

# **DİYABET VE KALP YETMEZLİĞİ**

**PROF. DR. MUSTAFA CESUR**

**UFUK ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**&**

**ANKARA GÜVEN HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA  
HASTALIKLARI BÖLÜMÜ**

## Acute Pulmonary Edema Due to Rosiglitazone Use in a Patient With Diabetes Mellitus

Nedim Çekmen, MD  
Mustafa Cesur, MD  
Rıza Çetinbaş, MD  
Paşa Bedel, MD  
Özcan Erdemli, MD

*J Intensive Care Med* 2006; 21; 47



# KALP YETMEZLİĞİ VE ANTİDİYABETİKLER

- Glitazonların, ilk çıktıkları yıllarda kılavuzlarda New York Kalp Cemiyeti (NYHA) kalp yetmezliği sınıflamasına göre sınıf I-II'de yakın izleme kullanılabileceği bildirilmiştir
- Ancak kalp yetmezliğinde kötüleşme ve hastaneye yatış riskinde artışla karşılaşılmıştır.
- Günümüzde kılavuzlarda NYHA sınıf I-IV kalp yetmezliği varlığında kullanılmaması önerilmektedir

# Diyabetik Hastalarda Artmış Kalp Yetmezliği (KY) Görölme Sıklığı

- Bunu ilk olarak ortaya koyan alışma Framingham Kalp çalışmasıdır.
- Çalışma sonuçlarına göre diyabetik
- Erkek hastalarda düzeltilmiş KY gelişme riski 2 kat
- Kadın hastalarda ise 3.75 kat artmıştır

# Bu İlişki Bağımsız Bir Faktör

- Yaş
- Hipertansiyon
- Obezite
- Koroner Arter Hastalığı
- Hiperlipidemi
- \*Risk belirlenirken bu faktörlerden bağımsız tutulmuş

# Kaiser Permanente Northwest Division

- Kayıtlı 9,591 Tip 2 DM (T2DM) Hastasının analizi
- Başlangıçta kayıtlı diyabetik bireylerin 11.8%'inde KY var
- 30 aylık periyoddaki izlemde ek olarak hastaların 7.7%'sinde daha KY gelişmiş

# Diyabet ve KY riski

- Hamby ve ark. idiopatik kardiomyopati olgularında diyabet oranını %22 olarak buldular
- Aynı çalışmada kontrol grubunda oran 11% idi  
JAMA 1974; 229: 1749-54
- Lind ve ark. İsveç sağlık kayıtlarındaki KY olarak kaydı bulunmayan 20 985 T1DM inceledi
- HbA1c  $\geq$  10.5% olanlarda HbA1c  $<$  6.5% olanlara göre KY gelişimi riski 3.98 fazla bulundu
- KY riski yaş ve diyabetin süresiyle orantılı olarak artmış bulundu  
Lancet 2011; 378: 140-6.

# The Incidence of Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes

An update

GREGORY A. NICHOLS, PHD<sup>1</sup>  
CHRISTINA M. GULLION, PHD<sup>1</sup>  
CAROL E. KURO, PHD<sup>2</sup>

SARA A. EPHROSS, PHD<sup>2</sup>  
JONATHAN B. BROWN, PHD, MPP<sup>1</sup>

**OBJECTIVE** — The aims of this study were to update previous estimates of the congestive heart failure (CHF) incidence rate in patients with type 2 diabetes, compare it with an age- and sex matched nondiabetic group, and describe risk factors for developing CHF in diabetic patients over 6 years of follow-up.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** — We performed a retrospective cohort study of 8,231 patients with type 2 diabetes and 8,845 nondiabetic patients of similar age and sex who did not have CHF as of 1 January 1997, following them for up to 72 months to estimate the CHF incidence rate. In the diabetic cohort, we constructed a Cox regression model to identify risk factors for CHF development.

**RESULTS** — Patients with diabetes were much more likely to develop CHF than patients without diabetes (incidence rate 30.9 vs. 12.4 cases per 1,000 person-years, rate ratio 2.5, 95% CI 2.3–2.7). The difference in CHF development rates between persons with and without diabetes was much greater in younger age-groups. In addition to age and ischemic heart disease, poorer glycemic control (hazard ratio 1.32 per percentage point of HbA<sub>1c</sub>) and greater BMI (1.12 per 2.5 units of BMI) were important predictors of CHF development.

**CONCLUSIONS** — The CHF incidence rate in type 2 diabetes may be much greater than previously believed. Our multivariate results emphasize the importance of controlling modifiable risk factors for CHF, namely hyperglycemia, elevated blood pressure, and obesity. Younger patients may benefit most from risk factor modification.

*Diabetes Care* 27:1879–1884, 2004

As the leading cause of hospitalization for individuals aged 65 years and older (1), congestive heart failure (CHF) is emerging as a major public health concern. The CHF problem is magnified in individuals with diabetes, in whom incidence rates are two to five times greater than those in the general population (2–8). Nonetheless, heart failure has recently been termed “the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes” (9), in part because estimates of the association between diabetes and CHF have been established primarily in studies that include diabetes as a potential risk factor in general populations (2,5,7,10).

To date, four studies have provided estimates of CHF incidence in large, exclusively diabetic populations. The U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) reported heart failure incidence rates of 2.3–11.9 per 1,000 patient-years over 10 years of follow up. This estimate was based on 4,585 subjects with newly diagnosed diabetes younger than 65 years at diagnosis (mean age 53 years)—a population not representative of all individuals with diabetes (11). The Type 2 Diabetes

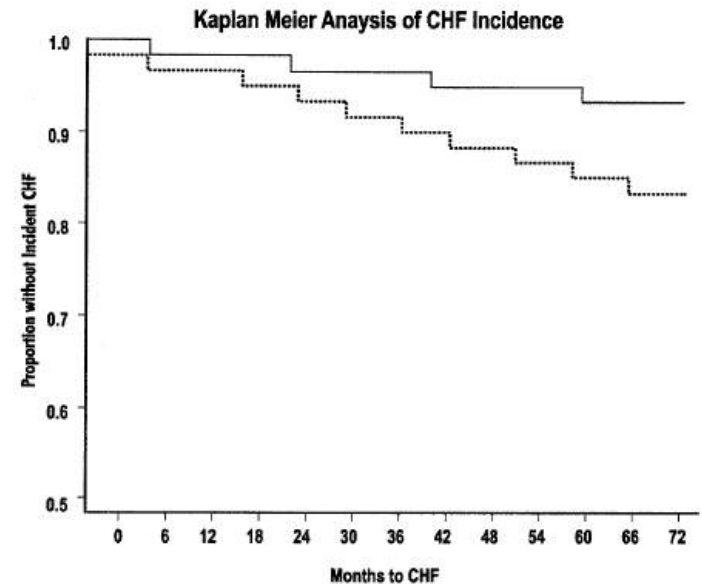


Figure 1—Kaplan-Meier analysis of CHF incidence comparing the diabetic (---) and nondiabetic (—) cohorts. The cohorts are significantly different ( $P < 0.001$ ).

DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 8, AUGUST 2004

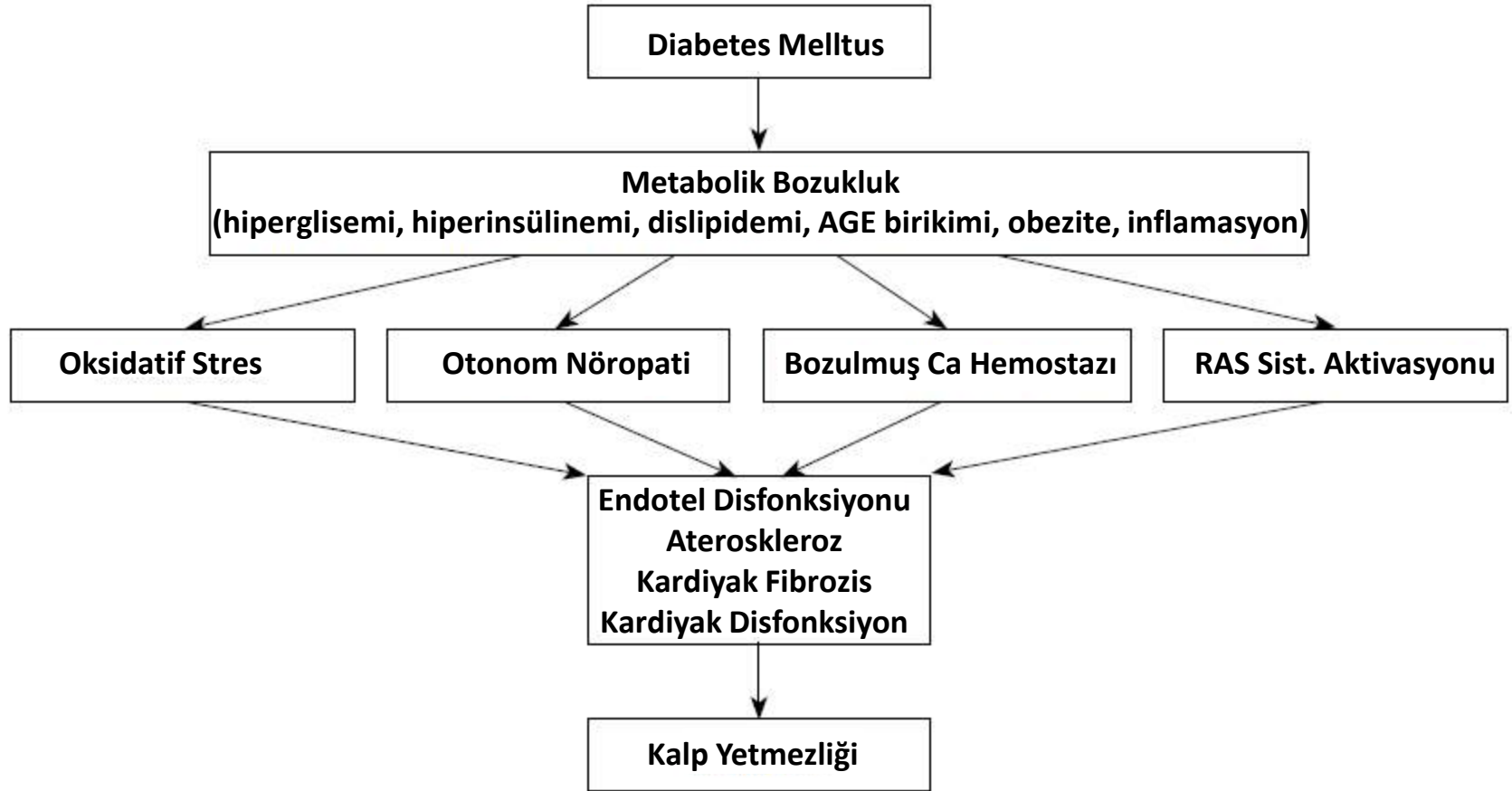
- Kötü Glisemik Kontrol
  - İskemik Kalp Hastalığı varlığı
  - Obezite
- KY riskini artırıcı etkenler



# DM ve KY İlişkisini İnceleyen Çalışmalar

Study/Author	Design	Subjects	Results
Nichols et al. 2004 <sup>10</sup>	Retrospective cohort	8,231 patients with DM and 8,845 non-DM patients	The incidence rate of HF in DM subjects was 3 times that of non-DM
Iribarren et al. 2001 <sup>11</sup>	Prospective cohort (2.2 years follow-up)	49.000 DM patients	Increased levels were associated with greater risk of HF
Stratton et al. 2000 (UKPDS 35) <sup>12</sup>	Prospective observational study	4,585 DM patients	In type 2 DM patients the risk of diabetic complications and HF was strongly associated with previous hyperglycaemia
Matsushita et al. 2010 (ARIC study) <sup>13</sup>	Prospective cohort (14.1 years follow-up)	11.000 subjects free of DM or HF at baseline	Elevated HbA1c ( $\geq 5.5$ – $6.0$ %) was associated with incident HF
He et al. 2001 (NHANES I) <sup>14</sup>	Prospective cohort (19 years follow-up)	13.643 subjects without HF	DM is an independent risk factor for HF (relative risk 1.85)
Boonman-de Winter et al. 2012 <sup>15</sup>	Cross-sectional study	605 patients with type 2 DM	HF (28 %) and left ventricular dysfunction (23 %) are highly prevalent in DM patients
Vasiliadis et al. 2014 <sup>8</sup>	Cross-sectional	200 HF patients	From HF subjects 27 % had type 2 DM and 10 % type 1 DM
Bertoni et al. 2004 <sup>16</sup>	Prospective cohort study (5 years follow-up)	151.000 DM subjects over 65 years old	The incidence rate of HF was estimated at 12.6 per 100 person-years

# Diyabetik Hastalarda KY Patofizyolojisi



# DIABETES MELLİTUS ve KALP YETMEZLİĞİ

Diabetes mellitus koroner hastalığından bağımsız olarak kalp yetmezliği için bir faktördür

- Hastanın yaşı
- Diyabet yaşı
- Gliseminin kötü kontrolü
- Dislipidemi
- Mikroalbüminüri
- İnsülin kullanımı
- Kreatinin yüksekliği

Kalp Yetmezliği gelişimini etkileyen faktörler olarak saptanmıştır.

# DIABETES MELLİTUS ve KALP YETMEZLİĞİ

- Diabetik hastalarda özellikle diyastolik disfonksiyon oluşmaktadır
- Ayrıca diyabetik hastalarda hipertansiyon olmaksızın sol ventrikül hipertrofisi varlığı saptanmıştır
- **Diyabetik Kardiyomiyopati (DbKM)** ise diyabete özel kalp yetmezliğine verilen addır
- Diabetiklerde **koroner arter hastalığı, kapak hastalığı ve hipertansiyon** olmaksızın oluşan '**Miyokardiyal Disfonksiyon**' olarak tanımlanır

# Diyabetik Kardiyomiyopati (DbKM)

- İlk kez Rubler ve arkadaşları (Yusuf Ziya YÜCEOĞLU ve Tarık KUMRAL adlı iki Türk de yazarlar arasındadır) tanımlamışlardır
- 1972 yılında postmortem koroner arter hastalığı olmaksızın kalp yetmezliğinden ölen 4 diyabet hastasının kardiyak incelemesi sonrası DbKM terimini kullanmışlardır

Am J Cardiol 1972;30(6):595-602

# Diyabetik Kardiyomiyopati (DbKM)

- DbKM kliniğe özellikle diyastolik disfonksiyon olarak yansımaktadır
- Sistolik disfonksiyon olmaksızın oluşabilir
- Doku ve akım doppleri ile hem tip 1 hem tip 2 diyabetiklerde koroner arter hastalığı olmaksızın diyastolik disfonksiyon %40-75 oranında saptanmıştır.
- DbKM'de olaya koroner arter hastalığı ve hipertansiyon eklenirse süreç hızlanır
- Kalp yetmezliği daha da derinleşir

# Diyabetik Kardiyomiyopati (DbKM)

- Kötü Glisemik Kontrol
- Dislipidemi
- İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi
- RAS Aktivasyonu
- Kardiyak Otonom Nöropati
- Mikrovasküler İskemi
- Oksidatif Stres
- İnflamasyon

# Diyabet ve Kalp Yetmezliğinin ift Yönlü İlişkisi

Diabetes Mellitus

Diyabetik Kardiyomyopati

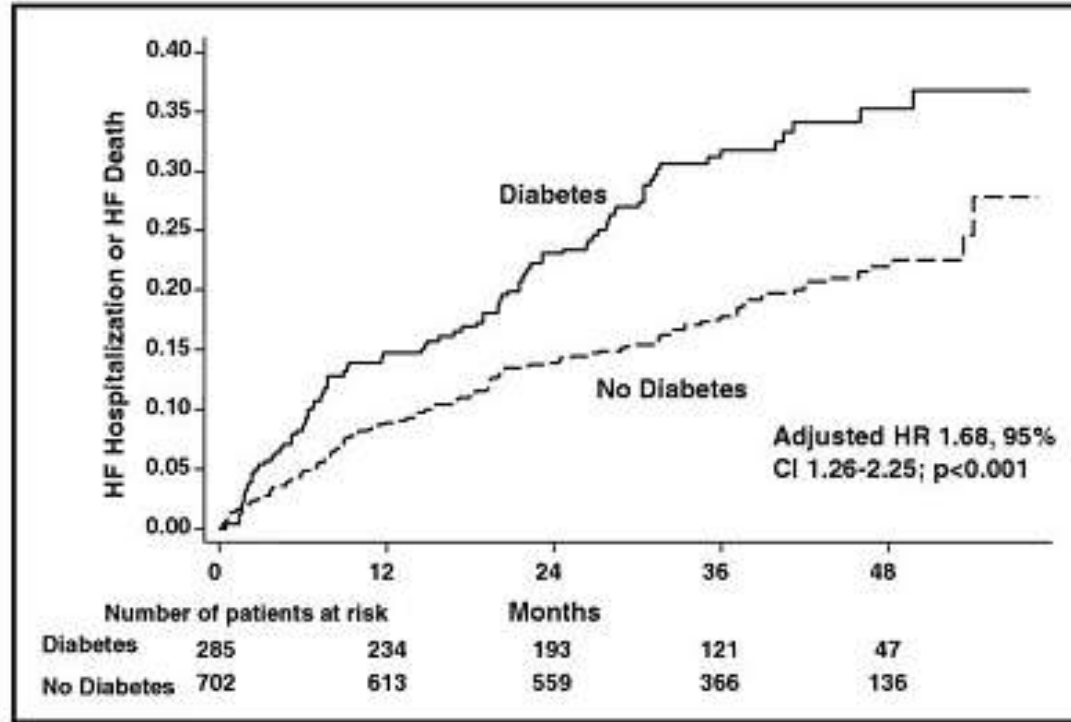


- KY erken evresinde Tanılanmamış DM
- Diüretiklerin metabolik etkisi
- β Blokörlerin metabolik etkisi
- Pankreas ve Kc'de hipoperfüzyon
- Katekolamin düzeyi ve sempatik aktivite artışı
- Fiziksel aktivitenin Azalması

- İleri glikasyon son ürünleri
- Fibrozis
- Artmış yağ asidi kullanımı
- Mitokondriyal disfonksiyon
- Oksidatif stres
- İnflamasyon
- microRNAlar
- Bozulmuş kalsiyum birikimi
- Epigenetik



# KY Diyabetiklerde Mortalite ve Morbiditeyi Olumsuz Etkiler



Kaplan-Meier survi- eğrisinde diyabetik durumu ile KY kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatış ve KY den ölüm sonuçlarının kombinasyonu görülmektedir. (p =0.001, log-rank test).

Olgular Digitalis Investigation Group (DIG) çalışmasından alınmıştır.  
DIG çalışmasında EF≥ %45 olan 987 olgu

TEDAVİ

# Diyabet Dışı Tedavi

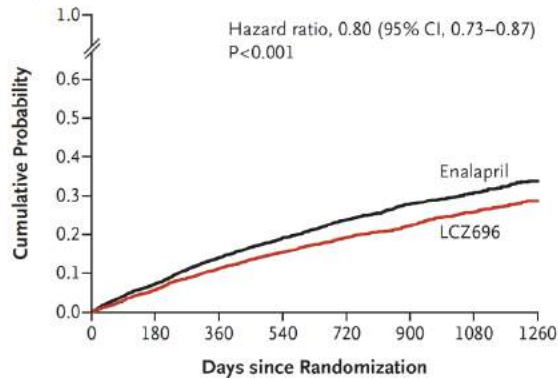
- Kalp yetmezliği Diyabetik olmayan bireyler ile aynı şekilde tedavi edilmeli
- Beta-blokörler sistolik KY'de endikedir
- Genelde dozlamada değişiklik gerekmez
- Sakubutril/Valsartan tedavisi Ejeksiyon Fraksiyonu düşük KY (dEFKY) hastalar için yeni bir seçenek
- Eğer GFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>
  - ACEi/ARB başlangıç dozu yarı doz başlanmalı ve duruma göre titasyonla artırılmalı
  - Elektrolitler, kreatinin, Kan Basıncı, Kilo başlangıç sonrası 7-10 içinde monitorize edilmeli

# Sakubutril/Valsartan

- Sakubutril Anjiotensin Reseptör- Neprilsin inhibitörüdür
- Neprilsin bir nötral endopeptidazdır
- Natriüretik peptidlerin yıkımına aracılık eder ve düzeylerini azaltır
- Tek başına etkinliği güçlü değil
- Valsartan ile etkisi potansiyalize olur

# Sakubitril/Valsartan (LCZ696) dEFKY'lı hastalardaKV olumsuz sonlanımları azalttı (34% Diabetik)

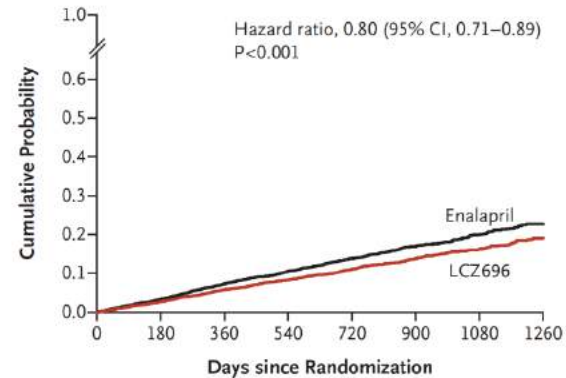
**A Primary End Point**



**No. at Risk**

LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

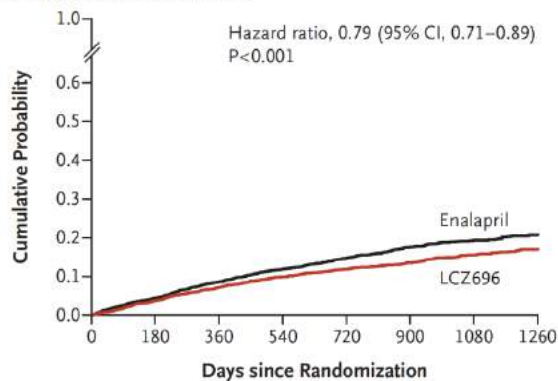
**B Death from Cardiovascular Causes**



**No. at Risk**

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

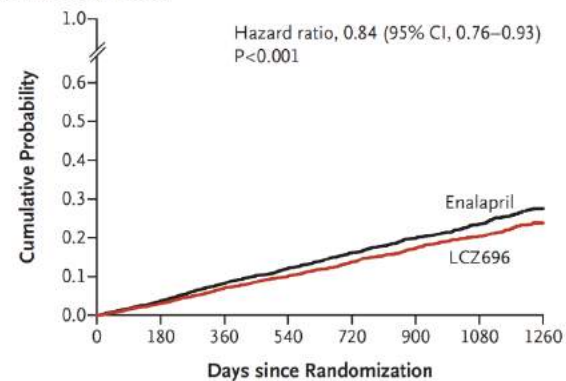
**C Hospitalization for Heart Failure**



**No. at Risk**

LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

**D Death from Any Cause**



**No. at Risk**

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

# **Diyabetik Kalp Yetmezliği olan Hastalarda Antihiperglisemik Tedavi**

- Metformin
- Sülfonilüre
- İnsülin
- İnkretin Bazlı Tedaviler
- SGLT2 İnhibitörleri

# Metformin

- Yakın zamanlara kadar laktik asidozdan kaynaklanan endişeler nedeniyle kalp yetmezliğinde metformin kullanımı çekinceyle yaklaşıyordu
- Yapılan çalışmalar ve araştırma sonuçları bunu değiştirmiştir.
- Kalp yetmezlikli diyabetik hastalarda farklı glukoz düşürücü tedavi rejimlerinin etkileri ve KY ile ilişkisini araştıran sekiz çalışmanın değerlendirildiği bir metaanaliz sonucu:
- **KY için olumsuz etkileri olmayan tek ajan metformin olarak bildirilmiştir**

BJM 2007; 335: 497.

- Diyabetik kalp yetmezliği olan hastaların yer aldığı vaka kontrol çalışmasında metformin kullanımı tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur .

Diabetes Care 2010; 33(6): 1213-8.

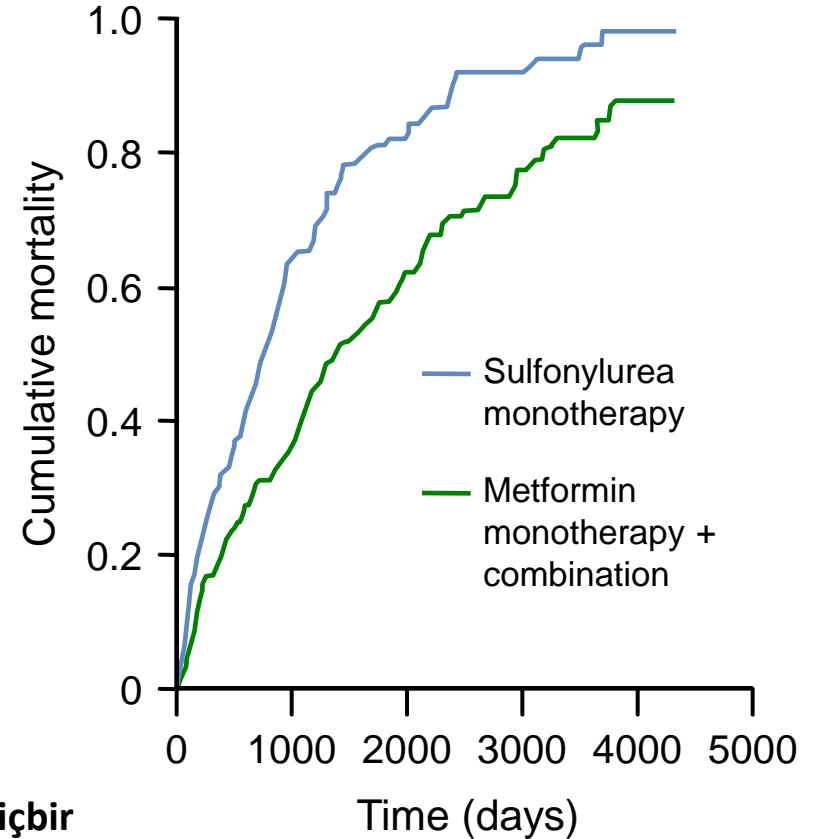
# Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Metformin Kullanımı

Tayside, Scotland  
(population 400,000)

n=422 with CHF and diabetes

Antihyperglycemic therapy:

- Metformin alone n=68
- SU alone n=217
- Combination n=137



Ölüm ya da hastane yatışı nedeniyle takibi sonlanan hiçbir  
olguda ise laktik asidoz bildirilmemiştir



# Metformin

- Diyabetik kalp yetmezliği olan hastaların yer aldığı vaka kontrol çalışmasında Metformin kullanımı tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur

Diabetes Care 2010; 33(6): 1213-8.

- Başka bir çalışmada ise kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatan diyabetik hastalarda metformin kullanımı, insülin ve sülfonilüre kullananlara göre bir yıllık mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur.
- Aynı çalışmada metformin kullanan bireylerde hastane yatışı ve tekrar hastane müracaatı diğer tedavi rejimlerine göre daha az izlenmiştir

Circulation 2005; 111(5): 583-90.

# Metformin

- GFR < 30 ml/dk' nın altında ise olası laktik asidoz gelişimi açısından tedavide metformin kullanılmamalıdır.
- GFR < 60 ml/dk ise dikkatli ve yakın takip ile kullanılmalıdır.
- Güncel kılavuzlarda kalp yetmezliğinde metformin kullanımı, ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği ile semptomatik ileri kalp yetmezliği dışında tedavide **ilk tercih** edilecek ajanlardan biri olarak yer almıştır

# Sülfonilüre

- Kalp yetmezliği olan diyabetik hastalar ve tedavi ajanlarının değerlendirildiği metanalizde sülfonilüre kullanımı ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır.
- Metformin ile kıyaslandığında ise daha faydalı gözükmediği bildirilmiştir

BJM 2007; 335: 497.

- Başka bir metaanalizde de kardiyovasküler olay sıklığında ve mortalitede artış ile sülfonilüre kullanımı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir

Diabetes Care 2007; 30: 389-94.

- Bunlara karşın 90 binden fazla hasta ve 15 yıllık süreyi kapsayan retrospektif bir çalışmada ise metformine kıyasla sülfonilüre kullanımı ile tüm nedenlere ve kardiyak nedenlere bağlı mortalitede ve kalp yetmezliği gelişme riskinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir

BMJ. 2009; 339: b4731.

# İnsülin

## **SAVE çalışmasının alt grup analizi**

- Diyabeti ve sol ventrikül disfonksiyonu olan 496 hasta değerlendirildi
- İnsülin tedavisi almakta olan 168 hasta ile insülin dışında bir antidiyabetik tedavi alan 328 hasta karşılaştırıldı
- İnsülin tedavisi alan grupta tüm nedenlere bağlı ölümler ile kardiyovasküler morbidite (kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, myokard enfarktüsü v.b) ve mortalite riskinde anlamlı artış bulundu

Arch Intern Med 2004; 164(20): 2273-9.

## **CHARM çalışması**

- Benzer bulgular izlenmiştir.
- Diyabetik hastalarda insülin tedavisi diğer tedavilerle karşılaştırıldı
- Hem tüm nedenlere bağlı ölümlerde hem de kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış sıklığında artış görüldü

Eur Heart J 2008; 29: 1377-85.

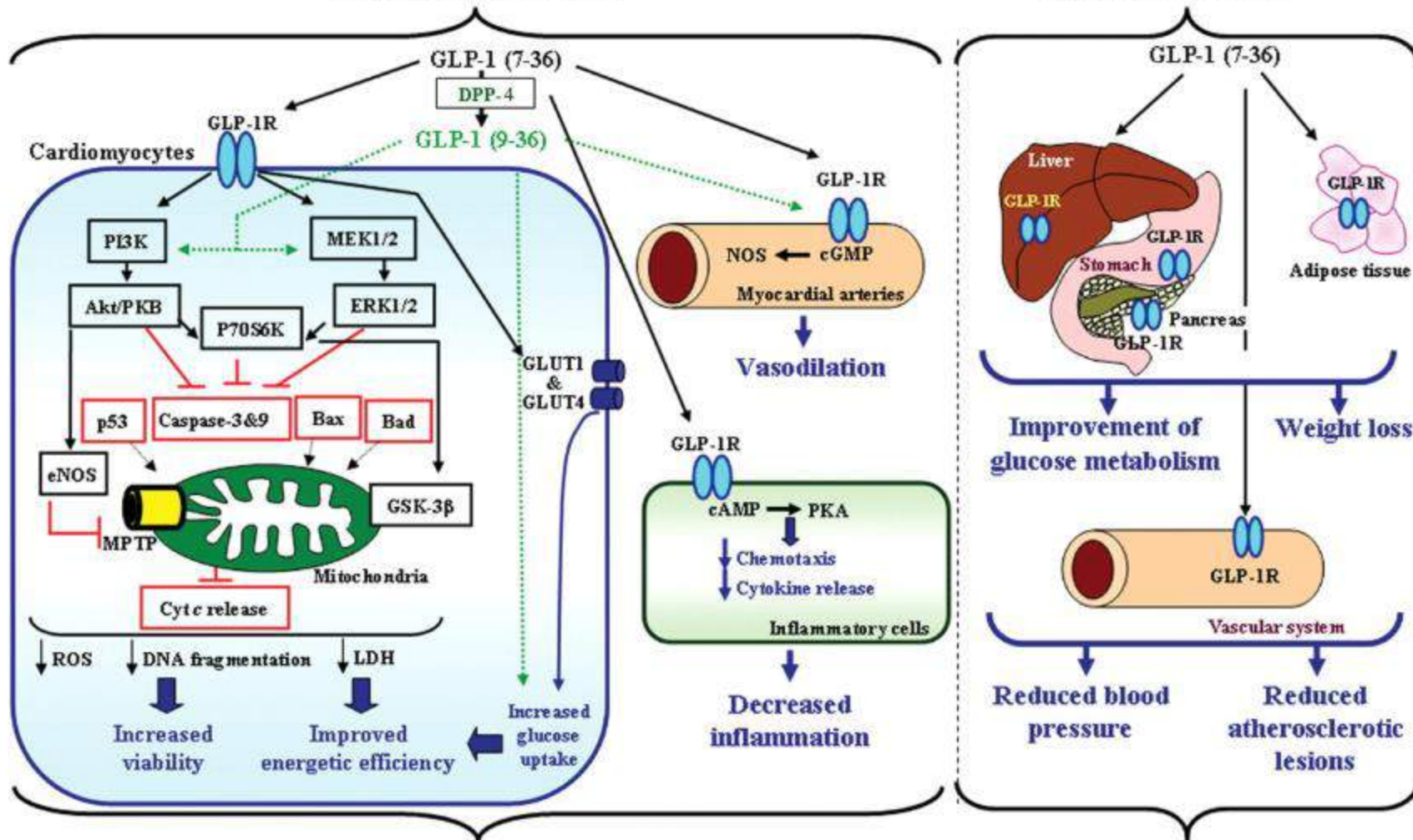
- Kalp yetmezliği tanısı alarak hastaneden taburcu olan 16417 diyabetik hastanın incelendiği rertrospektif bir çalışmada ise insülin tedavisi ile diğer antidiyabetik tedavi ajanlarını alan hastalar karşılaştırıldı
- Önceki çalışmaların aksine insülin kullanımı ile mortalite arasında bir ilişki bulunmadı

Circulation 2005; 111(5): 583-90.

# GLP-1 (7-36)

## Myocardial effects

## Systemic effects



**Preservation of cardiac function and structure**

# KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

- Çalışmalarda GLP-1 bağımlı kalbi koruyucu etkiler gösterilmiştir.
- GLP-1R uyarımı insülin duyarlılığını artırmaya yardımcı olur ve kardiyak metabolizmayı kardiyoproteksiyon lehine kaydırır
- GLP-1 kalbin noniskemik ve iskemik durumlarında, pirüvat ve laktat konsantrasyonlarını azaltarak kalbi koruyucu etki sağlar
- Ratlarda kalp myositinin anti-apoptozunda -GLP-1 iskemi öncesi dönemde veya direkt olarak reperfüzyonda verildiği zaman infarkt alanını azaltır

# Potansiyel Yararları

## **Pozitif İnotropik**

- GLP-1 agonistleri infarkt boyutunu sınırlar ve Sol Ventrikül (LV) Fonksiyonlarını iyileştirir
- Bir çalışmada miyokard infarktüsünü takiben değerlendirilen LV Fonksiyonları sonrası; ejeksiyon fraksiyonununda belirgin iyileşme ve peri-enfarktüs alanda bölgesel fonksiyonel iyileşmenin olduğu gözlemlendi
- Bunlar kan basıncı ya da kalp hızından bağımsız değişiklikler olup, kardiyoproteksiyonu işaret etmektedir

# Kardiyak Etkilerin Sonucu

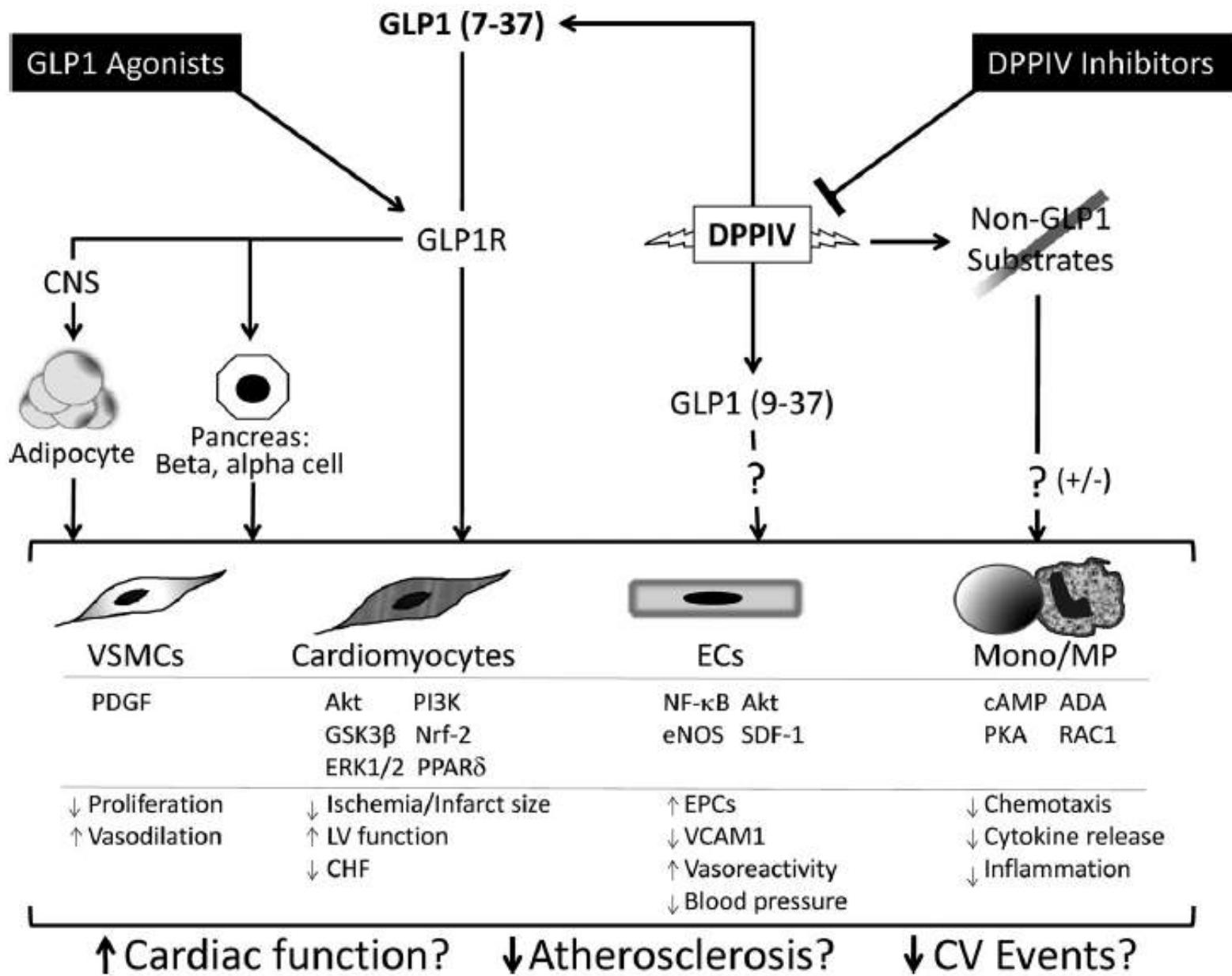
## Hayvan Çalışmaları

- MI modellerinde;
  - Sağkalım ↑
  - Kardiyak Rüptür ↓
  - İskemi ↓
  - Kardiyak Fonksiyon ↑
- Endotelden Bağımsız  
Arterlerin Gevşemesini  
Kolaylaştırır

## Klinik Çalışmalar

- Sol Ventrikül Fonksiyonu ↑
- Endotel Fonksiyonu (Arter Çapı) ↑
- Endotel Fonksiyonu Biyobelirteçleri ↓
- Sistolik Kan Basıncı ↓





# Glukoz Düşürücü Tedaviye Exenetide Eklemek Kalp Yetmezliği Oranını Azaltır

- 50,330 Exenetide ile birlikte insülin ve diğer antidiyabetik tedavi alan hastalarda
- Sadece insülin ve diğer antidiyabetik tedavi alan gruba göre 57% daha az KY gelişti (OR 0.43; 95% CI 0.35-0.53)
- 53,446 Exenetide ve diğer antidiyabetik tedavi alan grupta , Exenetide almayan gruba göre 31% oranında daha az KY görüldü (OR 0.69; 95% CI 0.44-1.07)
- Tüm datalar birleştirilince Exenetide alan grupta toplamda 54% daha az KY gelişti (OR 0.46; 95% CI 0.38-0.56)

Diabetologia 2011; 54(Suppl. 1): S1–S542.

# TECOS Kardiyovasküler Güvenlilik Çalışması

- Tip 2 diyabetli hastalarda standart tedaviye eklenen, Sitagliptin kardiyovasküler güvenliliğe etkisi incelendi.
- Sitagliptin tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında primer bileşik sonlanım noktasındaki **majör kardiyovasküler (KV) olay riski ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranı** benzer bulundu
- Sonuç; Sitagliptin Tip 2 diyabetli hastalarda primer sonlanım noktasını karşılar nitelikte ve güvenli

# Kalp Yetmezliğine Bağlı Hospitalizasyon: DPP-4 İnhibitörleri

	İlaç n/N (%)	Plasebo n/N (%)	Hazard Ratio	95% CI	P Value
<b>TECOS</b> (sitagliptin vs. placebo)	228/7332 (3.1%)	229/7339 (3.1%)	1.00	0.83, 1.20	0.983
<b>EXAMINE</b> (alogliptin vs. placebo)	106/2701 (3.9%)	89/2679 (3.3%)	1.19	0.90, 1.58	0.220
<b>SAVOR-TIMI 53</b> (saxagliptin vs. placebo)	289/8280 (3.5%)	228/8212 (2.8%)	1.27	1.07, 1.51	0.007

# SAVOR-TİMİ Çalışması

- SAVOR çalışmasında saxagliptin alan 613 hasta kontrol grubundaki 609 hasta ile karşılaştırıldı
- İskemik kalp hastalığını arttırdığı

Veya

- Azalttığı yönünde bulgu saptanamamıştır.

Fakat

- Kalp yetmezliği ile ilgili hastaneye başvuru daha yüksek saptanmıştır (Saxagliptin %3.5, Plasebo %2.8 HR: 1.27 P=0.007)

# Kardiyovasküler Güvenilirlik Çalışmaları

- Saxagliptin SAVOR
- Alogliptin EXAMİNE
- Sitagliptin TECOS
- Linagliptin CARMİNE ve CAROLİNE
- Exenatide EXSCEL

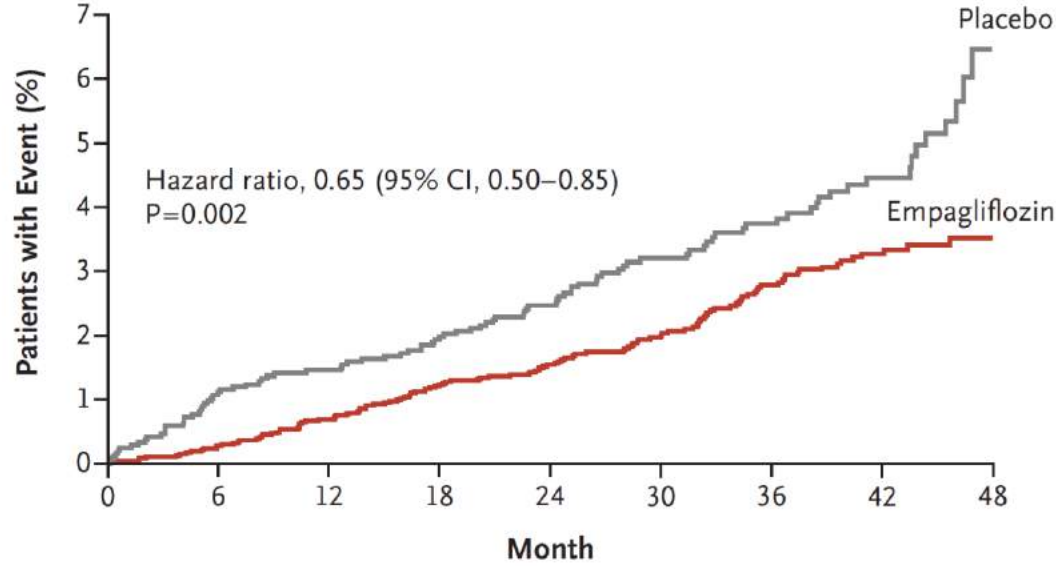
Bazıları halen devam etmektedir.

- Lixinetatide ile yürütülen ELİXA çalışmasında ilk sonuçlarda kardiyovasküler yönden zararlı etkileri görülmediği yönündedir

# SGLT2 İnhibitörleri

- Empa-REG çalışması ilk kez bir diyabet ilacının kardiovasküler hastalık riskini ve kardiovasküler mortaliteyi azalttığını göstermesi nedeniyle önemli bir çalışmadır. (ADA/EASD)

# Empa-REG Çalışması



## No. at Risk

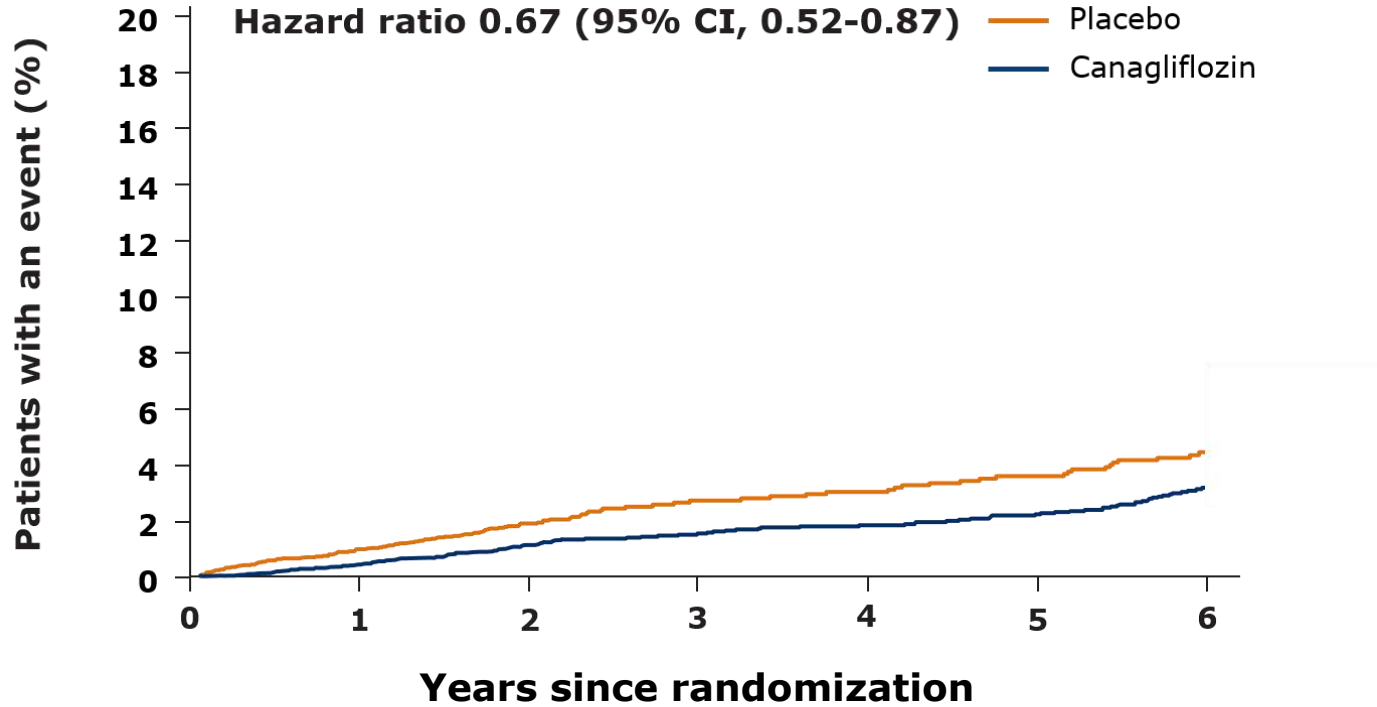
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

•Empagliflozin Placeboya göre KY'ne bağlı hospitalizasyonu belirgin azaltmıştır

- KV Ölüm azaltmıştır
- Ölümcül Olmayan MI azalmıştır
- Ölümcül Olmayan İnme azalmıştır



# CANVAS Çalışması



No. of patients

Placebo	4347	4198	3011	1274	1236	1180	829
Canagliflozin	5795	5653	4437	2643	2572	2498	1782

**Canagliflozin ile KY'ne bağlı hospitalizasyonu belirgin azaltmıştır**

# DECLARE Çalışması

- Dapaglifozin ile yapıılıyor
- Nisan 2019'da açıklanacak

# CVD-REAL alışması

- SGLT 2 inhibit6r6 alan 300 000 hastanın değerlendirildiği (Dapaglifozin, Canaglifozin ve Empaglifozin ) tedavisi alan
- Daha 6ncesinde kardiyovask6ler 6yk6s6 olmayan hastalar değerlendirildi
- Diğer tedavi alan T2DM'li hastalarla karşılaştırıldı

## Sonlanma Noktası Olarak

- Kalp yetmezliği nedenli hastane başvurusu %39 ( $P < 0.001$ )
- Herhangi nedenli 6l6m oranı %51 ( $P < 0.001$ ) az olarak saptandı

# **SGLT2 İnhibitörleriyle Olası KV Yarar Mekanizmaları**

- Glukoz ve sodyumda düşüş
- Sodyum yükünde azalma
- Dokuda sodyum birikiminin azalması
- Sistemik glukoz yükünde azalma
- Endotel fonksiyonunda düzelme
- Kan basıncında azalma
- Glukoz trafiğinde azalma

**Short Report: Treatment****Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors suppress atrial natriuretic peptide secretion in patients with newly diagnosed Type 2 diabetes**Y. Wang<sup>1</sup>, L. Xu<sup>2</sup>, L. Yuan<sup>1</sup>, D. Li<sup>1</sup>, Y. Zhang<sup>1</sup>, R. Zheng<sup>1</sup>, C. Liu<sup>1</sup>, X. Feng<sup>1</sup>, Q. Li<sup>1</sup>, Q. Li<sup>1</sup> and J. Ma<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Endocrinology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing and <sup>2</sup>Department of Medicine, Kunshan Rehabilitation Hospital, Suzhou, China

Accepted 20 February 2016

**Abstract****Aims** To observe changes in atrial natriuretic peptide levels after treatment with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes.**Methods** A total of 28 patients with newly diagnosed Type 2 diabetes and HbA<sub>1c</sub> levels of 58–91 mmol/mol (7.5–10.5%) were randomly selected to receive sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor treatment (*n* = 18) or placebo (*n* = 10) for 24 weeks. We analysed atrial natriuretic peptide concentrations, using an enzyme-linked immunosorbent assay. In addition, sodium and HbA<sub>1c</sub> levels were measured at baseline, 12 weeks and 24 weeks and blood lipid levels and insulin sensitivities at baseline and 24 weeks.**Results** Compared with patients treated with placebo, patients who received sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor treatment exhibited lower atrial natriuretic peptide levels (36.74 vs 56.90 pg/ml in the placebo group; *P* < 0.05) and higher sodium levels (144.3 vs 141.4 mmol/l in the placebo group; *P* < 0.01) at 24 weeks, after adjusting for baseline values. HbA<sub>1c</sub> levels were lower after sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor treatment compared with placebo (51 vs 60 mmol/mol; *P* < 0.01). No correlation was found between atrial natriuretic peptide and HbA<sub>1c</sub> levels. Homeostatic model assessment of  $\beta$ -cell function values and lipid profiles were generally similar after 24 weeks of treatment with placebo or sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor.**Conclusions** This study shows the ability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors to lower atrial natriuretic peptide levels and improve glycaemic control, which may benefit the cardiovascular system.

Diabet. Med. 33, 1732–1736 (2016)

**Introduction**

An estimated 382 million people worldwide were diagnosed with diabetes in 2013, and this number is expected to reach 592 million by 2035 [1,2]. The management of Type 2 diabetes mellitus continues to be challenging, despite multiple therapeutic interventions for treatment.

Inhibition of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2), which decreases plasma glucose concentrations by inhibiting glucose reabsorption within the proximal tubules of the kidney and induces urinary excretion of excess glucose [3], offers a novel mechanism for glycaemic control [4]. Furthermore, SGLT2 inhibitors do not increase the risk of hypoglycaemia and can decrease body weight and blood pressure [5],

making SGLT2 inhibition a promising means by which to treat Type 2 diabetes.

The biological effects of SGLT2 inhibitors are exerted mainly on the renal proximal tubules by preventing water, glucose and sodium transportation through SGLT2; therefore, we hypothesized that the drug used in the present study may influence the endocrine function of the renal tubules and homeostasis of the inter environment. To some degree, SGLT2 inhibitors may exhibit protective effects on the kidney and cardiovascular systems beyond the glucose control such inhibition enable. Atrial natriuretic peptides (ANP) act on the kidney to promote diuresis and natriuresis, induce vasodilation and protect the heart from high preload and afterload pressures. We therefore evaluated the changes in ANP levels after SGLT2 inhibitor treatments in patients with newly diagnosed Type 2 diabetes and investigated the

# PRİMER SONLANIM

- TEŞEKKÜRLER...