

Metabolomic Profiling of the Effects of Dapagliflozin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: DEFINE-HF

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Dapagliflozinin Etkilerinin Metabolomik Profili: DEFINE-HF

Dr. Tayfur Erdoğan

Sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT2i), düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda temel tedavidir ancak altta yatan etki mekanizmaları henüz iyi tanımlanmamıştır. DEFINE-HF düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında dapagliflozinin biyobelirteçler, semptomlar ve fonksiyonel durum üzerindeki etkilerini göstermek için yapılan plasebo kontrollü bir çalışmadır.

12 haftalık zaman diliminde randomize belirlenen plazma örneklerinde 63 metabolitin (45 açilkarboksilik asit [yağ asidi oksidasyonu belirteçleri], 15 amino asit ve 3 geleneksel metabolit) kütle spektrometrisi gerçekleştirilmiştir. Karma modeller kullanılarak metabolit kümeleri belirlenmiştir. Metabolit kümelerindeki değişiklik ile Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) skorlarındaki değişiklik ve serum N-terminal pro-BNP düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Dapagliflozinin plaseboya kıyasla ketonla ilişkili ve kısa/orta zincirli asilkarboksilik asit metabolit kümelerini artırdığı görülmüştür. Bununla birlikte, dapagliflozin kolunda ketozis nadiren izlenmiş ve suprafizyolojik seviyeler gözlemlenmemiştir. Tersine, uzun zincirli asilkarboksilik asit, uzun zincirli dikarboksilasilkarboksilik asit ve aromatik amino asit metabolit kümelerindeki artışlar, tedavi grubu ile etkileşim olmaksızın KCCQ skorlarındaki düşüşler (yani daha kötü yaşam kalitesi) ve NT-proBNP seviyelerindeki artışlarla ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak SGLT2i' nin keton ve yağ asidi ile ilişkili metabolik yollar üzerindeki etkileri gözlemlenmiştir. Güven verici bir şekilde, sadece fizyolojik ketozis seviyeleri görülmüştür. Ek olarak düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde olumsuz sonuçlarla ilişkili birkaç metabolik biyobelirteç belirlenmiştir.