



BÖLÜM 40

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinde Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörleri

Muhammet GENEŞ¹

KALP YETERSİZLİĞİNDE SODYUM GLUKOZ

Ko-transporter-2 İnhibitörleri Etki Mekanizmaları

Glukoz Düşürücü Etki

SGLT-2 reseptörleri sadece renal proksimal tübülde bulunmaktadır. Glomerüllerde filtrelenen glukozun neredeyse tamamının sodyumun ise çoğunun reabsorpsiyonundan sorumludurlar. Bu reseptörlerin inhibisyonu hem sodyumun hem de glikozun atılımına neden olan hem diüretik hem de anti-diyabetik etkiye sebep olmaktadır. Ayrıca glikoz atılımı, glikoz insüline bağımlı olmayan bir mekanizma kullanarak hipoglisemi riskini artırmadan serum glikoz seviyesini düşürmektedir. Randomize klinik çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin hemoglobin A1c'de %0,5 ila %1,1 oranında ılımlı bir azalmaya neden olmadaki etkinliğini kanıtladı ve son 20 yıldan bu yana empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin ve ertugliflozinin T2 DM'de kullanımını onaylandı (1).

Diürez ve Natriürez

SGLT-2i böbrek fizyolojisi üzerindeki çeşitli etkileri aracılığıyla dolaşımdaki ve dokulardaki

sodyum konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Hem osmotik diürez hem de natriürez, renal sodyum atılımına sebep olmaktadır. SGLT-2i bu nedenle tuz duyarlı hipertansiyonu iyileştirebileceği düşünülmektedir (2). Ancak kan basıncını düşürücü etkinin, sadece natriüreze bağlı olmayıp, aynı zamanda birleşik analizde yaygın olarak görülen hiperkalemiye de sekonder olabileceği düşünülmektedir. SGLT-2i diyabet hastalarında ve sağlam böbrek fonksiyonuna sahip bireylerde serum potasyum seviyelerini artırabileceği savunulmaktadır. Özetle, tübüldeki daha yüksek glukoz konsantrasyonu ile sağlanan diürez ve hafif natriürez, negatif su ve sodyum dengesine sebep olarak, intravasküler hacim azalır ve serum potasyum seviyesi hafif yükselir. Bunun neticesinde de kan basıncında düşüş sağlanır (3).

İnflamasyon Azaltıcı Etki

İnflamatuvar sitokinler, nörohormonal etkenler ve duvar gerilimi ventriküler remodelingin temel uyarıcılarıdır. Güncel kanıtlar, enflamasyonun KY gelişiminde ve miyokard enfarktüsü sonrası olumsuz remodeling süreçlerinde de önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir (4, 5). Daha önce enflamasyonun, KY gelişiminin ikincil bir belirtisi olduğu düşünülse de son kanıtlar enflamas-

¹ Uzm. Dr., Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği Muhammet.genes@saglik.gov.tr, ORCID iD: 0000-0001-8702-0909

KAYNAKLAR

1. Talha KM, Anker SD, Butler J. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: A Review of Current Evidence. *International Journal of Heart Failure*. 2023;5(2):82.
2. Wilcox CS. Antihypertensive and renal mechanisms of SGLT2 (sodium-glucose linked transporter 2) inhibitors. *Hypertension*. 2020;75(4):894-901.
3. Kao T-W, Huang C-C. Pleiotropic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:1086672.
4. Cheng T, Shih N, Chen S, Wang D, Chen J. Reactive oxygen species modulate endothelin-I-induced c-fos gene expression in cardiomyocytes. *Cardiovascular research*. 1999;41(3):654-62.
5. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the β -adrenergic pathway. *Circulation*. 1998;98(13):1329-34.
6. Benetti E, Mastrocola R, Vitarelli G, et al. Empagliflozin protects against diet-induced NLRP-3 inflammasome activation and lipid accumulation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2016;359(1):45-53.
7. Butts B, Gary RA, Dunbar SB, Butler J. The importance of NLRP3 inflammasome in heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(7):586-93.
8. Ye Y, Bajaj M, Yang H-C, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2017;31:119-32.
9. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *European journal of heart failure*. 2018;20(12):1690-700.
10. Waddingham MT, Sonobe T, Tsuchimochi H, et al. Diastolic dysfunction is initiated by cardiomyocyte impairment ahead of endothelial dysfunction due to increased oxidative stress and inflammation in an experimental prediabetes model. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2019;137:119-31.
11. Koliijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation. *Cardiovascular research*. 2021;117(2):495-507.
12. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3727-38.
13. Li H-L, Lip GY, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2-I) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):1-13.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57.
16. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(8):606-17.
17. Ingelfinger JR, Rosen CJ. Clinical credence—SGLT2 inhibitors, diabetes, and chronic kidney disease. *Mass Medical Soc*; 2019. p. 2371-3.
18. Dagogo-Jack S, Pratley RE, Cherney DZ, et al. Glycemic efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor ertugliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease: an analysis from the VERTIS CV randomized trial. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2021;9(1):e002484.
19. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA cardiology*. 2021;6(2):148-58.
20. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
21. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Failure*. 2022;10(2):73-84.
22. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008 DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24 DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
24. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *Jama*. 2020;323(14):1353-68 DOI: 10.1001/jama.2020.1906.
25. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29 DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31824-9.
26. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S98-s110 DOI: 10.2337/dc20-S009.
27. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263-e421.
28. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure-Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiol*. 2021;6(7):743-4 DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0496.