



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS VE HİPERTANSİYON
TANILI HASTALARDA EMPAGLİFLOZİN
KULLANIMININ KARDİYAK SİSTOLİK VE
DİYASTOLİK FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Karaduman

İSTANBUL- 2020



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS VE HİPERTANSİYON
TANILI HASTALARDA EMPAGLİFLOZİN
KULLANIMININ KARDİYAK SİSTOLİK VE
DİYASTOLİK FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Karaduman

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Nihal zdemir

Uzm. Dr. Zübeyde Bayram

İSTANBUL- 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesinden faydalandığım başta klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR olmak üzere, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN, Prof. Dr. Cevat KIRMA, Prof. Dr. Cihangir KAYMAZ, Prof. Dr. M. Muhsin TÜRKMEN, Doç. Dr. Selçuk PALA Doç. Dr. İ. Akın İZGİ, Doç. Dr. M.Yunus EMİROĞLU, Doç. Dr. Ramazan KARGIN, Doç. Dr. Gökhan ALICI, Doç. Dr. Birol ÖZKAN ve Doç. Dr. M. Vefik YAZICIOĞLU' na;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen grup üyelerimiz Doç.Dr. Rezzan Deniz ACAR, Uzm. Dr. Cem DOĞAN, Uzm. Dr. Zübeyde BAYRAM'a;

Ekokardiyografi laboratuvarında her türlü eğitimi ve desteği bizlere sunan başta Doç. Dr. Gökhan KAHVECİ olmak üzere, Doç. Dr. Alev KILIÇGEDİK, Uz. Dr. Münevver SARI ve Uz. Dr. Mehmet AYTÜRK'e;

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi birikim ve tecrübelerini benimle daima paylaşan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım Doç. Dr. Elnur ALİZADE, Doç. Dr. Regayip ZEHİR, Doç. Dr. Çetin GEÇMEN, Doç. Dr. Taylan AKGÜN, Uz.Dr Ayhan Küp, Uz. Dr. Şeyhmus KÜLAHÇIOĞLU, Uz. Dr. Mehmet ÇELİK, Uz. Dr. Emrah BAYAM Uz. Dr. Servet İZCİ, Uz Dr. Serdar FİDAN, Uz. Dr. Lütfi ÖCAL, Uz. Dr. Ruken Bengü BAKAL ve Doç. Dr. Ali KARAGÖZ'e;

Tez sürecindeki çok değerli yardımları için Uz. Dr. Hande ÖZPORTAKAL'a;

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim tüm değerli emektar asistan arkadaşlarıma; Ve son olarak hayatımdaki en büyük destekçim olan biricik eşim Şeyma Nur'a teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Karaduman

İstanbul-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
KISALTMALAR.....	V
TABLolar	VII
ŞEKİLLER.....	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri	2
2.1.1 Giriş.....	2
2.1.2 SGLT-2 İnhibitörlerinin etki mekanizması.....	2
2.1.3 SGLT2 İnhibitörlerinin Klinik Etkililiği.....	4
2.1.3.a Beta Hücre Fonksiyonu	4
2.1.3.b Glikoz Düşürücü Etki	4
2.1.3.c Vücut Ağırlığı, Kan Basıncı ve Diğer Metabolik Parametreler ..	4
2.1.3.d Hipoglisemi.....	4
2.1.4 SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmaları	5
2.1.4.a Kan basıncı azalması, diürez ve natriürez.....	5
2.1.4.b Sodyum Hidrojen değişimi ile miyokarda etki	6
2.1.4.c Keton metabolizması.....	6
2.1.4.d Hematokrit ve Eritropoeyin düzeyi artışı.....	7
2.1.4.e Sempatik sinir sistemi inhibisyonu.....	7
2.1.4.f Endotel nitrik oksit sentazın aktivasyonu	7
2.1.5 SGLT-2 İnhibitörlerinin İstenmeyen Etkileri	8
2.1.5.a Volüm depleksyonu	8
2.1.5.b Genital yol enfeksiyonları.....	9
2.1.5.c Üriner yol enfeksiyonları	9
2.1.5.d Hipoglisemi.....	9
2.1.5.e Diyabetik Ketoasidoz	9
2.1.5.f Kemik kırıkları	10

2.1.5.g Distal alt ekstremitte amputasyonları.....	10
2.1.5.h Akut böbrek yetersizliği.....	10
2.1.5.i Fournier Gangreni.....	11
2.1.5.j Kanser	11
2.1.1 SGLT-2 inhibitörü ile ilgili büyük çalışmalar	11
2.2. SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYON PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	13
2.2.1 Speckle Tracking Ekokardiyografinin Klinik Kullanımı.....	13
2.2.1.1 İskemik kalp hastalığı	14
2.2.1.2 İskemik olmayan kalp hastalıkları	14
2.2.1.2.a Hipertrofik Kardiyomiyopati.....	14
2.2.1.2.b Dilate Kardiyomiyopati.....	15
2.2.1.2.c Restriktif Kardiyomiyopati	16
2.2.1.3 Kanser tedavisine bağlı kardiyomiyopati.....	16
2.2.1.4 Sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi	16
2.2.2 Ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi	17
2.2.3 Kardiyak fonksiyonun biyobelirteçleri	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1 İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ.....	30
6.1. Sınırlamalar	30
7. REFERANSLAR	31

KISALTMALAR

SGLT-2i	: Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri
T2-DM	: Tip 2 diabetes mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
KY	: Kalp yetersizliği
DEF- KY	: düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KEF-KY	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
NHE	: Na-H exchanger 1
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
ABY	: Akut böbrek yetersizliğinin
KV	: Kardiyovasküler
ME	: Miyokard enfarktüsü
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
HKM	: Hipertrofik kardiyomiyopati
GLS	: Uzunlamasına gerilimsel fonksiyon
NT-proBNP	: N-terminal ProBrainNatriüretikPeptit
hsCRP	: Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein
KAH	: Koroner Arter Hastalığı,
SVO	: Serebro Vasküler Olay
ACE-i	: Anjiyotensin Converting Enzim inhibitörü
ARB	: Anjiyotensin reseptör bloker
BB	: Betabloker
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
BMI	: Boy kilo indexi
TA	: Tansiyon
SolA	: Sol Atrium
SolV	: Sol ventrikül
SolAC	: Sol atrium çap
SolAVI	: Sol atrial volum indexi
SolVEDÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çap
SolVESC	: Sol ventrikül diyastol sonu
SolVEDV	: Sol Ventrikül diyastol sonu volum

SolVESV	: Sol ventrikül sistol sonu volum
DT	: Decelerasyon zamanı
E	: Trans mitral akım erken doluş akım hızı
A	: Geç doluş hızı
e'	: Doku doppler mitral anulus erken gevşeme hızı
LAVI	: Sol atriyum maksimum volüm indeksi



TABLÖLAR

Tablo 1: SGLT-2 inhibitörlerinin günlük doz, selektiviteleri ve yarılanma ömrüleri	2
Tablo 2: SGLT-2 İnhibitörlerinin İstenmeyen Etkileri	8
Tablo 3: SGLT-2i'lerle yapılan büyük klinik çalışmaların özellikleri ve sonuçları	13
Tablo 4: Hastaların bazal karakteristikleri,	21
Tablo 5: Antropometrik, hemodinamik ve kan paramterlerindeki değişimler	22
Tablo 6: Ekokardiyografik paramterlerdeki değişiklikler.....	24
Tablo 7: Lineer mixed modele GLS covariate olarak eklenmesiyle elde edilen değişkenlerin değerleri.....	25
Tablo 8: Lineer mixed modele SolAVI azalması covariate olarak eklenmesiyle elde edilen değişkenlerin değerleri	25

ŞEKİLLER

Şekil 1: SGLT2 nin proksimal tubuldeki fonksiyonu	3
Şekil 2: SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmaları	5
Şekil 3 : Hipertrofik kardiyomiyopatili bir hastada sol ventrikül strain çalışması.....	15
Şekil 4: Dilate kardiyomiyopatili bir hastada sol ventrikül radyal strain çalışması..	15
Şekil 5: Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi olan bir hastada sağ ventrikül strain çalışması	17
Şekil 6: GLS değerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin grafiği	23



ÖZET

Amaç: Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanılı hastalarda eşlik eden hipertansiyon varlığında hastalarda kalp yetersizliği (KY) semptomları bulunmasa da ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon ve subklinik Sol ventrikül disfonksiyonu saptanabilir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu (DEF-KY) ve korunmuş EF li (KEF-KY) de klinik yaraları gösterilen empagliflozinin subklinik Sol ventrikül (SolV) disfonksiyonu ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi bulunabilir. Çalışmamız sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörü(SGLT-2i) grubundan empagliflozinin T2DM olan hipertansiyon tanılı hastalarda kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ekim 2019 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Ekokardiyografi birimine başvuran ve Tip 2 DM nedeniyle empagliflozin başlanan hastalar dahil edildi. Hastalar hipertansiyon nedeniyle en az bir antihipertansif tedavi almaktaydı. Çalışmamıza 30 (%47.6) 'u erkek, 63 ü kadın(%52.7) olmak üzere 63 hasta alındı. Hastaların ilaç kullanımı öncesi ve 6 ay sonrası ekokardiyografik kayıtları karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların 6 aylık süreçteki tansiyon, bel çevresi, boy kilo ve kan parameterlerindeki 6 aylık değişimler incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda hipertansiyonu bulunan Tip 2 DM tanılı 63 hastada empagliflozin 6 ay kullanımı ile subklinik kardiyak disfonksiyonlarda iyileşme olduğu izlenmiştir. İstatistiksel modelde ilaç kullanımı sonrası GLS (p değeri:<0.001), E/e' (p değeri:0.01), e' (p değeri:<0.001), SolAVI (p değeri:<0.001) ve NT-pro BNP'de (p değeri:<0.001) anlamlı fark izlenmiştir. GLS de anlamlı düzelmenin başlangıç BMI ve NT-proBNP yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Yine SolAVI'ndeki azalma başlangıç NT-proBNP yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur Ayrıca hastaların sistolik kan basıncı(p değeri:<0.001), diyastolik kan basıncı(p:0.012), bel çevresi(p değeri:<0.001) ve vücut kitle indeksinde (p değeri:<0.001) anlamlı değişim gözlemlendi

Sonuç: Tip 2 DM nedeniyle empagliflozin kullanan hipertansiyon tanılı hastalarda subklinik sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarda iyileşme gözlenmiştir. Bu iyileşme BMI yüksek hastalarda daha belirgindir. Subklinik kardiyak disfonksiyonlardaki bu iyileşme hastalardaki kilo kaybı ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörü, empagliflozin, diyastolik disfonksiyon

ABSTRACT

Objective: Diastolic dysfunction and subclinical left ventricular dysfunction can be detected echocardiographically in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension although there are no heart failure(HF) symptoms. Empagliflozin with clinical wounds in the treatment of low ejection fraction(EF) HF and preserved EF, may have a positive effect on subclinical Left ventricular dysfunction. Our study investigates the effect of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, on cardiac systolic and diastolic functions in patients with T2DM

Methods: Patients who applied to the Cardiology Clinic Echocardiography unit of Kosuyolu Training and Research Hospital between October 2019 and June 2020 and who started empagliflozin due to Type 2 DM were included in the study. Patients were receiving at least one antihypertensive treatment for hypertension. 30 patients (47.6%) were male and 63 were female (52.7%) were included to our study. Echocardiographic recordings of patients before and 6 months after drug use were compared. In addition, 6-month changes in patients' blood pressure, waist circumference, height weight, NT-proBNP and other blood parameters were examined.

Results: In our study, 63 patients diagnosed with Type 2 DM and hypertension had an improvement in subclinical cardiac dysfunctions with the use of empagliflozin for 6 months. There was statistically significant difference in GLS (p value:<0.001), E/e' (p value:0.01), e' (p değeri:<0.001), LAVI (p value:<0.001) ve NT-pro BNP (p value:<0.001) before and after empagliflozin use. Significant improvement in GLS was associated with baseline BMI and NT-proBNP elevation. Also, the decrease in LAVI was found to be related to the initial NT-proBNP elevation. In addition, there were significant changes in patients' systolic blood pressure (p value: <0.001), diastolic blood pressure (p: 0.012), waist circumference (p value: <0.001) and BMI (p value: <0.001).

Conclusion: Improvement of subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunctions was observed in patients diagnosed with hypertension who started empagliflozin due to Type 2 DM.

Improvement is more noticeable in patients with high BMI. Improvement of subclinic cardiac dysfunctions may be associated with weight loss in patients

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i), glikozun büyük oranda geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal tübüllerinde glikoz reabsorbsiyonunu engelleyerek etki gösteren yeni tür oral antidiyabetik ajanlardır. Son yıllarda ortaya çıkan yayınlarda yüksek kardiyovasküler riske sahip tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında SGLT-2i kullanımının kalp yetersizliğine (KY) bağlı hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir(1,2). SGLT-2i üriner glikoz reabsorbsiyonu engellemenin yanında sodyum atılımını artırır. Böylece natriürezle beraber sıvı atılımı da artar ve ekstrasvasküler ve intravasküler volümde azalmaya neden olurlar. Bu sayede kan basıncında azalamaya ve kilo kaybetmeye neden olurlar. Bilindiği üzere KY hastalarının yarısını düşük ejeksiyon fraksiyonlu(DEF)- KY, diğer yarısını ise sınırda EF'li KY ve korunmuş EF li(KEF)-KY oluşturmaktadır. Mevcut veriler bu yeni ajanların T2DM tanılı hastalarda klinik yararlarının hem DEF-KY hem de KEF-KY hastalarında benzer olduğuna işaret etmektedir.

T2DM tanılı hastalarda eşlik eden hipertansiyon varlığında hastalarda KY semptomları bulunmasa da ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon ve subklinik SolV disfonksiyonu saptanabilir. DEF-KY ve KEF-KY de klinik yaraları gösterilen empagliflozinin subklinik SolV disfonksiyonu ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi bulunabilir. Çalışmamız SGLT-2i grubundan empagliflozinin T2DM olan hipertansiyon tanılı hastalarda kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri

2.1.1 Giriş

Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i), glikoz reabsorbsiyonunu engelleyerek etki gösteren yeni tür oral antidiyabetik ajanlardır. 1835 yılında elma ağacı kökü kabuğundan elde “Phlorizin” ilk keşfedilen ilaçtır. Bu ilaç böbrekteki glikoz taşıma mekanizmaların anlaşılmasını sağlar ve ilerleyen dönemde farklı SGLT'lerin ve fonksiyonel özelliklerinin tanımlanmasıyla sonuçlanır. Bu zamana kadar insanlarda 6 adet farklı SGLT izomeri tanımlanmıştır(3,4)

SGLT-2 inhibitörleri, ipragliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin, luseogliflozin ve tofogliflozin, T2DM tedavisinde kullanılmaktadır(Tablo 1)(5). Yapısal olarak benzer olsalar da selektiviteleri farklıdır.

Empagliflozin>tofogliflozin>dapagliflozin>ipragliflozin>canagliflozin

Tip 1 DM'da kullanılmasını amaçlayan çalışmalar devam etmektedir.

Tablo 1: SGLT-2 inhibitörlerinin günlük doz, selektiviteleri ve yarılanma ömürleri

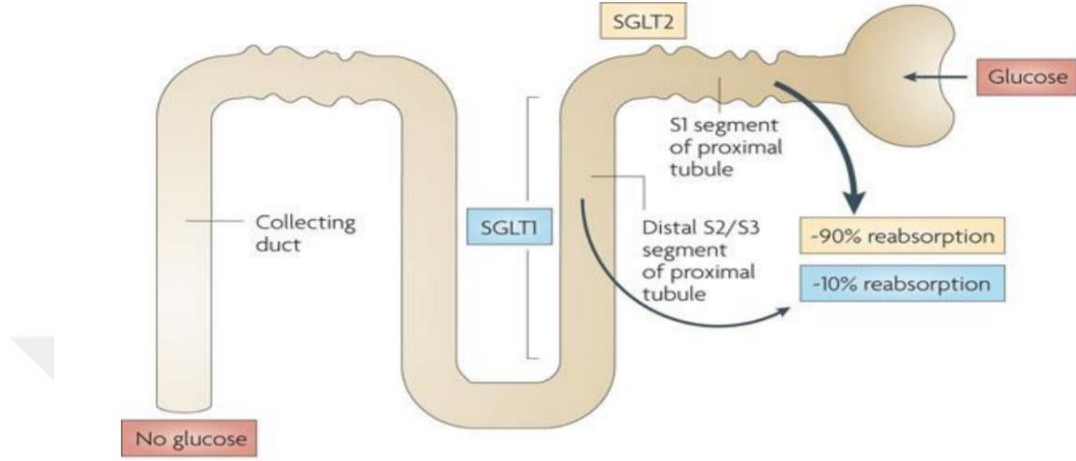
Jenerik İsim	Günlük Doz	SGLT 1/2 selektivitesi	Yarılanma ömrü
Ipragliflozin	50–100 mg	254:1	15 saat
Dapagliflozin	5–10 mg	1242:1	8–12 saat
Kanagliflozin	100 mg	155:1	12 h
Empagliflozin	10–25 mg	2680:1	14–18 h
Luseogliflozin	2.5–5.0 mg	1770:1	9 h
Tofogliflozin	20 mg	2912:1	5 h

2.1.2 SGLT-2 İnhibitörlerinin etki mekanizması

Plazma glikozu böbrekten glomerüller yoluyla idrara serbestçe süzülür ve ATP bağımlı SGLT etkili bir sistem aracılığıyla tübül içinde yeniden emilir. Günde yaklaşık 180 gram glukoz glomerullardan ultrafiltrasyona geçer. Glomerullardan idrara ultrafiltre edilen glikoz, proksimal tubulde bulunan SGLT1 ve SGLT2 yardımıyla tamamen absorbe edilir ve sağlıklı insanda idrarda glikoz atılımı olmaz. Proksimal tübüldeki glikoz reabsorbsiyonun yaklaşık %90'ı SGLT-2, %10'u SGLT-1 aracılı gerçekleşir(Şekil 1).

Ancak fare deneylerinde gösterilmiştir ki SGLT-2 inhibitörü kullanımında SGLT-1 bu durumu kompanse etmeye çalışarak filtre edilen glukozun %35 ini reabsorbe eder.(4)

Sodium-GLucose coTransporter 2



Int J Clin Pract.2015. 69: 1071-87

Şekil 1: SGLT2 nin proksimal tubuldeki fonksiyonu

Diyabetli hastalarda SGLT2 ekspresyonunun artmış olup olmadığı belirsizliğini korusa da, hiperglisemi ortamında SGLT2 ile glikoz Emilimi % 30 artar. SGLT2 inhibitörleri, SGLT2'nin inhibisyonu ile glikozun yeniden Emilimini baskılar ve böylece idrarda şeker atılımını günde yaklaşık 60-80 g arttırır ve hiperglisemiyi iyileştirir(6,7). Glikoz atılımı, vücuttan 240-320 kcal enerji kaybına karşılık gelir, bu da kilo kaybına yol açar. Özellikle karın yağ birikiminin iyileştirilmesi insülin direncinin iyileşmesini teşvik eder ve kan basıncı, lipit profili ve serum ürik asit seviyesi gibi metabolik parametrelerin iyileşmesini sağlar.

Etki mekanizması düşünüldüğünde renal disfonksiyonu olan glomeruler filtrasyon hızı düşük hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin etkisinin azalması beklenen bir durumdur. Bu sebeple GFR si 45ml/dk nın altında bulunan hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının etkliniği azalmaktadır. Fakat çalışmalar göstermiştir ki SGLT-2 inhibitörlerinin renal disfonksiyonu bulunan hastalarda GFR>30 ml/dk olduğu sürece renoprotektif etkisi mevcuttur. (8,9)

2.1.3 SGLT2 İnhibitörlerinin Klinik Etkililiği

2.1.3.a Beta Hücre Fonksiyonu

SGLT2 inhibitörleri, insülin bağımsız olarak plazma glikoz seviyesini düşürürler. Bu sebeple de insülin sekresyonunu arttırmazlar, aksine glukotoksisitenin iyileştirilmesi ve muhtemelen beta hücre iş yükünün azaltılması yoluyla beta hücre fonksiyonunu geliştirirler(10,11). Artan plazma glukagon düzeyi ayrıca lipolizin teşvik edilmesine ve karaciğer yağının ve viseral adipozitenin azaltılmasına katkıda bulunur(12,13).

2.1.3.b Glikoz Düşürücü Etki

SGLT2 inhibitörleri ile tedavi, T2DM'li hastalarda tekli tedavide % 0,79 HbA1c azalması, diğer glikoz düşürücü ajanlara ilave terapi ile % 0,61 HbA1c azalması ile sonuçlanır. SGLT2 inhibitörleri hem açlık hem de postprandiyal hiperglisemiye iyileştirir ve hedef glukoz aralığındaki zamanı artırır [14,15].

2.1.3.c Vücut Ağırlığı, Kan Basıncı ve Diğer Metabolik Parametreler

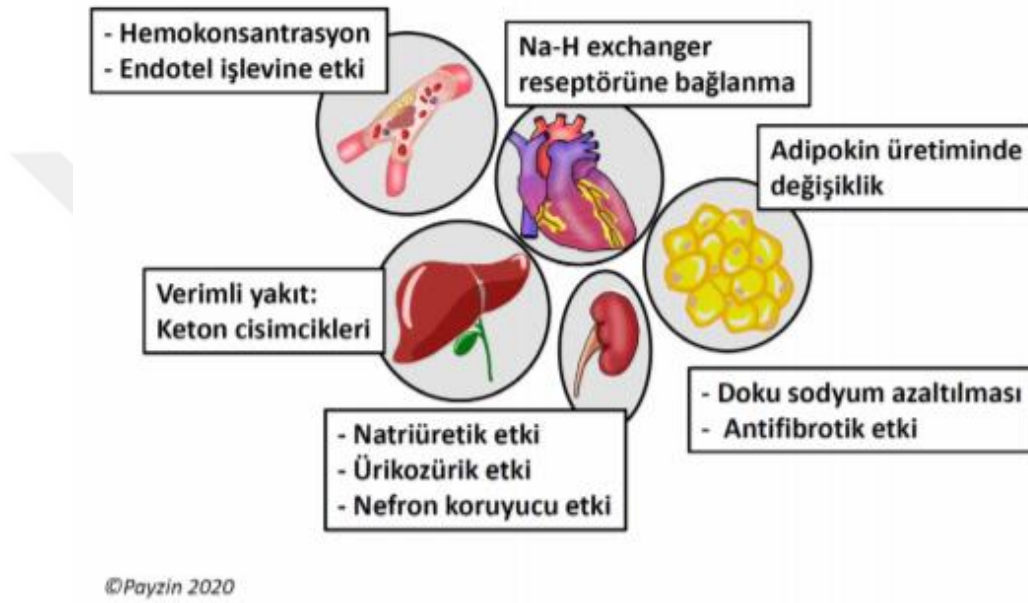
T2DM'li hastalarda SGLT2 inhibitörleri ile tedavinin vücut ağırlığını 1,7 kg (% 2,4) ve kalp atış hızını artırmadan sistolik ve diyastolik kan basıncını 4 ve 2 mmHg azalttığı gösterilmiştir. T2DM'li hastalarda serum ürik asit seviyesinde 0.3-0.9 mg / dL azalma ve serum HDL-kolesterolde % 6-9 oranında artış bildirilmiştir (14). Öte yandan, SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda LDL-kolesterolde % 2-6 artış bildirilmiştir. Fakat LDL kolesterolün daha aterojenik bir alt türü olan küçük yoğun LDL-kolesterolün azaldığını, daha az aterojenik büyük yüzer LDL-kolesterolün dapagliflozin ile 12 haftalık tedavi ile arttığını bildirmişlerdir (15).

2.1.3.d Hipoglisemi

SGLT2 inhibitörleri monoterapi olarak kullanıldığında hipoglisemi riski plaseboya benzerdir. Bununla birlikte, SGLT2 inhibitörleri insülin veya insülin salgılatıcıları ile kombinasyon halinde kullanıldığında hipoglisemi riski artabilir. Bu nedenle, hipoglisemiden kaçınmak için bir SGLT2 inhibitörü ile birleştirildiğinde insülin veya insülin salgılatıcılarının dozunun azaltılması gerekebilir.

2.1.4 SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmaları

DAPA-HF çalışmasında, kardiyovasküler ölümdaki azalma ve kalp yetmezliği için hastaneye yatış T2DM olan veya olmayan hastalarda gözlemlendi. Bu, KY hastalarında SGLT2 inhibitörlerinin faydalı etkilerinin glikemik kontrolün sağlanmasına indirgeme dışındaki mekanizmaların da aracılık ettiğini düşündürdü. SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmaları şunlardır(Şekil 2).



Şekil 2: SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmaları

2.1.4.a Kan basıncı azalması, diürez ve natriürez

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif olmasında kan basıncında azalmaya yol açması ile diürez ve natriürez sağlaması önemli faktörlerdir. SGLT2 inhibisyonu, proksimal tübüldeki glikoz ve Na + yeniden emilimindeki azalma ile birlikte Na atılımı ve glukozurinin osmotik etkisi plasma konsantrasyonunda artışa ve artmış hematokrit düzeylerine neden olur. SGLT2 inhibitörlerinin neden olduğu natriürezin geçici olduğu düşünülse de sistolik (5-6 mmHg) ve diyastolik (1-2 mmHg) kan basıncındaki düşüşlerin devamlı olduğu düşünülmektedir(1).

Kan basıncının kalp yetmezliğinin başlangıcı ile yakından ilişkili olduğu da bilinmektedir. SGLT2 inhibitörlerinin kan basıncını düşürme ve diüretik etkileri de kalp yetmezliğinin önlenmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca SGLT-2 inhibitörleri glukozuri ve

yol açtığı diürez ve natriürez sayesinde kilo kaybına da yol açmaktadır. Ancak bu etkilerin ortaya çıkması için en az altı aylık bir tedavi süresine gerek olduğu bildirilmektedir(16).

SGLT2 inhibitörlerinin diüretik etkisinin, loop-diüretiklerinin etkisinden bir farkı olduğu ileri sürülmüştür. SGLT 2 inhibitörlerinde dapagliflozin interstisyel sıvıda, intravasküler sıvıdan 2 kat fazla kayıp gösterirken, bir loop diğretiği olan bumetanipin interstistel sıvı intravasküler sıvı oranı % 78 dir(21,22). Dapagliflozinin, natriürez ve glukozüri dışında T2DM hastalarında doku sodyumunu da azalttığı gösterilmiştir(23).

Ayrıca nefron düzeyinde de glomeruler basıncı azalmaktadır. Buna afferent arteriyollerde vasokonstrüksiyon ve tubulden glomerule olan geri dönüş ile sağlamaktadır. Bu da nefron düzeyinde renoprotektif etkisini açıklamaktadır. (24)

2.1.4.b Sodyum Hidrojen değişimi ile miyokarda etki

SGLT-2 inhibitörlerinin miyokardda bulunan Na-H exchanger 1 (NHE) reseptörüne inhibitör olarak bağlandığı düşünülmektedir. NHE'in Kalp yetmezliği hastalarında miyokard sitozolünde hücre içi Na düzeyini artırdığı bilinmektedir. Empagliflozinin, NHE aktivitesini bozarak tavşanlardan ve sıçanlardan izole edilen ventriküler miyokardlarında sitoplazmik Na⁺ ve Ca²⁺ konsantrasyonlarını ve mitokondriyal Ca²⁺ konsantrasyonunu doğrudan modifiye ettiği gözlenmiştir(25). NHE ekspresyonu kalp yetmezliğinde artar ve hücre içi asidozise yol açar Artmış hücre içi Na mitokondrial Na/Ca transporterı aktive ederek mitokondri içindeki Ca miktarını azaltır. Bu mitokondrial enerji üretimini azaltmanın yanında hücre içi oksidatif stresi de artırır.(26) Böylece NHE inhibisyonu yapan SGLT-2 inhibitörleri hücre içi Na düzeyini azaltarak doğrudan miyokard üzerinde koruyucu etki yapmaktadır. Bu sayede SGLT-2 inhibisyonundan bağımsız olarak kardiyoprotektif etki gösterdikleri düşünülmektedir.

2.1.4.c Keton metabolizması

SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM li hastalarda keton cisimlerinde artış gösterilmiştir. Ayrıca KY de keton cisimlerinin miyokard hücrelerine alımı artmıştır.(27,28). SGLT-2 inhibitörleri miyokardda enerji kaynağı olarak keton cisimlerini artırdığı için yağ asitleri ve glukozu göre daha verimli bir mekanizma kullanılmış olur. Çünkü keton cisimlerinin avantajı, tüketilen oksijen molekülü başına glikoz veya serbest yağ asitlerinden daha fazla ATP üretilmesidir, bu da kalp verimliliğini

arttırır. (29) Plazma BNP düzeyleri ile total keton cisimciklerinin kardiyak alımı arasında anlamlı bir korelasyon vardır, bu da keton cisimlerinin kardiyak kullanımının SolV fonksiyonunun bozulması ile arttığını gösterir. Keton cisimlerinin artışı ile ortaya çıkan kardiyak enerji kullanımındaki verimlilik bu ilaç grubunun non diyabetik DEF-KY ve diyabetik KEF-KY hastalarında sebep oldukları pozitif etkileri açıklayabilmektedir. Aslında bu grup ilaçlarla bir bakıma ketojenik diyetin faydalarına ulaşılabilir.

2.1.4.d Hematokrit ve Eritropoeyin düzeyi artışı

12 hafta tedavi sonrası dapagliflozin ve hidroklorotiyazidin hematokrit üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, hematokritin dapagliflozin grubunda %2.2 arttığı, hidroklorotiyazid grubunda % 0.6 arttığı gözlenmiştir. (30) Bu SGLT2 inhibitörlerinin neden olduğu hematokritteki artışın sadece diürez nedeniyle oluşan hemokonsantrasyonla açıklanmadığını göstermektedir. Gerçekten de, SGLT2 inhibitörlerinin tedavisinden sonra eritropoietin düzeylerinde artış bildirilmiştir. (30,31)

Eritropoietin, böbrekteki proksimal tübüllerin yakınında bulunan “nöral krest türevi” fibroblastlar tarafından üretilir. Proksimal tübüllerde SGLT-2 inhibisyonu hücre içi rölatif hipoksiye yol açarak eritropoietin sentezini artırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, eritropoezi uyarıcı sentetik ajanların kalp yetmezliğinde klinik sonuçları iyileştiremediğine dikkat edilmelidir. Bu yüzden endojen eritropoietin sentezi artışı önemlidir. (32)

2.1.4.e Sempatik sinir sistemi inhibisyonu

EMPA-REG OUTCOME grubunda Kan basıncı ve plazma hacmindeki azalmaya rağmen, empagliflozinde kalp hızı da bir miktar azaldığı görüldü. Bu SGLT2 inhibitörlerinin sempatik sinir aktivitesini baskıladığını gösterir. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu kalp yetmezliğinin başlangıcı ve ilerlemesi ile yakından ilgilidir. Ayrıca unutulmamalıdır ki b-blokerler KY hastaları için standart tedavidir. SGLT2 inhibitörlerinin sempatik sinir üzerindeki baskılayıcı etkisi kalp yetersizliğinde koruyucu olabilir.

2.1.4.f Endotel nitrik oksit sentazın aktivasyonu

Kanagliflozin iskemi / reperfüzyon sırasında endotel nitrik oksit sentazını önemli

ölçüde arttırır ve böylece endotel bağımlı vazodilatasyonun arttırılmasına yol açar(32). SGLT2 inhibitörlerinin endotel bağımlı vazodilatasyon ve eNOS aktivitesi üzerindeki etkileri kardiyoprotektif katkıda bulunabilir.

2.1.5 SGLT-2 İnhibitörlerinin İstenmeyen Etkileri

SGLT-2 inhibitörü ilaçların kullanımında bazı istenmeyen etkiler görülebilir. Volum depleasyonu, genital yol enfeksiyonlar, üriner yol enfeksiyonları daha yaygın yan etkiler olmakla birlikte; diyabetik ketoasidoz, distal alt ekstremitte amputasyonları, kemik kırıkları, akut böbrek yetersizliği, fournier gangreni, mesane kanseri ve hipoglisemi nadir yan etkileri arasındadır(Tablo 2).

Tablo 2: SGLT-2 İnhibitörlerinin İstenmeyen Etkileri

Daha yaygın yan etkiler	Daha nadir yan etkiler
Volüm depleasyonu	Diyabetik ketoasidoz
Genital yol enfeksiyonlar	Distal alt ekstremitte amputasyonları
Üriner yol enfeksiyonları	Kemik kırıkları
	Akut böbrek yetersizliği
	Fournier gangreni
	Mesane kanseri
	Hipoglisemi

Türk Kardiyol Dern Ars 2020;48(3):330-354 doi: 10.5543/tkda.2020.74332

2.1.5.a Volüm depleasyonu

SGLT2 inhibitörleri volüm depleasyonuna bağlı advers olayların oranında artış mevcuttur. Genellikle hipotansiyon, senkop ve dehidrasyon ile ilişkilidir. SGLT2 inhibitörü randomize kontrollü çalışmalarında volüm depleasyonuna bağlı advers olaylarda plasebo gruplarıyla karşılaştırıldığında artış oranları görülür. Ace-i/ARB ve diüretik kullanan hastalarda tedaviye SGLT2 inhibitörü eklendiğinde volüm depleasyonu daha fazla görülebilmektedir. Bu yüzden tedaviye eklendiğinde gelişen semptomlara göre diüretik doz azaltımı yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

2.1.5.b Genital yol enfeksiyonları

Tüm SGLT-2i kullanan hastalarda genital yol enfeksiyonları plaseboya göre daha fazla görülmüştür. Kadınlarda çoğunlukla vajinit, erkeklerde balanit sık görülen enfeksiyonlardır. Genital yol enfeksiyonu geçirmiş kadın hastalar ve sünnetsiz erkek hastalar daha fazla risk altındadır(33). Kadın hastalarda erkeklere göre daha sıklıkla görülmekle birlikte genellikle bu enfeksiyonlar hafif veya orta ciddiyette gelişmektedir. SGLT-2i kullanımıyla ilişkili genital yol enfeksiyonlardan dolayı tedaviyi bırakma oranlarının oldukça düşük oranda olduğu görülmüştür.

2.1.5.c Üriner yol enfeksiyonları

SGLT2i ile ilişkili idrar yolu enfeksiyonu (İYE) hakkında veriler daha az tutarlıdır ve yayınlanan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Yeni bir SGLT2 inhibitörlerini içeren 105 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde (N = 60,082) İYE riskinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. (34) Ancak gerçek yaşam verilerinde akut vakalar da dahil olmak üzere SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda komplike İYE (ürosepsis) ve hastaneye yatmayı gerektiren piyelonefrit vakaları bildirilmiştir.

2.1.5.d Hipoglisemi

SGLT2 inhibitörlerinde hipoglisemi riski monoterapide oldukça düşüktür. İnsülin veya bir insülin sekretagogu ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi görülebilir. Bu SGLT1'in böbrek glikozunun proksimal tübülde yeniden emilme kapasitesinin ve yani azalmış insülin salınımı ve artmış hepatik glukoneogeneze yol açan glukagon salınımının SGLT2 inhibisyonundan etkilenmemesinin bir sonucudur. (33)

2.1.5.e Diyabetik Ketoasidoz

SGLT2 inhibitörü ilişkili diyabetik ketoasidoz vakaları sunulmuştur ve önemli bir bölümünde öglisemik ketoasidoz (yani, kan şekeri <250 mg / dL [13.9 mmol / L]) görülür. Bu da vakaların tanı almasını ve tedavisini geciktirir. Bu durum genellikle Tip 1 DM lu hastalarda bildirilmiştir ve bu yüzden FDA tarafında SGLT-2 inhibitörleri Tip-1DM lu hastanın tedavisinde onaylanmamıştır. SGLT2i kullanan hastalarda diyabetik

ketoasidoz görülme oranının GLP-1 agonisti kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. (35)

Empagliflozinde çok düşük oranda ve plasebo ile benzer iken kanagliflozinde biraz daha fazla oranda görülmüş ve en son yayınlanan DECLARE TIMI-58 çalışmasında ise dapagliflozin kullanan hastalarda plaseboya göre daha fazla oranda saptanmıştır

2.1.5.f Kemik kırıkları

SGLT2 inhibitörleri, risk grubundaki tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kemik kırığı riskini artırabilir. (36) Özellikle kanagliflozin kullananlarda bu riskte mevcuttur. (37) Fakat büyük randomize kontrollü çalışmalara bakıldığında empagliflozin ve dapagliflozin ile kemik kırıkları görülme oranının plasebodan farklı olmadığı görülmektedir. SGLT-2i'lerin ikincil hiperparatiroidinin sebep olduğu fosfat geri emiliminden dolayı kalsiyum ve fosfat hemostazını değiştirebileceği ve dolayısıyla potansiyel olarak kemik kütleini etkileyebileceği ve kırık riskine neden olabileceği düşünülmektedir.

2.1.5.g Distal alt ekstremitte amputasyonları

CANVAS çalışmasında alt ekstremitte amputasyonlarının kanagliflozin grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir. Geçmişte periferik arter hastalığı veya amputasyon öyküsünün olması riski artırmamaktadır. Bununla birlikte aynı yan etkiler empagliflozin ve dapagliflozinde görülmemiştir. Yakın zamanda yayınlanan 14 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizde 26,167 hasta diyabetik ayak ve amputasyon riski açısından irdelenmiş ve SGLT-2i ile diyabetik ayak gelişim riski arasında bir ilişki saptanmamıştır. Fakat son çıkan yayınlarda SGLT-2i grubunda armış şekilde distal alt ekstremitte amputasyonları ile karşılaşılması nedeniyle bu yan etkinin sınıf etkisi olabileceğinde şüphelenilmektedir.

2.1.5.h Akut böbrek yetersizliği

Özellikle volum depleasyonu bulunan hastalarda transglomeruler basıncın azalması ve meduller hipoksik hasar akut böbrek yetersizliğinin (ABY) görülebileceğini düşündürmektedir. . Daha önce bahsedilen ürosepsis ve piyelonefrit gibi nedenlerle de

ABY gelişebileceği unutulmamalıdır Fakat randomize kontrollü çalışmalar incelendiğinde renal sonlanım noktası açısından SGLT-2i plaseboya üstünlüğü bulunmaktadır.

2.1.5.1 Fournier Gangreni

Fournier gangreni hayatı tehdit eden morbidite ve mortalitesi yüksek perine ve perianal bölgenin nekrotizan enfeksiyonu olarak da bilinen bir durumdur. FDA SGLT-2i kullananlarda Fournier gangreninin daha yüksek sayıda görüldüğünü bildirmiştir. Ancak yayınlanan randomize kontrollü çalışmalar incelendiğinde risk artışına yönelik bir veri mevcut değildir.

2.1.5.j Kanser

34,569 hastayı içeren 49 bağımsız randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde 580 kanser vakası saptanmış, SGLT-2i'lerin tümüne bakıldığında kanser riskini fakat mesane kanseri riskinin SGLT-2i'ler ile özellikle empagliflozinle ilişkili olabileceği kanagliflozinin ise gastrointestinal kanserlere plaseboya göre anlamlı olarak daha az neden olduğu saptanmıştır.(38)

2.1.1 SGLT-2 inhibitörü ile ilgili büyük çalışmalar

SGLT-2i Tip 2 DM li hastalarda kardiyovasküler(KV) sonuçlarının ilk ortaya konduğu çalışma EMPAREG OUTCOME çalışmasıdır. KV hastalık riski yüksek Tip 2 DM olan standart tedavi altındaki 7020 hastanın dahil edildiği ve empagliflozin alan gruplar (10 mg grubu ve 25 mg grubu) ile plasebo KV sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır. Medyan tedavi süresi 2.6 yıl, medyan takip süresi 3.1 yıldır. EMPAREG Çalışmasında, empagliflozin alan hastalarda; KV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü(ME) veya nonfatal inme bileşik sonlanım noktasında empagliflozinin plaseboya göre non-inferiyor olduğu, superiyorite analizinde de plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Veriler ışığında tip 2 DM olan yüksek KV riske sahip hastalarda empagliflozin tedavisinin, kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon veya KV ölüm bileşik sonlanım noktasını(HR: 0.66, %95 CI: 0.55–0.79; $p < 0.001$) azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca empagliflozinin hem kalp yetersizliğine (HR: 0.65, %95 CI: 0.50–0.85; $p = 0.002$) hem de diğer nedenlere bağlı hospitalizasyonları azalttığı saptanmıştır (HR: 0.89, %95 CI: 0.82–0.96; $p = 0.003$)

Randomize çift kör CANVAS çalışmasına 10.142 T2DM olgusu alınarak kanagliflozin 100 mg ve 300 mg ile plasebo KV sonuçlar açısından değerlendirilmiştir. Takip süresi ortalama 3.6 yıldır. Benzer şekilde primer hipotezin non-inferiyorite olduğu çalışmada birincil sonlanım noktası olan KV ölüm, ölümcül olmayan ME veya ölümcül olmayan inme açısından kanagliflozinin plaseboya göre non-inferiyor olduğu, superiyorite analizinde de üstün olduğu gösterilmiştir (HR=0.86, %95 GA=0.75–0.97)

DECLARE-TIMI 58 çalışmasına 17,160 T2DM olgusu alınarak dapagliflozin KV sonuçlar açısından plasebo ile karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası olarak 1-MACE: KV ölüm, ölümcül olmayan ME veya ölümcül olmayan inme ile 2-KV ölüm veya KY nedenli hastaneye yatış noktası değerlendirilmeye alınmıştır. Takip süresi ortalama 4.2 yıldır. Birincil hipotezi non-inferiyorite olan çalışmada MACE açısından dapagliflozinin plaseboya göre non-inferiyor olduğu fakat superiyorite için anlamlı istatistik değere ulaşamamıştır. Ancak, diğer birincil sonlanım noktası olan KV ölüm veya KY nedenli hastaneye yatışları anlamlı azalttığı saptanmıştır (HR=0.83, %95 GA, 0.73–0.95, p=0.005). Ayrıca tek başına KY nedenli hastaneye yatışlar dapagliflozinle anlamlı ölçüde azalmıştır (HR=0.73, %95 GA=0.61–0.88)

SGLT-2i'lerin tek başına KY bulunan olgularda da klinik yarar sağlayacağı düşüncesinden yola çıkarak yapılan DAPA HF çalışmasına DM olsun olmasın, EF <%40, fonksiyonel kapasitesi NewYork Heart Association (NYHA) II-IV olan 4.744 hasta alınarak standart tedavi alan KY hastalarında plasebo ile dapagliflozin karşılaştırılmış ve ilacın etkinlik ve güvenilirliği sorgulanmıştır. Hastalar ortalama 18.2 ay takip edilmiştir. Birincil sonlanım noktası KV nedenlere bağlı KY semptomlarının kötüleşmesi veya ölüm alındı ve ilk olaya kadar geçen süre analiz edildi. Çalışma sonucunda ilk KY gelişme epizodu 30% azaldı. (10% vs 13.7%; HR, 0.70; 95% CI, 0.59- 0.83) (p= 0.00003), KV ölüm 18% azaldı. (9.6% vs 11.5%; HR, 0.82; 95% CI, 0.69- 0.98) (p=0.029) ve KY nedenli hastaneye yatış 30% azaldı. (9.7% vs 13.4%; HR, 0.70; 95% CI, 0.59- 0.83). Güvenlik profili iki grup açısından benzer saptandı. Advers olaya bağlı tedaviyi bırakma benzer (4.7 % vs 4.9%) ve ciddi yan etki dapagliflozin ile daha az saptandı. (38% vs 42%; p<0.01).

Tablo 3: SGLT-2i'lerle yapılan büyük klinik çalışmaların özellikleri ve sonuçları

	EMPAREG OUTCOME	CANVAS	DECLARE TIMI-58	DAPA-HF
SGLT2i	Empagliflozin	Kanagliflozin	Dapagliflozin	Dapagliflozin
Hasta sayısı	7020	10,142	17,160	4744
Yaş, yıl	63.1	63.3	63.9	66.3
Takip süresi, yıl	3.1	2.4	4.2	1.5
Hasta grubu	T2DM	T2DM	T2DM	KY
KY olgu oranı	%10.1 (n=706)	%14.4 (n=1461)	%10 (n=1724)	%100
Yerleşik KVH oranı	%100	%65.6 (n=6656)	%40.6 (n=6974)	%56 (iskemik KY)
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	>30	>30	>60	>30
Birincil sonlanım	KV ölüm/MI/inme	KV ölüm/MI/inme	1-KV ölüm/MI/inme 2-KV ölüm/KY yatış	KY yatış veya acile başvuru/KV ölüm
Birincil sonlanımda azalma	HR:0.86, %95 GA, 0.74–0.99	HR:0.86, %95 GA, 0.75–0.97	1- HR: 0.93; %95 GA, 0.84–1.03 2- HR:0.83, %95 GA, 0.73–0.95	HR: 0.74; %95 GA, 0.65–0.85
KY nedenli hastaneye yatışta azalma	HR: 0.65, %95 GA, 0.50–0.85	HR: 0.67, %95 GA, 0.52–0.87	HR:0.73, %95 GA, 0.61–0.88	HR:0.70, %95 GA, 0.59–0.83
KV ölümlerde azalma	HR: 0.62; %95 GA, 0.49–0.77	HR: 0.87; %95 GA, 0.72–1.06	HR: 0.98; %95 GA, 0.82–1.17	HR:0.82, %95 GA, 0.69–0.98

(39)Turk Kardiyol Dern Ars 2020;48(3):330-354 doi:10.5543/tkda.2020.74332

2.2. SUBKLİNİK SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYON PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

T2DM li hastalarda koroner arter ve/veya hipertansif kalp hastalığı ile ilişkili KY bulguları gelişebilir ve bu diyabetik kardiyomiyopati olarak adlandırılır. Bu hastalarda semptomlar ortaya çıkmadan önce-subklinik- sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon değişiklikleri olmaktadır. Bu subklinik bozulmaları ortaya koymak için kardiyak MR, speckle tracking ekokardiyografi(STE) ve bazı kardiyak biyobelirteçlerden faydalanılabilir.

2.2.1 Speckle Tracking Ekokardiyografinin Klinik Kullanımı

Ventriküler fonksiyonları değerlendirmek için geleneksel olarak en sık kullanılan ekokardiyografik parametre EF'dir, ancak ölçümü ventriküler geometri ve kişi bağımlı olması gibi bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Miyokard hastalığı, geleneksel görüntüleme

teknikleriyle gösterilen yapısal miyokard değişikliklerinden önce ortaya çıkabilir. Miyokard fonksiyonunun doğru değerlendirilmesi bu nedenle ciddi kalp hastalığı geliştirme potansiyeli olan hastalarda özellikle önemlidir. STE ile yapılan miyokardiyal değerlendirme, erken miyokard hastalığında ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde duyarlı bir araç olduğunu gösterilmiştir. (40)

Sağlıklı bireylerde, STE tekniği ile değerlendirilen ortalama pik sistolik sol ventrikül uzunlamasına gerilme % -18,-20 aralığında, sistolik çevresel gerilme %20-%22 ve radyal sistolik gerilme $>+40$ 'tır. Bundan sonraki bölümde azalmış miyokard fonksiyonunun erken tespitinde STE nin klinik kullanım alanlarından bahsedilecektir.

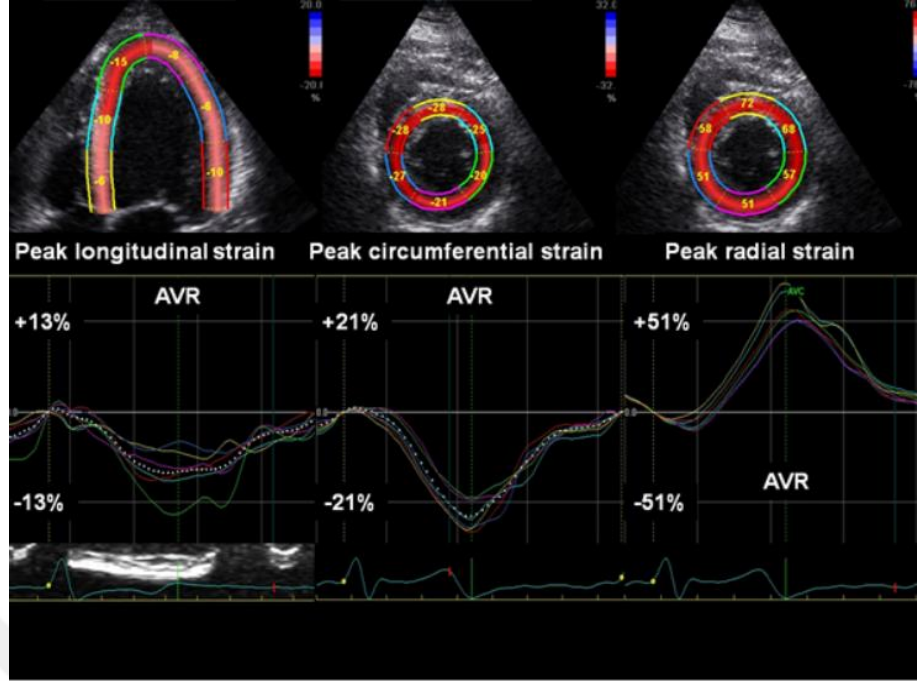
2.2.1.1 İskemik kalp hastalığı

Gerilimdeki değişiklikler istirahat ve stres sırasında iskemik miyokardın tanınmasını kolaylaştırır ve prognostik bilgi sağlayabilir. İskemiye uğrayan miyokard, azalmış doğrusal sistolik boyu, çevresel kısalma ve radyal kalınlaşma ile karakterizedir. Aort kapak kapanmasından sonra sistolik kısalma da akut iskemide yaygın bir bulgudur. Enfarktüs boyutunu belirleme ve koroner arter hastalığını ortaya koymada da STE etkindir.(41) STE ile değerlendirilen artmış mekanik dispersiyon iskemik kalp hastalığı olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonu ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak aritmik olay risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. (42)

2.2.1.2 İskemik olmayan kalp hastalıkları

2.2.1.2.a Hipertrofik Kardiyomiyopati

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM), genellikle, uzunlamasına gerilimsel fonksiyon (GLS) azalırken, çevresel ve radyal gerilimsel fonksiyon artar. En sık etkilenen bazal veya orta septal uzunlamasına gerilim ile ortaya çıkan bölgesel heterojenite, HKM'de mevcut iken hipertansiyonun neden olduğu ventriküler hipertrofide görülmez.

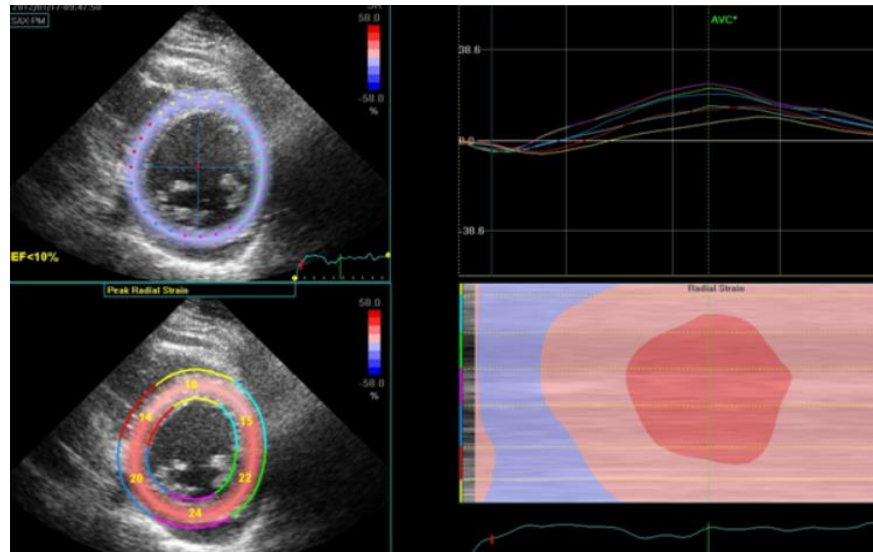


Şekil 3: Hipertrofik kardiyomiyopatili bir hastada sol ventrikül strain çalışması

*EACVI 3D Echocardiography Box Strain eğitimlerinden alıntılanmıştır.

2.2.1.2.b Dilate Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati genellikle tüm yönlerde azalmış gerginlik ve azalmış sol ventrikül bükümü ile ilişkilidir. Ek olarak, dilate kardiyomiyopatili hastalarda SolV disenkronizasyonu sıklıkla görülür.



Şekil 4: Dilate kardiyomiyopatili bir hastada sol ventrikül radyal strain çalışması

*EACVI 3D Echocardiography Box Strain eğitimlerinden alıntılanmıştır

2.2.1.2.c Restriktif Kardiyomiyopati

Restriktif kardiyomiyopatilerde GLS azalmıştır, ancak normal çevresel gerilme ve sol ventrikül torsiyonu tipiktir. Konstriktif perikarditte ise azalmış çevresel gerilme ve bükülme ile beraber korunmuş GLS mevcuttur.

2.2.1.3 Kanser tedavisine bağlı kardiyomiyopati

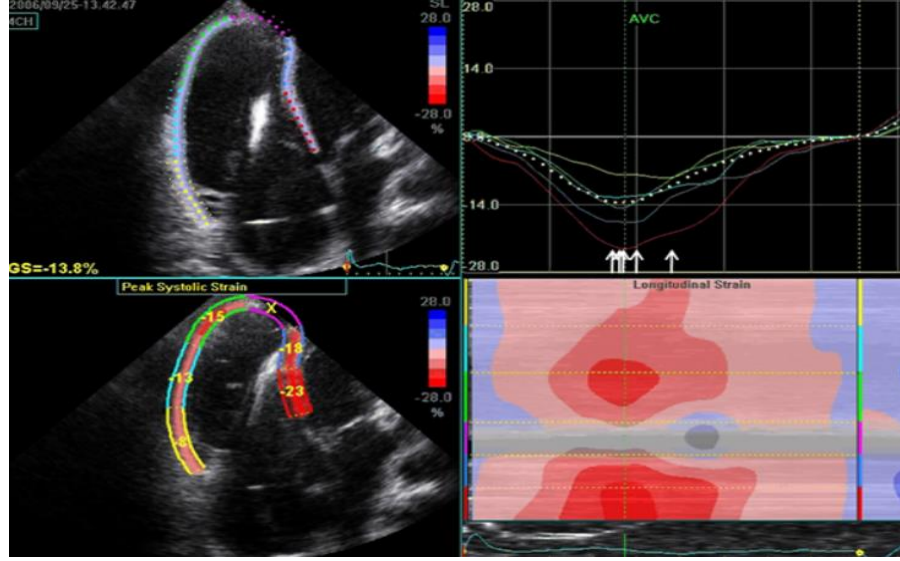
Kemoterapi veya radyasyon tedavisi alan kanser hastalarında, tedavinin sona ermesinden yıllar veya on yıllar sonra kardiyomiyopati gelişebilir (43).

Kemoterapi ile tedavi edilen ve normal ejeksiyon fraksiyonu olan hastalar, STE ile değerlendirildiğinde miyokard fonksiyonları sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede azaltmış olabilir ve bu kardiyotoksisitenin erken tespiti ve tedavisi çok önemlidir. (44)

2.2.1.4 Sağ ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi

Sağ ventrikül fonksiyonunun konvansiyonel 2D ekokardiyografi ile değerlendirilmesi, karmaşık sağ ventrikül geometrisi ve trabeküle iç duvar konturu nedeniyle zordur. STE genel kalp hareketi ile doku doppler görüntülemesine göre daha az etkilenme avantajı ile bölgesel ve global sağ ventrikül deformasyonunun farklı yönlerde değerlendirilmesinde umut verici bir araçtır.

Sağlıklı bireylerde, serbest sağ ventrikül duvarındaki pik sistolik uzunlamasına kısalma yaklaşık olarak $-28 \pm 4\%$ 'tür. Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisinin sağ ventrikül serbest duvarında tipik olarak uzunlamasına deformasyonun azalması ve mekanik dispersiyonun artması görülür.



Şekil 5: Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi olan bir hastada sağ ventrikül strain çalışması .

Not: Şekil 3-4-5 EACVI 3D Echocardiography Box Strain eğitimlerinden alıntılanmıştır.

2.2.2 Ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi

Diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi ekokardiyografi temel görüntüleme yöntemidir. Diyastolik disfonksiyonun hem tanısı hem de derecelendirmesi ekokardiyografi ile yapılır. Tanıda ekokardiyografik bir çok ölçüm kriteri mevcut olsa da; kolay uygulanabilirliği ve tutarlılığı yüksek olması nedeniyle trans mitral akım parametreleri ve doku doppler mitral anulus parametreleri en sık kullanılan yöntemlerdir. Diyastolik disfonksiyonu ekokardiyografik olarak değerlendirirken hastanın klinik özelliklerini, semptomlarını, ek komorbid durumlarını, kapak patolojilerini göz önünde bulundurmak gereklidir. Örneğin artan yaşla birlikte solV relaksasyonu yavaşlar, bu durum diyastolik disfonksiyona neden olabilir. Yaşlanmayla birlikte miyokardiyal gevşeme yavaşlar, trans mitral akım erken doluş akım hızının(E), geç doluş hızına(A) oranı(E/A) düşer, doku doppler mitral anulus erken gevşeme hızı (E') azalır 2016 Amerikan ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Diyastolik Disfonksiyon Kılavuzuna göre normal solV sistolik fonksiyonu olan hastalarda diyastolik disfonksiyon mevcudiyetinin değerlendirilmesi için 4 kriter belirtilmiştir. Bu 4 parametre; doku doppler mitral anuler E' hızı (septal E' < 7 cm/s, lateral E'< 10 cm/s), ortalama E/E' oranı > 14 , sol atriyum maksimum volüm indeksi(LAVI) > 34 ml/m2 ve maksimal trikuspit yetersizliği velositesi

> 2.8 m/sn ‘ dir. Bu 4 parametrenin 2’den fazlası varsa diyastolik disfonksiyon mevcuttur. (45,46)

2.2.3 Kardiyak fonksiyonun biyobelirteçleri

N-terminal ProBrainNatriüretikPeptit (NT-proBNP) kan dolaşımının miyokardın üzerine olan mekanik stresle doğru orantılı olarak salgılanır. Bu nedenle, nöropeptidlerin asemptomatik yaşlılar veya hipertansiyon, diyabet, asemptomatik koroner hastalığı olanların KY gelişme riskinin taranmasında yararlı olduğu kanıtlanmıştır(47,48)

Plazma troponin-T, KY hastalarında sadece iskemiye değil aynı zamanda infamasyon, oksidatif stres ve nörohormonal aktivasyonun bir sonucu olarak kardiyomiyosit hasarını değerlendirir.

Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hsCRP), çeşitli infamatuar süreçlerde hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Serum seviyeleri KY şiddeti ile pozitif ilişkilidir ve hastalarının progresyonun göstermede bir belirteçtir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2019 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Ekokardiyografi birimine başvuran ve Tip 2 DM nedeniyle empagliflozin kullanan hastalar dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri

- Tip 2 diabetes mellitus tanılı etkilenen erkek veya kadın
- Korunmuş böbrek fonksiyonu $eGFR \geq 60$ ml dk
- Sol ventrikül fonksiyonunu $EF \geq 50$
- Hipertansiyon tanılı (en az bir antihipertansif kullanmakta olan)

Dışlama kriterleri

- Tip 1 diabetes mellitus tanılı
- Orta veya ileri derecede aort veya mitral kapak patolojisi
- Atrial fibrilasyon(AF)
- Konjenital kalp hastalığı
- Kontrolsüz HT ($TA > 160/100$)
- Aktif malignensi

SBÜ Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ekokardiyografi laboratuvarına başvuran hastalar incelendiğinde Tip2 DM nedeniyle empagliflozin 10mg başlanan hastaların ilacı almadan önceki kayıtları ile ilacı kullanmaya başladıktan 6 ay sonrasındaki kayıtları karşılaştırıldı. Çalışma SBÜ Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastaların ekokardiyografik kayıtlarından Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyeti kılavuzlarına uygun şekilde olanlar seçildi(49). GE Vivid E95 software sistemi kullanılarak görüntüler analiz edildi.

Sol atrium(SolA), parasternal uzun aks ön-arka çap olarak alındı. Sol atrial volum apikal dört boşluk ve iki boşluk endiastolik görüntülerden hesaplandı. SolA iç sınırları sol atrial apendiks ve pulmoner venler hariç tarandı. SolV EF, biplan simpson yöntemiyle hesaplandı. Mitral giriş akımı doppler parametreleri apikal 4 boşluk görüntülemeye mitral

kapak uçlarından pulsed-wave(PW) doppler ile elde edildi. TDI parametreleri PW doppler örneklem hacminin lateral ve medial mitral anulusa yerleştirilmesiyle elde edildi. Tüm doppler parametreleri ardışık 3 değerin ortalaması alınarak hesaplandı. TDI parametreleri medial ve lateral değerlerin ortalaması alınarak hesaplandı

Ayrıca hastaların 6 aylık süreçteki tansiyon, bel çevresi, boy kilo ve kan parameterlerindeki 6 aylık değişimler incelendi. Hastaların kan basıncı ölçümleri eğitimli bir klinik personeli tarafından otomatik osilometrik ölçüm cihazı ile ve standartlaştırılmış prosedürler içinde ölçülmüştür (50). KB ölçüm gereksinimleri, ziyaretin başlarında BP'nin ölçülmesini ve stresli muayeneyi takip etmemesini içermiştir. Hastalarda KB 5 dakikalık dinlenme sonrasında 1 dakikalık aralıklarla ölçülen 3 ölçümünün KB ortalaması alındı

3.1 İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. Eğer normal dağılmıyorsa ortanca çeyrekler arası aralık olarak verildi. Hastalar empagliflozin kullanımı öncesi ve 6 ay sonrası olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasındaki farkı karşılaştırmada Paired-T testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Hemodinamik ve ekokardiyografik parametrelerin zaman içerisindeki değişimi, yapılandırılmamış kovaryans modeli içeren ve sabit değişken olarak zamanı alan lineer mixed model kullanılarak değerlendirildi. Bu analiz tekrarlayan ölçümlerin bazal değerlendirmeye göre her bir parametrenin tahminini ve bu tahminin önemini vermektedir. Sonlanım noktası olarak kabul ettiğimiz subklinik LV sistolik disfonksiyonundaki iyileşmeyi değerlendirmek için GLS artış ve pro-BNP azalışı kullanıldı. Diyastolik fonksiyonlardaki iyileşmeyi değerlendirmek için E' parametresinde artış ve E/E' parametresinde azalma kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya empagliflozin kullanan, 30 (%47.6) 'u erkek olmak üzere 63 hasta alındı. Hasta grubunun yaşı 56.7 ± 8.6 dir. Hasta grubunda 21(%33.3) kişide koroner arter hastalığı(KAH) mevcuttu. 6(%9.5) kişide geçmişte serebrovaskuler olay(SVO) öyküsü bulunmaktadır. Hastaların 41 (%65.1)'i sigara içicisidir ya da daha önceden sigara içmiştir Hastaların tamamında kronik HT olup, 60(%95.2) i Ace-i ya da ARB kullanmaktadır. Ayrıca hastaların 19(%30.2) i Kalsiyum kanal blokeri, 18(%28.6) i diüretik, 23(%36.5) kişide betabloker kullanmaktadır. Hastaların bazal karakteristik değerleri Tablo-4' te sunulmuştur.

Tablo 4: BAZAL KARAKTERİSTİKLER, KAH:Koroner Arter Hastalığı, SVO: Serebro Vaskuler Olay ACE-ARB: Anjiotensin Converting Enzim inhibitörü, ARB:Anjiotensin reseptor blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri

DEĞİŞKENLER	DEĞERLER(n:63)
YAŞ(yıl)	56.7 ± 8.6
CİNSİYET(ERKEK)	30(%47.6)
KAH(pci,cabg)	21(%33.3)
SVO	6(%9.5)
SİGARA(eski ve şu anda)	41(%65.1)
ACE-ARB	60(%95.2)
KKB	19(%30.2)
DİÜRETİK	18(%28.6)
BETABLOKER	23(%36.5)

Hastaların ilaç kullanımı öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; kilo(84.33 ± 13.22 den 81.3 ± 13.1 e) bel çevresi (107 ± 8.9 dan 104 ± 9.1 e) BMI(33.5 ± 5.6 dan 30.2 ± 4.3 e) p değerleri $p < 0.001$ olacak şekilde anlamlı değişmiştir.

Hastaların hemodinamik parametreleri değerlendirildiğinde, sistolik tansiyon (135 ± 7.9 ’ dan 128 ± 6.9 ’e , p değeri <0.001), diyastolik tansiyon (80.2 ± 7.2 den 78.6 ± 6.6 ’ ya , p değeri 0.012) anlamlı değişiklik göstermektedir.

Hastaların kan parametreleri ilaç kullanımı öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde hemoglobin(13.5 ± 1.8 den 14.1 ± 1.4 e, p değeri <0.001) ve hemotokrit(41.0 ± 5.3 deb 42.5 ± 4.2 ye p değeri 0.02) değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Ayrıca açlık kan şekeri(153 den 134 e, p <0.001) HbA1c(8.6 ± 1.4 den 7.7 ± 1.1 e, p değeri <0.001) ve pro-BNP de (75 den 65.7 ye, p <0.001) istatistiksel anlamlı azalış izlenmiştir. Hastaların Antropometrik, hemodinamik ve kan paramterlerindeki değişkenler ilaç kullanımı öncesi ve 6 ay sonrası olarak Tablo-4’te sunulmuştur.

Tablo 5: Antropometrik, hemodinamik ve kan paramterlerindeki değişimler. BMI:boy kilo indexi, TA:tansiyon

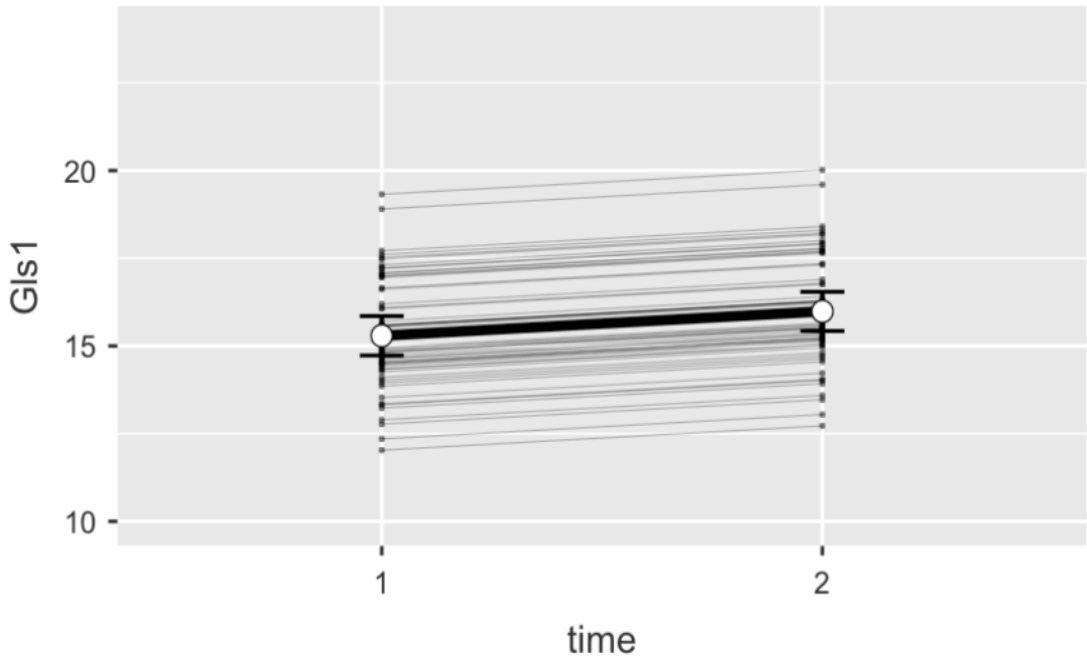
DEĞİŞKEN	ÖNCE	SONRA	ORTALAM A FARK	P DEĞERİ
Kilo(kg)	84.3 $\pm$ 13,2	81.3 $\pm$ 13.1	2.96	<0.001
Bel Çevresi(cm)	107 $\pm$ 8.9	104 $\pm$ 9.1	2.66	<0.001
BMI(kg/m2)	33.5 $\pm$ 5.6	30.2 $\pm$ 4.3	3.1	<0.001
Sistolik TA(mmHg)	135 $\pm$ 7.9	128 $\pm$ 6.8	6.99	<0.001
DiyastolikTA(mmHg)	80.2 $\pm$ 7.2	78.6 $\pm$ 6.6	1.51	0.012
HB	13.5 $\pm$ 1.8	14.1 $\pm$ 1.4	-0.62	<0.001
HCT	41.0 $\pm$ 5.3	42.5 $\pm$ 4.2	-1.56	0.002
TROMBOSİT	264 $\pm$ 110	244 $\pm$ 56	19.8	0.10
KREATİN	0.75 $\pm$ 0.17	0.76 $\pm$ 0.17	-0.01	0.53
AST*	23.5(18-31.8)	23(18-28)	1.80	0.21
ALT*	21.8(17-40.3)	22(17.4-29)	3.80	0.05
Total kolesterol	215 $\pm$ 54.6	194 $\pm$ 52	19.5	0.02
LDL	131 $\pm$ 48.6	111 $\pm$ 39.6	18.7	0.01
HDL	45 $\pm$ 9.9	47.1 $\pm$ 9.4	-2.31	0.05
TG	197 $\pm$ 96.8	180 $\pm$ 99.2	14.5	0.23
Açlık Kan Şekeri*	153(140-202)	134(122-167)	20	<0.001
HBA1C	8.6 $\pm$ 1.4	7.7 $\pm$ 1.1	0.9	<0.001
NT-proBNP*	75(23.9-284)	67.7(27.1-234)	30.08	<0.001

** ile işaretli parametrelerin ölçümü Wilcoxon ile diğer parametreler Paired-T testi ile değerlendirilmiştir.*

Hastaların ekokardiyografik parametreleri ilaç kullanımı öncesi ve 6 ay sonrası değerlendirildiğinde sol atrium çapı (3.77 ± 0.42 den 3.64 ± 0.46 ya, p değeri <0.001) ve sol atrial volum indexinde (29.6 ± 10.5 dan 27.3 ± 9.8 ye, p değeri <0.001) değerlerinde anlamlı azalış gözlenmiştir. Hastanın diyastol sonu ve sistol sonu çap ve volumlerinde, sol ventrikül EF'unda, TAPSE değerinde istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir.

Hastaların diyastolik fonksiyonlarını gösteren parametreler karşılaştırıldığında e' de ($10[8.5-11]$ den $10.5[9-12]$ e, p değeri <0.001) anlamlı artış; E/e' de (7.88 den 6.95 e, p değeri 0.01) anlamlı bir azalış mevcuttur . Hastada E, A, E/A, deceleration zamanı paramterlerinde istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir.

Hastaların GLS değerleri 6 aylık değişimde karşılaştırıldığında (15 ± 2.42 dan 16.3 ± 2.3 e, p değeri <0.001) istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttur ve şekil-6 da gösterilmiştir. Hastaların 6 aylık ekokardiyografik değişimleri Tablo-6 te gösterilmiştir.



Şekil 6: GLS değerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin grafiği

Tablo 6: Ekokardiyografik paramterlerdeki değişiklikler. SolAC: sol atrium çapı, SolAVI: sol atrial volum indexi, SolVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, SolVESÇ: Sol ventrikül diyastol sonu SolVEDV: Sol Ventrikül diyastol sonu volum, SolVESV: Sol ventrikül sistol sonu volum. DT: decelerasyon zamanı

DEĞİŞKEN	ÖNCE	SONRA	ORTALAM A FARK	P DEĞERİ
SolAC (cm)	3.77±0.42	3.64±0.46	0.13	<0.001
SolAVI	29.6±10.5	27.3±9.8	2.3	<0.001
SolVEDÇ(cm)	4.87±0.38	4.80±0.40	0.07	0.11
SolVESÇ(cm)	2.96±0.51	2.89±0.46	0.07	0.14
E (cm/s)	80.9±29.1	78.3±30.9	2.64	0.14
A (cm/s)	92.7±21.6	88.9±21.0	3.74	0.05
e' (cm/s)*	10(8.5-11)	10.5(9-12)	-0.75	<0.001
E/A(oran)*	0.80(0.66-0.94)	0.83(0.69-0.94)	-0.03	0.15
E/e'(oran)*	7.88(6.28-9.05)	6.95(5.91-8.24)	0.58	0.01
DT(msn)	145±35.8	155±36.9	-7.0	0.07
TAPSE (cm)	1.99±0.34	2.09±0.38	-0.1	0.08
SolVEDV(m3)	80.2±25	83.1±25.6	-2.87	0.12
SolVESV(m3)	34.3±12.5	34±12.1	0.20	0.81
EF%	58.8±4.8	59.2±5.8	-0.46	0.068
GLS	15±2.42	16.3±2.3	-1.29	<0.001

* ile işaretli parametrelerin ölçümü Wilcoxon ile diğer parametreler Paired-T testi ile değerlendirilmiştir.

Hastaların tekrarlayan ölçümlerinin değerlendirmesi için, bireysel ölçümlerin varyans değişimini daha iyi yansıtmaları nedeniyle lineer mixed model kullanıldı ve modelde tedavi öncesi ve sonrası değerlerin hasta, zaman ve covariatelere göre değişimine bakıldı.

İstatistiksel modele GLS artışı covariate olarak eklendiğinde BMI (beta katsayısı -0.10, p değeri p:0.007) ve log (Pro-BNP) (beta katsayısı:-0.51, p değeri <0.001) istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmiştir. GLS covariate olarak modele eklendiğinde elde edilen diğer değişkenlerin değerleri Tablo-7’de sunulmuştur.

Tablo 7: Lineer mixed modele GLS covariate olarak eklenmesiyle elde edilen değişkenlerin değerleri

Değişkenler	Beta Katsayısı	Güven aralığı	P değeri
Zaman	-0.69	-1.26, -0.12	0.02
Yaş	0.03	-0.03, 0.09	0.35
Bmi	-0.10	-0.18, 0.03	0.007
Sistolik TA(mmHg)	-0.02	-0.08, 0.05	0.59
HbA1c	0.10	-0.027, 0.048	0.58
log (NT-proBNP)	-0.51	-0.81, 0.21	<0.001

İstatistiksel modele SolAVI azalması covariate olarak eklendiğinde log (pro-BNP) (beta katsayısı 1.66, p değeri 0.002) istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmiştir. Yaş, cinsiyet, BMI, sistolik tansiyon ve HbA1c de istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir. Bu veriler Tablo-8 de sunulmuştur.

Tablo 8 : Lineer mixed modele SolAVI azalması covariate olarak eklenmesiyle elde edilen değişkenlerin değerleri

Değişkenler	Beta katsayısı	Güven aralığı	P değeri
Zaman	2.14	0.4, 3.85	0.02
Yaş	-0.16	-0.4, 0.10	0.22
Cinsiyet	2.05	-2.61, 6.70	0.39
Bmi	0.03	-0.21, 0.27	0.81
Sistolik TA(mmHg)	-0.17	-0.47, 0.12	0.24
HbA1c	1.57	-3.30, 0.15	0.08
proPNP(log)	1.66	0.62, 2.67	0.002

5. TARTIŞMA

Sodyum glikoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i), glikozun büyük oranda geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal tübüllerinde glikoz reabsorbsiyonunu engelleyerek etki gösteren yeni tür oral antidiyabetik ajanlardır. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler riskin azaltılması en önemli tedavi amacıdır. Son yıllarda ortaya çıkan yayınlarda yüksek kardiyovasküler riske sahip tip 2 T2DM hastalarında SGLT-2i kullanımının KY bağlı hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir(1,2). SGLT-2i üriner glikoz reabsorbsiyonu engellemenin yanında sodyum atılımını artırır. Böylece natriürezle beraber sıvı atılımı da artar ve ekstrasvasküler ve intravasküler volümde azalmaya neden olurlar. Bu sayede kan basıncında azalmaya ve kilo kaybetmeye neden olurlar.

Çalışmamızda EF>%50 olan hipertansiyon tanılı Tip 2 DM li hastaların empagliflozin kullanımı öncesi ve 6 sonrasındaki antropometrik, hemodinamik ve ekokardiyografik verileri değerlendirildiğinde; geçmiş büyük ölçekli çalışmalarda olduğu gibi hastaların 6 ayın sonunda anlamlı şekilde kilo verdiği(p<0.001) ve BMI(p<0.001) lerinde azalma olduğu gözlemlendi. Ayrıca hastaların sistolik(p<0.001) ve diyastolik(p değeri:0.012) kan basınçlarında da anlamlı azalma gözlemlendi. Bununla birlikte hastaların NT-proBNP değerlerinde de anlamlı azalış gözlemlendi(p<0.001). Ayrıca hastaların ekokardiyografik parametrelerinde subklinik SolV disfonksiyonunu gösteren GLS de istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi(p<0.001). Hastaların diyastolik fonksiyon paramterleri incelendiğinde E/e', e',SolAVI de anlamlı değişiklik mevcut iken E, E/A, DT, EF, SolVEDÇ, SolVESÇ, SolVEDV ve SolVESV de anlamlı değişikli mevcut değildi.

2020 yılı Mayıs ayında yayınlanan EMPA-HEART CardioLink-6 çalışması, SGLT2 inhibitörlerinden empagliflozinin, tip 2 diyabet ve KAH hastalarında SolV kitle indeksinde anlamlı azalmaya yol açtığını göstermiştir(51). Fakat bu çalışmada hastaların NT-proBNP seviyelerinde anlamlı fark izlenmemiştir. Bizim hasta grubumuz hipertansiyonu bulunan hastalar olduğu için bu çalışma ile karşılaştırıldığında başlangıç NT-proBNP seviyeleri daha geniş bir dağılım göstermektedir. Çünkü sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği sol ventrikül doluş basıncında artış ile birlikte SolV miyokardında gerilim artışına yol açar ve NT-proBNP seviyelerinde artışa sebep olur.

Ayrıca EMPA-HEART CardioLink-6 ile karşılaştırıldığında hasta grubumuzun BMI daha yüksektir. Bu sebeple daha önce kanagliflozinde gösterilen NT-proBNP de düşüş empagliflozinde de görülmüş olabilir(52). Bununla birlikte her iki çalışmada da SolV diyastol sonu ve sistol sonu volumlerinde anlamlı değişiklik mevcut değildir.

Empagliflozin sağladığı natriürez ve diürez etkisi ile intravasküler volumde azalmaya yol açar. Bu nedenle SolV volumlerinde azalma beklense de hastaların başlangıç EF>50 olması ve artan kardiyak volumleri olmaması nedeniyle anlamlı değişiklik izlenmemiş olabilir. Ayrıca SolAVI de gözlenen anlamlı azalma da NT-proBNP deki azalma ile uyumludur.

STE ile yapılan miyokardiyal değerlendirme, erken miyokard hastalığında ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde duyarlı bir araçtır (40). EF>%50 olan hasta grubumuzda olduğu gibi subklinik SolV disfonksiyon takibinde STE ile gösterilen GLS önemli bir bulgudur. NT-proBNP değerinde azalmaya yol açabilecek olan SolV duvarı üzerinde gerginliğin azalması, diyastol sonu basınçlarının düşmesi gibi aynı sebeplerle hastaların GLS de istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir($p<0.001$). Çünkü istatistiksel modele GLS azalması covariate olarak eklendiğinde başlangıç NT-proBNP yüksekliği ile istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur. Ayrıca hastaların başlangıç BMI yüksek olması da GLS azalmasında istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu da BMI yüksek olan hastalardaki klinik faydanın daha fazla olmasını açıklayabilir. Ayrıca verilen kilo ile birlikte sistemik vasküler direnç(SVR) azalması, hastalardaki sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki düşüş ile birlikte GLS’de düzelme ve NT-proBNP seviyelerindeki azalmadan sorumlu olabilir. (Tablo 6).

Obezite ve BMI yüksek oluşu geçmiş çalışmalarda gösterildiği gibi SolV sistolik ve diyastolik fonksiyonda subklinik azalma ve GLS de bozulma ile ilişkili bulunmuştur(53,54) Hasta grubumuzda görülen ve geçmiş çalışmalarda bilinen empagliflozinin kilo azaltıcı etkisi nedeniyle BMI deki azalma GLS deki artıştan sorumlu olabilir. İstatistiksel modelimizde de gls deki artışın hastaların başlangıçBMI yüksekliği ile ilişkili bulunması bunu desteklemektedir. Bu da bu hasta grubunda kardiyak sistolik ve diyastolik subklinik fonksiyonlarda düzelme ile ilişkilendirilebilir.

Yüksek sistolik kan basıncı değerlerinin GLS de kötüleşme ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca hipertansif hastalarda GLS’deki kötüleşmenin subklinik LV sistolik disfonksiyonunu doğru bir şekilde tahmin edebildiği gösterilmiştir. Hasta

grubumuzdaki SBP daki 6 ay sonundaki anlamlı değişim de GLS'deki düzelme ile ilişkilendirilebilir. Tablo 6'da görüldüğü gibi başlangıçtaki SBP yüksekliği GLS deki kötüleşme ile ilişkili iken, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu konuda daha geniş hacimli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

E/E' oranı solV doluş basınçlarıyla korelasyonu yüksek bir ekokardiyografi parametredir (56,57). Ayrıca E/E' oranı diyastolik disfonksiyon ve KY'de prognostik öneme sahiptir(46) Çalışmamızda 6 aylık dönemde E/e' de anlamlı artış gözlenmiştir ve bu da SolV diyastolik fonksiyonlarındaki düzelmeyi gösterir. Bu da total kardiyovasküler riskte azalma ile ilişkili olabilir.

TDI pulsed-wave doppler kaynaklı mitral anuler E' dalgası diyastolik disfonksiyon değerlendirmesinde E dalgası ve E/A oranına göre ön yükten ve kalp hızından daha az etkilenir(58). E' dalgası art yük ilişkili miyokardiyal relaksasyonun değerlendirmesinde kullanışlıdır(46). Çalışmamızda 6 aylık empagliflozin kullanımının E' dalga hızında anlamlı artışa sebep olduğu gösterilmiştir(p:<0.001)

Biplane yöntemle ölçülen SolA volum indeksi diyastolik disfonksiyonun erken göstergelerinden biridir. SolAVI belirgin bir miyokardiyal hastalık olmadığında da diyastolik disfonksiyonu gösterebilir(59). Çalışmamızda ilaç kullanımı sonrası 6 aylık dönemde SolAVI istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır. Bu da hastalardaki diyastol sonu basınçları ve SolV duvarındaki gerginliği azalması ile ilişkilendirilebilir. Çünkü bazal değerlerde NT-proBNP de yükseklik SolAVI deki azalma ile ilişkili bulunmuştur (Tablo-7)

SolAVI yüksek hastalarda yeni gelişen atriyal fibrilasyon riski daha yüksek bulunmuştur(60). Çalışmamızda atriyal fibrilasyonlu hastalar dışlanmıştır. Bilindiği üzere atriyal fibrilasyon diyabetik veya hipertansif hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalarda 6 ay içindeki SolAVI deki azalma normal sinus ritminde olan hasta popülasyonunda yeni gelişen atriyal fibrilasyon riskini de azaltabilir. Bu konuda daha geniş ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca hastaların 6 aylık kan değerleri karşılaştırıldığında Hct ve HB değerlerinde anlamlı artış gözlemledik. Bu hemokonsantrasyonun sadece diüretik etkiden kaynaklanmadığı bilinmektedir. Endojen eritropoetin sentezinde de artış olmaktadır(30,31). EMPA-REG OUTCOME çalışmasında yapılan analizde, hct ve Hb

değerlerindeki artışın gözlemlenen klinik yararın yaklaşık% 50'sini oluşturduğu düşünülmektedir(61).

Yüksek BMI ile hiperlipidemi arasındaki ilişki bilinmektedir(62). Yaşam tarzı değişimleri ve medikal tedavi ile birlikte hiperlipideminin kontrol altına alınması aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır(63,64). Hasta grubumuzda 6 aylık değişimler incelendiğinde total kolesterol (p değeri:0.01) ve LDL de anlamlı azalma(p değeri : 0.02) ile birlikte HDL' de artış (p değeri 0.05) gözlenmiştir. Bu da hasta grubunda uzun dönem kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hipertansiyonu bulunan Tip 2 DM tanılı hastalarda empagliflozin 6 ay kullanımı ile subklinik kardiyak disfonksiyonlarda iyileşme olduğu izlenmiştir. İstatistiksel modelde ilaç kullanımı sonrası GLS, E/e', e', SolAVI ve NT-pro BNP de anlamlı fark izlenmiştir. GLS de anlamlı düzelmenin başlangıç BMI ve NT-proBNP yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Yine SolAVI'ndeki azalma başlangıç NT-proBNP yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlarla subklinik kardiyak sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarda iyileşmenin BMI'i büyük ve başlangıç NT-proBNP si yüksek hastalarda daha belirgin olduğu düşünülebilir.

6. SONUÇ

Tip 2 DM nedeniyle empagliflozin kullanan hipertansiyon tanılı hastalarda subklinik sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarda iyileşme gözlenmiştir. Bu iyileşme BMI yüksek hastalarda daha belirgindir. Subklinik kardiyak disfonksiyonlardaki bu iyileşme hastalardaki kilo kaybı ile ilişkili olabilir.

6.1 Sınırlamalar

1. Çalışmamızın istatistiksel gücü yüksek olmasına rağmen kısa süreli, retrospektif ve nispeten küçük bir çalışmadır.
2. Hasta grubumuzda bazı hastalar uzun yıllar ve çoklu antihipertansif tedavi almakta iken bazıları ise nispeten daha kısa süreli ve tek antihipertansif tedavi almaktaydı. Ayrıca seçtiğimiz hasta grubunda EF>50 olan hastalar seçildiği için bazı hastalarda korunmuş EF li KY olabilceği ve bu nedenle de NT-proBNP değerlerinin geniş bir aralıkta olduğu gözlenmiştir.
3. Çalışmamız prospektif bir çalışma olmaması nedeniyle hastaların yaşam tarzı değişikliklerine ve tedaviye uyumları net değerlendirilememiştir.
4. Kan basıncı ölçümleri eğitilmiş klinik personelleri tarafından otomatik osilometrik ölçüm cihazı ile ve standartlaştırılmış prosedürler içinde ölçülmüş olsa da hasta bazlı kişisel faktörler ölçümler arası farklara yol açmış olabilir

7. REFERANSLAR

- 1- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2
- 2- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–5
- 3- Poulsen, S.B.; Fenton, R.A.; Rieg, T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015, 24, 463–469
- 4- Ghezzi, C.; Loo, D.D.F.; Wright, E.M. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetol.* 2018, 61, 2087–2097.
- 5- Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes?. *Diseases.* 2020;8(2):E14. Published 2020 May 11. doi:10.3390/diseases8020014
- 6- DeFronzo, R.A.; Hompesch, M.; Kasichayanula, S.; Liu, X.; Hong, Y.; Pfister, M.; Morrow, L.A.; Leslie, B.R.; Boulton, D.W.; Ching, A., et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013, 36, 3169–3176.
- 7- Norton, L.; Shannon, C.E.; Fourcaudot, M.; Hu, C.; Wang, N.; Ren, W.; Song, J.; Abdul-Ghani, M.; DeFronzo, R.A.; Ren, J., et al. Sodium-glucose co-transporter (sglt) and glucose transporter (glut) expression in the kidney of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Obes. Metab.* 2017, 19, 1322–1326].
- 8- Neuen, B.L.; Young, T.; Heerspink, H.J.L.; Neal, B.; Perkovic, V.; Billot, L.; Mahaffey, K.W.; Charytan, D.M.; Wheeler, D.C.; Arnott, C.; et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019, 7, 845–854.
- 9- Jardine, M.J.; Zhou, Z.; Mahaffey, K.W.; Oshima, M.; Agarwal, R.; Bakris, G.; Bajaj, H.S.; Bull, S.; Cannon, C.P.; Charytan, D.M., et al. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: A secondary analysis of the credence randomized trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020, 31, 1128–1139

- 10- Takahara, M.; Shiraiwa, T.; Matsuoka, T.A.; Katakami, N.; Shimomura, I. Ameliorated pancreatic beta cell dysfunction in type 2 diabetic patients treated with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin. *Endocr. J.* 2015, 62, 77–86.
- 11- Polidori, D.; Mari, A.; Ferrannini, E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetol.* 2014, 57, 891–901.
12. Saisho, Y. Changing the concept of type 2 diabetes: Beta cell workload hypothesis revisited. *Endocr. metab. immune disord. drug targets* 2019, 19, 121–127.
- 13- Sheu, W.H.H.; Chan, S.P.; Matawaran, B.J.; Deerochanawong, C.; Mithal, A.; Chan, J.; Suastika, K.; Khoo, C.M.; Nguyen, H.M.; Linong, J., et al. Use of sglt-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity: An asian perspective and expert recommendations. *Diabetes Metab. J.* 2020, 44, 11–3
- 14- Vasilakou, D.; Karagiannis, T.; Athanasiadou, E.; Mainou, M.; Liakos, A.; Bekiari, E.; Sarigianni, M.; Matthews, D.R.; Tsapas, A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2013, 159, 262–274
- 15- Hayashi, T.; Fukui, T.; Nakanishi, N.; Yamamoto, S.; Tomoyasu, M.; Osamura, A.; Ohara, M.; Yamamoto, T.; Ito, Y.; Hirano, T. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017, 16, 8
- 16- Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, Meng L, George J, Salsali A, et al. Antihyperglycemic and Blood Pressure Effects of Empagliflozin in Black Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Circulation* 2019;139:2098–109
- 21- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization?. A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:479–87.
- 22- Verma S. Potential mechanisms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor-related cardiovascular benefits. *Am J Cardiol* 2019;124(Suppl. 1):S36–44
- 23- Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, Striepe K, Ott C, Schneider MP, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:5

- 24- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306
- 25- Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017;60:568–73.
- 26- Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res* 2018;114:12–8.
- 27- Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3:575–87.
- 28- Voros G, Ector J, Garweg C, Droogne W, Van Cleemput J, Peersman N, et al. Increased cardiac uptake of ketone bodies and free fatty acids in human heart failure and hypertrophic left ventricular remodeling. *Circ Heart Fail* 2018;11: e004953
- 29- Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study?. A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115–22.
- 30- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853–62
- 31- Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2020;141:704–7
- 32- Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210–9.
- 33- Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe?. *Postgrad Med* 2018;130:72–82
- 34- Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Dose response of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in relation to urinary tract infections: a systematic review

- and network meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ Open*. 2018;6:E594–E602
- 35- Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365
 - 36- Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, Thrailkill KM. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;35:e3100
 - 37- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377: 644–657
 - 38- Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2017;60:1862–72
 - 39- *Türk Kardiyol Dern Ars* 2020;48(3):330-354 doi:10.5543/tkda.2020.74332
 - 40- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(3):277-313
 - 41 Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(6):501-508. Gjesdal O, Helle-Valle T, Hopp E, Lunde K, Vartdal T, Aakhus S, Smith HJ, Ihlen H, Edvardsen T. Noninvasive separation of large, medium, and small myocardial infarcts in survivors of reperfused ST-elevation myocardial infarction: a comprehensive tissue Doppler and speckle-tracking echocardiography study 3. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1(3):189-96, 2
 - 42- Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, Kongsgaard E, Loennechen JP, Skjaerpe T, Voigt JU, Willems R, Smith G, Smiseth OA, Amlie JP, Edvardsen T. Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for

- risk prediction of ventricular arrhythmia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(3):247-256.
- 43- Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fossa A, Fossa SD, Edvardsen T. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2011;107(3):472-477
 - 44- Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, Murphy RT. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010;96(9):701-707
 - 45- Yamakado T, Takagi E, Okubo S, Imanaka-Yoshida K, Tarumi T, Nakamura M, et al. Effects of aging on left ventricular relaxation in humans - Analysis of left ventricular isovolumic pressure decay. *Circulation* 1997;95:917-23.
 - 46- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD; Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360. Epub 2016 July 15. Review.
 - 47- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2357–68.
 - 48- Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:610–20
 - 49- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD; Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest,

- Romania; and St. Louis, Missouri. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360. Epub 2016 July 15. Review.
- 50- Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, Fine LJ, Goff DC, Johnson KC, Killeen AA, Lewis CE, Oparil S, Reboussin DM, Rocco MV, Snyder JK, Williamson JD, Wright JT, Whelton PK. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials*. 2014;11:532–546
 - 51- Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(21):1693-1702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
 - 52- Kario K, Hoshida S, Okawara Y, et al. Effect of canagliflozin on nocturnal home blood pressure in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The SHIFT-J study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(10):1527-1535. doi:10.1111/jch.13367
 - 53- Lee HJ, Kim HL, Lim WH, et al. Subclinical alterations in left ventricular structure and function according to obesity and metabolic health status. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222118. Published 2019 Sep 12. doi:10.1371/journal.pone.0222118.1
 - 54- Bello NA, Cheng S, Claggett B, Shah AM, Ndumele CE, Roca GQ, et al. Association of Weight and Body Composition on Cardiac Structure and Function in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Heart Fail*. 2016; 9
 - 55- Shehata IE, Eldamanny AS, Shaker A. Early predictors of left ventricular dysfunction in hypertensive patients: comparative cross-section study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(6):1031-1040. doi:10.1007/s10554-020-01790-z
 - 56- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000 Oct 10;102(15):1788-94.

- 57- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 15;30(6):1527-33.
- 58- Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, de Vito F, Silva PL, Scapellato F, Giordano A. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Jun;23(7):1630-7.
- 59- Nagueh SF. Diastology: 2020-A practical guide [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *Echocardiography.* 2020;10.1111/echo.14742. doi:10.1111/echo.14742.
- 60- Tan BYQ, Ho JSY, Sia CH, et al. Left Atrial Volume Index Predicts New-Onset Atrial Fibrillation and Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *Cerebrovasc Dis.* 2020;1-7. doi:10.1159/000508211
- 61- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41:356-363.
- 62- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305–313. doi: 10.1056/NEJMoa020245
- 63- Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care.* 2013;40(1):195-211. doi:10.1016/j.pop.2012.11.003.2
- 64- Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e535-e578. doi:10.1161/CIR.0000000000000450