

## Editorial Yorum

### KY Bülten Sayısı: Şubat 2018

Prof.Dr. Yüksel Çavuşoğlu

Diyabet, kalp yetersizliğinde (KY) sık görülen komorbid durumlardan biridir. Genel olarak KY olgularının 1/3'ünde diyabet bulunmakla beraber ileri dönem KY olguları ile hospitalizasyon gerektiren KY olgularında diyabet prevalansı %40-45'lere kadar çıkmaktadır. Diyabeti bulunan olguların ise %10-23'ünde KY bulunduğu bildirilmektedir. Diyabetin eşlik ettiği KY'de klinik olaylar ve prognoz daha kötü seyretmektedir.

Diyabeti bulunan KY olgularında, başta pioglitazonlar olmak üzere antidiyabetik ilaçların klinik sonuçları kötü etkilediği bilinmektedir. Bugüne kadar KY'de klinik sonuçları anlamlı düzelttiği gösterilmiş antidiyabetik bulunmamaktadır. Bu nedenle KY kılavuzları, en azından klinik sonuçları olumsuz etkilediğine ilişkin bir verisi bulunmaması nedeniyle metformin tedavisini ilk basamak tedavi olarak önermektedir. KY olgularında olmasa da, yüksek kardiyovasküler (KV) riske sahip diyabetik olgularda sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT2) inhibitörlerinin KV mortalite ve KY hospitalizasyonu azalttığına gösterilmesi tüm gözleri SGLT2 inhibitörleri üzerine çevirmiştir. EMPAREG çalışmasında, empagliflozinin KY hospitalizasyonu azalttığına gösterilmesi nedeniyle ESC KY kılavuzunda, KY gelişmiş olgularda değil ama KY bulunmayan diyabetik olgularda KY gelişiminin önlenmesi amacıyla empagliflozin Sınıf IIa düzeyinde endikasyonla önerilmiştir.

SGLT2 inhibitörleri, glukozun %90 oranında geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal konveks tübüllerinde glukoz reabsorpsiyonunu engelleyerek etkisini gösterir. Böylece üriner glukoz atılımı ile beraber sodyum atılımını artırırlar. Osmotik diürez ve natriürezle beraber sıvı atılımı da artar. Böylece adeta bir diüretik gibi extravasküler ve intravasküler volümde azalmaya neden olurlar. Kan basıncında ve vücut ağırlığında azalma ortaya çıkar. Diüretiklerden farklı olarak renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olmadığı gibi renal klinik kötüleşme ile ilgili sonuçları anlamlı düzelttiği bildirilmektedir. Söz konusu olumlu etkiler, SGLT2 inhibitörlerinin diyabetten bağımsız KY'de etkin bir medikasyon olma potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. KV riske sahip diyabetik olgu gruplarında yapılan çalışmaların KY subgroup analizleri, benzer klinik yararların KY bulunan diyabetik olgularda da aynen geçerli olduğuna işaret etmektedir. Bugün için spesifik olarak KY olgularında yürütülmüş çalışmalardan elde edilen veriler olmasa da halen KY olgularında SGLT2 inhibitörlerinin etkinlik ve güvenliğini test eden çalışmalar devam etmektedir.

EMPA-REG OUTCOME çalışması, empagliflozinin, KV hastalık ve T2DM bulunan olgularda KV mortaliteyi %38, KY hospitalizasyonu %35 ve KV mortalite veya KY hospitalizasyon birleşik sonlanım noktasını %34 oranında azalttığını göstermiştir. Ayrıca empagliflozin kullanan olgularda böbrek yetmezliği gelişimi veya böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ( $p < 0.001$ ), kreatininin  $>2$  katına çıkması ( $p < 0.001$ ), makroalbuminüri gelişimi ( $p < 0.001$ ) ve dializ gereksinimi ( $p < 0.04$ ) daha az bulunmuştur. Yeni yayınlanan prospektif, randomize CANVAS çalışması da KV riske sahip diyabetik olgularda canagliflozin'in KV mortalite, nonfatal MI, nonfatal stroke sonlanım noktasını, tek başına KY hospitalizasyonu, KV ölüm veya KY hospitalizasyon sonlanım noktasını ve renal sonuçları (albuminüri gelişimi ile GFR'nin  $>40$  düşmesi, dialize gidiş veya renal kaynaklı ölüm sonlanımını) anlamlı düzelttiğini desteklemiştir. Daha düşük risk grubunda 300.000'den fazla hastayı içeren geniş bir Gerçek-Yaşam Çalışması olan CVD-REAL çalışmasında SGLT-2 inhibitörleri (Canagliflozin-%53 olguda, Dapagliflozin-%42 olguda veya Empagliflozin-%5 olguda kullanılmakta idi) kardiyovasküler yarar açısından diğer oral glukoz düşürücü ilaçlarla karşılaştırılmıştır. CVD-REAL çalışmasının sonuçları da EMPAREG ve CANVAS çalışmalarının sonuçlarıyla benzer şekilde KY hospitalizasyon (%39,  $p < 0.001$ ), tüm nedenlere bağlı ölüm (%51,  $p < 0.001$ ) ve KY hospitalizasyon veya tüm nedenlere bağlı ölüm sonlanım noktasını (%46,  $p < 0.001$ ) anlamlı azalttığını göstermiştir. EMPAREG OUTCOME çalışmasından sonra yayınlanan çalışmalar sözkonusu klinik yararların SGLT2 inhibitörleri için bir sınıf etkisi olabileceğini desteklemektedir. Halen dapagliflozin ile ilgili yürüyen DAPA-HF ve DECLARE çalışması ve empagliflozin ile yürüyen EMPEROR-Reduced ve EMPEROR-preserved çalışmalarının, SGLT2 inhibitörlerinin KY tedavisindeki rolünü belirlemede önemli veriler sunacağı beklenmektedir.