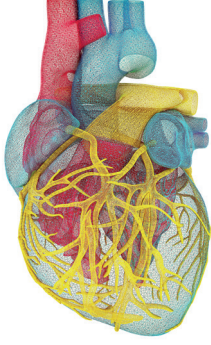


BÖLÜM 28



SGLT-2 İnhibitörlerinin Kardiyovasküler Hastalık, Kan Basıncı ve Kalp Yetmezliği Üzerine Etkileri

Yusuf ÖZTÜRK¹

| GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (DM) bir zaman sonra kalp yetmezliği (KY) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) ile komplike hale gelir. Bu 3 hastalık (tip 2 DM, KY ve KBH) birbirine bağlı birkaç metabolik ve sinyalleşme kaskadına sahiptir. Bu 3 durumdan herhangi birinin varlığı diğer 2' sini kötüleştirir (1). Tip 2 DM'li hastalarda yaygın olarak görülen dislipidemi, hipertansiyon ve protrombotik durum, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunarak miyokard enfarktüs (MI) riskini artırır. MI düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğine neden olabilir veya mevcut olan hastalığı kötüleştirir (2, 3).

SGLT-2 inhibitörleri (SGLT2i), böbreğin proksimal tübülünde bulunan SGLT-2 kanallarını inhibe ederek ve glikozüriyi indükleyerek kan glikozunu düşürür (4). Bununla birlikte, glikoz düşürme yetenekleri, kardiyovasküler hastalık (KVH), kan basıncı ve KY'de gözlemlenen faydaları yeterince açıklayamayabilir.

Bu bölümde SGLT2i'nin KVH, KY ve kan basıncı üzerine etkilerinden bahsedilecektir.

Kardiyovasküler Hastalık ve Kalp Yetmezliği Üzerine Etkileri

Tip 2 DM ateroskleroz gelişimine katkıda bulunarak MI riskini artırır. MI düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğine neden olabilir (2, 3). Bu nedenle tip 2 DM tedavisinde kullanılan SGLT2i'nin kardiyovasküler hastalık ve kalp yetmezliği üzerine etkileri de birbirinden bağımsız düşünülemez. SGLT2i'nin KVH ve KY ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki etkinliğini açıklamak için önerilen birkaç varsayımsal mekanizma vardır (Tablo 1). Aşağıda bu mekanizmalardan ayrıntılı bir şekilde bahsedilecektir.

SGLT2i aracılı natriürez ve glukozürik etki kardiyak ön yükü, pulmoner ve sistemik konjesyonu azaltır. Diğer diüretik ajanlarda olduğu gibi natriürez etki stabil duruma ulaşılmasıyla ve kompensatuar mekanizmalarla zamanla azalır. SGLT2i ile etki mekanizması natriüretik olan diğer ajanlar intravasküler volüm açısından karşılaştırıldığında, SGLT2i'nin daha büyük oranda interstisyel alanda sıvı azalması yaptığı görülmektedir (5). İnterstisyel sıvının düzenlenmesindeki bu etki, sıklıkla diürez ile şiddetlenen intravaskü-

¹ Uzm. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., İç Hastalıkları, Yan Dal Araştırma Görevlisi, yusuf_ozturk40@hotmail.com

(ADA), KVH varlığı veya riski, KY ve KBH tanısı olan tip 2 DM'li hastalarda başlangıç HBA1C'den, kişiselleştirilmiş hedeften veya metformin kullanımından bağımsız olarak SGLT-2 inhibitörleri veya GLP-1 agonistlerinin kullanımını önermektedir (31). SGLT2i düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY tedavisinde mortaliteyi azaltan ilaçlar arasında yer almaktadır (30).

KAYNAKLAR

- Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(4):298-302. doi:10.1016/j.pcad.2019.07.003
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691
- Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation Research*. 2019;124(1):121-41. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371
- Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(10):556-77. doi:10.1038/s41574-020-0392-2
- 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):479-87. doi:10.1111/dom.13126
- Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, et al. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(4). doi:10.1161/JAHA.117.007046
- Schneider MP, Raff U, Kopp C, et al. Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(6):1867-76. doi:10.1681/ASN.2016060662
- Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):5. doi:10.1186/s12933-017-0654-z
- Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature Medicine*. 2015;21(3):263-9. doi:10.1038/nm.3804
- Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(15):1931-44. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.056
- Fedak PW, Verma S, Weisel RD, et al. Cardiac remodeling and failure From molecules to man (Part II). *Cardiovascular Pathology*. 2005;14(2):49-60. doi:10.1016/j.carpath.2005.01.005
- Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;104:298-310. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035
- Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(4):543-53. doi:10.1016/j.cjca.2019.08.033
- Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-6. doi:10.1007/s00125-017-4509-7
- Uthman L, Nederlof R, Eerbeek O, et al. Delayed ischaemic contracture onset by empagliflozin associates with NHE1 inhibition and is dependent on insulin in isolated mouse hearts. *Cardiovascular Research*. 2019;115(10):1533-45. doi:10.1093/cvr/cvz004
- Packer M. Reconceptualization of the Molecular Mechanism by Which Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Events. *Circulation*. 2019;140(6):443-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040909
- Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2015;12(2):78-89. doi:10.1177/1479164114561992
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiology*. 2017;2(9):1025-9. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275
- Kario K, Okada K, Kato M, et al. 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation*. 2018;139(18):2089-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076
- 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):347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389
- Scheen AJ. Effect of SGLT2 Inhibitors on the Sympathetic Nervous System and Blood Pressure. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(8):70. doi:10.1007/s11886-019-1165-1

22. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *Journal of Hypertension*. 2017;35(10):2059-68. doi:10.1097/HJH.0000000000001434
23. Sowton AP, Griffin JL, Murray AJ. Metabolic Profiling of the Diabetic Heart: Toward a Richer Picture. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:639. doi:10.3389/fphys.2019.00639
24. Tran DH, Wang ZV. Glucose Metabolism in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(12):e012673. doi:10.1161/JAHA.119.012673
25. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190-5. doi:10.2337/db15-1356
26. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight*. 2019;4(4). doi:10.1172/jci.insight.124079
27. 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):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920
28. 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):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720
29. 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
30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
31. American Diabetes A. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S1-S2. doi:10.2337/dc22-Sint