**Kalp Yetersizliğinde Glisemik Kontrolün Ötesinde Sodyum-Glukoz ko-Transporter 2 İnhibitörleri:**

***ESC Kalp Yetersizliği Birliği'nin Pozisyon Raporu***

*(****The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology****)*

**European Journal of Heart Failure (2020)**

**doi:10.1002/ejhf.1954**

Kalp yetersizliği (KY) ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) sıklıkla ilişkili olarak yüksek olumsuz sonuçlar riski ile birlikte meydana gelir. Kalp Yetersizliği, T2DM'li hastalarda en yaygın kardiyovasküler durumlarından biridir, bunlarda mortalitenin başlıca nedenlerindendir**1,2**. Ayrıca, KY hastalarında T2DM sıktır; KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık % 40'ında ve kronik KY hastalarının % 30'unda T2dM görülür**3**. KY için mevcut çok sayıda tedaviye rağmen, son on yılda sağkalımda küçük bir artış ile prognoz kötü kaldı**4**. Eşzamanlı T2DM, diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm risklerini anlamlı arttığından KY'de daha kötü prognoz sağlar**5,6**.

Son on yılda, Kardiyovasküler sonuç çalışmalarında, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) ve sodyum-glukoz ko-taşıyıcı 2 inhibitörleri (sodium–glucose co-transporter 2 [SGLT2] inhibitors) dahil olmak üzere birkaç yeni glikoz düşürücü ajan sınıfını araştırıldı, hepsinde T2DM'li hastalarda kardiyovasküler güvenlik göstermiştir.

* Dahası, bu ajanlardan bazılarının hem majör olumsuz kardiyovasküler olayları (major adverse cardiovascular events [MACE] ) hem de KY için hastaneye yatmayı azaltmada faydalı etkileri olduğu kanıtlanmıştır ve bu ilaçlardan birkaçı ayrıca kardiyovasküler CV mortaliteyi de azaltmıştır (Örn. EMPA-REG OUTCOME ‘da**7**Empagliflozin ve LEADER'da Liraglutid**8** ).
* T2DM'li hastalarda SGLT2 inhibitörleri (empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin) ile yapılan çalışmalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda azalma olduğuna dair tutarlı bir bulgu özellikle önemlidir**9**.
* Genel olarak T2DM'deki yeni glikoz düşürücü ajanların güvenlik profili ve konumu, “*diyabet, pre-diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar hakkındaki* ***2019 ESC*** *kılavuzlarında*”**13**, ve “*yeni glikoz düşürmenin rolü ve güvenliği üzerine* ***2019 HFA*** *(Heart Failure Association) pozisyon belgesinde*.” ilaçlar ve KY ile ilgili HFA klinik uygulama güncellemesinde açıklanmıştır**14, 15.**
* Bu belgeler, SGLT2 inhibitörleri, empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozinin, T2DM'li hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı önlemek için kullanılabileceğini ima etmiştir.
* Son zamanlarda, DAPA-HF çalışması, dapagliflozinin, T2DM olan ve olmayan KY'li hastalarda kötüleşen KY veya kardiyovasküler nedenli ölüm riskini azalttığını bildirdi**16**. Bu çalışmanın sonuçları, KY tedavisinde SGLT2 inhibitörleri rolünün daha fazla güncellemesi ihtiyacını ortaya koymaktadır.
* Bu nedenle, bu mevcut durum belgesi (*The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*), son çalışmalardan elde edilen kanıtların bir özetini sunarak 2019 belgelerini genişletiyor ve SGLT2 inhibitörlerinin KY tedavisinde rolünü tartışıyor.

**Sodyum-Glukoz ko-Transporter 2 (GLT2) İnhibitörleri ile Yeni Klinik Çalışmalar**

T2DM'li hastalarda, SGLT2 inhibitörlerinin ilk kez Empagliflozin ve ardından Kanagliflozin ve Dapagliflozin için gösterildiği gibi KY için hastaneye yatış riskini azalttığı belgelenmiştir**9**.

EMPA-REG OUTCOM çalışmasının nihai sonuçları DECLARE-TIMI 58'in yürütme komitesi, çalışma son noktasını başlangıçta MACE ( - kardiyovasküler ölüm[fatal inme ve fatal Mİ] ve non-fatal Mİ ve non-fatal inme ), 'nin primer güvenlik sonucuna sahip olduğundan değiştirdi**17**; bu, iki primer etkinlik sonucuna sahip olacak şekilde değiştirildi ( - MACE ve kardiyovasküler ölüm veya KY için hastaneye yatış). MACE ko-primer sonucu önemli ölçüde azalmadı, ancak sekonder ko-primer sonucu azaldı, bu kardiyovasküler ölüm üzerinde hiçbir etkisi olmaksızın tamamen azalan KY için hastaneye yatıştan kaynaklandı**17**.

Son zamanlarda DAPA-HF, T2DM varlığına bakılmaksızın KYdEF'li hastalarda dapagliflozinin etkinliğini araştıran ilk çalışma olmuştur. Bu çalışma, KY’li SVEF ≤% 40 olan semptomatik hastalarda, büyük ölçüde KY için KYTT (kılavuzların yönlendirdiği tıpsal tedavi) alalarda, günde bir kez 10 mg dapagliflozinin plaseboya kıyasla morbidite, mortalite ve yaşam kalitesini düzeltip düzeltmediğini araştırdı**16**.

DAPA-HF'ye kayıtlı 4744 hastada, kardiyovasküler ölümünün veya kötüleşen KY'nin primer sonlanım noktası (KY tedavisi için HF hastaneye yatış veya ayaktan acil hasta viziti olarak tanımlanır), HR 0.74'te önemli ölçüde azaldı; % 95 güven aralığı (CI) 0.65-0.85, P <0.001]**16**.

 Bir olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken sayı (number needed to treat in order to prevent one event), 18,2 aylık medyan takip süresinin üzerinde 21 idi. Kardiyovasküler mortalite (HR 0.82;% 95 CI 0.69-0.98) dahil diğer sonuçların riskinde de azalmalar gözlendi. Çoğunlukla optimal KYTT alan hastalarda faydalı etkiler belirgindi; yani,% 94'ü bir ACEi veya ARB veya sakubitril / valsartan ile tedavi edildi (not,% 11 sonrakini başlangıçta almıştır),% 96'sı bir beta bloker ile ve% 71'i MRA ile tedavi edilmiştir. Ayrıca, dapagliflozin alan hastaların KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) ile ölçüldüğü üzere 8 aylık tedaviden sonra yaşam kalitelerinde klinik olarak anlamlı bir iyileşme gösterme olasılığı daha yüksekti. Önemlisi, dapagliflozin ve plasebo grupları arasında önceden belirlenmiş ciddi ters olaylarda bir fark yoktu.

Önceden belirlenmiş alt grupların herhangi birinde, NYHA sınıf III-IV hastalarının NYHA sınıf II hastalarına kıyasla daha az fayda sağladığı göz önüne alındığında, muhtemelen NYHA fonksiyonel sınıfı hariç dapagliflozinin etkinliğinde heterojenite kanıtı yoktur.

Bununla birlikte, diğer hasta alt gruplarında heterojenite yoktu; budapagliflozinin düşük SVEF yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip olanlar veya ileri böbrek yetmezliği bulunan hastalar dahildaha şiddetli KY'si olan hastalarda benzer şekilde etkili olabileceğini düşündürüyor**16**.

En önemlisi, T2DM'si olan ve olmayan hastalarda dapagliflozinin etkililiğinde bir fark yoktu. DAPA-HF'nin açıklayıcı bir analizi, dapagliflozinin etkinliğinin glikosile hemoglobin (HbA1C) değerlerinin tüm spektrumunda benzer olduğunu göstermiştir**18**.

Bu bulgular, SGLT2 inhibitörü dapagliflozinin, T2DM durumundan bağımsız olarak KYdEF'de faydalı etkiler gösterdiğini ve KYdEF'de dapagliflozinin etki mekanizmasının basit bir glikoz düşürücü etkinin ötesine uzandığını göstermektedir.

DAPA-HF çalışmasına ek olarak, KY gelişiminin nasıl önleneceğine dair dersleri öğrenmek için ilgi çekici bir başka çalışma CREDENCE’dir. T2DM ve 30 ila <90 mL / dak / 1.73 m2 eGFR'li 4401 hasta ve albüminüri [albüminin (mg) kreatinin (g) oranı,> 300-5000] kanagliflozin veya plaseboya randomize edilmiştir**12**. Dahil edilen hastaların% 15'inde başlangıçta KY öyküsü vardı, ancak bu hastalar iyi karakterize edilmedi.

 Canagliflozin, son dönem böbrek hastalığının primer bileşik sonlanma noktası riskini önemli ölçüde azaltmıştır;- serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması, veya böbrek veya kardiyovasküler ölüm (HR 0.70;% 95 CI 0.59-0.82; P <0.001)**12.**

KY için hastaneye yatışların sekonder sonuçlarında da önemli bir azalma vardı (HR 0.61; 95% CI 0.47-0.80; P <0.001), bu da KY'nin önlenmesinin T2DM ve eşlik eden kronik böbrek hastalığı olan yüksek riskli hastalarda da mümkün olduğunu göstermektedir**12**; T2DM ve eşlik eden kronik böbrek hastalıklı yüksek riskli hastalarda da KY'nin korunmasının mümkün olduğunu göstermektedir (indikedir).

KY için SGLT2 inhibitörlerinin koruyucu rolü, kardiyovasküler sonuç çalışmalarının sürekli olarak SGLT2 inhibitörleri ile kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış için daha düşük risk gösterdiği T2DM ve saptanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlar gibi diğer yüksek riskli hastalarla da ilgilidir**9**.

* Klinik sonuçlara ek olarak, yakın zamanda SGLT2 inhibitörleri ile fonksiyonel durumda bir düzelme potansiyeli araştırılmıştır.

DEFINE-HF çalışması, dapagliflozinin ortalama NT proBNP seviyeleri üzerinde anlamlı bir etki göstermediğinden, SGLT2 inhibitörlerinin T2DM’li ve T2DM olmayan KYdEF'li hastalarda egzersiz toleransı üzerindeki etkisi halen tartışılmaktadır, ancak düzelmiş fonksiyonel durum (KCCQ [*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* ] ile öçülen), veya NT-proBNP düzeyinde ≥%20 düşüşden oluşan kombine sonlanım noktasına ulaşan hastaların oranını artırdı**19**.

DEFINE-HF denemesinin sonuçları hipotez üretme olarak düşünülebilir. Son basın açıklamasına göre, bu sonuçların aksine EMPERIAL -Düşük ve -Korunmuş (Reduced and Preserved) çalışmaları; 3 aylık bir süre boyunca T2DM’li ve T2DM olmayan KYdEF ve KYkEF'li hastalarda empagliflozinin fonksiyonel durum üzerindeki etkisini göstermede başarısız oldu**20**. Bu hayal kırıklığı yaratan başlık sonuçları bilindikten sonra, DETERMINE -Reduced ve Korunmuş –preserved çalışmaları (dapagliflozin ile plasebonun 3 ay boyunca yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite üzerindeki etkisini test etme) primer son noktasını yaşam kalitesi odaklı olacak şekilde değiştirdi (başlangıçta planlandığı gibi 6 dakikalık yürüme testi mesafesine güvenmek yerine) ve gücünü düzeltmek için çalışmanın boyutları biraz artırıldı. Bununla birlikte, yaşam kalitesinin düzelmesi ve belirgin hale gelmesi için daha uzun sürelere ihtiyaç duyabilir (yani DAPA-HF'de 8 ay); ancak bu başarılırsa SGLT2 inhibitörü KY semptomlarının yükünü azaltma olasılığına destek verir.

**Kalp Yetersizliğinde Sodyum-Glukoz ko-Transporter 2 (**SGLT-2**) İnhibitörlerinin Biyolojik Mekanizmaları ve Etkileri**

Günümüzde , T2DM'li ve T2DM'siz hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin koruyucu kardiyovasküler ve renal etkilerinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır ve (**Tablo -1)**'de özetlendiği gibi, birbirini dışlamayan birkaç mekanizma önerilmiştir**21,22**.

* Sodyum-glukoz beraber-taşıyıcı (co-transporter) -2 inhibitörleri, glukoz geri emilimi için maksimum renal taşıma kapasitesini düşürerek glikozüri eşiğini (60-90 g / gün) düşürür**23**.

Bu etki, düşük glukoz seviyelerinde azalır; bu özellikl SGLT2 inhibitörleri ile hipoglisemi riskininin düşük olmasını açıklar, SGLT2 inhibitörleri natriürez ve ürikozüriyi teşvik eder **7,17, 24-26**.

* Olumlu metabolik etkileri arasında kas hücrelerinde insülin duyarlılığı artışı ve glikoz alımı, azalmış glukoneogenez ve artmış ketogenezdir**27- 29**.
* Bu ilaçlar ayrıca glikozüride renal kalori kaybına bağlı olarak kilo kaybını uyarır, vücut yağ dağılımı üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir**7,17,24**, ve vücut yağ dağılımı üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir**30,31**. Son bulgular ayrıca karaciğer steatozunda ve buna eşlik eden hepatoselüler hasarda bir azalma olduğunu göstermektedir**32- 35**.
* SGLT2 inhibitörleri, büyük olasılıkla afferent arteriyolün tübülo-glomerüler geribildirim aracılı vazokonstriksiyonu ve intra-glomerüler basınçta azalma yoluyla nefron koruması sağlar**11,36- 38**. Bu etki, T2DM'de glomerüler hiperfiltrasyonu azaltmak için önemlidir, bu sonraki nefropati riskini azaltabilir**11,12**. Bu olumlu metabolik ve reno-koruyucu etkiler, sonuçlar için uzun vadeli faydalar sağlayabilir; bununla birlikte, DAPA-HF'de görülen kötüleşen kalp yetersizliği veya kardiyovasküler mortalite için tedavi eğrilerinin nispeten erken ayrılması, daha hızlı mekanizmaların (örneğin, hemodinamik durumda iyileşme, direk metabolik veya vasküler etkiler) bulara dahil edilebileceğini düşündürür**39**.
* Olumlu hemodinamik etkilere ozmotik diürez, natriürez ve plazma ve interstisyel sıvı hacmi azalması dahil olmak üzere bir dizi mekanizma aracılık eder, bu da ventriküler preload ve afterloadta bir azalmaya yol açar**23,40,41**.

Ayrıca, su ve elektrolit atılımı ile ilgili klinik verilerle birlikte kullanılan bir matematiksel modelde diüretiklerin aksine, SGLT2 inhibitörlerinin, plazma hacmine kıyasla interstisyel sıvıda (ozmotik olarak inaktif sodyumun periferik sekestrasyonunun [ayırması] aracılık ettiği) daha büyük bir azalma sergilediklerini gösterir, bu etki ile plazma hacmi volümünün boşalımı ve ardından diüretiklerle zaman zaman gözlenen hipoperfüzyonu önleyebilir**42**.

Artan kanıtlar, SGLT2 inhibitörlerinin, elektrolit bozukluklarına, nörohormonal aktivasyona ve diüretiklerle ortaya çıkabilecek böbrek fonksiyonunda düşüşe daha az neden olabileceği izlenimini uyandırmaktadır**43,44**. Esasen , böbrek fonksiyonlarında düşüşü önlerler, bu kalp yetersizliğinin korunmasında olumlu bir etkiye sahip olabilir**12,44**.

İlginç bir şekilde, EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozin ile görülen kardiyovasküler mortalite azalmasına farklı faktörlerin katkısını araştıran bir aracılık analizi (mediation analysis), yukarıda açıklanan hemodinamik hipotezi destekleyen en büyük katkıda bulunan hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde (yani muhtemelen plazma hacmindeki azalmaya bağlı olarak) bir artış tespit etti**45,46**. Bu, empagliflozinin kardiyovasküler etkilerinin glisemik kontrolden bağımsız olduğunu gösteren EMPA-REG OUTCOME çalışmasından elde edilen diğer gözlemlerle tutarlıdır**47**.

* Hemodinamik etkilere ek olarak, hematokrit artışına başka mekanizmalar da dahil olabilir. Hematokritteki artışın, SGLT2 inhibitörü başlatıldıktan sonra idrar çıkışındaki artışa kıyasla daha uzun sürdüğü göz önüne alındığında, Böbrek eritropoietin üretimindeki bir artışın, hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki değişim için potansiyel bir mekanizma olabileceği öne sürülmüştür**48,49**.

SGLT2 inhibitörlerinin faydalı etkisi için önerilen bir başka mekanizma, hem T2DM hem de KY'de artırılarak regüle edilen NHE1 (sodium–hydrogen exchanger) aktivitesinin inhibisyonudur**50**. İnhibe edilen NHE1 reseptörleri ile SGLT2 inhibitörleri, kalbi toksik hücre içi Ca2 + aşırı yüklenmesinden koruyabilir**51,52**. SGLT2 inhibitörleri ayrıca miyokardiyal metabolizma üzerinde doğrudan etkiler gösterebilir ve miyokardiyal oksidatif stresi azaltabilir**40,53,54**. T2DM'ye benzer şekilde, KY insülin direnci durumu ile karakterizedir**55**. İnsüline dirençli kalpte serbest yağ asitleri ( SYA), enerji kaynağı olarak glikoza tercih edilir**56**. Bu metabolik değişim, kardiyak metabolik etkinliğin azalmasına neden olur (yani, yetersiz ATP üretimi ile). Deneysel bir modelde empagliflozin, genel metabolik etkinliği değiştirmeden kardiyak fonksiyonda bir azalmayı önledi ve kardiyak ATP üretimini artırdı**57**. Kardiyak enerji üretimindeki bu artış, keton cismi oksidasyonunda değişiklik olmaksızın, artan glikoz oksidasyonu ve daha düşük FFA oksidasyonunun sonucuydu.

Ek olarak, genel keton cismi oksidasyon oranları azalmış ve empagliflozin tedavisi ile değişmeden kalmıştır, ancak kalbe keton cismi sunumu artmıştır. Bu, empagliflozinin domuzlarda keton cisimcikleri, FFA ve dallı zincirli amino asitlerin daha fazla alımının aracılık ettiği etki ile SV remodelingini iyileştirdiğini gösteren başka bir deneysel çalışma ile desteklenmiştir**53**.

EMPA-HEART CardioLink-6 çalışmasında T2DM ve koroner arter hastalığı olan hastalarda ventriküler remodelingde de bir fayda d gösterilmiştir; Empagliflozin ile 6 aylık tedaviden sonra SV sistolik fonksiyonunda değişme olmadan SV kitle indeksinde bir azalma (kardiyak magnetik rezonans ile ölçüldüğü üzere) ve diyastolik fonksiyonda bir düzelme göstermiştir**58**.

Ayrıca, DAPA-LVH çalışmasında dapagliflozin ile T2DM'li hastalarda SV kütlesinde önemli bir azalma gözlenmiştir**59**. Bununa karşılık , bu etki dapagliflozinin 12 aylık tedavide SV remodelingininin herhangi bir parametresi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını gösteren son REFORM çalışmasında desteklenmemiştir**60**.

SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler etkisi hakkında şu anda kanıtlanmamış başka bir hipotez olası kardiyak anti-fibrotik etkileri ve adipokin sekresyonunda düzelmiş dengeyi içerir**62**.

Endotel fonksiyonu**63**, kan basıncı, santral nabız basıncı**7,17,24** ve arteriyel sertlik ve vasküler direnç**64** parametreleri üzerindeki faydalı etkiler ve de sempatik sinir sistemi aktivitesinde bir azalma**65** da KY'nin korunmasında önemli bir rol oynayabilir.

**Tablo-1:** **SGLT2 İnhibitörlerinin Önerilen Biyolojik Mekanizmaları ve Etkileri.**

****

Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control.

The position paper of the Heart Failure Association of the European Society **of Cardiology**

***European Journal of Heart Failure (2020)******doi:10.1002/ejhf.1954’****den uyarlanıp derlendi.*

**Kalp Yetersizliğinin Koruma ve Tedavisinde Sodyum-Glukoz Beraber-Taşıyıcı 2 (SGLT -2) İnhibitörlerinin Rolü**

Günümüzde DAPA-HF, T2DM ile ve T2DM olmaksızın KYdEF'li hastalarda, bir SGLT2 inhibitörü olan dapagliflozin ile klinik sonlanım noktalarında düşüş gösteren yayınlanmış tek çalışmadır**16**. Bu nedenle, SGLT2 inhibitörlerinin KYdEF tedavisinde rolü, diğer SGLT2 inhibitörleri ile devam eden çalışmaların sonuçlarına kadar sadece dapagliflozin için belgelenebildi (29 haziran 2020).

KydEF tedavisinde dapagliflozinin yeri tartışılırken iki noktaya dikkat edilmelidir:

 (1) Öncelikle, dapagliflozinin önemli klinik olayları azaltmadaki yararı, tedavinin başlamasından sonraki haftalar içinde görülmüştür**16**. KY ciddi şekilde bozulmuş sağkalım ile ilişkili olduğu dikkate alındığında, sonuçlar üzerinde kanıtlanmış yararı olan bir ajanın zamanında başlanması çok anlamlı klinik öneme sahiptir.

(2) İkinci olarak, DAPA-HF çalışmasının bir alt analizi, dapagliflozinin KYdEF'li hastalarda KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) tarafından değerlendirildiği üzere yaşam kalitesinde yüksek klinik değere sahip önemli bir iyileşme sağlayabileceğini göstermiştir**19,67** .

* Ayrıca dapagliflozin hassas yaşlı hastalar ve KYTT titrasyonunun zor olabileceği böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda (eGFR <30 mL / dak / 1.73 m2 olan hastalar hariç) güvenli ve etkili görünmektedir**68,69**. DAPA-HF çalışmasının bir post-hoc analizi, ACEi / ARB, beta blokerleri, MRA'lar, ivabradin, sakubitril / valsartan, CRT ve İCD dahil olmak üzere arka plandaki KY tedavisine bakılmaksızın, dapagliflozin ile KY için hastaneye yatış ve mortalitede benzer risk azalmaları olduğunu göstermiştir**70**.
* Ayrıca, hastaların kılavuzun yönlendirdiği hedef ACEi / ARB, beta bloker veya MRA dozlarının % 50 veya <% 50'sini alıp almadığına bakılmaksızın sonuçlar tutarlıydı**70**. Bu gözlemler, KY için belirlenmiş KYTT'ye ek olarak dapagliflozinin tamamlayıcı bir değerine işaret etmekte, ve klinik sonuçları düzeltmek için semptomatik KYdEF'li ayaktan hastalarda kullanımını desteklemektedir.

Bundan başka, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve albüminürili T2DM hastalarının CREDENCE çalışmasında (T2DM hastalarının genel popülasyonunda diğer SGLT2 inhibitörleriyle yapılan sonuç çalışmalarında da belirtilmiştir) Canagliflozin ile gözlenen önemli renal koruma, SGLT2 inhibitörlerinin rolü tartışılırken KY’de dikkate alınmalıdır**12**. KBH yaygın olduğundan ve KY'de yüksek mortalite ile ilişkili olduğundan, KBH'nin ilerlemesinin ve / veya kötüleşmesinin önlenmesi KY'de düzelmiş sonuçlara dönüşebilecek önemli bir hedef olarak düşünülmelidir. EMPA- RESPONSE- AHF’de ortaya çıkan veriler , T2DM olan ve olmayan akut KY hastalarında bir SGLT2 inhibitörü olan empagliflozinin erken uygulanmasının potansiyel güvenliğini ima etmektedir**74**.

***Sonuçlar-***

* Mevcut kanıtlara göre, SGLT2 inhibitörleri (Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin), belirlenmiş kardiyovasküler (KV) hastalığı veya yüksek KV riski olan T2DM hastalarında KY için hastaneye yatma riskini azaltmak için önerilebilir.
* Halihazırda mevcut veriler, Dapagliflozinin T2DM olan ve olmayan HFrEF hastalarının tedavisinde düşünülebileceğini göstermektedir.

Daha ileri mekanistik çalışmalar ve devam eden büyük ölçekli klinik araştırmalar, KY'nin diğer SGLT2 inhibitörleri ile tedavisindeki rolüne daha kapsamlı bir genel bakış sağlayacak ve ayrıca bunların akut KY ve KYkEF tedavisi için potansiyelleri hakkındaki bilgilerimizi genişletecektir.

**Kaynaklar:**

*SGLT2 inhibitörleri ile ilgili tavsiye ve faydalara yeni kanıt oluşturan çalışmalar ilişkili “Pozisyon Raporundaki” gibi aşağıda sunulmuştur.*

1. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho J, Shah AD, Yu N, Patel

RS, Gale CP, Hoes AW, Cleland JG, Asselbergs FW, Hemingway H. Prognostic

burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or

both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1119–1127.

2. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale

CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence

of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:105–113.

3. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus

WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, DoehnerW, Lambrinou E,

Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A,

Mamas MA, Tschope C, Hoes AW, Seferovi´c JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP,

Milinkovi´c I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F,

McMurray JJ. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from

the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:853–872.

4. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with

chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:1306–1325.

Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, Coats A,

Filippatos G, Crespo-Leiro M, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L;

ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Association between diabetes and

1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients

with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term

Registry. *Diabetes Care* 2017;**40**:671–678.

6. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM,

Drozdz J, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-LeiroMG, Mebazaa A,

Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators.

In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with

acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:54–65.

7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M,

Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME

Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117–2128.

8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck

MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M,

Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial

Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:311–322.

9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O,

Kato ET, Cahn A, Furtado RH, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding

JP, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of

cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and

meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;**393**:31–39.

10. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy

SA, Heerspink HJ, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire

DK, Wilding JP, Kato ET, Gause-Nilsson IA, Fredriksson M, Johansson PA,

Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and

progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis

from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:

606–617.

11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M,

Johansen OE,Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators.

Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl*

*J Med* 2016;**375**:323–334.

12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM,

Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de

Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman

B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators.

Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*

2019;**380**:2295–2306.

13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M,

Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M,

Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovi´c PM,

Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019

ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed

in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;**41**:255–323.

14. Seferovic PM, Coats AJ, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS,

Polovina MM, Komajda M, Seferovi´c J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M,

Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y,

Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GM.

European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the

role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur*

*J Heart Fail* 2020;**22**:196–213.

15. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JG,

de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS,

Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli

MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJ.

Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures,

devices and patient management. An expert consensus meeting report of the

Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*

2019; **21**:1169–1186.

16. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA,

Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bˇelohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra

VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T,

Kitakaze M, Ljungman CE, Merkely B, Nicolau JC, O’Meara E, Petrie MC, Vinh

PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund

PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and

Investigators.. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection

fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995–2008.

17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG,

Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire D, Wilding JP,

Ruff CT, Gause-Nilsson IA, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine

MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes

in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347–357.

18. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J, Bohm M,

Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukat A, Ge J,

Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CE, Merkely B, Nicolau JC, O’Meara E,

Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM,

Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Johanson P,

Greasley PJ, Boulton D, BengtssonO, Jhund PS,McMurray JJ. Effect of dapagliflozin

on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure

with and without diabetes. *JAMA* 2020;**323**:1353–1368.

19. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, McGuire DK,

Pitt B, Scirica BM, Austin B, Drazner MH, Fong MW, Givertz MM, Gordon RA,

Jermyn R, Katz SD, Lamba S, Lanfear DE, LaRue SJ, Lindenfeld JA, Malone M,

Margulies K, Mentz RJ, Mutharasan RK, Pursley M, Umpierrez G, Kosiborod M;

DEFINE-HF Investigators. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and

functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the

DEFINE-HF trial. *Circulation* 2019;**140**:1463–1476.

20. Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macesic H, Peil B, Brun M,

Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, Lindenfeld JA, Anker SD; EMPERIAL Investigators

and National Coordinators. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and

EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure.

*Eur J Heart Fail* 2019;**21**:932–942.

21. de Leeuw AE, de Boer RA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: cardioprotection

by treating diabetes – a translational viewpoint explaining its potential

salutary effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;**2**:244–255.

22. Verma S, McMurray JJ. SGLT2 inhibitors andmechanisms of cardiovascular benefit:

a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;**61**:2108–2117.

23. 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**:853–862.

24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W,

Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group.

Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*

2017;**377**:644–657.

25. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose

co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of

randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:458–462.

26. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2

inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity

in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;**35**:391–404.

27. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, Mari A, Pieber

TR, Muscelli E. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium–glucose

cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2

diabetes. *Diabetes* 2016;**65**:1190–1195.

28. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical

prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2012;**8**:495–502.

29. Waseda N, Satoh H, Yoshida C, Ikeda F, Kanazawa A, Watada H. Effects of

SGLT2 inhibitors on insulin secretion and insulin resistance – results from a

cross-sectional study. *Diabetes* 2018;**67**(Suppl 1):1187-P (abstr).

30. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J,

Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose

tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate

glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:1020–1031.

31. Yamamoto C, Miyoshi H, Ono K, Sugawara H, Kameda R, Ichiyama M,

Yamamoto K, Nomoto H, Nakamura A, Atsumi T. Ipragliflozin effectively reduced

visceral fat in Japanese patients with type 2 diabetes under adequate diet therapy.

*Endocr J* 2016;**63**:589–596.

32. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnstrom M, Moris L,

Miliotis T, Forsberg GB, Riserus U, Lind L, Oscarsson J. Effects of dapagliflozin

and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type

2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*

2018;**61**:1923–1934.

33. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, Bansal B,

Kaur P, Jevalikar G, Gill HK, Choudhary NS, Mithal A. Effect of empagliflozin on

liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a

randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care* 2018;**41**:1801–1808.

34. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated

with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver

fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOMER trial.

*Diabetologia* 2018;**61**:2155–2163.

35. Leiter LA, Forst T, Polidori D, Balis DA, Xie J, Sha S. Effect of canagliflozin on liver

function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016;**42**:25–32.

36. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, Ahn YB, Kim ES, Moon SD,

Kim MJ, Ko SH. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin

on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes. *PLoS One*

2016;**11**:e0165703.

37. Yoshimoto T, Furuki T, Kobori H, Miyakawa M, Imachi H, Murao K, Nishiyama A.

Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of

intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *J Invest Med*

2017;**65**:1057–1061.

38. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM,

Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect

of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes

mellitus. *Circulation* 2014;**129**:587–597.

39. Butler J, Handelsman Y, Bakris G, Verma S. Use of sodium-glucose

co-transporter-2 inhibitors in patients with and without type 2 diabetes: implications

for incident and prevalent heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:604–617.

40. Yurista SR, Sillje HH, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG,

Hillebrands JL, van Goor H, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, Westenbrink BD.

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac

function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial

infarction. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:862–873.

41. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang SS, Sica D, Rothenberg

P, Plum-Morschel L. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor

canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*

*Obes Metab* 2014;**16**:1087–1095.

42. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJ, Boulton DW. Why do

SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume

regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:479–487.

43. Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo LC, Zhai S, Song Y. Elevated serum

magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a

meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2016;**59**:2546–2551.

44. Yurista SR, Sillje HH, van Goor H, Hillebrands JL, Heerspink HJL, de Menezes

Montenegro L, Oberdorf-Maass SU, de Boer RA, Westenbrink BD. Effects of

sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empaglifozin on renal structure

and function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial

infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;**34**:311–321.

45. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M,

Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E,

Lachin JM. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights

from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*

2018;**41**:356–363.

46. Martens P, Nijst P, Dupont M, Mullens W. The optimal plasma volume status in

heart failure in relation to clinical outcome. *J Card Fail* 2019;**25**:240–248.

47. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, George

JT, Zinman B. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is

independent of glycemic control. *Circulation* 2018;**138**:1904–1907.

48. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose

cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular

effects. *Circulation* 2019;**139**:1985–1987.

49. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during

sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of

tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res* 2016;**8**:844–847.

50. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose

cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure:

proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:1025–1029.

51. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JW, Koeman

A, Jancev M, Hollmann MW, Weber NC, Coronel R, Zuurbier CJ. Class

effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of

Na+/H+ exchanger, lowering of cytosolic Na+ and vasodilation. *Diabetologia*

2018;**61**:722–726.

52. Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, Lupon J, Packer M, Heymans S,

Zannad F, Butler J, Pascual-Figal D, Lax A, Nunez J, de Boer RA, Bayes-Genis A.

Unraveling the molecular mechanism of action of empagliflozin in heart failure

with reduced ejection fraction with or without diabetes. *JACC Basic Transl Sci*

2019;**4**:831–840.

53. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K,Watanabe S,

Picatoste B, Flores E, Garcia-Ropero A, Sanz J, Hajjar RJ, Fuster V, Badimon JJ.

Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart

failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1931–1944.

54. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, Xu L, Lu Y, Cheng Y, Li T, Yu X, Sun B,

Chen L. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative

stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:15.

55. Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D’Onofrio F. Insulin

resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure.

*Metabolism* 1991;**40**:972–977.

56. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty

acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010;**90**:207–258.

Verma S, Rawat S, Ho KL,Wagg CS, Zhang L, Teoh H, Dyck JE, Uddin GM, Oudit

GY, Mayoux E, Lehrke M, Marx N, Lopaschuk GD. Empagliflozin increases cardiac

energy production in diabetes: novel translational insights into the heart failure

benefits of SGLT2 inhibitors. *JACC Basic Transl Sci* 2018;**3**:575–587.

58. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh

ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt

DL, Leiter LA, Juni P, Zinman B, Connelly KA; EMPA-HEART CardioLink-6

Investigators. 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**:1693–1702.

59. Brown A, Gandy S, McCrimmon R, Struthers A, Lang CC. A randomised

controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in patients with

type two diabetes. The DAPA-LVH trial. *Circulation* 2019;**140**(Suppl 1):A10643

(abstr).

60. Singh JS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, Choy AM,

Gandy S, George J, Khan F, Pearson ER, Houston JG, Struthers AD, Lang

CC. Dapagliflozin versus placebo on left ventricular remodeling in patients with

diabetes and heart failure: the REFORM trial. *Diabetes Care* 2020;**43**:1356–1359.

61. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovacs A, Schach C, Tirilomis P,

Mustroph J, Renner A, Gummert J, Fischer T, Van Linthout S, Tschope C,

Streckfuss-Bomeke K, Hasenfuss G, Maier LS, Hamdani N, Sossalla S.

Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure.

*Eur J Heart Fail* 2018;**20**:1690–1700.

62. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure

with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A

novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:1361–1366.

63. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, Hirose T.

Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control

in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc*

*Diabetol* 2017;**16**:84.

64. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen

OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness

and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*

2015;**17**:1180–1193.

65. Herat LY,Magno AL, Rudnicka C, Hricova J, Carnagarin R,WardNC, Arcambal A,

Kiuchi MG, Head GA, Schlaich MP, Matthews VB. SGLT2 inhibitor-induced

sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection. *JACC Basic*

*Transl Sci* 2020;**5**:169–179.

66. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting cardiorenal protection of renal

sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors via cellular life history programming.

*Diabetes Care* 2020;**43**:501–507.

67. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau

JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Martinez FA,

Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A,

Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JJ. Effects of dapagliflozin on symptoms,

function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection

fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;**141**:90–99.

68. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S,

Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Ponikowski P, Sabatine MS,

DeMets DL, Dutkiewicz-Piasecka M, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM,

Jhund PS, McMurray JJ. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with

reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation*

2020;**141**:100–111.

69. Lainscak M, Milinkovic I, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD,

Laroche C, Ferrari R, Coats AJ, McDonagh T, Filippatos G, Maggioni AP, Piepoli

MF, Rosano MC, Ruschitzka F, Simi´c D, Ašanin M, Eicher JC, Yilmaz MB,

Seferovi´c PM; European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry

Investigators Group. Sex- and age-related differences in the management and

outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP

Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:92–102.

70. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA,

Ponikowski P, DeMets DL, Sabatine MS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde

AM, Desai AS, Diez M, Howlett JG, Katova T, Ljungman CE, O’Meara E,

Petrie MC, Schou M, Verma S, Vinh PN, Solomon SD, McMurray JJ. Effects of

dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur*

*Heart J* 2020;**41**:2379–2392.

71. Heerspink HJ, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T,

Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM,

Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the

Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease

(DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;**35**:

274–282.

72. Damman K, Valente MA, Voors AA, O’Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege

HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with

heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;**35**:455–469.

73. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, Tang WH,

Skouri H, Verbrugge FH, Orso F, Hill L, Ural D, Lainscak M, Rossignol P,

Metra M, Mebazaa A, Seferovic P, Ruschitzka F, Coats A. Evaluation of kidney

function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the

Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*

2020;**22**:584–603.

74. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TD, Elvan A, Eck

JW, Heerspink HJ, Voors AA. Randomized, double-blind, placebo-controlled,

multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in

patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur*

*J Heart Fail* 2020;**22**:713–722.