübülde aynı zamanda NHE3'ü de inhibe edebilir (16,37). SGLT-2 inhibisyonu, natriürez ve makula densaya ulaşan sodyum miktarında artış sağlayarak tübüloglomerüler geribildirime yol açar, sonuçta hiperglisemiye bağlı glomerüler hiperfiltrasyonu azaltır. Her ne kadar vücut sıvı değişimleri geçici görünse de, osmotik diüretik etki ile birlikte, natriürezin ayrıca intravasküler volümü koruduğu ve volüm aşırı yükünü azalttığı ileri sürülmektedir (38-40).

SGLT-2 inhibisyonu, proksimal tübül hiperreabsorpsiyonunu ve glomerül hiperfiltrasyonunu azaltır. Bu etkiler, kan glukozu üzerindeki etkiden bağımsızdır. Makula densadaki NaCl konsantrasyonunda artış ve Bowman boşluğundaki hidrostatik basınç artışı ile ilişkilidir (41,42). Hiperfiltrasyonu olan tip 1 diyabetik hastalarda 8 haftalık empagliflozin tedavisinin GFH'yi %19 düşürdüğü ve bu etkinin kan glukoz düzeyindeki azalmadan bağımsız olduğu saptanmıştır (43).

SGLT-2 inhibitörleri kan basıncını düşürmektedir. Empagliflozinin, kalp hızını artırmadan, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını azalttığı gösterilmiştir ($p < 0,001$). Bu çalışmada arteriyel sertlik indeksinde de azalma eğilimi saptanmıştır (44). Kan basıncındaki azalma, SGLT-2 inhibitörlerinin diüretik ve natriüretik etkileri, kilo kaybı, arteriyel sertlik ve vasküler dirençteki düzelmelere bağlı olabileceği belirtilmiştir (45). Başka bir çalışmada, empagliflozinin arteriyel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerinin anti-inflamatuar etkilerine bağlı olabileceği belirtilmiştir (46). Sempatik sinir sistemi inhibisyonu, oksidatif strese azalma ve dolaşımdaki pro-vasküler progenitor hücrelerin artışı vasküler fonksiyonlarda iyileşmeye yol açmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri, endotel hücre aktivasyonunu azaltarak, direkt vazorelaksasyonu uyararak, endotel fonksiyon bozukluğunu veya pro-aterojenik hücre ve moleküllerin yapımını iyileştirerek arteriyel sertlik ve vasküler direnci azaltabilir (47,48).

Deneyisel modellerde SGLT-2 inhibisyonunun, proinflammatuar ve profibrotik yolları baskıladığı, tübül toksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (49). Empagliflozin, diyabet ile indüklenen böbrekte büyüme faktörlerini [p27, p21 ve hem oksijenaz (HO)-1 ve nükleer faktör- κ B (NF- κ B)] ve interlökin (IL)-6 gibi inflammatuar belirteçleri baskılamıştır (50). AGE-AGE reseptörü aksı empagliflozinin sağladığı anti-inflamatuar ve anti-oksidan özellikleri etkilemektedir. Streptozosin ile oluşturulan diyabetik ratlarda 4 haftalık empagliflozin (10 mg/kg) tedavisi ile böbrekte AGE-AGE reseptörü yapımının baskılandığı ve idrarla 8-hidroksideoksiguanozin ve bir tübül hasar belirteci olan L-yağ asit bağlayan protein (L-FABP) atılımının azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, empagliflozin, albuminüri gelişimini önlememiştir (51). Gözlemler, empagliflozinin renoprotektif özelliklerini kısmen AGE-AGE reseptörü aksının baskılanması ile ortaya koyduğunu göstermektedir. Glomerül değişikliklerine ilave olarak, empagliflozinin proksimal tübül hücrelerinde yüksek glukoz aracılı tip IV kollajen ve IL-6 uyarılmasını baskıladığı da gösterilmiştir. Bu çalışmada ilginç bir bulgu, empagliflozin ile yüksek glukoz aracılı NF- κ B gibi inflammatuar sinyal aktivasyonunun azalmaması idi. Bu durum, empagliflozinin glukotoksistide azalma sağlamasına bağlı olabilir (52).

Luseogliflozin (10 mg/kg/3 ay) verilen tip 2 diyabetik ratlarda, glomerüloskleroz, renal fibröz ve tübül nekrozun azaldığı gösterildi. Bu etkilerin insülin ile oluşmamış olması, renoprotektif etkinin glukoz düşürücü etkiden bağımsız olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmada, luseogliflozin proteinüri

üzerinde olumlu etki sağlamadı. Ancak, lizinopril ile kombine verildiğinde, lizinoprilin tek kullanımına göre daha fazla proteinüriyi azalttı (53).

Terami ve ark. (54) tarafından, dapagliflozinin (0,1 mg/kg veya 1,0 mg/kg/12 hafta) doz bağımlı şekilde albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir. Patolojik incelemede, dapagliflozin ile mezangial artış, makrofaj infiltrasyonu ve tubülointerstisyel fibrozun inhibe edildiği ortaya konmuştur.

Bir başka çalışmada da, dapagliflozinin (1,0 mg/kg/12 hafta), benzer seviyede glisemik kontrol sağlamalarına rağmen, insulin ile tedavi edilen ratlara göre renal makrofaj infiltrasyonunu ve interstisyel fibrozu anlamlı düzeyde azattığı gösterilmiştir (55).

Proksimal tubül hücre kültürü çalışmaları, inflamatuvar mediatörlerin — transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), osteopontin, hücreler arası adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve oksidatif stres— yapımında; NADPH oksidaz 4 (Nox4) yapımı ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretiminde azalma ve apoptozun dapagliflozinin majör etkilerinin temelinde yattığını ortaya koymuştur (54).

Nagata ve ark (56), 8 hafta %0,005 veya %0,015 tofogliflozin içeren diyet uygulamasının db/db ratlarda glomerül hipertrofisini ve albuminürinin kötüleşmesini önlediğini gösterdiler.

Başka bir çalışmada, Wang ve ark (57), 12 hafta süreli SGLT-2 inhibitörü JNJ39933673 içeren diyet ile tedavi edilen db/db ratlarda transkripsiyon faktörlerinin ve karbonhidrat responsif element-bağlayan protein (ChREBP)- β , pirüvat kinaz L, stearyl-CoA desaturaz-1 ve diaçilgliserol O-açıltransferaz 1 gibi yağ asiti ve trigliserid sentezine aracılık eden enzimlerin inhibisyonu ile renal inflamasyonu ve lipid birikimini azalttığını saptadı.

Oksidatif stres diyabetik böbrek hastalığının ortaya çıkmasına katkıda bulunan bir faktördür. Böbreklerde, proksimal tubül hücrelerinde protein, metabolitler, iyonlar ve suyun geri emilimi için yüksek enerji gereksinimi oluşur. Diyabet varlığında, glukozun uyardığı toksisite, oksidatif stres yol açar. Sonuçta, tubül fonksiyonu bozulur. İdrardaki glukoz miktarının artışı ve ROS, SGLT-2 aktivitesini artırır. SGLT-2 aktivitesinin artışı da oksidatif stresi uyarır. Diyabetik KBH'da SGLT-2 inhibitörlerine bağlı olumlu sonuçlarda, oksidan anti-oksidan mekanizmalar arasındaki dengenin etkisi olduğu gösterilmiştir (58).

Çalışmalar, diyabetik böbrek hastalığında, mitokondri fonksiyon bozukluğu geliştiği ve kötüleşmeye yol açtığını ortaya koymuştur (59). Mitokondri fonksiyonları, ayrılma ve birleşme olarak bilinen mitokondrial dinamikleri içeren birkaç mekanizma ile ayarlanmaktadır (60-62). Empagliflozinin, mitokondri biyogenezini, ayrılma ve birleşmeden sorumlu proteinlerin dengesini düzenlediği saptanmıştır (63). Mitokondrial birleşme, mitofüzyon (Mfn)1 veya Mfn2 ve dinamin ailesi GTPaz optik atrofi faktör 1 (Opa1)'e bağımlıdır (64). İpragliflozinin, kan glukoz ve vücut ağırlığında değişikliğe yol açmadan Mfn2 ve Opa1 düzeyini normalleştirdiği gösterilmiştir (65).

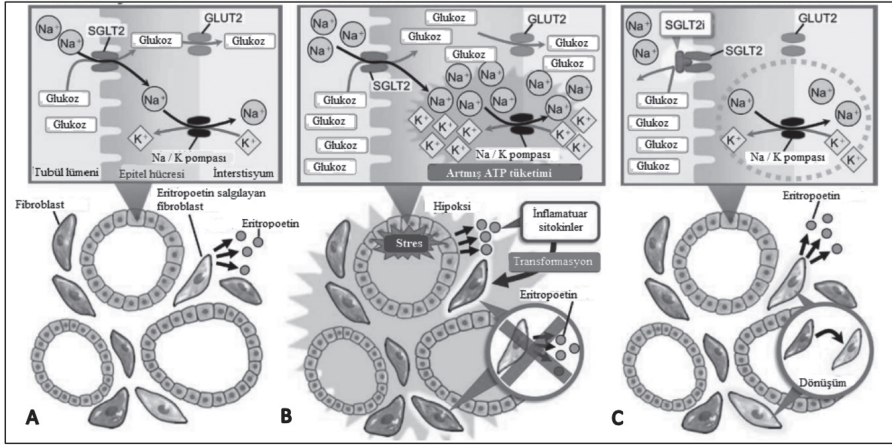
Artmış glukozüri, relatif glukoz eksikliği durumu oluşturabilir. Bu, yağ dokusunda lipolizi, yağ asit oksidasyonu ve keton cisim oluşumunu kolaylaştırır. Keton cisimleri, böbrek tubül hücrelerinde daha enerji etkin bir kaynak olup, renal oksijen tüketimi hafif ketoz varlığında azalmıştır. Sonuç olarak, SGLT-2 inhibitörü alan hastalarda enerji kaynağı olarak keton cisimlerinin kullanımı, miyokartta görülen benzer bir mekanizma ile, bu ilaçların böbrek koruyucu etkilerine katkıda bulunabilir (16,66). Keton cisimlerinin, hayvan modellerinde böbrek hasarının bir mediatörü olan, rapamisin kompleks 1'in hedefini inhibe ettiği bulunmuştur (67).

Hemodinamik etkileri yanında, SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek koruyucu etkilerine katkısı olabilecek faydalı metabolik etkileri de vardır. Bu hastalarda yaklaşık 5 kg civarında anlamlı kilo kaybı gelişmekte, bu kaybın 2/3'ünü abdominal ve subkutan yağ dokusundaki azalmalar oluşturmaktadır (68-70). Tedavinin 6. ayından sonra, kilo kaybının primer olarak yağ dokusunun kaybına bağlı olduğu bulunmuştur (39). Yağ dokusunun kaybı, insülin direncinde azalma, metabolik ve renal riskte azalmaya yol açabilir (71-73).

SGLT-2 inhibitörlerinin ürikozürik etkileri renal korumada etkili bir faktör olabilir. Etki mekanizması tam olarak ortaya konmamış olsa da, tubül glukoz sunumunun artmasının ürikozürik etki oluşturduğu düşünülmektedir. İn vitro çalışmalarda, proksimal tubül lümenindeki glukoz artışının ürat transporter, GLUT9 izoform 2, aracılı hücre içi ürat değişimini kolaylaştırabileceği ileri sürülmektedir (74,75).

SGLT-2 inhibitörü ile tedavi plaseboya göre hematokrit düzeyinde %2-4'lük bir artışa yol açmaktadır ve bu etki empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin ve ertugliflozin kullanımı ile de gösterilmiştir. Bu etki evre 2-3 diyabetik KBH'da görülürken, evre 4 hastalarda görülmemiştir. Hemtokrit artışı ilaca

bağlı diüretik etki ile açıklanamamaktadır. Dapagliflozin başlandıktan sonra eritropoetin (EPO) düzeyi artmaya başlamakta ve 2-4 haftada plato gelişmektedir. EPO artışı ile birlikte, retikülosit sayısı da artmaktadır (76,77). SGLT-2 inhibitörü kullanımına bağlı hematokrit artışı, proksimal tübül ve interstisyumdaki metabolik stresin azalmasının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (78,79). SGLT-2 inhibitörleri ile EPO üretimindeki artış ile ilişkili olası mekanizmalar Şekil 3'de gösterilmiştir (76).



Şekil 2. SGLT-2 inhibitörlerinin eritropoetin üretimi üzerindeki olası etkileri. ATP: Adenozin trifosfat; GLUT2: Glukoz transporter 2; K+: potasyum; Na+: Sodyum; SGLT-2: Sodyum glukoz ko-transporter 2

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN GÜNCEL KULLANIM ENDİKASYONLARI

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiy-renal koruyucu özellikleri, kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatış ve mortalite üzerindeki olumlu etkileri nedeni ile nefroloji, diyabet ve kardiyoloji klavuzlarında önemli değişikliklere yol açmıştır (3,12,80). Böbrekler açısından bakıldığında, CREDENCE ve DAPA-CKD çalışmalarında spesifik olarak primer böbrek sonlanım noktalarında SGLT-2 inhibitörlerinin etkileri incelenmişler ve KBH'lı hastalarda kullanım için en güçlü kanıtlar sunulmuştur (23,28,29). Yine, EMPA-KIDNEY çalışması etkinliğinin gösterilmesi nedeni ile erken sonlandırılmıştır. Genel olarak endikas-

yonlar; glisemik kontrol/metabolik risk, aterosklerotik KVH azaltılması, kalp yetersizliği, albuminürlü diyabetik böbrek hastalığı ve albuminürlü non-diyabetik böbrek hastalığı olarak 5 gruba ayrılmıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin güncel kullanım endikasyonları Tablo 1’de sunulmuştur (81).

Tablo 1. SGLT-2 İnhibitörlerinin Güncel Kullanım Endikasyonları		
Endikasyon	Kriter	Böbrek fonksiyonu
Konjestif kalp yetersizliği	NYHA sınıf II-IV Yüksek NT-ProBNP Tüm ejeksiyon fraksiyonları	tGFH> 20ml/dak/1,73 m ²
Glisemik kontrol veya metabolik risk	Tip 2 diyabetes mellitus Glisemik kontrol için ilk seçenek (metformin ile birlikte)	tGFH≥ 60ml/dak/1,73 m ² HbA1c düşüşü:%0,6-0,9 Kilo kaybı:2-3 kg tGFH 45-60 ml/dak/1,73 m ² HbA1c düşüşü: %0,3-0,5 Kilo kaybı:1-2 kg tGFH< 45 ml/dak/1,73 m ² HbA1c düşüşü: minimal Kilo kaybı:1-2 kg
Aterosklerotik KVH azaltma	Tip 2 diyabetes mellitus Tanısı konmuş aterosklerotik KVH ^a veya aterosklerotik KVH için yüksek risk	tGFH≥ 30ml/dak/1,73 m ²
Diyabetik böbrek hastalığı	Tip 2 diyabetes mellitus	tGFH≥ 25ml/dak/1,73 m ² İdrar AKO 200-5000 mg/gr
Non-diyabetik böbrek hastalığı	Böbrek hastalığı etyolojisi:iskemik nefropati, IgA nefropatisi, FSGS, kronik piyelonefrit, kronik interstisyel nefrit 6 ay süreli immünsüpresif kullanılmaması	tGFH≥ 25ml/dak/1,73 m ² İdrar AKO 200-5000 mg/gr

AKO:albumin/kreatinin oranı; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; FSGS: fokal segmental glomerüloskleroz; HbA1c: hemoglobin A1c; KVH: kardiyovasküler hastalık; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; tGFH: tahmini glomerül filtrasyon hızı; ^a: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık iskemik kalp hastalığı, iskemik serebro-vasküler hastalık veya periferik arter hastalığı olarak tanımlanmıştır. ASKVH için yüksek risk, erkeklerde yaş≥ 55 yıl, kadınlarda ≥60 yıl ve hipertansiyon, dislipidemi (LDL >130 mg/dl veya lipid düşürücü ilaç kullanımı) veya sigara kullanımı

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNE BAĞLI YAN ETKİLER

SGLT-2 inhibitörleri genel olarak iyi tolere edilse de, ilaca bağlı yan etkileri göz önünde tutmalıdır. Yan etki sıklığını azaltmak için hastalar bilgilendirilmelidir.

İnfeksiyon

Glukozüriye bağlı olarak SGLT-2 inhibitörleri ile genital mikotik infeksiyon (GMİ) riski artmıştır (82). Genellikle, tedavinin ilk ayında görüldüğü saptanmıştır. Risk azaltılması için, hastalar genital hijyen ve genital bölgenin kuru tutulması konusunda bilgilendirilmelidir. (81,83). GMİ öyküsü tedavi için kontrendikasyon oluşturmaz. Yüksek riskli hastalarda profilaktik topikal tedavi düşünülebilir. Komplike olmayan mikotik infeksiyonlar kolay bir şekilde tedavi edilebilir. İlacın kesilmesi gerekmez (84).

Fornier gangreni, perineal bölgede yumuşak dokunun nekrotizan fasiiti ile ilişkili nadir hayatı tehdit edici bir komplikasyondur. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda nekrotizan fasiiti bildirilmiş olsa da, 42000'den fazla hastayı içeren 84 çalışmanın metaanalizinde, Fornier gangreni riski açısından bir farklılık saptanmamıştır (85).

İlk çalışmalarda, SGLT-2 inhibitörleri, üriner sistem infeksiyonlarında muhtemel artmış risk ile ilişkili bulunsa da (86,87), takip eden randomize kontrollü çalışmalarda bir ilişki gösterilmemiştir (20,22,23,25). Bununla birlikte, kronik Foley sondalı hastaların olduğu komplike veya tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu öyküsü varlığında ilaç dikkatli kullanılmalıdır (81).

Amputasyon

CANVAS Programı, kanagliflozin ile minör ve majör amputasyonlar arasında ilişki ile ilgili bir endişe ortaya koymuştur (22). Ancak, CREDENCE çalışmasında amputasyon açısından gruplar arası farklılık bulunmamıştır (23). Kanagliflozin ile ilgili gerçek yaşam verilerinde de amputasyon ile bir ilişki tespit edilmemiştir (88). Klinik pratikte, tüm diyabet hastalarında rutin ayak bakımı önerilmelidir. Aterosklerotik KVH riskini azaltmak için periferik damar hastalığı zemininde, SGLT-2 inhibisyonu için bir endikasyonu olabilecek hastaları belirlemek önemlidir (81).

Kırık

CANVAS programında, kanagliflozin ile kırık riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (12). CREDENCE çalışması ve kanagliflozin, dapagliflozin, empaglif-

lozin ve ertugliflozini içeren çalışmaların metaanalizinde kırık ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (23,89).

Diyabetik Ketoasidoz

SGLT-2 inhibitörleri nadiren diyabetik ketoasidoz (DKA) ile ilişkilidir. Çalışmalarda tip 2 diyabetik hastalarda nadir görülürken (20,22,25), tip 1 diyabetiklerde daha siktir (90). İnsulin dozunda %20'den fazla azaltma, yağsız vücut yapısı, kadın cinsiyet, cerrahi, travma, araya giren hastalıklar, alkol, latent otoimmün diyabet varlığı DKA için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (91).

SGLT-2 inhibitörü başlanacak hasta DKA konusunda bilgilendirilmelidir. Cerrahiden 2-3 gün önce ilacın kullanımına ara verilmelidir. DKA riskini azaltmak için, insülin dozunun %20'den fazla azaltılmaması, insülin dozunda değişiklik durumunda dikkatli izlem, akut hastalıklar, kusma, diyare veya sıvı alımında yetersizlik halinde ilacın kesilmesi önerilmelidir. Yüksek riskli durumlarda, idrar ketonu izlemi yapılabilir. Akut hastalıkların iyileşmesini takiben 1-2 gün içinde yeniden ilaç başlanabilir (81).

PRATİK HUSUSLAR

tGFH'deki Akut Düşüşün Bilinmesi

SGLT-2 inhibitörleri ile KBH progresyonundaki gecikmedeki majör mekanizmanın glomerül hiperfiltrasyonundaki azalma ve tubüloglomerüler geribildirim ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. SGLT-2 inhibitörleri, RAAS blokajındakine benzer şekilde glomerül hipertansiyonunda azalma ile, GFH'de akut bir azalmaya yol açmaktadır. Tedaviye başlandıktan sonra tGFH'deki düşüş sıklıkla klinisyenlerde bir kaygı oluşturmaktadır, ki bu durum etkili bir tedavinin uygunsuz olarak kesilmesine neden olabilir. Serum kreatinin düzeyindeki artış nedeniyle SGLT2 inhibitörünü bırakma isteğine çoğu hastada direnilmeli ve kardiyorenal yararları nedeni ile tedaviyi sürdürmeye çaba gösterilmelidir. Aslında, tGFH'deki daha büyük bir düşüş, daha uzun vadeli fayda ile ilişkilidir ve bu nedenle, pozitif bir hemodinamik etkinin kanıtı olarak görülmelidir (92).

Dahası, SGLT-2 inhibitörleri ile ilişkili ABH gelişim endişesi, klinik ve gözlemsel çalışmaların meta-analizleri ile ortadan kaldırılmıştır. Bu analizlerde, SGLT-2 inhibitörleri, daha düşük ABH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (93,94).

SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalarda kısa bir süre sonra, serum kreatinin değişikliklerini takip etmenin gerekli olup olmadığı hala net değildir. Ancak,

özellikle ABH öyküsü, ileri evre KBH olan ve volüm depleasyonu konusunda sorunu olabilecek yüksek riskli hastalarda, tedaviye başladıktan 1 ay sonra böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek uygundur. Klasik olarak, serum kreatinininde bazale göre %30'luk bir artış kabul edilebilir. Daha fazla bir artış oluştuğunda, hastanın volüm durumu dikkatle değerlendirilmeli ve ilacın geçici olarak kesilip kesilmeyeceğine karar verilmelidir. İlacın kesilmesi halinde, uygun zamanda tekrar ilacın başlanması düşünülmelidir (81).

SGLT-2 İnhibitörlerinin Diüretik Etkisi ve Volüm Durumu

SGLT-2 inhibitörleri, loop diüretiklerine ilave etki sağlayacak osmotik bir diüreteze neden olur. Loop diüretikleri ile karşılaştırıldığı zaman, serum ürik asit düzeyini düşürmeleri, hipokalemi ve hipomagnezeminin sık olmaması olumlu özellikleridir (95). İdame loop diüretiği alan hastalarda, SGLT-2 inhibitörü kullanılacak ise ve fizik muayenede hipervolemi yoksa, diüretik dozunun azaltılması göz önüne alınmalıdır. Bu yaklaşım, orta düzey diüretik etkisi olan mineralokortikoid reseptör antagonisti veya anjiotensin reseptör-neprilysin inhibitörü alacak hastalarda da geçerli olmalıdır. SGLT-2 inhibitörü alan hastalar, bulantı, kusma veya ishal gibi akut durumlarda volüm depleasyonu riski taşıyabilir. Hastanın hasta gün tavsiyesine uyması sağlanmalıdır. Yani, semptomlar gerileyinceye kadar SGLT-2 inhibitörü kullanımına ara verilmelidir. SGLT-2 inhibitörü başlanması planlanan, kalp yetersizliği olan hastaların da olduğu bazı hastalarda, hasta övolemik ise sıvı alımının kısıtlanmaması gerekebilir (81).

SONUÇ

Nefroloji hastaları açısından yeni tedavi seçeneklerinin geliştirildiği heyecan verici bir döneme girilmiştir. Bu seçeneklerden birisi de SGLT-2 inhibitörleridir. SGLT-2 inhibitörleri, IgA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz ve kalp yetersizliği hastalarını içeren; diyabet olan veya olmayan albuminürlü hastalarda KBH progresyonunu önlemek için anahtar bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin kullanım endikasyonları hızla artmaktadır. Ancak, SDBH ve böbrek transplantlı hastalarda veriler sınırlıdır (96,97). tGFH>25 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda SGLT-2 inhibitörleri kullanılabilir. Hastaları tedaviden yoksun bırakmamak için başlangıçtaki tGFH düzeyindeki düşüşün iyi yorumlanması gerekir. İlaç, genellikle iyi tolere edilmektedir. Hastaların, DKA, üriner sistem enfeksiyonları ve GMİ gibi, ilaca bağlı yan etkiler ve bunları azaltacak önlemler konusunda eğitimi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1): 1–150.
2. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *The Lancet*. 2016;388(10041):276-284. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30508-6.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2020;98(4):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
4. Go AS, Yang J, Tan TC, et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. Kaiser Permanente Northern California CKD Outcomes Study. *BMC Nephrology*. 2018;19(1):146. doi: 10.1186/s12882-018-0942-1.
5. Provenzano M, Coppolino G, Faga T, et al. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2019;20(4):209-220. doi: 10.31083/j.rcm.2019.04.548.
6. Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Medicine*. 2022;12(1):1-10. doi: 10.1159/000520909.
7. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. *The Lancet*. 2020;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
8. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):1862-1871. doi: 10.1093/ndt/gfq656.
9. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:697010. doi: 10.1155/2015/697010.
10. Tangri N. Development and Progression of Chronic Kidney Disease. In: Gilbert SJ, Weiner DE, Bombardieri AS, Perazella MA, Rifkin DE. (eds.) *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*. 8nd Ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2023. 472-482.
11. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018;61(10):2079-2086. doi: 10.1007/s00125-018-4654-7.
12. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009.
13. Fralick M, Colacci M, Odutayo A, et al. Lowering of hemoglobin A1C and risk of cardiovascular outcomes and all-cause mortality, a meta-regression analysis. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2020;34(11):107704. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107704.
14. Shepard BD, Ecelbarger CM. Sodium Glucose Transporter, Type 2 (SGLT2) Inhibitors (SGLT2i) and Glucagon-Like Peptide 1-Receptor Agonists: Newer Therapies in Whole-Body Glucose Stabilization. *Seminars in Nephrology*. 2021;41(4):331-348. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.06.005.
15. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;12:3427-3434. doi: 10.2337/diabetes.54.12.3427.
16. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215-225. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.
17. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(1):11-26. doi: 10.1038/nrneph.2016.170.

18. Dubrofsky L, Cherney DZ, Bjornstad P. Pathogenesis, Pathophysiology, and Treatment of Diabetic Kidney Disease. In: Gilbert SJ, Weiner DE, Bomback AS, Perazella MA, Rifkin DE. (eds.) *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*. 8nd Ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2023. 255-271.
19. Giorgino F, Vora J, Fenici P, et al. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):196. doi: 10.1186/s12933-020-01163-9.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
21. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):323-334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
23. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
24. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
25. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
26. Raz I, Wiviott SD, Yanuv I, et al. Effects of dapagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes: a predefined analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised, placebo-controlled trial. In: *American Diabetes Association 79th Scientific Sessions*; 7-11 June 2019, San Francisco, CA, USA. Oral Presentation 244-OR.
27. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
28. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
29. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(10):1700-1711. doi: 10.1093/ndt/gfaa234.
30. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
31. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143(4):310-321. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
32. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;37(7):1317-1329. doi: 10.1093/ndt/gfac040.
33. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *The Lancet Diabetes Endocrinology*. 2020;8(1):27-35. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30384-5.

34. Cahn A, Melzer-Cohen C, Pollack R, et al. Acute renal outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Real-world data analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(2):340-348. doi: 10.1111/dom.13532.
35. Sugiyama S, Jinnouchi H, Yoshida A, et al. Renoprotective Effects of Additional SGLT2 inhibitor Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease Stages 3b-4: A Real World Report From A Japanese Specialized Diabetes Care Center. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2019;11(4):267-274. doi: 10.14740/jocmr3761.
36. Fadini GP, Solini A, Manca ML, et al. Effectiveness of dapagliflozin versus comparators on renal endpoints in the real world: A multicentre retrospective study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(2):252-260. doi: 10.1111/dom.13508.
37. Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *Journal of The American Society of Nephrology*. 2014;25(9):2028-39. doi: 10.1681/ASN.2013060588.
38. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
39. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, 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. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):46. doi: 10.1186/s12933-019-0852-y.
40. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(3):479-487. doi: 10.1111/dom.13126.
41. Vallon V, Richter K, Blantz RC, et al. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *Journal of The American Society of Nephrology*. 1999;10(12):2569-2576. doi: 10.1681/ASN.V10122569.
42. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2012;302(1):R75-83. doi: 10.1152/ajpregu.00357.2011.
43. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587-597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
44. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(12):1180-1193. doi: 10.1111/dom.12572.
45. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Mechanisms of blood pressure reduction with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17(12):1581-1583. doi: 10.1080/14656566.2016.1201073.
46. Bosch A, Ott C, Jung S, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):44. doi: 10.1186/s12933-019-0839-8.
47. Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, et al. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Arterial Stiffness and Vascular Aging-What Do We Know So Far? (A Narrative Review). *Life (Basel)*. 2022;12(6):803. doi: 10.3390/life12060803.
48. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020;5(6):632-644. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004.
49. Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, et al. SGLT2 Inhibitors as a Therapeutic Option for Diabetic Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(5):1083. doi: 10.3390/ijms18051083.

50. 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. *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 2014;306(2):F194-204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013.
51. Ojima A, Matsui T, Nishino Y, et al. Empagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Exerts Anti-Inflammatory and Antifibrotic Effects on Experimental Diabetic Nephropathy Partly by Suppressing AGEs-Receptor Axis. *Hormone and Metabolic Research*. 2015;47(9):686-692. doi: 10.1055/s-0034-1395609.
52. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One*. 2013;8(2):e54442. doi: 10.1371/journal.pone.0054442.
53. Kojima N, Williams JM, Takahashi T, et al. Effects of a new SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on diabetic nephropathy in T2DN rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2013;345(3):464-472. doi: 10.1124/jpet.113.203869.
54. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, 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(6):e100777. doi: 10.1371/journal.pone.0100777.
55. Hatanaka T, Ogawa D, Tachibana H, et al. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2016;4(4):e00239. doi: 10.1002/prp2.239.
56. Nagata T, Fukuzawa T, Takeda M, et al. Tofogliflozin, a novel sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves renal and pancreatic function in db/db mice. *The British Journal of Pharmacology*. 2013;170(3):519-531. doi: 10.1111/bph.12269.
57. Wang XX, Levi J, Luo Y, et al. SGLT2 protein expression is increased in human diabetic nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice. *The Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(13):5335-5348. doi: 10.1074/jbc.M117.779520.
58. Llorens-Cebrià C, Molina-Van den Bosch M, Vergara A, et al. Antioxidant Roles of SGLT2 Inhibitors in the Kidney. *Biomolecules*. 2022;12(1):143. doi: 10.3390/biom12010143.
59. Mima A. Mitochondria-targeted drugs for diabetic kidney disease. *Heliyon*. 2022;8(2):e08878. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e08878.
60. Alexander C, Votruba M, Pesch UE, et al. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nature Genetics*. 2000;26(2):211-215. doi: 10.1038/79944.
61. Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(10):629-646. doi: 10.1038/nrneph.2017.107.
62. Delettre C, Lenaers G, Griffioen JM, et al. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nature Genetics*. 2000;26(2):207-210. doi: 10.1038/79936.
63. Lee YH, Kim SH, Kang JM, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *The American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019;317(4):F767-F780. doi: 10.1152/ajprenal.00565.2018.
64. Chan DC. Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development. *Cell*. 2006;125(7):1241-1252. doi: 10.1016/j.cell.2006.06.010.
65. Takagi S, Li J, Takagaki Y, et al. Ipragliflozin improves mitochondrial abnormalities in renal tubules induced by a high-fat diet. *Journal of Diabetes Investigation*. 2018;9(5):1025-1032. doi: 10.1111/jdi.12802.
66. 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. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;8(4):416-427. doi: 10.1111/jdi.12644.

67. Tomita I, Kume S, Sugahara S, et al. SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition. *Cell Metabolism*. 2020;32(3):404-419.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.020.
68. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Therapy*. 2014;5(2):355-366. doi: 10.1007/s13300-014-0089-4.
69. Cai X, Yang W, Gao X, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):70-80. doi: 10.1002/oby.22066.
70. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(3):1020-1031. doi: 10.1210/jc.2011-2260.
71. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(9):1654-1659. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.170316.
72. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(5):605-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062.
73. Mulyadi L, Stevens C, Munro S, et al. Body fat distribution and total body fat as risk factors for microalbuminuria in the obese. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2001;45(2):67-71. doi: 10.1159/000046708.
74. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 2015;308(2):F77-83. doi: 10.1152/ajprenal.00555.2014.
75. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharmaceutics&Drug Disposition*. 2014;35(7):391-404. doi: 10.1002/bdd.1909.
76. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2019;139(17):1985-1987. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881.
77. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(9):853-862. doi: 10.1111/dom.12127
78. O'Neill J, Fasching A, Pihl L, et al. Acute SGLT inhibition normalizes O2 tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 2015;309(3):F227-234. doi: 10.1152/ajprenal.00689.2014.
79. Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, et al. Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis. *Journal of The American Society of Nephrology*. 2016;27(8):2393-2406. doi: 10.1681/ASN.2015060647.
80. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e876-e894. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062.
81. Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, et al. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney International Reports*. 2022;7(7):1463-1476. doi: 10.1016/j.ekir.2022.04.094.

82. Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2019;21(11):2394-2404. doi: 10.1111/dom.13820.
83. Thong KY, Yadagiri M, Barnes DJ, et al; ABCD Nationwide Dapagliflozin Audit contributors. Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The ABCD nationwide dapagliflozin audit. *Primary Care Diabetes*. 2018;12(1):45-50. doi: 10.1016/j.pcd.2017.06.004.
84. Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021;55(4):543-548. doi: 10.1177/1060028020951928.
85. Silverii GA, Dicembrini I, Monami M, et al. Fournier's gangrene and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2020;22(2):272-275. doi: 10.1111/dom.13900.
86. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;103(3):373-81. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.052.
87. Liu XY, Zhang N, Chen R, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2015;29(8):1295-1303. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.07.011.
88. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2018;20(11):2585-2597. doi: 10.1111/dom.13424.
89. Erythropoulou-Kaltsidou A, Polychronopoulos G, Tziomalos K. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and Fracture Risk. *Diabetes Therapy*. 2020;11(1):7-14. doi: 10.1007/s13300-019-00724-w.
90. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2552-2559. doi: 10.2337/dc18-1087.
91. Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *The Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;16(8):1284-1291. doi: 10.2215/CJN.17621120.
92. Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical Implications of an Acute Dip in eGFR after SGLT2 Inhibitor Initiation. *The Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;16(8):1278-1280. doi: 10.2215/CJN.02480221.
93. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(11):845-854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
94. Sridhar VS, Tuttle KR, Cherney DZI. We Can Finally Stop Worrying About SGLT2 Inhibitors and Acute Kidney Injury. *The American Journal of Kidney Diseases*. 2020;76(4):454-456. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.014.
95. Verma A, Patel AB, Waikar SS. SGLT2 Inhibitor: Not a Traditional Diuretic for Heart Failure. *Cell Metabolism*. 2020;32(1):13-14. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.014.
96. Mahling M, Schork A, Nadalin S, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibition in Kidney Transplant Recipients with Diabetes Mellitus. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2019;44(5):984-992. doi: 10.1159/000501854.
97. Hecking M, Jenssen T. Considerations for SGLT2 inhibitor use in post-transplantation diabetes. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;15(9):525-526. doi: 10.1038/s41581-019-0173-0.