T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

TİP-II DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA DAPAGLİFOZİN TEDAVİSİNİN SOL ATRİYUM HACİM İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bilal Çakır

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

TİP-II DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA DAPAGLİFOZİN TEDAVİSİNİN SOL ATRİYUM HACİM İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bilal Çakır

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Baran Karataş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022

TEŞEKKÜR

Cumhuriyetimizin kurucusu, vatanımızda özgürce ve insan onuruna yaraşır şekilde yaşamamızı borçlu olduğumuz, ilke, inkılap ve görüşleriyle hayat yolculuğuma ışık olan Gazi Mustafa Kemal Atatürk ve silah arkadaşlarını saygıyla anıyorum.

Asistanlık sürecimde kendilerinden ricada bulunduğumuz her konuda elinden geleni yapan başhekimimiz Prof. Dr. Cevdet Uğur Koçoğulları'na,

Beyefendiliğini, hekimliğini ve akademisyenliğini örnek aldığım, mesleki bilgi ve becerimin gelişmesinde paha biçilemez emeği olan, meslek eğitimimizin temelini oluşturan usta çırak ilişkisinde öğrencilerine örnek bir usta modeli olan tez hocam Doç. Dr. Mehmet Baran Karataş'a,

Kendisinden çok değerli bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim kardiyoloji eğitim ve idari sorumlumuz Prof. Dr. Sait Terzi'ye,

Üzerimde sonsuz emekleri olan sayın hocalarım ile abi abla sevecenliği ve usta çırak ilişkisi içinde bilgi ve tecrübelerini sabırla bizlere aşılayan kliniğimizin kıymetli öğretim görevlileri ve uzman hekimleri Prof. Dr. Kadir Gürkan, Prof. Dr. Neşe Çam, Prof. Dr. Şennur Ünal Dayı, Prof. Dr. Osman Bolca, Prof. Dr. Ayşe Emre, Prof. Dr. Kemal Yeşilçimen, Prof. Dr. Can Yücel Karabay, Prof. Dr. Ömer Kozan, Prof. Dr. Ahmet Taha Alper, Prof. Dr. Nazmiye Özbilgin, Prof. Dr. Özlem Yıldırımtürk, Prof. Dr. Barış Güngör, Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Barış Yaylak, Doç. Dr. Aycan Esen Zencirci, Doç. Dr. Göktuğ Savaş, Doç. Dr. Altuğ Ösken, Doç. Dr. Ali Nazmi Çalık, Doç. Dr. Tolga Onuk, Doç. Dr. Selçuk Yazıcı, Doç. Dr. Şükrü Akyüz, Doç. Dr. Mert İlker Hayıroğlu, Doç. Dr. Nurşen Keleş, Doç. Dr. Barış Şimşek, Doç. Dr. Yalçın Velibey, Doç. Dr. Nizamettin Selçuk Yelgeç, Doç. Dr. Lale Dinç Asarcıklı, Doç. Dr. Ahmet İlker Tekkeşin, Doç. Dr. Göktürk İpek, Doç. Dr. Gündüz Durmuş, Doç. Dr. Yiğit Canga, Doç. Dr. Emrah Bozbeyoğlu, Doç. Dr. Kazım Serhan Özcan, Doç. Dr. Hale Yaka Yılmaz, Doç. Dr. Göksel Çinier, Uzm. Dr. Mehmet Erdinç Arıkan, Uzm. Dr. Can Baba Arın, Uzm. Dr. İlhan İlker Avcı, Uzm. Dr. Fatma Can, Uzm. Dr. Gönül Zeren, Uzm. Dr. Ceyhan Türkkan, Uzm. Dr. Aysun Erdem Yaman, Uzm. Dr. Yusuf Sinan Aydın, Uzm. Dr. Kıvılcım Özden, Uzm. Dr. Dilaver Öz, Uzm. Dr. Esra Poyraz, Uzm. Dr. Sena Sert Şekerci, Uzm. Dr. Yasin Çakıllı, Uzm. Dr. Ahmet Zengin, Uzm.

Dr. Mustafa Azmi Sungur, Uzm. Dr. Erkan Kahraman, Uzm. Dr. Mehmet Fatih Yılmaz ve Uzm. Dr. Aysel Yağmur'a

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım hastanemizin kalp ve damar cerrahisi, göğüs cerrahisi, anesteziyoloji öğretim üyeleri, uzmanları ve asistanlarına, nefroloji uzmanımız Uz. Dr. Dilek Kutsal Aslan'a, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarımız Uzm. Dr. Şeyda Öcalmaz ile Uzm. Dr. Ayfer Şensoy'a, dahiliye uzmanımız Uzm. Dr. Sevinç Yardımcı'ya, nöroloji uzmanımız Uzm. Dr. Zeynep Yıldız'a, yoğun bakım uzmanımız Uzm. Dr. Melek Süzer Aslan'a, göğüs hastalıkları uzmanlarımız Uzm. Dr. Sami İlhan ile Uzm. Dr. Canan Öneş'e

Kendilerinden çok değerli bilgi ve beceriler edindiğim, uzmanlık eğitimime başladığımda gösterdikleri anlayış ve abilik ablalıkla hastane ortamını benim için bir yuvaya dönüştüren başta Uzm. Dr. Osman Uzman, Uzm. Dr. Burcu Aggül, Uzm. Dr. Duygu İnan, Uzm. Dr. Yusuf Oflu, Uzm. Dr. Görkem Ayhan, Uzm. Dr. Ali Palice, Uzm. Dr. Mehmet Saygı, Uzm. Dr. Gizem Demir, Uzm. Dr. Duygu Genç, Uzm. Dr. Evliya Akdeniz, Uzm. Dr. Ufuk Yıldız, Uzm. Dr. Emir Renda, Uzm. Dr. Betül Korkmaz, Dr. Aylin Şafak Arslanhan olmak üzere tüm kıdemlilerime

Asistanlık sürecimi kendisiyle omuz omuza vererek geçirdiğim eşkıdemim Dr. Semih Eren'e, örnek kişilikleri ve insancıl özellikleriyle birbirimize çalışma arkadaşından öte dost ve kardeş olduğumuz başta Dr. Cahit Coşkun, Uzm. Dr. Furkan Durak, Dr. Feyza Mollaalioğlu, Dr. Zeynep Kolak ve Dr. Melih Öz olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma

Tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan Doç. Dr. Ahmet Öz, Uzm. Dr. Zeynep Ece Demirbaş, Uzm. Dr. İsmail Engin, Dr. Ümit Yeşilova ve Dr. Melih Akay Arslan'a

Bugüne kadar bana emeği geçen tüm öğretmenlerime ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ndeki hocalarıma

Ömrümdeki en büyük şansımı, muhtemelen hayatımın ilk gününde onların evlatları olarak doğarken kullandığım, mükemmel bir ebeveyn olabilmek için bana başka bir rol model aratmayan annem Yasemin Çakır ve babam Sabri Çakır'a, en iyi arkadaşım ve sırdaşım ananem Nejla Turunçluk'a ve bana olan güvenini ve desteğini her zaman hissettiğim canım kardeşim Mert Çakır'a

Yollarımızın kesişmesini yaptığım iyiliklere ve aldığım hayır dualara bağladığım eşim Yasemin Çakır'a ve son olarak da tezimi yazarken anne karnından attığı tekmelerle yanımda olduğunu hissettiren, uzmanlık sınavımda ise beni yalnız bırakmayacağını umduğum kızım Defne'ye

Teşekkür ederim.

Dr. Bilal Çakır

İstanbul- 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR vi
TABLO LİSTESİ viii
ŞEKİL LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. DİYABETES MELLİTUS 3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji 3
2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Prediyabet 4
2.1.3. Sınıflandırma 5
2.1.3.1. Tip-I diyabetes mellitus 7
2.1.3.2. Tip-II diyabetes mellitus 8
2.1.3.3. Gestasyonel diyabetes mellitus 9
2.1.3.4. Spesifik diyabet tipleri 10
2.1.4. Tip-II Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar 11
2.1.5. Tip-II Diyabetes Mellitus ve Kalp Yetersizliği 14
2.2. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ 14
2.2.1. Diyabetik Kardiyomiyopati Patogenezi 14
2.2.2. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Klinik Belirti ve Bulguları 20
2.3. DİYASTOLİK DİSFONKSİYONUN EKOKARDİYOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ 21
2.3.1. Diyastolik Disfonksiyon Değerlendirilmesinde Genel Prensipler 22
2.3.2. Normal Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonu Olan Hastalarda Diyastolik Disfonksiyonun Teşhisi 22
2.3.3. Sol Ventrikül Dolum Basınçlarının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi ve Diyastolik Disfonksiyon Derecelendirilmesi 25
2.3.4. Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Diyastolik Disfonksiyon Değerlendirilmesi 27

2.4. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KALP YETERSİZLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİ 28
2.4.1. Sodyum Glikoz Kotransporter Tip-2 İnhibisyonunun Kardiyoprotektif Etki Mekanizması 30
2.4.2. Sodyum Glikoz Kotransporter Tip-2 İnhibitörlerinin Öne Çıkan Kardiyovasküler Sonlanım ve Kalp Yetersizliği Çalışmaları 34
3. GEREÇ VE YÖNTEM 42
3.1. İstatistiksel Yöntem 45
4. BULGULAR 47
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇ 64
7. KAYNAKÇA 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

A : Transmitral geç diyastolik pik akım hızı
a' : Doku Doppler mitral anulus geç diyastol hızı
ACEi : Angiotensin-converting enzyme inhibitor
AF : Atriyal fibrilasyon
APG : Açlık plazma glikozu
ARB : Anjiyotensin reseptör blokeri
BAG : Bozulmuş açlık glikozu
BGT : Bozulmuş glikoz toleransı
CEC : Cholesterol efflux capacity
DD : Diyastolik disfonksiyon
DEF-KY : Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DKA : Diyabetik ketoasidoz
DKMP : Diyabetik kardiyomiyopati
DM : Diyabetes Mellitus
DPP-4 : Dipeptidil peptidaz 4
DT : Deceleration time
E : Transmitral erken diyastolik pik akım hızı
e' : Doku Doppler mitral anulus erken diyastolik hızı
e'_{lat} : Doku Doppler lateral mitral anulus erken diyastolik hızı
e'_{sep} : Doku Doppler medial mitral anulus erken diyastolik hızı
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
GA : Güven aralığı
GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus
GFR : Glomerular filtration rate
GLP-1 : Glucagon like peptide-1
GLS : Global longitudinal strain
HbA1c : Hemoglobin A1C
HR : Hazard ratio
IVRT : Isovolumetric relaxation time
KEF-KY : Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

KV : Kardiyovasküler

KY : Kalp yetersizliği

MACE : Major adverse cardiovascular events

MI : Miyokard infarktüsü

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young

MRA : Mineralokortikoid reseptör antagonisti

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

NAYKH : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NYHA : New York Heart Association

OAD : Oral antidiyabetik

OGTT : Oral glikoz tolerans testi

PASB : Pulmoner arter sistolik basıncı

PKUB : Pulmoner kapiller uç basıncı

RAAS : Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

RR : Rölatif risk

SA : Sol atriyum

SAHİ : Sol atriyum hacim indeksi

SGLT-2 : Sodyum glikoz kotransporter tip-2

SV : Sol ventrikül

SVDSB : Sol ventrikül diyastol sonu basıncı

SVH : Sol ventrikül hipertrofisi

SVKİ : Sol ventrikül kitle indeksi

$T_{E\text{-}e'}$: Mitral E dalgası ile anüler e' dalgası başlangıcı arasındaki gecikme

TY : Triküspit yetersizliği

VKİ : Vücut kitle indeksi

VYA : Vücut yüzey alanı

TABLOLAR

Tablo 1 : Diyabetes Mellitus ve Glikoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri 4
Tablo 2 : Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması 6
Tablo 3 : Diyastolik Disfonksiyon Evrelerine Göre Sol Ventrikül Gevşemesinin, Dolum Basınçlarının ve Ekokardiyografik Parametrelerin Değişimi.....27
Tablo 4 : Sodyum Glikoz Kotransporter Tip-2 İnhibitörlerinin Öne Çıkan Kardiyovasküler Sonlanım ve Kalp Yetersizliği Çalışmaları.....39
Tablo 5 : Çalışma Topluluğunun Genel Demografik Özellikleri,.....47
Tablo 6 : Çalışma Topluluğunun Kullandığı Kardiyovasküler İlaçlar.....48
Tablo 7 : Çalışma Topluluğunun Kullandığı Anti-Diyabetik İlaçlar 48
Tablo 8 : Çalışma Topluluğunda Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Tedavi Öncesi (0. Ay) ve Sonrası (6.Ay) Karşılaştırılması.....50
Tablo 9 : Tedavi Başlangıcında Klinik ve Demografik Özelliklerin Kalp Yetersizliği Olan ve Olmayan Hastalardaki Dağılımı 53

ŞEKİLLER

Şekil 1: Uğursuz Sekizli (ominous octet): Tip-II Diyabetes Mellitus Patofizyolojisindeki 8 Defekt 8
Şekil 2: Tip-II Diyabetes Mellitusta Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Gelişiminin Patofizyolojisi 13
Şekil 3: Diyabetik Kardiyomiyopati Patogenezi 15
Şekil 4: Diyabetik Kalpte Enerji Metabolizmasında Arz/Talep Dengesizliği.....18
Şekil 5: Ejeksiyon Fraksiyonu Normal Olan Hastalarda Diyastolik Disfonksiyon Tanı Algoritması.....24
Şekil 6: Sol Ventrikül Dolum Basınçlarının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi ve Diyastolik Disfonksiyon Derecelendirilme Algoritması.....26
Şekil 7: Sodyum Glikoz Kotransporter Tip-2 İnhibitörlerinin Kardiyak Sempatik Aktiviteyi Azaltma Mekanizmaları.....34
Şekil 8: Amerikan Kalp Birliği 2022 Kalp Yetersizliği Yönetim Kılavuzunun Düşük ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Tedavi Önerileri 35
Şekil 9: Sol Atriyum Hacim İndeksi Hesaplanmasında Kullanılan Görüntüler 44
Şekil 10: Bir Çalışma Hastamızın Tedavinin Başındaki ve 6. Ayındaki Parasternal Uzun Aks Görüntüsü ve EKG Örneği.....52
Şekil 11: 6 Aylık Takipte Hastaların Fonksiyonel Kapasitelerindeki Değişim.....54

ÖZET

Giriş: Tip-II diyabetik hastalarda, koroner arter hastalığı, kapak hastalığı veya hipertansiyon gibi bir sebep olmadan da miyokard disfonksiyonu gelişebilmektedir. Diyabetik kardiyomiyopati (DKMP) adını alan bu süreçte kardiyak yeniden şekillenme erken evrelerde asemptomatik olan birkaç basamaktan oluşmaktadır. DKMP'nin esas fonksiyonel bulgusu diyastolik disfonksiyon (DD) olup, sol ventrikül (SV) dolum basınçlarının yükselmesine yol açmaktadır. Sol atrium (SA), zayıf kompliyansı nedeniyle artan dolum basınçları neticesinde dilate olmakta ve sol atrium hacim indeksi (SAHİ), yüklenme durumundan bağımsız olarak SV dolum basıncı yüksekliğinin kümülatif etkisini yansıtmaktadır. Çalışmamızda, dapaglifozin tedavisi altındaki tip-II diyabetik hastaların SAHİ değişimi gözlemlenerek, dapaglifozin tedavisinin DKMP gelişimindeki kardiyak yeniden şekillenme üzerine olası etkisini belirlemek amaçlanmıştır. Bu sayede Sodyum Glikoz Kotransporter Tip-2 (SGLT-2) inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmasının anlaşılmasına katkı sunabilmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız, tek merkezli, kesitsel, gözlemsel prospektif çalışma niteliğindedir. Dahiliye veya endokrinoloji polikliniklerinde, 20.06.2021 ile 20.06.2022 tarihleri arasında dapaglifozin (10 mg 1*1) tedavisi başlanıp kardiyoloji kontrolü amaçlı tarafımıza yönlendirilmiş hastalardan, çalışmaya alınmaya uygun olup, aydınlatılmış onam veren 36 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. 1 hastada tedavinin 4. ayında hipoglisemi gelişmesi nedeniyle tedavi kesilmiş ve çalışmayı 35 hasta tamamlayabilmiştir. Hastaların ilk muayenelerinde (dapaglifozin tedavisinin ilk 3 günü içinde olmasına dikkat edilerek) ve 6. ay kontrollerinde transtorasik ekokardiyografi, kan tetkikleri, EKG ve efor testi uygulanmıştır. Başta SAHİ olmak üzere diyastolik fonksiyon parametrelerinin, lipit profili vb. laboratuvar parametrelerinin, temel EKG ve efor testi parametrelerinin 6 aylık dapaglifozin tedavisi altındaki değişiminin istatiksel analizi yapılmıştır.

Bulgular: Sol atriyum hacim indeksi, 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonucunda istatiksel anlamlı derecede azalmıştır (31,7 ± 10,6 vs 27,9 ± 10,6 ml/m^2, $p<0,01$).

Yapılan alt grup analizleri, SAHİ'deki azalmanın istatiksel anlamlılığa erişmesinin, ön planda bazal SAHİ değeri 34 ml/m^2'nin altında olan asemptomatik hastalardan ileri geldiğini göstermiştir. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), DKMP'de gözlenen ana morfolojik değişiklik olup, çalışmamızda ventriküller arası septum ve arka duvar kalınlığının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($p<0,01$). AST ve ALT değerleri tedavi sonunda anlamlı azalmış ($p = 0,01$, $p = 0,03$; sırasıyla); HDL kolesterol seviyesi ise tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($46 \pm 7,4$ vs $48,2 \pm 8,1$ mg/dl, $p = 0,03$).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda 6 aylık dapaglifozin tedavisi ile tip-II diyabetik hastaların SAHİ değerlerinde istatiksel anlamlı azalma elde edilmiş olup, bu bulgu dapaglifozin tedavisinin DKMP gelişim sürecindeki kardiyak yeniden şekillenmeyi tersine döndürebileceği şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte alt grup analizleri, bu olası etkinin erken fazlardaki asemptomatik hastalarda daha belirgin olabileceğini göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda HDL kolesterol düzeyinde istatiksel anlamlı artış saptanmış olup, bu sonuç SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler (KV) sonlanımları iyileştirici etkisinin mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Dapaglifozin, Diyabetik kardiyomiyopati, Diyastolik kalp yetersizliği, Sglt2 proteini, Sol atrium fonksiyonu

ABSTRACT

Background: In type-II diabetic patients, myocardial dysfunction may develop without a cause such as coronary artery disease, valve disease or hypertension. In this process, which is called diabetic cardiomyopathy, cardiac remodeling consists of several steps that are asymptomatic in the early stages. The main functional finding of diabetic cardiomyopathy is diastolic dysfunction, leading to increased left ventricular filling pressures. The left atrium dilates as a result of increased filling pressures due to poor compliance, and the left atrium volume index reflects the cumulative effect of left ventricular filling pressure elevation, regardless of loading. In our study, it was aimed to determine the possible effect of dapaglifozin treatment on cardiac remodeling in the development of diabetic cardiomyopathy by observing the change in left atrial volume index of type-II diabetic patients under dapaglifozin treatment. In this way, it is aimed to contribute to the understanding of the cardioprotective effect mechanism of SGLT-2 inhibitors.

Method: Our study is a single-center, cross-sectional, observational prospective study. Among the patients who were started on dapaglifozin (10 mg 1*1) treatment between 20.06.2021 and 20.06.2022 in the internal medicine or endocrinology outpatient clinics and were referred to us for cardiology control, 36 patients who were eligible to be included in the study and gave informed consent were included in our study. Treatment was discontinued in 1 patient due to the development of hypoglycemia in the 4th month of treatment and 35 patients were able to complete the study. Transthoracic echocardiography, blood tests, ECG and exercise tests were performed at the first examination of the patients (paying attention to the fact that they were within the first 3 days of dapaglifozin treatment) and at the 6th month controls. Statistical analysis of the changes in diastolic function parameters, especially left atrial volume index, laboratory parameters such as lipid profile, basic ECG and exercise test parameters under 6 months of dapaglifozin treatment was performed.

Results: Left atrial volume index was statistically significantly decreased after 6 months of dapagliflozin treatment (31,7 ± 10,6 vs 27,9 ± 10,6 ml/m2, $p<0,01$). The

subgroup analyzes showed that the statistical significance of the decrease in the left atrial volume index was mainly due to asymptomatic patients with a baseline left atrial volume index below 34 ml/m2. Left ventricular hypertrophy is the main morphological change observed in diabetic cardiomyopathy, and the thickness of the interventricular septum and posterior wall was significantly decreased in our study ($p<0,01$). AST and ALT values decreased significantly at the end of treatment ($p = 0,01$, $p = 0,03$, respectively); HDL cholesterol level was statistically significantly higher at the end of the treatment ($46 \pm 7,4$ vs $48,2 \pm 8,1$ mg/dl, $p = 0,03$).

Conclusıon: As a result of our study, a statistically significant decrease was obtained in the left atrial volume index values of type-II diabetic patients with dapaglifozin treatment for 6 months, and this finding can be interpreted as dapaglifozin treatment can reverse cardiac remodeling during the development of diabetic cardiomyopathy. In addition to this, subgroup analyzes showed that this possible effect may be more pronounced in asymptomatic, early phase patients. Furthermore, a statistically significant increase was found in HDL cholesterol levels, and this result may help to elucidate the mechanism of the SGLT-2 inhibitors' ameliorating effect on cardiovascular outcomes.

Key Words: Dapaglifozin, Diabetic cardiomyopathy, Diastolic heart failure, Left atrial function, Sglt2 protein

1. GİRİŞ

Gözlemsel çalışmalar, diyabetik hastaların büyük bir bölümünde, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, hipertansiyon olmadan miyokard disfonksiyonunun mevcut olduğunu göstermiştir. Bu durum ilk kez 1972 yılında Rubler ve arkadaşları tarafından kullanılan DKMP teriminin doğmasına yol açmıştır (1). DKMP'nin gelişim sürecinde kardiyak yeniden şekillenme, birkaç farklı fazda oluşmakta olup; erken evrelerde hastalar çoğunlukla asemptomatiktir (2). Ana morfolojik bulgusu SVH olan DKMP'deki majör fonksiyonel anormallik DD'dir (2–4). DKMP sonucu gelişen kalp yetersizliği (KY), %75 oranında korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (KEF-KY); %25 oranında da düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) şeklindedir (5). Bununla birlikte asemptomatik tip-II diyabetes mellitus (DM) hastalarının ekokardiyografilerinde subklinik DD sık rastlanan bir bulgudur (6).

Sol atriumun zayıf bir kompliyansa sahip olması nedeniyle, DD sonucu SV dolum basınçlarının artmasıyla birlikte SA dilatasyonu gelişmeye başlamaktadır. DD sonucu atriyal yeniden şekillenme farklı geometrik planlarda ve fenotiplerde gelişebilmektedir. Bu nedenle SAHİ, lineer ölçümlere göre SA geometrisine daha spesifiktir. SAHİ, yüklenme durumundan bağımsız olarak DD süresi ve şiddetinin kümülatif bir göstergesidir (7,8).

Başta DAPA-HF, EMPEROR-Reduced ve EMPEROR-Preserved çalışmaları olmak üzere SGLT-2 inhibitörü ilaçların KY çalışmaları, bu ilaç grubunun diyabet varlığından bağımsız olarak hem DEF-KY hem de KEF-KY hasta topluluğunda KY mortalitesini ve KY nedeniyle hastane yatışlarını azalttığını göstermiştir. SGLT-2 inhibitörleri HbA1c seviyelerini düşürmekte, diürez sağlamakta ve hemodinamik parametreleri düzeltmektedir. Bununla birlikte SGLT-2 inhibitörlerinin bilinen olumlu etkileri, kardiyoprotektif niteliğini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bireyselleştirilmiş KY tedavisi gün geçtikçe önem kazanırken, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmasını aydınlatacak çalışmalara ihtiyaç artmaktadır (9,10).

Çalışmamızdaki temel amaç, diyabetik hastalarda dapagliflozin tedavisinin SAHİ üzerideki etkisini araştırmaktır. Bu sayede dapaglifozin molekülünün DKMP gelişim sürecindeki kardiyak yeniden şekillenmeye olası etkisi gözlemlenebilecek ve

SGLT-2 inhibitörü tedavisinin kardiyoprotektif etki mekanizması aydınlatılmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus, ana bulgusu kronik hiperglisemi olan heterojen metabolik bozuklukların ortak adıdır. Altta yatan neden insülinin salgılanmasında, hücrelere etkisinde çoğunlukla da her ikisinde birden görülen bozukluktur (11). Hastalık hem karbonhidrat hem de yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır. Patogenez önceleri karaciğer, iskelet kası ve pankreas β hücresi üçlüsü üzerine odaklanmıştır. Günümüzde artan kanıta dayalı bilgilerin ışığında patogenezde sekiz ana bozukluk üzerinde durulmaktadır (12). Bunlar:

a-) Adipositlerdeki defekt (artmış lipoliz)

b-) Gastrointestinal sistemdeki bozukluklar (inkretin eksikliği/direnci)

c-) Pankreas α hücrelerindeki bozuklukar (hiperglukagonemi)

d-) Böbreklerdeki bozukluklar (artmış glikoz geri alımı)

e-) Beyin metabolizmasındaki bozukluklar (insülin direnci)

f-) Endotelyal disfonksiyon

g-) İnflamasyon

h-) Oksidatif stres artışı ve hipoksi

Böylelikle patogenezde önceleri üzerinde durulan uğursuz üçlü (ominous triumvirate) başlığı genişleyerek uğursuz sekizli (ominous octet) teorisi gelişmiştir.

Hastalığın hem akut hem de daha sıklıkla karşılaştığımız uzun dönem kronik komplikasyonlarından (retinopati, nöropati, nefropati ve kardiyovasküler komplikasyonlar) kaçınmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır.

Diyabetes mellitusun görülme sıklığı tüm dünyada artış eğilimindedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 senesinde açıklanan verilerine göre, 20-79 yaş aralığında 537 milyon hasta mevcut olup, 2045 yılında bu rakamın 783 milyonu bulacağı düşünülmektedir (13). Ülkemizdeki DM verilerini özetleyen 2010 yılında yapılmış olan TURDEP-II çalışmasında, açlık plazma glikozu (APG) ve oral glikoz tolerans testi (OGTT) kullanılarak diyabet prevalansı %16,5 (yeni diyabet: %7,5, bilinen diyabet %9) bulunmuştur (14). Bu rakam Türkiye'de 6,5 milyon kişinin diyabetli olduğunu ve ülkemizde diyabet prevelansının öngörülenden daha hızlı arttığını göstermektedir (14).

2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Prediyabet

Diyabetes mellitustan şüphelenilen hastalarda, APG, rastgele plazma glikozu, OGTT ve/veya HbA1c tetkiki yapılarak tanı konulabilir. Semptomların çok şiddetli olduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Tanı kriterleri tablo-1' de özetlenmiştir. Aşikar DM tanısı konulabilmesi için, semptomatik hastada tablodaki dört kriterden herhangi birinin bulunması yeterlidir.

Tablo 1: Diyabetes Mellitus ve Glikoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

	AŞİKAR DM	İZOLE BAG	İZOLE BGT	BAG+BGT	YRG
APG (≥8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. Saat PG (75 gr glikoz)	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c*	≥ %6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

(Glisemi venöz plazmada glikoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. "Aşikar DM" tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken; "İzole BAG", "İzole BGT" ve "BAG + BGT" için her iki kriterin bulunması şarttır. *Standardize yöntemlerle ölçülmelidir. 2.st PG: 2. saat plazma glikozu; BAG: bozulmuş açlık glikozu; BGT: bozulmuş glikoz toleransı; YRG: yüksek risk grubu)

Diğer yöntemler kullanıldığı halde aşikar diyabet tanısı konulmamış, ancak glikoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda OGTT yapılır. Tanı için 75 gr glikoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen APG düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha duyarlı ve özgül olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek olması, yoğun emek gerektirmesi ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir (15). Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Bununla beraber, OGTT'nin hem diyabet tanısında hem de

diyabet ve prediyabet taramasında önemli bir rolü vardır. OGTT, APG düzeylerine göre daha az tekrarlanabilir olsa da prediyabet veya diyabetin tespiti için daha duyarlıdır.

Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2. saat glikozu normal olmasına ya da bozulmuş açlık glikozu (BAG) veya bozulmuş glikoz toleransı (BGT) aralıklarında bulunmasına rağmen 2. saatten önceki herhangi bir zaman noktasında plazma glikozu düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bazı otörler tarafından "disglisemi" olarak adlandırılan bu tablodaki vakaların, tıpkı aşikar diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır (15).

Plazma glikoz düzeyleri normalden yüksek olan; fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, "prediyabet" olarak adlandırılır. Buna göre, daha önce "sınırda diyabet" ya da "latent diyabet" diye anılan BAG, BGT ve HbA1c ölçümünde yüksek riskli grup (%5,7-6,4) artık "prediyabet" olarak kabul edilmektedir. Her üçü de diyabet ve kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, HbA1c %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir (15). Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında HbA1c ile yüksek risk grubu kategorisinde olduğu belirlenen bireylerde, glikoz metabolizması bozukluğunun, izole BAG ve izole BGT'den daha ileri ve kombine glikoz intoleransına (BAG + BGT) yakın ciddiyette olduğunu ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış HbA1c testi ile yüksek risk grubu (%5,7-6,4) kategorisinde belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yatkındır ve bu sebeple diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir.

2.1.3. Sınıflandırma

Diyabetes mellitusun dört klinik tipi mevcuttur. Bunlardan üçü primer (tip-I DM, tip-II DM, gestasyonel DM) diğeri ise (spesifik diyabet tipleri) sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (Tablo-2). Sıklıkla tip-I DM'nin çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başladığı; tip-II DM'nin ise erişkinlerde daha yavaş ve hafif seyirli başladığı kabul edilse de klinik pratikte iki tablonun ayrımının yapılmasının zor olduğu vakalara da sıkça rastlanmaktadır. Her iki

tip de klinik başlangıç şekilleri ve hastalığın ilerlemesi açısından bakıldığında heterojen hastalıklardır.

Tablo 2: Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması

<table>
<tr><td colspan="2">1-) Tip-I Diyabetes Mellitus (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre yıkımı vardır.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">2-) Tip-II Diyabetes Mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">3-) Gestasyonel Diyabetes Mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">4-) Diğer Spesifik Diyabet Tipleri</td></tr>
<tr><td>a-) Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (Monogenik diyabet formları)
-20. kromozom, HNF 4α (MODY-1)
-7. kromozom, Glukokinaz, (MODY-2)
-12. Kromozom, HNF 1α (MODY-3)
-diğerleri
b-) İnsülin etkisindeki genetik defektler
-Leprechaunism
-Lipoatrofik diyabet
-Diğerleri
c-) Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
-Fibrokalküloz pankreopati
-Pankreatit
-Kistik fibrozis
-Hemakromatoz
-Travma,pankreatektomi
-Diğerleri
d-) Endokrinopatiler
-Akromegali
-Aldosteronoma
-Feokromasitoma
-Cushing sendromu
-Glukagonoma
-Diğerleri</td><td>e-) İlaçlar veya kimyasal ajanlar
-Atipik antipsikotikler
-Antiviral ilaçlar
-β-adrenerjik agonistler
-Proteaz inhibitörleri
-Statinler
-Tiyazid grubu diüretikler
-Diğerleri
f-) İmmün aracılı nadir diyabet formları
-Anti-insülin reseptör antikorları
-Stiff-man sendromu
-Diğerleri
g-) Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
-Down sendromu
-Huntington korea
-Alström sendromu
-Friedreich tipi ataksi
-Turner sendromu
-Klinefelter sendromu
-Miyotonik distrofi
-Diğerleri
h-) İnfeksiyonlar
-Konjenital rubella
-CMV
-Koksaki B
-Kabakulak, adenovirüs ve diğerleri</td></tr>
</table>

HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör 1α; MODY 1-3: Maturity-onset diabetes of young-1-3; HNF-4α: Hepatosit nükleer faktör 4α; CMV: Sitomegalovirüs (Tablonun oluşturulmasında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği-Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022 güncellemesinden yararlanılmıştır.)

2.1.3.1. Tip-I diyabetes mellitus:

Tip-I diyabette mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise otoimmün olmayan 2β-hücre yıkımı söz konusudur. Daha önce kullanılan tip1A (otoimmün) ve tip 1B (immün olmayan) diyabet terminolojisi klinik olarak yardımcı olmaması nedeni ile artık pek kullanılmamaktadır. Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β hücre hasarı başlar. Hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar (15). Tip-I DM hastalarında DKA riski daha yüksektir.

Otoimmünite ile ilişkili bulunan antikorlar endokrin pankreas adacık hücrelerinin sitoplazmasına karşı antikorlar (ICA) ve/veya glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikorlar (anti-GAD), insülin otoantikorları (IAA), tirozin fosfataza karşı gelişen antikorlar (IA-2, IA-2 beta) ve adacık hücresi yüzey antijenlerine (ICSA) karşı meydana gelmiş antikorlardır ve semptomların başlamasından aylar veya yıllar önce saptanabilir, tip-I DM gelişim riskini gösterirler.

Hiperglisemiye ilişkin semptom ve bulgular (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip-II diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve "duble diyabet", "hibrid diyabet", "dual diyabet" veya "tip-III diyabet" olarak adlandırılan tip-I diyabet formu da tanımlanmıştır. "Duble diyabet" genellikle tip-II diyabet için genetik yatkınlığı olan tip-I diyabetli bireylerde, özellikle insülin tedavisi sonrasında kontrolsüz kilo alımı olunca kendisini belli eder.

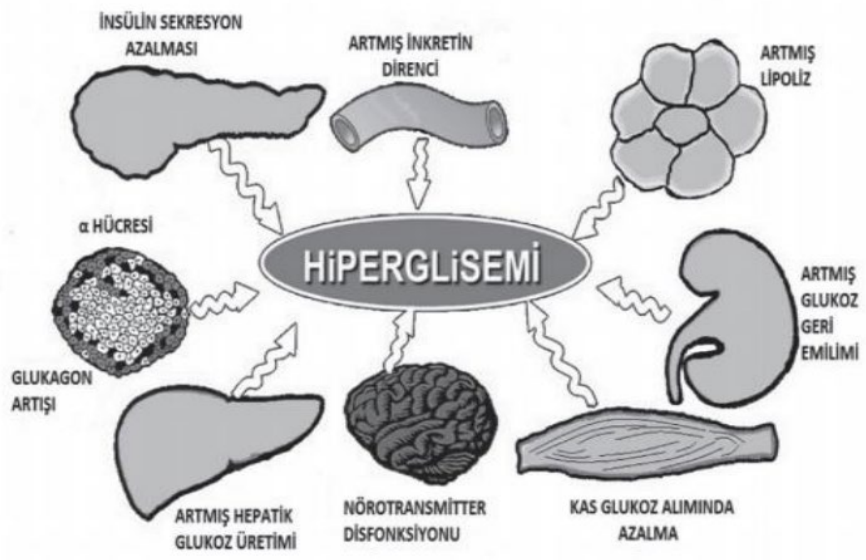
Tip-I DM, klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında HbA1c yüksek olmayabilir. Bu sebeple tip-I DM tanısında HbA1c'den ziyade APG yüksekliği dikkate alınmalıdır (15).

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen "latent otoimmün diyabet" (LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip-I DM'si ile yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Bu hastalar, genellikle hastalığın ilk dönemlerinde insülin tedavisi gerekmediği için tip-II DM tanısı alabilmektedirler.

Ancak benzer HLA doku grubu ve adacık antijenlerine karşı gelişen otoantikorlar nedeniyle, yüksek insülin bağımlılığına ilerleme hızı tip-I DM hastalarıyla benzerdir (16).

2.1.3.2. Tip-II diyabetes mellitus:

Esas patofizyoloji periferik insülin direnci ve β hücre disfonksiyonudur. Bununla birlikte artan kanıta dayalı bilgilerin ışığında günümüzde hastalığın mekanizmasında "ominous octet/uğursuz sekizli" (Şekil-1) olarak özetlenen ve içinde artmış lipolizi, inkretin defektini/direncini, hepatik glukoneogenez/glikojenoliz artışını, hiperglukagonemiyi, böbreklerden glikoz yeniden emilimindeki artışı, santral sinir sisteminde insülin direncini barındıran teori üzerinde durulmaktadır. Ek olarak son yıllarda, bağırsak florasının obezite ve tip-II DM gelişiminde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar çıkmaktadır (17).



Şekil 1: Uğursuz Sekizli (ominous octet): Tip-II Diyabetes Mellitus Patofizyolojisindeki 8 Defekt

İnkretinler gıda alımına yanıt olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin salgılanmasını uyaran hormonlardır. İnkretin etkisi gıda alımından sonraki toplam insülin sekresyonunun yaklaşık %60'ından sorumludur.

İnkretin hormon yetersizliğinin veya inkretin direncinin tip-II DM patogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (15).

Çoğunlukla insülin direnci, tip-II DM'nin öncesinden başlayarak uzun yıllar kliniğe hakim olmakta, insülin salgılanmasında ciddi azalma ise diyabetin geç dönemlerinde görülmekte veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

Tip-II diyabetes mellitus, genellikle 30 yaş sonrası görülmekle birlikte; özellikle son 10-20 yıldır obezite prevalansının da artmasıyla çocukluk döneminde ve adolesan çağda tanı alan tip-II DM vakaları artış göstermektedir. Sıklıkla hastalık sinsi bir başlangıç göstermekte olup, hastaların çoğu obez veya aşırı kiloludur (vücut kitle indeksi (VKİ)>25 kg/m^2). Hastaların çoğu başlangıçta asemptomatiktir.

Hastalar başlangıçta DKA'ya yatkın olmamakla birlikte uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β hücre rezervinin azaldığı ileri hastalık dönemlerinde DKA görülebilmektedir. Son yıllarda genç/erişkin dönemde DKA ile başlayan tip-II DM vakalarında artış görülmüştür ve bu grup "ketoza eğilimli diyabet" olarak tanımlanmaktadır (15). Ketoza eğilimli diyabet, DKA ile prezente olan; ancak tip-I DM fenotipik özelliklerini karşılamayan hastalarla karakterize heterojen bir durumdur. Çoğunlukla insülin direnci bulgularına sahip, aşırı kilolu ya da obez erkeklerde görülen atipik bir diyabet formudur (15,18). Hastalık, c-peptit ölçümü ile belirlenen β hücre rezervine (β) ve adacık otoantikorları ile belirlenen adacık otoimmünitesine (A) göre dört sınıfa ayrılır. Tip-1A (A+/β-), tip-2A (A+/β+), tip-1B (A-/β-) ve tip-2B (A-/β+) şeklindeki dört tip içinde remisyon ve insülin tedavisinin kesilmesi olasılığı en yüksek olan tip, adacık otoantikorlarının olmadığı ve β hücre rezervinin korunduğu tip olan tip-2B'dir.

2.1.3.3. Gestasyonel diyabetes mellitus:

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), hamilelik sırasında başlayan veya ilk kez hamilelikte tanı konan herhangi bir derecedeki glikoz intoleransı olarak tanımlanır (19). Gebelik tanısı konan bütün kadınlara ilk prenatal muayenede GDM açısından risk değerlendirmesi (obezite, GDM öyküsü, glikozüri, anne yaşının 40'tan büyük olması, makrozomik bebek doğurma öyküsü, polikistik over sendromu, kortikosteroid veya antipsikotik ilaç kullanımı, diyabet açısından kuvvetli aile öyküsü) yapılmalıdır. Yüksek riskli gebeler, en kısa sürede rastgele plazma glikozu veya APG veya HbA1c

ile taranmalı; risk saptanmayan gebeler ise 24-28. gebelik haftaları arasında taranmalıdır (20).

Gestasyonel diyabetes mellitus, gebelik sırasında ve sonrasında hem bebek, hem de anne için kısa ve uzun dönemli komplikasyonların riskinde artış ile ilişkilidir (21). Annede olumsuz sonuçlar kısa dönemli olabilirken (hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamnioz, sezaryen doğum sıklığında artış vb); hayatın ileri dönemlerinde artmış tip-II DM riski gibi uzun dönemli de olabilir. GDM'li kadınlarda doğum sonrası glikoz değerleri normale dönse de; hayatın ileri dönemlerinde tip-II DM gelişme riskinin 7 kat artış gösterdiği bilinmektedir (22). GDM hikayesinin artmış KV risk ve erken ateroskleroz açısından da bir belirleyici olduğu saptanmıştır (23). Normal gebeliklere kıyasla diyabetik gebeliklerde hipertansif komplikasyon oranları daha yüksektir (21). Diyabetik anne bebeğinde, hayatın erken ve geç dönemlerinde BGT, diyabet, obezite ve düşük nörodavranışsal kapasite riskinde artış saptanmıştır. Son bulgular, GDM'nin enerji metabolizması, anti-inflamatuar yolaklar ve insülin direncinde rol alan genlerin metilasyonuna neden olarak kardiyo-metabolik morbidite artışı yarattığını göstermektedir (24,25).

2.1.3.4. Spesifik diyabet tipleri:

Tip-I, tip-II ve gestasyonel DM dışında bazı özel durumlar da (tek gen mutasyonları, pankreas hastalıkları, ilaç kullanımı, endokrin hastalıklar, infeksiyonlar vb.) diyabet nedeni olabilir. Ayrıca diyabetin bazı genetik sendromlara eşlik edebileceğini de unutmamak gerekir.

Tek gen mutasyonuna bağlı diyabetin en bilinen formu, Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet'tir [Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)]. Genellikle 25 yaş öncesi görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden bu hastalığa sahip kişiler, ailesinde 2 veya daha fazla kuşaktır diyabet görülen, normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreatik rezervi iyi olan hastalardır. Ana patoloji, insülin sekresyon mekanizması üzerine etkili otozomal dominant kalıtım gösteren tek gen mutasyonlarıdır. Bu vakalar, adolesan çağdan sonra ortaya çıkan tip-I DM ya da erken başlangıçlı tip-II DM ile karışabilir. C-peptit düzeyinin normal olması ve otoantikorların negatif olmasıyla tip-I DM ile ayrımı yapılabilir. Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sulfonilüre grubu ilaçlara aşırı yanıtlı hastalarda MODY

akla gelmelidir (15). Kan şekeri regülasyonu için insülin tedavisi genellikle gerekmez veya düşük dozlar ile regülasyon sağlanır.

Ekzokrin pankreas hastalıklarının sonucu olarak da diyabet gelişebilmektedir. Pankreatojen veya pankreatojenik diyabet olarak adlandırılan bu duruma son yıllarda tip-IIIc diyabet de denilmektedir. En sık neden kronik pankreatit olup, pankreas kanseri, hemakromatoz, kistik fibrozis ve geçirilmiş pankreas cerrahisi diğer yaygın nedenleri oluşturur. Tanıda fekal elastaz en duyarlı ve özgül indirek pankreas fonksiyon testi olup, 200 mcg/g altı değerler anormal olarak kabul edilmektedir (15).

Karaciğer ve böbrek gibi solid organ nakli sonrası da immünsüpresif ilaç kullanımı ve çeşitli nedenlerden ötürü diyabet gelişebilmektedir. Bu nedenle nakil sonrası stabil immünsüpresif tedaviye geçildikten sonra hastalar diyabet açısından taranmalıdır. Tarama sırasında hastada aktif bir infeksiyonun olmamasına dikkat edilmeli ve tarama OGTT ile yapılmalıdır.

2.1.4. Tip-II Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabetli hastalarda KV hastalık oranı, diyabeti olmayanlara göre iki ile üç kat daha fazladır. Diyabetiklerde vasküler olaylarda görülen rölatif risk (RR) artışı, özellikle genç yaşlarda tanı alan kadın hasta popülasyonunda daha yüksektir (26). Genel popülasyonda görünenin tersine, diyabetik hasta popülasyonunda kadın cinsiyet prematür KV hastalık gelişimi için koruyucu değildir (27,28). Daha önce miyokard infarktüsü (MI) öyküsü olmayan bir diyabetik hastada akut koroner sendrom gelişme riski, MI öyküsü olan diyabetik olmayan bir hastadaki risk ile aynıdır. Ayrıca prediyabetik bireylerde de MI veya inme gibi makrovasküler komplikasyon riski, diyabetin teşhisinden önce artmaya başlamaktadır (29,30). Diyabetik hastalarda, HbA1c'de %6,5'in üzerindeki her %1'lik artış için, koroner arter hastalığı riski %11 artar (31). KV hastalıklar, diyabetik erişkinlerde erken gelişen ölümün önde gelen nedenidir (32). MI sonrası 5 yıllık mortalite oranı, diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlardan iki kat yüksektir ve %50 seviyesine varabilmektedir (33). Tip-II DM'nin etkili tedavisi, majör makrovasküler ve mikrovasküler istenmeyen olay riskinde %10 ve üzerinde azalma sağlamaktadır. ADVANCE, ACCORD ve VADT çalışmalarının hasta alt grup analizlerinden elde edilen bilgiler, HbA1c'deki %1'lik düşüşün, tüm nedenlere bağlı ölüm üzerinde anlamlı faydası olmamakla beraber,

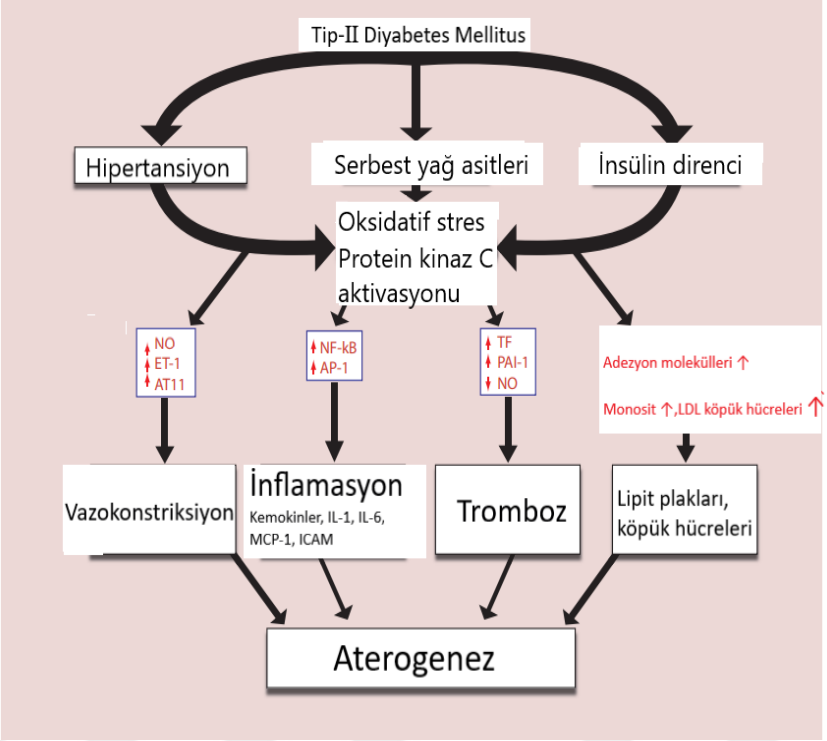
ölümcül olmayan MI riskinde %15 RR azalması sağladığını göstermektedir (34,35). Kısa süredir tip-II DM'si olan ve yerleşik aterosklerozu olmayan hastalar yoğun glisemik kontrolden belirgin KV fayda sağlamaktadır. Buna karşın uzun yıllardır diyabeti olan, yaşlı, ilerlemiş aterosklerotik hastalıkları olan ve ciddi hipoglisemi öyküsü olan hastalarda yoğun glisemik kontrolün potansiyel zararları faydalarına ağır basabilir (35).

Hiperglisemi, insülin direnci ve serbest yağ asidi miktarının artması oksidatif stresi artırmakta, protein kinaz C sinyal iletimini bozmakta, ileri glikasyon son ürünlerinin artışına yol açmaktadır (31). Protein kinaz C sinyal yolağında bozukluk, vazodilatasyonda azalmaya, anjiyogenezde bozulmaya ve PI3K (fosfatidilinozitol-3-kinaz) sinyalinin inhibisyonu sonucunda lökositlerin vasküler endotel hücrelerine adezyonunda artışa yol açmaktadır (36). İleri glikasyon son ürün reseptörlerinin aktivasyonu, NO üretimini azaltan endotelyal süperoksit radikallerinin üretiminde artışa neden olmaktadır (37,38). Hiperglisemi ve serbest yağ asitlerinin artması, mitokondriyal disfonksiyona katkıda bulunarak, serbest oksijen radikallerinin ve insülin direncinin artmasına yol açmaktadır (37). Sonuç olarak nükleer faktör- κβ ve aktivatör protein-1 aktive olmakta, endotelin-1, doku faktörü, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) üretimi artmakta ve vasküler inflamasyon, vazokonstriksiyon tromboz gelişimi kolaylaşmaktadır (39,40). Ayrıca kanda serbest yağ asidi düzeyinin artması, Toll benzeri reseptörleri (TLR, Toll Like Receptor) aktive etmekte ve bu durum glikoz taşıyıcı tip 4'ün (GLUT-4) down regülasyonu ve insülin direnci ile sonuçlanmaktadır (40).

Trombositlerin von-Willebrand faktör ve fibrin ile etkileşimini sağlayan glikoprotein llb ile glikoprotein IIb/IIIa'nın ekspresyonu diyabetik hastalarda arttığı için bu hastalarda trombosit agregasyonu ve tromboz kolaylaşmaktadır. Hiperglisemi ayrıca trombositlere kalsiyum girişini uyararak trombosit kalsiyum homeostazını bozar ve böylece trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu arttırır (41).

Diyabetik hastalarda anjiyogenez, vasküler onarım ve endotelyal homeostazın genetik düzenlenmesinde görevli mikro-RNA'larda (miRNA) belirgin bir düzensizlik görülmektedir (42). Bu bağlamda, iskemik iskelet kaslarında hiperglisemi ilişkili vasküler endotelyal disfonksiyon gelişmesinde miRNA-503'ün aşırı ekspresyonu

sorumlu tutulmaktadır (43). Diyabetik hastalardaki vasküler onarımın bozulmasında ise miRNA-126'nın azalmış ekspresyonu kısmen sorumlu bulunmuştur (31,42).



AP-1: aktivatör protein-1; AT II: anjiyotensin II; ET-1: endotelin-1; ICAM: intercellular adhesion molecule; MCP: monocyte chemoattractant protein; NF-κβ: nükleer faktör-κβ; NO: nitrik oksit; PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1; TF: tissue factor

Şekil 2: Tip-II Diyabetes Mellitusta Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Gelişiminin Patofizyolojisi (39)

Diyabetik hastaların yağ dokusu, kronik inflamasyon ve tromboz gelişimine katkıda bulunan TNF-α, IL-1β, IL-6, PAI-1 gibi sitokinler salgılamaktadır (44). Ek olarak diyabetik hastaların yaklaşık %97'si dislipidemik olup; bu durum da ateroskleroz gelişimiyle yakından ilişkilidir. Diyabette, LDL kolesterolün baskın formu küçük-yoğun partikül formu olup, bu form büyük LDL partiküllerinden daha aterojeniktir. Ayrıca diyabetik hastaların aterosklerotik plaklarında vasküler endotelyal hücreler tarafından salgılanan bazı sitokinler, vasküler düz kas hücrelerinin kollajen sentezini azaltır ve kollajenin parçalanmasına yol açan matris metalloproteinazların üretimini arttırır. Bu, diyabetik hastaların aterosklerotik plaklarını erozyon ve yırtılmaya daha hassas hale getirip, makrovasküler

komplikasyon riskini artırır (31). Diyabetiklerdeki fizyolojik anormalliklerden biri de kemik iliğindeki osteoprogenitör hücrelerin kan dolaşımına salınmasıdır. Ayrıca damar düz kas hücreleri, osteojenik transformasyona uğrayarak osteokondrojenik proteinleri eksprese eden hücrelere dönüşebilir (45). Bu anormallikler diyabetik hastalardaki vasküler intimal kalsifikasyonu açıklamaktadır. Tip-II DM hastalarında koroner arter kalsifikasyonu, total plak yükü ile korelasyon göstermekte olup, olumsuz KV sonuçlar için bağımsız bir öngördürücüdür (31,45). Tüm bu fizyolojik, hormonal ve genetik anormallikler, diyabetik bireylerde KV hastalıkların artmış sıklığını ve diyabetik olmayan bireylere göre karmaşık yapısını açıklamaktadır (Şekil-2).

2.1.5. Tip-II Diyabetes Mellitus ve Kalp Yetersizliği

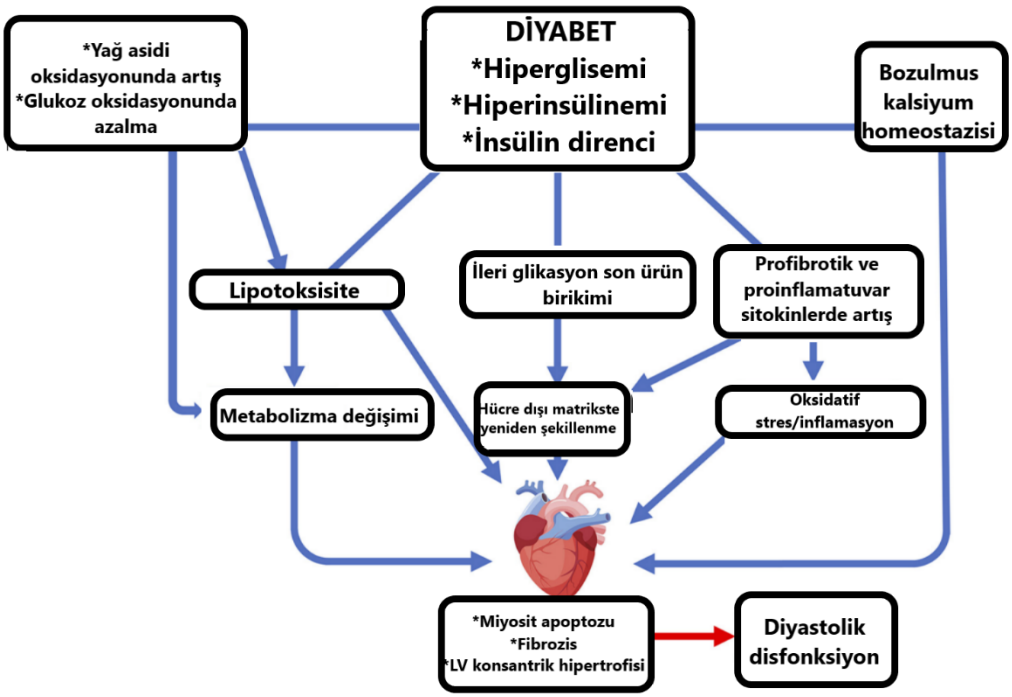
Hem aşikar hem de pre-DM'si bulunan hastalar, KY gelişimi açısından artmış risk altındadır. Başlangıçta KY olmayan diyabetik hastalarda KY gelişme riski 2 ile 5 kat arasında artmaktadır (46,47). Diyabet hem DEF-KY hem de KEF-KY gelişimi için bir risk faktörüdür. KY ve tip-II DM'nin birlikte bulunması KY nedeniyle hastaneye yatış, KV ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artırmaktadır (26). Ayrıca diyabetik hastalarda tanı konmamış KY de sık olabilmekte olup; gözlemsel veriler diyabetik hastaların %28'ine KY'nin eşlik ettiğini göstermektedir. Diyabetik hastalardaki KY, %25 oranında DEF-KY; %75 oranında ise KEF-KY şeklinde gözlenmektedir (5). Ayrıca diyabeti olmayan KY hastalarında da diyabet gelişim riski yükselmekte olup, bu risk KY'nin şiddeti ve loop diüretik kullanımı ile artmaktadır (48).

2.2. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ

2.2.1. Diyabetik Kardiyomiyopati Patogenezi

Gözlemsel çalışmalar, diyabetik hastaların bir bölümünde, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, hipertansiyon gibi altta yatan bir sebep olmadan miyokard disfonksiyonunun mevcut olduğunu göstermiştir. Bu durum ilk kez 1972 yılında Rubler ve arkadaşları tarafından kullanılan DKMP teriminin doğmasına yol açmıştır (1). Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci, SV konsantrik hipertrofisi ve perivasküler/interstisyel fibrozis ile karakterize olan kalbin patolojik yeniden şekillenmesine aracılık ederek DD'ye sebep olmaktadır (2). Diyabetin kendisi

multifaktöriyel bir patoloji olduğu için, DKMP'ye yol açan moleküler mekanizmalar da tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte anormal hücre dışı matriks birikimi (49), mitokondriyal işlev bozukluğu ile birlikte oksidatif stres ve inflamasyondaki artış, enerji metabolizmasındaki değişiklikler patogenezdeki unsurların bir bölümünü oluşturmaktadır (50,51)(Şekil-3).



Şekil 3: Diyabetik Kardiyomiyopati Patogenezi

Sol ventrikül hipertrofisi, DKMP'de gözlenen ana morfolojik değişiklik olup, olumsuz KV sonlanımlar için de güçlü bir prediktördür (3). Diyabetik hastaların ekokardiyografilerinde, SV septal ve arka duvar kalınlıklarında artış olduğu görülmüştür (52). SVH, artan hemodinamik strese kompansatuar bir yanıt olarak oluşabilmekle beraber diyabetik hastalarda basınç yüklenmesinden bağımsız olarak da gelişebilmektedir (52,53). Miyosit hipertrofisi, miyokardiyal yağlanma, interstisyel/perivasküler fibrozis ve miyokardiyal kapiller bazal membran kalınlığındaki artış SVH'nin başlıca nedenleridir (54,55). Diyabetik hastalarda, transforme edici büyüme faktörü beta-1 (TGF-β1) ve bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) gibi profibrotik faktörlerin ekspresyonundaki artış, hücre dışı matrikste anormal protein birikimine neden olmaktadır (56,57). Aynı zamanda matriks

metalloproteinaz aktivitesinin diyabetik bireylerde azalması da hücre dışı matriks birikimini şiddetlendirmektedir. Hiperglisemik durumda, proteinlerin veya lipidlerin amin kalıntıları ile şekerler arasında enzimatik olmayan bir bağlanmanın sonucunda ileri glikasyon son ürünleri oluşmaktadır. İleri glikasyon son ürünleri kollajen moleküllerine çapraz bağlanarak, kollajeni proteazlara karşı dirençli hale getirmekte ve hücre dışı matriks birikimine katkıda bulunmaktadır (58). İnterstisyel alanda fibrozisle beraber kollajen birikimi, ekstrasellüler volüm artışına yol açarak SVH'ye katkıda bulunmaktadır. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak ekstrasellüler volüm fraksiyonlarının hesaplandığı bir çalışmada, diyabetin ekstrasellüler volüm artışına yol açtığı ve bunun KY nedeniyle mortalite ve hastaneye yatış artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (59). Ayrıca ileri glikasyon son ürünleri kardiyomiyosit hücre zarlarındaki reseptörlerine bağlanarak profibrotik, proinflamatuar ve proapoptotik yolakları uyarmaktadır (60–62).

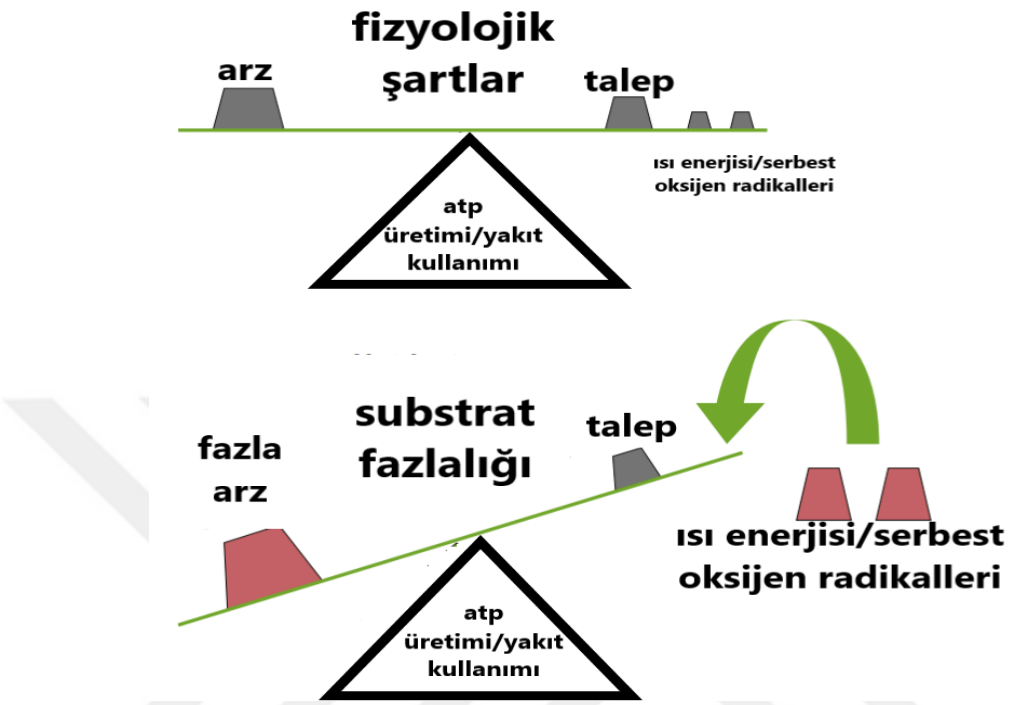
Metabolik disfonksiyon, hiperinsülinemi, oksidatif stres ve inflamasyon diyabetik hastalarda görülen SVH'nin diğer nedenlerini oluşturmaktadır (63). Hiperglisemi, sistemik ve intrakardiyak renin-anjiyotensin-aldosteron yolağını aktive ederek anjiyotensin-II üretiminde artışa neden olmaktadır. Artan anjiyotensin-II ise kardiyomiyosit hipertrofisini ve kardiyak fibroblastların proliferasyonunu uyarmaktadır (64). Yüksek glikoz seviyelerinin in vitro olarak da kardiyomiyosit boyutunda artışa neden olduğu bulunmuştur (65). Diyabetik kalp, atriyal natriüretik peptit (ANP), B tipi natriüretik peptit (BNP) ve B-miyosin ağır zincir geni gibi hipertrofik genlerin ekspresyonunda artış ile karakterizedir (60,66,67).

Normal fizyolojik şartlar altında erişkin kalbi, ATP üretimi için çeşitli birçok substratı kullanabilmektedir. Serbest yağ asitleri, tercih edilen substrat olmakla beraber glikoz, laktat, keton cisimleri ve bazı aminoasitler de ATP üretimi amaçlı kullanılabilmektedir (68). Bu durum "metabolik substrat esnekliği" fenomeni olarak adlandırılmaktadır. Hiperglisemi ve insülin direnci bu esnekliğin tamamen kaybolmasına neden olmaktadır. İnsülin direncinin varlığı, kardiyomiyositlere glikoz sunumunu sınırlar ve diyabetik kalbin ayırt edici özelliği olan enerji metabolizmasında yağ asidi oksidasyonuna doğru bir kayma yaratır (69). Enerji metabolizmasındaki değişiklikler, DKMP patogenezinin en temel ögelerinden biridir (6,70). Diyabette, sarkolemmada glikoz taşıyıcı tip-4'ün (GLUT-4) ifadesindeki azalma, glikozun bir

enerji kaynağı olarak kullanılmasını azaltmaktadır. Ayrıca yağ dokudan serbest yağ asidi salınımı artmakta ve sarkolemmada yağ asidi taşıyıcı protein ekspresyonu uyarılmaktadır. Böylece kardiyomiyosit içinde serbest yağ asidi yoğunluğu artmaktadır. Enerji kaynağındaki değişim, oksidatif fosforilasyonun verimliliğini bozmakta ve serbest oksijen radikali üretimindeki artışı da beraberinde getirmektedir. Bu durum mitokondriyal O_2 tüketiminin artmasına neden olmakta; ancak buna ATP sentezinde orantılı bir artış eşlik etmemektedir. Sonuç olarak kardiyak enerji verimliliğinde bir azalma oluşmakta ve bu durum da diyabetik kalbi hipoksiye daha hassas hale getirmektedir (71). Parker ve arkadaşları tarafından, DKMP'de mitokondriyal değişiklikleri gözlemlemek amacıyla oluşturulan bir fare deneyi modelinde, miyokard hücresi mitokondrilerinde bir dizi değişiklik gözlemlenmiştir. Düşük doz streptozosin ve yüksek yağlı diyet ile DKMP'nin uyarıldığı bu deneyde, mitokondri hacminin küçüldüğü, kompleks-II aracılı oksijen tüketiminin azaldığı, kompleks III ve V proteinlerinin seviyelerinin ise arttığı görülmüştür (72). Mitokondri boyutlarının küçüklüğünün yanında, mitokondrilerin şekil, hücre içi hareket ve yapı bozuklukları da DKMP ile ilişkili bulunmuştur. Kassab ve arkadaşları, mitokondrilerin mikrotubul boyunca hareketine aracılık eden bir mitokondriyal dış zar proteini olan Miro1'in patogenezde yeri olabileceğine dikkat çekmişlerdir (73). Yine bu derlemede mikrotubul organizasyonu, inflamasyon ve mitokondriyal mobilite arasındaki etkileşimi sağlayan NLRP-3 (Nod-like receptor pyrin domain-containing 3) inflamazomunun aktivitesinin DKMP'de arttığı belirtilmiştir (73,74). Özetle güncel literatür, mitokondiyal transfer ağı ve mitofajinin bozulması sonucu mitokondriyal hareketin durmasının inflamatuar yanıtı tetikleyerek DKMP patofizyolojisinde rol oynadığını belirtmektedir.

İnsülin direnci ve diyabet için en önemli risk faktörü olan obezite, enerji fazlalığı durumu yaratmaktadır. Fizyolojik şartlarda miyokardiyal enerji metabolizmasında, besin (yakıt) sunumu, enerji (ATP) ihtiyacını karşılamak için yeterlidir. Bu durumda atık ısı enerjisi/serbest oksijen radikalleri şeklinde ortaya çıkan verimsizlik önemsiz miktardadır. Diyabette kardiyomiyositlere ATP ihtiyacına paralel olmayan besin (yakıt) sunumunda artış, enerji üretiminde verimlilik kaybına neden olmaktadır. Yüksek kalorili mikroçevrede, ATP talebinin görece azlığı, mitokondriyal elektron transport zincirinde blokaja ve elektron birikimine neden olmaktadır (75,76).

Sonuç, DKMP patogenezinin temel unsurlarından biri olan atık ısı enerjisinde ve serbest oksijen radikal üretiminde artıştır (77,78)(Şekil-4).



Şekil 4: Diyabetik Kalpte Enerji Metabolizmasında Arz/Talep Dengesizliği (75)

Kalp yetersizliği, kardiyak enerji metabolizması üzerine büyük bir etkiye sahiptir ve substrat kullanımının yağ asitlerinden glikoza kaymasına neden olmaktadır ki bu durum diyabetik durumda olanın tam tersidir (79). Glikoz oksidasyonuna bağımlılığın arttığı KY durumunda, insülin direncinin varlığı, kardiyomiyositlere glikoz sunumunu sınırlamakta ve kalp fonksiyonunu daha da kötüleştirmektedir. Ayrıca KY, sempatik tonus artışına neden olarak insülin direncini şiddetlendirmektedir. Bu nedenle diyabetik kalp, "yakıtsız bir motor" durumunda olup, DKMP'nin barındırdığı bu tezatlık, KY ve diyabet beraberliğinin olumsuz sonlanımlar üzerindeki negatif etkisini açıklar niteliktedir (79,80).

Kardiyomiyositler, lipit depolama özelliği olan hücreler olmadığı için serbest yağ asitlerinin aşırı birikimi hücre düzeyinde toksik etki yaratmaktadır. DKMP patogenezinin temel unsurlarından biri olan lipotoksisite, kardiyomiyositlerin fizyolojik otofajisinde azalma ve apoptozda artış yaratarak etki göstermektedir (81,82). Lipotoksisite ile birlikte oksidatif stres ve uygunsuz proinflamatuar yanıt,

diyabetik kalpte apoptozu tetikleyen diğer nedenlerdir. Artan oksidatif ve metabolik stres, kardiyomiyosit mitokondrilerinin kalsiyuma karşı geçirgenliğini artırarak hücre ölümüne neden olmaktadır (83).

Yanlış katlanmış ve okside proteinlerin kardiyomiyosit içinde birikmesi sonucu oluşan proteotoksik stres, DKMP patogenezinde son yıllarda keşfedilmiş yeni bir tetikleyici etkendir. Fizyolojik ve patolojik koşullarda, kardiyomiyosit canlılığının sürdürülmesinde protein kalite kontrol mekanizmalarının rolü büyüktür (74). Kardiyak ubiquitin-proteazom sistemi yanlış katlanmış veya okside proteinleri yıkarak, protein homeostazını sağlamaktadır (84). DKMP gelişiminin erken evrelerinde ubiquitin-proteozom sisteminde bozulma başlamakta ve patolojik yeniden şekillenmeyi tetiklemektedir.

Diyabet, bağışıklık sistemi hücrelerinin kalbe göçünü uyarmakta ve makrofajların inflamatuar yanıtta görevli tipi olan M1 tipinin artmasına ve anti-inflamatuar yanıtta görevli olan M2 tipinin ise azalmasına sebep olmaktadır (85). DKMP'de TNF-α, IL-6, IL-8, monosit kemotaktik protein-1 gibi proinflamatuar sitokinlerin artması karakteristiktir. Bu sitokinlerin kardiyomiyosit, fibroblast, endotel ve düz kas hücrelerine etkisi patolojik yeniden şekillenmeye katkıda bulunmaktadır (2,86).

Diyabetik hastalarda hücre içi kalsiyum transport sistemlerinde de bozulmalar görülmektedir. Hipergliseminin şiddeti, sarkoplazmik retikulumdan spontan kalsiyum salınımının artması, sitoplazmik Ca^{+2} klirensinin azalması, sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} içeriğinin azalması ve aksiyon potansiyeli süresinin uzaması ile koreledir (87,88). Kalsiyum transport bozukluğundan sorumlu moleküler mekanizmaların bir kısmı hayvan deneyleriyle ortaya konulmuştur. Sorumlu bulunan etkenler, sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} ATPaz2 (SERCA2a) ve Na^{+}-Ca^{+2} değiştirici (NCX) aktivitesinde azalma, ryanodin reseptör (RyR2) fonksiyonunda bozulma ve fosfolamban fosforilasyonunda azalmadır (88–91). Tüm bu bozukluklar sonucunda diyabetik kalpte eksitasyon-kontraksiyon uyumu bozulmaktadır (92).

Tip-I ve tip-II DM'si olan hastalarda gelişen DKMP'lerin patogenezleri arasındaki farklılıklar hakkındaki bilgi sınırlıdır. Her iki grup arasındaki ortak payda DD'nin gelişmesi gibi görünmekle birlikte klinik KY, tip-I DM hastalarında tip-II DM hastalarına kıyasla daha nadirdir (2). Tip-I DM hastalarının görece genç ve insülin

tedavisi altındaki hastalar olmalarının, bu farklılığın nedeni olabileceği düşünülmektedir (2,93). Literatürde tip-I DM'yi SVH ile ilişkilendiren çalışma sayısı tip-II DM'ye kıyasla daha azdır. Tip-II diyabetik hastaların kalbinde DD gelişmesinden önce izlenen miyokardiyal steatoz ise hiçbir çalışmada tip-I diyabetik hastaların kalbinde saptanmamıştır (94). İki farklı diyabet tipinde gelişen DKMP patogenezinin farklı olabileceğine dikkat etmek önemlidir. Her iki diyabet tipinde de hiperglisemi ve dislipidemi olmasına rağmen hiperinsülineminin yalnızca tip-II DM hastalarında olması kardiyomiyopati morfolojilerinin farklılıklar göstermesini açıklayabilmektedir.

2.2.2. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Klinik Belirti ve Bulguları

Diyabetik kardiyomiyopatinin gelişim sürecinde kardiyak yeniden şekillenme birkaç farklı fazda oluşmakta olup; erken fazlarda çoğunlukla hasta asemptomatiktir (2). Patogenez yukarıda tarif edildiği gibi hücre düzeyinde düzeyde başlamakta olup, gelişen işlevsiz yeniden şekillenme karşımıza SVH olarak çıkmaktadır. Bir sonraki patofizyolojik değişiklik, hastalığın ilerlemesinde daha ileri bir aşama olarak tanımlanan interstisyel ve perivasküler fibrozisin gelişmesidir. Hipertrofi ve fibrozis sonucu oluşan miyokard sertliğindeki artış, SV gevşemesini ve pasif dolumunu bozarak DD'ye, miyokardiyal strain azalmasına ve atriyal genişlemeye yol açmaktadır (2,6). DD, diyabetik hastalarda erken evrelerde asemptomatik olabilen majör fonksiyonel anormalliktir. Sistolik disfonksiyon ise daha nadir olup, küçük bir hasta grubunda DKMP'nin ileri evrelerinde görülebilmektedir (2,4). Diyabet ilişkili fibrozis ise hem sistolik disfonksiyon hem de DD olan hasta grubunda atriyal fibrilasyon (AF) ve diğer aritmik olayların gelişmesine katkıda bulunmaktadır (95). DKMP tanısına spesifik herhangi bir morfolojik bulgu, biyokimyasal belirteç veya klinik bulgu bulunmamaktadır. Erken evrelerde asemptomatik olup, ileri evrelerde sıklıkla ilişkili komorbiditelerin komplikasyonlarıyla iç içe geçmesi kesin tanısını zorlaştırmaktadır.

Diyabetik kardiyomiyopatide fonksiyonel anormallikleri saptamaya yönelik ekokardiyografik incelemede transmitral Doppler ve doku Doppler inceleme birlikte kullanılır. Transmitral erken diyastolik pik akım hızı (E) ile doku Doppler medial mitral anulus erken diyastolik hızının (e'_{sep}) oranı (E/e'_{sep}), invaziv olarak ölçülen SV diyastol sonu basınçları (SVDSB) ile yüksek korelasyon göstermekte olup, DKMP' de

güvenilir bir prognostik marker niteliği taşımaktadır (82). E/e' oranındaki anormallikler diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KY gelişimi ve mortalite ile korelasyon göstermektedir (96).

Manyetik rezonans görüntüleme, kardiyak morfolojideki anormallikleri saptamada ekokardiyografiden daha üstündür. Bu teknik, miyokardiyal fibrozis, miyokardiyal yağlanma, SV kütlesi ve diyastolik fonksiyon hakkında değerli bilgiler edinmemizi sağlar. Pozitron emisyon tomografisi, miyokarddaki metabolik anormallikleri saptamamızda yardımcıdır. Bu yeni görüntüleme teknikleri, DKMP'yi çok erken evrelerde saptamamızda yardımcı olabilmektedir; ancak maliyetleri, zaman gereksinimleri ve sonuçları yorumlamak için gereken özel uzmanlık ihtiyacı nedeniyle sıklıkla araştırma amacıyla kullanılmaktadır (4).

2.3. DİYASTOLİK DİSFONKSİYONUN EKOKARDİYOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun ekokardiyografik değerlendirilmesi, KY semptomlarıyla başvuran hastaların muayenesinin ayrılmaz bir parçasıdır (8). SV DD'si, genellikle bozulmuş SV gevşemesinin ve artmış duvar sertliğinin bir sonucu olup, kardiyak dolum basınçlarında artmaya yol açmaktadır. Bozulmuş SV gevşemesine, erken diyastolik doluşu başlatan ventriküler emme kuvvetindeki azalma ile diyastol sonundaki SV restorasyon gücündeki düşüş da eşlik edebilir (8). Bu nedenle DD şüphesi olan hastaların ekokardiyografik incelemesinde, bozulmuş SV gevşemesinin, diyastol sonu restorasyon gücündeki azalmanın ve artmış diyastolik katılığın bulguları araştırılmalıdır. Ayrıca DD şüphesi olan her hastada SV dolum basınçlarının ekokardiyografik tahmini yapılmalıdır; çünkü SV dolum basınçlarının artması özellikle SV diyastol sonu hacmi normal olduğunda DD'nin güçlü bir kanıtıdır (8).

Klinik pratikte sol ventrikül dolum basıncı tabiri, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), ortalama sol atrium (SA) basıncı veya SVDSB yerine kullanılabilmektedir; ancak saydığımız bu farklı basınçların Doppler sinyalleri ile korelasyonları farklılık göstermektedir. Transmitral geç diyastolik pik akım hızı (A), A dalga deselerasyon süresi, doku Doppler mitral anulus geç diyastol hızı (a') gibi geç diyastol fazında elde edilen Doppler parametrelerinin SVDSB ile korelasyonu yüksekken; E, E/A oranı, E

dalga deselerasyon zamanı ve E/e' gibi erken diyastolik doppler parametrelerinin ise PKUB ile korelasyonu yüksektir. Ayrıca DD'nin erken aşamalarında SVDSB artmış iken, ortalama SA basıncı ve PKUB normal düzeydedir. Taşikardi ve/veya SV ard yükünün arttığı durumlarda ise SVDSB artışına, PKUB ve ortalama SA basıncının artışı da eşlik eder ki bu durum diyastolik stres testlerinin temelini oluşturmaktadır (8).

2.3.1. Diyastolik Disfonksiyon Değerlendirilmesinde Genel Prensipler

a-) Değerlendirmede altta yatan spesifik patolojiye özel öneriler bulunabileceği için her hastada incelemeye başlanmadan önce kalp hızı/ritmi, tansiyon, mitral kapak hastalığı varlığı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), sistemik hastalıklar gibi bilgiler kaydedilmelidir (8).

b-) Doppler sinyalinin kalitesi ve ayrıca her parametredeki kısıtlılıklar dikkatle incelenmelidir. Bir Doppler sinyali yetersiz ise, bu sinyal SV diyastolik fonksiyonu analizinde kullanılmamalıdır (8).

c-) Her bir diyastolik fonksiyon parametresini etkileyen birçok hemodinamik faktör olduğu için, hiçbir parametre izole olarak kullanılmamalıdır. DD bulunmasına rağmen bazı parametreler normal aralıkta saptanabilir. Tanıda tüm parametreler birlikte değerlendirilerek karar verilmelidir (8).

d-) Diyastolik disfonksiyonun derecelendirilmesinde ilk adım, normal veya yüksek SV dolum basıncının varlığının tespitidir (8).

2.3.2. Normal Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonu Olan Hastalarda Diyastolik Disfonksiyonun Teşhisi

Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar dışında sağlıklı bireylerde de diyastolik fonksiyon parametreleri anormal saptanabilmektedir. Bununla birlikte fizyolojik yaşlanma süreci de SV gevşemesinin yavaşlaması ile ilişkili olup, E/A oranında ve e' değerinde düşüş ile ilişkilidir. Bu nedenle sağlıklı bireyler ile DD hastalarının ayırımı kimi zaman zor olabilmektedir. Bununla birlikte E/e' ve mitral A dalgası gibi parametrelerin yaşla ilişkisi daha azdır. E/e' oranının 14 üzerinde olması normal sağlıklı erişkinlerde beklenen bir bulgu değildir (97). Yine valsalva manevrası ile normal ve yalancı normal SV doluş paternlerinin ayrımı yapılabilmekte olup, E/A oranında valsalva ile %50 ve üzerinde düşüş gerçekleşmesi artmış SV dolum

basınçlarına spesifik olup, DD varlığını desteklemektedir (98). Pulmoner vasküler hastalıklar hariç tutulduğunda, pulmoner arter sistolik basıncının (PASB) yüksekliği, SV dolum basıncının arttığı hastaları belirlemede faydalı olup, istirahatte ölçülen PASB değerleri görece yaştan bağımsızdır (8). Ayrıca SV ve SA'da yapısal değişikliklerin geliştiğinin gözlenmesi de DD tanısının konulmasına yardımcı olmaktadır. Kronik atriyal aritmilerin yokluğunda, uzun dönem SA basınç artışını yansıtan SA dilatasyonu ve SV duvar katılığını gösteren SVH, DD tanısını koymada yol gösterici bulgulardır (8). KEF-KY hastalarının çoğunda, SV global longitudinal fonksiyonlarında bozulma saptanmaktadır. Anormal SV longitudinal sistolik fonksiyonu, ekokardiyografide M-mod kullanılarak mitral anüler plan sistolik egzursiyon ölçümü, doku Doppler ile mitral anulus sistolik velositesi ölçümü ya da speckle-tracking (benek izleme) ile SV global longitudinal strain (GLS) ölçümü ile saptanabilmektedir. SV longitudinal sistolik fonksiyonu, DD tanı parametresi değildir. Bununla birlikte EF'si normal, KY semptomları olup diyastolik doluş parametreleri tanı koydurucu olmayan hastalarda azalmış GLS ve s' değerleri tanıya yardımcıdır (99). KEF-KY hastalarının çoğunda GLS'nin bozulması ve arada kalınan durumlarda DD tanısına yardımcı bir parametre olması, SV sistolik ve diyastolik işlevlerinin birbirine sıkı sıkıya bağlı fonksiyonlar olduğunu desteklemektedir (8).

Sol ventrikül DD teşhisi, aşağıdaki dört parametrenin ekokardiyografik değerlendirilmesi ile konur.

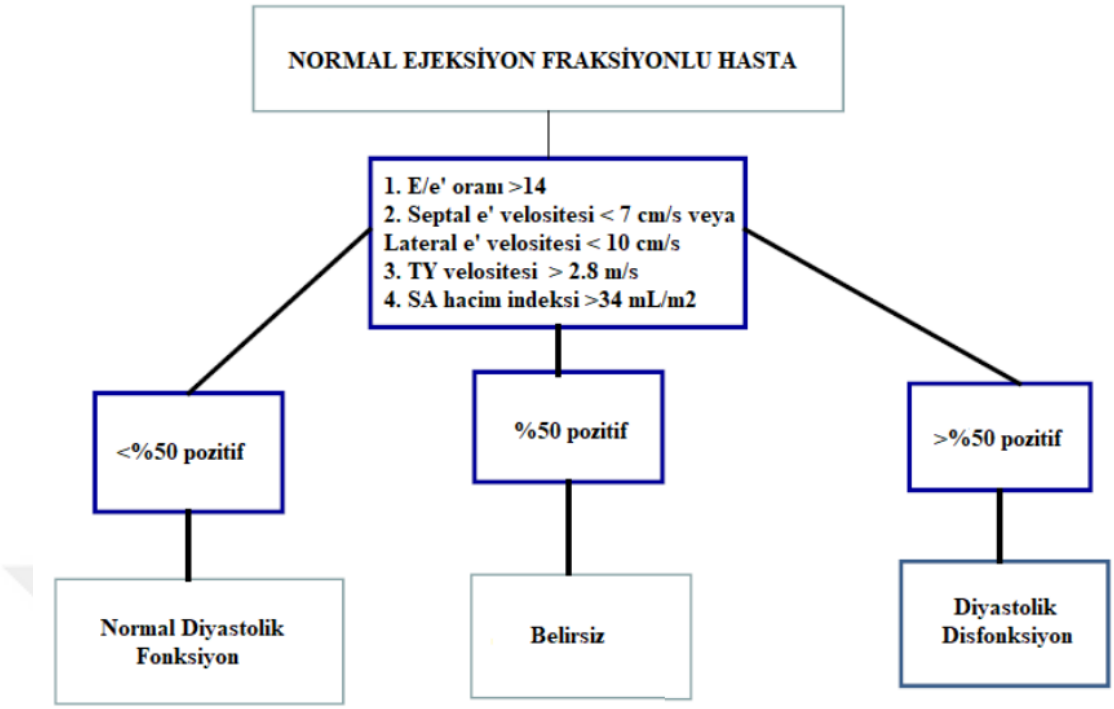
a-) $e'_{lat} < 10$ cm/sn veya $e'_{sep} < 7$ cm/sn

b-) Ortalama $E/e' > 14$

c-) SAHİ > 34 ml/m^2

d-) Triküspit yetersizlik (TY) jeti pik velositesi (peakTY vel) > 2.8 m/sn

Bu dört parametrenin yarısından çoğu eşik değeri geçiyorsa DD tanısı konulmakta olup; yarısından çoğu normal aralıkta ise diyastolik fonksiyonun normal olduğu söylenmektedir. Yalnızca iki kriter eşik değeri karşılıyorsa değerlendirme belirsiz olarak sonuçlanmaktadır (8) (Şekil-5).



Şekil 5: Ejeksiyon Fraksiyonu Normal Olan Hastalarda Diyastolik Disfonksiyon Tanı Algoritması (8)

Diyastolik disfonksiyon tanısının konulması sırasında, yukarıdaki parametrelere ilaveten miyokardiyal hastalığa özgü anormal bulguların varlığı (SVH, anormal GLS değerleri vb.) yanlış pozitiflik oranını azaltmaktadır. 2016 yılında Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (ASE) ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği (EACVI) tarafından ortak yayınlanan SV diyastolik fonksiyonunun ekokardiyografi ile değerlendirilmesi kılavuzuna göre, E/e' değerinin hesaplanması sırasında ortalama E/e' değerinin esas alınması önerilmiştir (8,97).

$$ort\ E/e' = \frac{E}{ort\ e'} \qquad ort\ e' = \frac{e'sep + e'lat}{2}$$

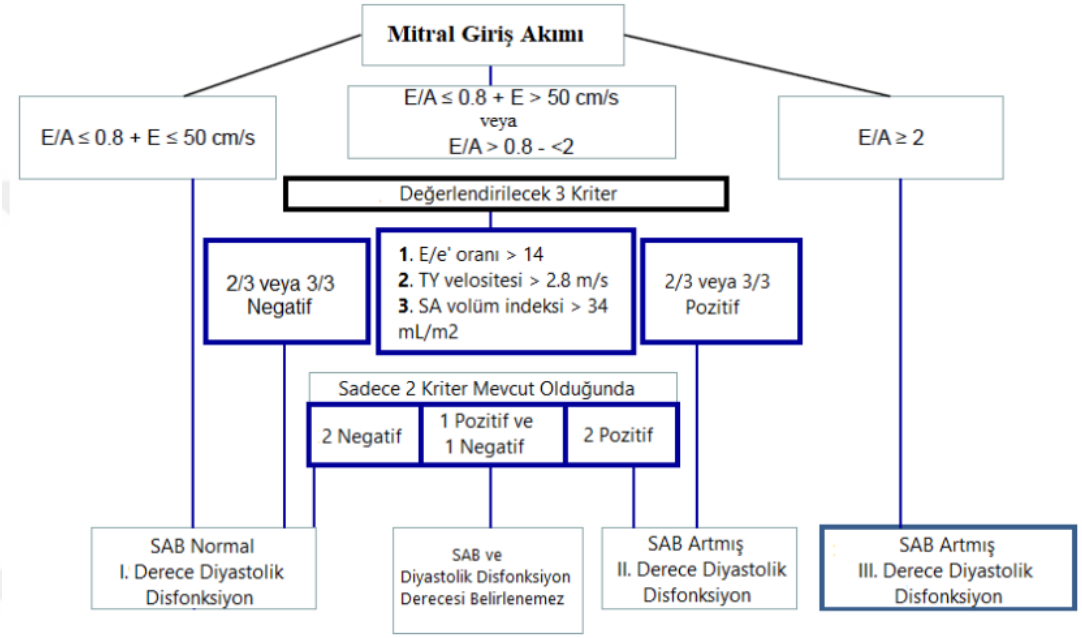
Mitral lateral anulus velositesinin genellikle septale göre daha yüksek olması nedeni ile, yalnızca e'_{sep} veya e'_{lat} değerinin elde edilebildiği durumlarda lateral E/e' için >13; septal E/e' için ise >15 değeri anormal kabul edilmiştir. SA genişlemesi anteroposterior, mediolateral ve süperoinferior gibi farklı geometrik planlarda

gerçekleşebileceğinden, SA boyutlarını tahmin etmede SAHİ'nin hesaplanması önerilmekte olup, anteroposterior çap vb. çap hesaplamaları yanıltıcı olabilmektedir.

2.3.3. Sol Ventrikül Dolum Basınçlarının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi ve Diyastolik Disfonksiyon Derecelendirilmesi

Düşük EF'li hastalarda sıklıkla tabloya DD de eşlik ettiği için, bu hastaların diyastolik fonksiyonlarının analizinde odaklanılan nokta, normal EF'li hastalardan farklıdır. EF'leri azalmış hastalarda diyastolik fonksiyonu değerlendirmenin ana nedeni, SV dolum basıncını tahmin etmektir. Bu değerlendirme transmitral diyastolik akım hızlarının ölçülmesi ile başlamaktadır. Bununla birlikte AF, ileri derece mitral kapak hastalığı, mitral kapak tamiri veya değişimi öyküsü, SV destek cihazı bulunması, sol dal bloğu, ventriküler pace ritmi gibi durumların mevcudiyetinde transmitral diyastolik akım velositeleri üzerinden SV dolum basıncı tahmini yapılması önerilmemektedir (100,101).

E/A ≤ 0,8 olup E ≤ 50 cm/sn olduğu durumda, SA basıncı düşük veya normal aralıktadır. Bu durumda evre-1 DD'den söz edilmektedir. E/A ≥ 2 olduğunda ise ortalama SA basıncı artmıştır ve evre-3 DD mevcuttur. DT (Deceleration time), genellikle bu hastalarda azalmıştır (<160 msn); ancak özellikle pik E dalga hızının 120 cm/sn'den büyük olduğu durumlarda, yüksek bir E dalga hızının yavaşlaması zaman alacağından DT 160 msn'den uzun olabilmektedir. Bu durumda dolum basıncının derecelendirilmesinde önerilen sadece E/A oranının esas alınmasıdır. Mitral DT özellikle yakın zamanda kardiyoversiyon ile sinüs ritmine döndürülmüş olan AF hastalarının diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde faydalıdır. Bu hasta grubunda ekokardiyografik inceleme esnasında atriyal *stunning* nedeniyle A dalga hızları belirgin düşük izlenecek ve SV dolum basınçları normal olmasına karşın E/A oranı 2'den büyük saptanabilecektir (8). Dikkat edilmesi gereken bir nokta da, genç bireylerde E/A oranının normal olarak 2'den büyük olabileceğidir. Bu nedenle bu hasta grubunda DD'nin diğer parametreleri de araştırılmalıdır. Normal e' (doku Doppler mitral anulus erken diyastolik hızı) değerleri, bu grup hastada normal diyastolik fonksiyonun kanıtıdır (102).



SAB: sol atrium basıncı

Şekil 6: Sol Ventrikül Dolum Basınçlarının Ekokardiyografik Değerlendirilmesi ve Diyastolik Disfonksiyon Derecelendirilme Algoritması (8)

E/A oranı 0,8'in altında ancak pik E dalga hızı 50 msn'den büyük olduğunda veya E/A oranı 0,8 ile 2 arasında saptandığında doğru bir değerlendirme için diğer parametrelerin (TY jet velositesi, SAHİ, E/e') dikkatli analizi gereklidir. Renkli Doppler ile parasternal ve apikal pencerelerden yapılan incelemeler sonucu elde edilen en yüksek TY jeti pik velositesinin 2,8 m/sn'den yüksek olması, SV dolum basıncının arttığı lehinedir. TY jet hızından elde edilen basınç gradiyenti ile sağ atriyum basıncının kombinasyonu, pulmoner arter sistolik basıncının (PASB) tahminini sağlamaktadır. Dikkat edilmesi gereken bir nokta, ileri TY'ye bağlı sağ ventrikül-sağ atriyum basınç gradiyenti azalmış olan hastalarda, PASB tahmininin doğruluğunun sağ atrium basıncının ölçümünün güvenirliğine bağlı olduğudur. Sistolik disfonksiyon ile primer pulmoner arter hastalığı birlikteliği görece nadir izlendiği için, artmış PASB değerleri SA basınç artışının göstergesidir. Yine arada kalınan hastalarda ortalama E/e' değerinin 14'ten, SAHİ'nin 34 ml/m^2'den büyük olması dolum basınçlarının arttığı yönündedir. Bu üç parametrenin hepsinin veya ikisinin eşik değeri karşıladığı durumlarda SA basıncının arttığı düşünülür ve hasta evre-2 DD olarak sınıflandırılır. Üç parametrenin hepsinin veya ikisinin eşik değere ulaşamadığı durumda ise SA

basıncı normal aralıktadır ve hasta evre-1 DD sınıfındadır. Saydığımız üç parametreden sadece biri hesaplanabiliyorsa veya sadece ikisine erişildiği halde bu iki değer birbiriyle uyumsuz ise SA basıncı ve DD evresi belirsizdir ve raporlanmamalıdır (Şekil-6). Sonuç olarak evre-2 ve 3 DD'de ortalama SA basınçları yüksekken; evre-1 DD'de normal veya düşüktür (Tablo-3). Standart parametreler ile sonuca ulaşılamadığında, apikal dört boşluk görüntüde PW (pulsed wave) Doppler ile alınan pulmoner ven kayıtlarında, pik sistolik dalga hızının (S), pik diyastolik dalga hızına (D) oranının (S/D) 1'in altında olması yine SV dolum basıncının yüksek olduğu lehinedir. E/A oranına benzer şekilde yine sağlıklı genç bireylerde pulmoner ven S/D oranı normal olarak 1' in altında saptanabilmektedir. SAHİ ve e' değerlerinin normal olması bu hastalarda da kafa karışıklığını ortadan kaldırmaktadır (8). DEF-KY hastalarının ekokardiyografisinde dolum basınçlarının doğru tahmini, tedaviyi başarılı şekilde yönlendirebildiği için önemlidir (8,103).

Tablo 3: Diyastolik Disfonksiyon Evrelerine Göre Sol Ventrikül Gevşemesinin, Dolum Basınçlarının ve Ekokardiyografik Parametrelerin Değişimi

	Normal	Evre-I	Evre-II	Evre-III
SV gevşemesi	N	Bozulmuş	Bozulmuş	Bozulmuş
SAB	N	Düşük veya N	Yükselmiş	Yükselmiş
E/A oranı	≥ 0.8	≤ 0.8	0.8-2	> 2
ortE/e'	< 10	< 10	10-14	> 14
TY jet vel (m/s)	< 2.8	< 2.8	> 2.8	> 2.8
SAHİ	N	N veya artmış	Artmış	Artmış

N: normal; SAB: sol atrium basıncı; TY jet vel: triküspit yetersizlik jetinin pik hızı

2.3.4. Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Diyastolik Disfonksiyon Değerlendirilmesi

Diyastolik disfonksiyon, AF gelişimini kolaylaştıran SA dilatasyonuna sebep olmaktadır; ayrıca KY olan hastalarda da AF görülmesi nadir olmayan bir durumdur (104,105). AF'si olan hastalarda kardiyak siklus uzunluğundaki değişkenlik, organize bir atriyal aktivitenin olmaması ve dolum basınçlarından bağımsız olarak SA genişlemesinin mevcudiyeti nedeniyle, diyastolik fonksiyonun Doppler ile değerlendirilmesi sınırlıdır (8). Doppler parametrelerinin değerlendirilmesi sırasında ardışık 10 atımdan elde edilen değerlerin ortalamasının alınması önemlidir. Bunun

yanında E/e' oranının hesaplanması sırasında, E ve e' Doppler kayıtlarının siklus uzunluğu eşleşen atımlardan seçilerek alınması önemlidir. Son zamanlarda kullanılmaya başlanan dual Doppler ekokardiyografi probları, E ve e' dalgalarının eş zamanlı kaydını mümkün kılmaktadır (106–108).

Triküspit yetersizlik jeti pik velositesinin 2,8 m/sn'den yüksek olması, SA basıncının yükselmiş olduğunu düşündürmektedir. TY jetinin sinyali yetersiz olduğunda aşağıdaki parametreler DD'yi ve dolum basınçlarının arttığını göstermek için kullanılabilir:

a-) E dalga pik akselerasyon oranı ≥ 1.900 cm/sn^2 (8)

b-) İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ≤ 65 msn (109)

c-) Pulmoner ven D dalgası DT ≤ 220 msn (110).

d-) Septal E/e' ≥ 11 (111,112).

Bunun yanında AF'ye SV sistolik disfonksiyonunun eşlik ettiği durumlarda, E dalga DT'nin 160 msn'den küçük olmasının artmış dolum basıncını ve olumsuz klinik olayları öngörmedeki değeri yüksektir (109,111). Mitral E dalgası ile anüler e' dalgalarının başlangıçları arasındaki süre ($T_{E\text{-}e'}$) de DD değerlendirilmesinde kullanılabilir. SV gevşemesinde bozulma olması durumunda, e' dalgasında gecikme görülmektedir (8). $T_{E\text{-}e'}$ değerinin 34 msn'den büyük olması, %95 duyarlılık ve %88 özgüllük ile PKUB'nin 12 mmHg'den büyük olduğunu göstermektedir (106). IVRT ile kombine edildiğinde IVRT/$T_{E\text{-}e'}$ oranının azalması da SV dolum basınçlarının yükseldiğini göstermektedir (113,114). Dual Doppler probunun bulunmadığı durumlarda eş zamanlı EKG kaydı ile ekokardiyografi yapıldığında, QRS başlangıcı ile e' başlangıcı arasındaki süreden, QRS-E dalgası arası sürenin çıkarılması $T_{E\text{-}e'}$'ye ulaşmamızı sağlamaktadır (8). Ayrıca AF'si olan hastalarda atımdan atıma E dalga hızlarının değişkenliği incelendiğinde, E dalga değişkenliğinin azalmasının artmış SV dolum basıncı lehine olduğu bilinmektedir (111).

2.4. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KALP YETERSİZLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Çeşitli çalışmalar, KY hastalarında eşlik eden komorbiditelerin ve bunların etkili tedavisinin, EF'den bağımsız olarak prognozu belirleyen ana etkenlerden biri olduğunu göstermiştir (115). KY'nin tedavisi temelde diyabetik ve diyabetik olmayan

hastalarda benzerdir (26,116); ancak oral antidiyabetikler (OAD) etkileri bakımından KY olan hastalarda farklılık gösterir. Bu nedenle hem güvenli hem de KY ile ilgili olayları azaltan OAD ilaçlar tercih edilmelidir (26,116,117). Son yıllarda özellikle SGLT-2 inhibitörü OAD ilaçlarla yapılan randomize kontrollü çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetten ve EF'den bağımsız olarak KY hastalarında mortalite ve morbidite azalması sağladığını göstermiştir. Özellikle KEF-KY hasta popülasyonu için, daha öncesinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yokken böyle bir gelişmenin olması gelecek araştırmalar için umut vadetmektedir. Bu nedenle, yüksek riskli diyabetik KY olan hastalarda tedavi rejimlerinin gelecekte daha bireysel hale gelmesi beklenmektedir (6).

Gözlemsel çalışmalara bakıldığında, metforminin KY hastalarında insülin ve sülfonilürelere göre daha güvenli olduğu düşünülmektedir (118,119). Bununla beraber karaciğer yetmezliği olan ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dk/1,73 m^2'nin altında olan hastalarda kullanımı, laktik asidoz gelişme riski nedeniyle önerilmemektedir (10). Randomize kontrollü sonlanım çalışması bugüne kadar yapılmamıştır (26,116).

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü OAD'lere bakıldığında, saksagliptin ile yapılan bir çalışma, KY nedeniyle hastaneye yatışlarında %27 oranında bir artışla sonuçlanmıştır (120). Ancak bu grubun diğer üyeleri olan alogliptin, sitagliptin ve linagliptin ile plasebo ile karşılaştırıldığında KY sonlanımları açısından bir farklılık saptanmamıştır (121–123). Vildagliptinin diyabetik KY hastaları üzerinde yapılan küçük bir çalışması, SV hacminde istatiksel anlamlı artış, ölüm ve KV olaylar üzerinde de sayısal artışla sonuçlanmıştır (124). Sonuç olarak tüm çalışmalara ve metaanalizlere bakıldığında DPP-4 grubu OAD'lerin KV sonlanımlar ve mortalite üzerine etkisi nötrdür (125). Bu nedenle DPP-4 inhibitörleri, diyabetik KY hastalarında KV olayları azaltmak için önerilen bir OAD grubu değildir (10).

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonisti OAD'ler, olasılıkla KY insidansını azaltmamalarına rağmen MI, inme ve KV ölüm riskini azaltmaktadırlar (26,126). İçinde hem diyabetik hem de diyabetik olmayanların olduğu 241 adet DEF-KY hastası üzerinde yapılan randomize plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, liraglutidin EF üzerinde bir etkisinin olmadığı, kalp hızını ve olumsuz kardiyak olayları ise artırdığı bulunmuştur (127). 300 hastayı içeren başka bir çalışmada ise

primer sonlanım noktasına etkisi plaseboya göre nötrken; ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatış liraglutid kolunda sayısal olarak artmıştır (128). Sonuç olarak GLP-1 reseptör agonisti OAD'ler de KY sonlanımlarını azaltmak için önerilen bir ilaç grubu değildir (10).

İnsülinin sodyum tutucu etkileri mevcuttur, bu nedenle KY olan hastalarda sıvı yüklenmesini artırabileceği yönünde endişeler mevcuttur. Bununla birlikte tip-II DM, BAG ve BGT hastalarını kapsayan bir randomize kontrollü klinik çalışmada, insülinin KY insidansını artırmadığı saptanmıştır (129). Genel olarak bakıldığında randomize kontrollü klinik çalışmaların retrospektif analizinden çıkarılan sonuç, insülin kullanımının KY sonlanımları üzerine etkisinin olumsuz olduğu yönündedir (130,131). Bazı çalışmalarda sülfonilüre grubu OAD'lerin de KY sonlanımları üzerinde olumsuz yönde etkisi saptanmıştır; bu nedenle KY olan hastalarda öncelikli tercih edilecek OAD değildir (132). İnsülin veya sülfonilüre tedavisi başlanması gereken hastalar, tedavi başlangıcı sonrası sıvı yüklenmesi ve dekompansasyon yönünden yakın takip edilmelidir (10). Tiazolidindionlar ise sodyum ve su tutulumuna sebep olarak KY olan hastalarda dekompansasyon ve hastaneye yatışı artırdığı için KY olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (10,133).

2.4.1. Sodyum Glikoz Kotransporter Tip-2 İnhibisyonunun Kardiyoprotektif Etki Mekanizması

Son yıllarda yayımlanan SGLT-2 inhibitörlerinin KY çalışmalarında (başta DAPA-HF, EMPEROR-Reduced ve EMPEROR-Preserved olmak üzere), SGLT-2 inhibitörü tedavisinin hem DEF-KY hem de KEF-KY hasta topluluğunda diyabet varlığından bağımsız olarak KY nedeniyle ölüm ve hastaneye yatışları azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmaların ışığında, KY tedavisi ile ilgili güncel kılavuzlar, SGLT-2 inhibitörü tedavisini, hem DEF-KY hem de KEF-KY hasta grubunda diyabet varlığından bağımsız olarak temel başlangıç tedavisinin içine alınmasını önermiştir (10,134,135). DAPA-HF çalışmasının analizinde, dapaglifozinin etkinliğinin bütün HbA1c değer aralıklarında benzer olduğu bulunmuştur (136). Bu sonuç, dapaglifozinin kardiyoprotektif etkisinin diyabet varlığından bağımsız olduğunu ve mekanizmanın glikoz seviyelerini düşürücü etkinin ötesinde başka yollarla olduğunu göstermektedir (9). SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkisinin altında yatan

mekanizmalar tamamen açıklanamamış olsa da güncel literatür birbiriyle çelişmeyen birçok kıymetli açıklamayı barındırmaktadır (137,138).

Sodyum glikoz kotransporter tip-2 inhibitörü tedavisi, renal glikoz geri emilim kapasitesini azaltarak, glikozüri eşiğini düşürmektedir (139). Glikozürinin yanında natriürezisi ve ürikozüriyi de tetikleyen SGLT-2 inhibitörlerinin bunlar dışında insülin duyarlılığını ve ketogenezi artırma, glukoneogenezi baskılama gibi olumlu metabolik etkileri de mevcuttur (140,141). Ayrıca renal kalori kaybı sayesinde kilo vermeyi kolaylaştırmakta olup, vücüt yağ dağılımı üzerinde olumlu etkileri mevcuttur (142,143). Son çalışmalarda karaciğer yağlanmasını ve buna bağlı karaciğer hasarını azalttığı da gösterilen SGLT-2 inhibitörü tedavisinin ayrıca tübülo-glomerüler geri besleme yoluyla afferent arteriolde oluşturduğu vazokonstriksiyon, glomerül içi basıncı azaltarak nefron koruyucu etki yaratmaktadır (144–146). Bu faydalı metabolik ve böbrek koruyucu etkilerin, uzun dönemde KV sonlanımlar üzerine olumlu etkisinin olabileceği düşünülmektedir (9). Bununla birlikte DAPA-HF çalışmasının analizi, KY kötüleşmesi ve KV mortalite ile ilgili tedavi eğrilerinde SGLT-2 lehine erken bir ayrışma göstermektedir. Bu durum, SGLT-2 inhibitörü tedavisinin başlanması ile daha hızlı devreye giren başka mekanizmaların, kardiyoprotektif etkinin esas sorumlusu olduğunu düşündürmektedir (147).

Tedavinin başlıca olumlu hemodinamik etkileri, ventriküler önyük ve ardyük azalmasını sağlayan osmotik diürez, natriürez ve plazma/interstisyel volüm yükünün azalmasıdır (148). Bununla birlikte SGLT-2 inhibitörleri, diüretiklerin aksine, osmotik olarak inaktif sodyumun periferik sekestrasyonu aracılığıyla plazma volümünden ziyade interstisyel sıvıda daha belirgin bir azalma sağlamaktadır. SGLT-2 inhibisyonu aracılı diürezin bu ayırt edici özelliği, klasik diüretiklerde sıkça karşımıza çıkan plazma volüm kaybı ve hipoperfüzyon semptomlarına karşı koruyucudur (149). Ayrıca artan kanıta dayalı bilgiler, SGLT-2 inhibitörlerinin, elektrolit dengesizliği, nörohormonal aktivasyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulma yapma ihtimalinin de klasik diüretiklere göre daha nadir olduğunu göstermektedir (150,151). SGLT-2 inhibitörlerinin renal sonlanım çalışmalarında gösterilmiş olan renal fonksiyonlardaki bozulmayı önleyici etkisi, KY gelişmesini önleyen bir başka faydalı etkisidir (152).

Hem tip-II DM hem de KY'de aktivitesi artan sodyum-hidrojen değiş-tokuşçusunun (Na^+/H^+ exchanger) SGLT-2 inhibitörleri tarafından direk inhibe

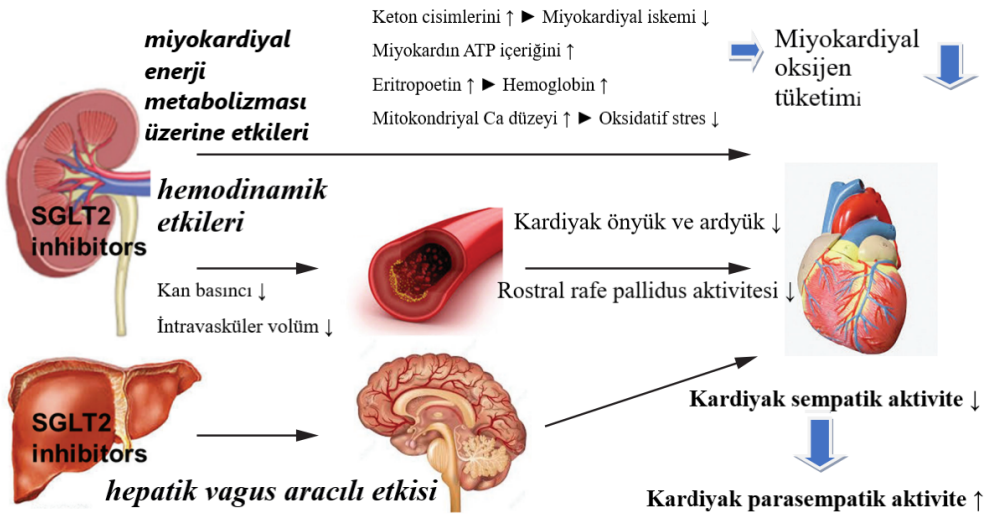
edilmesi, tedavinin bir başka kardiyoprotektif etkisidir (9). Bu sayede miyokard hücreleri toksik etkili intrastoplazmik kalsiyum yüklenmesinden korunmakta, mitokondriyal kalsiyum düzeyi artmakta, mitokondriyal fonksiyonlar iyileşmekte ve oksidatif stres azalmaktadır (153).

EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empaglifozin tedavi kolundaki KV mortalite azalmasına çeşitli faktörlerin katkısının incelendiği aracılık analizinde, en büyük katkıyı hemoglobin ve hematokrit artışının sağladığı görülmüştür (154). SGLT-2 proteininin inhibe edilmesi, sodyum ve glikoz geri emiliminin, proksimal tübülden oksijen düzeyinin daha düşük olduğu dış medulla tabakasındaki renal tübüllere kaymasına neden olmaktadır. Böylece renal medullada oksijen tüketiminin artması, medullar P_{O2}'nin daha da azalmasına ve hipoksi ile indüklenebilir faktörler olan HIF-1 ve HIF-2'nin artmasına yol açmaktadır (155). Hem azalan plazma hacminin böbrekte sistemik hipoksiyi taklit edici etkisi hem de artan HIF-1,2 proteinleri eritropoetin üretimini uyarmakta ve bu sayede kalp ve böbreğe oksijen sunumu artmaktadır (9,155).

Sağlıklı bir kalpte, ATP üretimi için öncelikli substrat serbest yağ asitleri iken, KY geliştiğinde artan enerji gereksinimini karşılamak için glikoz daha kıymetli hale gelmektedir (79). Bununla birlikte KY'de sempatik tonusun artması, yetersizlikte olan bir kalbi DM olmasa bile insüline karşı dirençli hale getirmekte ve sonuç olarak enerji verimliliğinin düşük olduğu serbest yağ asitlerine bağımlılık devam etmektedir (156). Bu noktada SGLT-2 inhibitörlerinin miyokardiyal metabolizma üzerine olan direk etkileri, insülin duyarlılığını artırarak kalbin enerji verimliliğini artırmakta ve süreci tersine çevirmektedir (157,158). SGLT-2 inhibitörleri, kardiyak ilave enerji kaynağı görevi gören keton cisimlerinin dolaşımdaki seviyelerini ve glikoz oksidasyonunu artırıp, serbest yağ asidi oksidasyonunu ise azaltarak kardiyak enerji verimliliğini yükseltmektedir. SGLT-2 inhibisyonu sayesinde dolaşımda seviyeleri artan keton cisimleri, miyokard hücrelerine serbestçe emilebilmekte ve KY durumunda serbest yağ asitlerine göre daha etkili bir ATP kaynağı olmaktadır (159).

Sodyum-glikoz kotransporter tip-2 inhibisyonunun bir başka önemli kardiyoprotektif etkisi, kardiyak sempatik aktiviteyi azaltıp, parasempatik aktiviteyi artırmasıdır (160). SGLT-2 inhibitörleri hemodinamik, metabolik ve hepatik vagus aracılığıyla olmak üzere üç temel yol sayesinde bu etkiyi göstermektedir (Şekil-7)

(153). Hemodinamik olarak kardiyak ön yükün ve ard yükün azalması, kalbin iş yükünü azaltmakta ve sempatik tonusun düşmesini sağlamaktadır. SGLT-2 inhibitörlerinin miyokardiyal enerji verimliliğini artırarak, mitokondriyal oksijen tüketimini azaltması da sempatik aktivitenin azalmasındaki metabolik etkisini oluşturmaktadır (161). Hepatik vagus siniri, kalpte sempatik aktiviteyi uyaran ve kalp atış hızını artıran rostral raphe pallidus'taki nöron aktivasyonunu kontrol etmektedir (162). SGLT2 inhibitörleri, spinal kord aktivitesini azaltarak kardiyak sempatik sinirin aktivitesini azaltmaktadır (163). KY patogenezinde sempatik hiperaktivitenin kritik rolü ve beta bloker tedavinin olumlu etkisi göz önüne alındığında, SGLT-2 inhibitörlerinin KY olan hastalardaki olumsuz sonlanımları azaltıcı etkisi sürpriz olmamaktadır. Ayrıca sempatik aktivitenin azalıp parasempatik aktivitenin artması yoluyla, SGLT-2 inhibitörleri KY kötüleşmesini önlemenin yanında aritmik olayları da azaltmaktadır (153). Diğer yandan kardiyak sempatik aktivitenin azalması, miyokard hücrelerinin insülin duyarlılığını artırarak da enerji verimliliğini yükseltmektedir. Böylece SGLT-2 inhibitörü tedavisi, hem artan hemoglobin düzeyleri sayesinde kalbe oksijen sunumunu artırmakta hem de sempatik aktiviteyi azaltıp parasempatik aktiviteyi artırarak, insülin direncini kırarak, yedek enerji kaynağı olan keton cisimlerinin kandaki seviyesini yükselterek ve ön yük/ard yükü azaltarak kalbin oksijen tüketimini azaltmaktadır. Sonuç olarak SGLT-2 inhibisyonu, birbirinin etkisini potansiyalize eden birçok farklı mekanizma yoluyla kardiyak enerji verimliliğini en üst noktaya çıkarmaktadır (9,134,153,164).



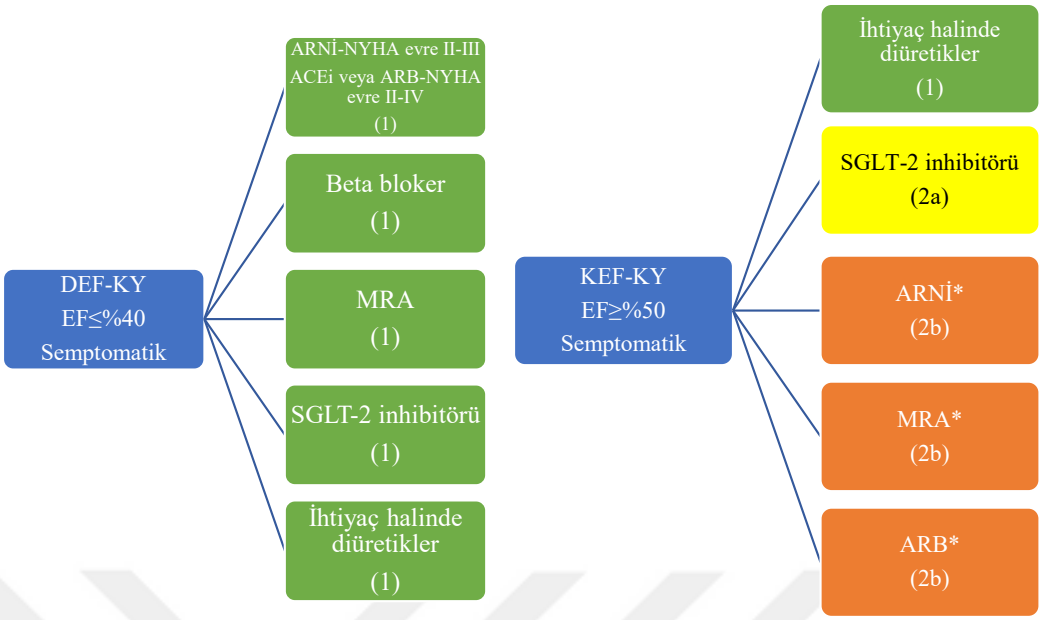
Kubota Y, et al. JACC: Asia. 2022;2(3):287-293.

ATP: adenozintrifosfat

Şekil 7: Sodyum Glikoz Kotransporter Tip-2 İnhibitörlerinin Kardiyak Sempatik Aktiviteyi Azaltma Mekanizmaları

2.4.2. Sodyum Glikoz Kotransporter Tip-2 İnhibitörlerinin Öne Çıkan Kardiyovasküler Sonlanım ve Kalp Yetersizliği Çalışmaları

Pioglitazonların ve DPP-4 inhibitörlerinden saksagliptin'in KY sonlanımlarını olumsuz etkilediğinin saptanması üzerine, OAD'lerin KV güvenlik çalışmalarına FDA (Food and Drug Administration) tarafından daha fazla önem verilmeye başlanmıştır. SGLT-2 inhibitörü ajanların KV güvenlik çalışmalarında, bu grubun güvenli olmanın ötesinde yüksek KV riske sahip diyabetik olgularda KV mortaliteyi ve KY hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir. Böylece parlayan bir yıldız konumuna gelen SGLT-2 inhibitörleri, gelişen ilaç ve cihaz tedavilerine rağmen morbidite ve mortalitesi halâ yüksek seyreden KY tedavisi için bir umut olmuştur. Bunun üzerine kısa zaman içinde literatürde yer edinen birçok çalışma sonucunda, SGLT-2 inhibitörleri, güncel KY kılavuzlarında hem DEF-KY hem de KEF-KY hasta popülasyonunda birinci basamak tedaviler arasına girmiştir (9,117) (Şekil-8).



ARNİ: anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitörü; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitör; ARB: anjiyotensin reseptör blokeri; MRA: mineralokortikoid reseptör antagonisti; yeşil renk: sınıf-1 öneri düzeyi; sarı renk: sınıf 2a öneri düzeyi; turuncu renk: sınıf 2b öneri düzeyi; *: EF'si %50'ye yakın olan hastalarda daha fazla yarar gözlenmiştir.

Şekil 8: Amerikan Kalp Birliği 2022 Kalp Yetersizliği Yönetim Kılavuzunun Düşük ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Tedavi Önerileri

EMPA-REG OUTCOME çalışması, tip-II DM hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin olumlu KV etkilerinin gösterildiği ilk çalışmadır. KV hastalık ile tip-II DM birlikteliğinin mortaliteyi artırdığı uzun zamandır bilinmesine rağmen, bu çalışmaya kadar OAD'ler ile hem KV olaylarda hem de ölümde anlamlı bir azalma sağlanamamış ve hatta KV istenmeyen olayların artışına neden olduklarına dair şüpheler oluşmuştur. EMPA-REG OUTCOME çalışması, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışma olup, empagliflozinin 10 ve 25 mg dozlarının, tip-II DM ve KV hastalığı olan hastalarda standart tedaviye eklendiğinde KV ölüm, ölümcül olmayan MI ve inmeye olan etkisini araştırmaktadır. 3,1 yılın sonunda empagliflozin primer sonlanım noktasında %14'lük RR azalması sağlamıştır (Hazard ratio (HR): 0,86, %95,02 GA: 0.74–0.99; süperiorite için p=0,04). Primer sonlanım noktasının bileşenleri tek tek incelendiğinde esas azalmanın KV ölümlerdeki azalmaya bağlı olduğu görülmektedir (RR azalması %38, p<0,0001). Ölümcül olmayan MI ve inmede istatiksel anlamlı azalma görülmemiştir. Diğer sonlanım noktalarına

bakıldığında kararsız anjinaya bağlı hastaneye yatışlarda fark görülmezken, herhangi bir nedene bağlı ölümde empaglifozin lehine %32'lik RR azalması (p<0,0001) ve KY nedenli hastaneye yatışlarda da %35'lik azalma saptanmıştır (p=0,0017). 10 mg ve 25 mg'lik tedavi dozları arasında anlamlı fark gözlenmeyen empaglifozin tedavisinin bu çalışmada plaseboya göre öne çıkan tek yan etkisi, genital enfeksiyon olmuştur (%1,8 vs %6,4) (165).

Empaglifozinin, KV hastalığı olan tip-II DM hastalarında KV ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatışları azalttığı gösterildikten sonra, merakla cevabı beklenen soru bu olumlu etkilerin empaglifozin molekülüne spesifik bir etki mi yoksa SGLT-2 inhibisyonuna bağlı bir sınıf etkisi mi olduğudur (165). CVD-REAL çalışması, gerçek hayat verilerini kullanarak bu soruyu cevaplamak üzere tasarlanmıştır. Çalışmada 6 ülkenin hasta kayıtları taranmış ve eğitim skoru analizi sonrası klinik özellikler açısından birbirine benzer, SGLT-2 (154.528 hasta) veya diğer OAD'lerin (154.528 hasta) yeni başlandığı, bilinen KV hastalığı olan veya olmayan toplam 309.056 tip-II DM'li hasta karşılaştırılmıştır. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalar %53 oranında kanagliflozin, %42 oranında dapagliflozin ve %5 oranında da empagliflozin kullanmakta idi. Çalışma sonucunda SGLT-2 inhibitörleri, diğer OAD'lere kıyasla daha düşük oranda KY'ye bağlı hastaneye yatış (HR 0.61; %95 GA 0.51–0.73; p<0,001); ölüm (HR 0,49; %95 GA 0,41–0,57; p<0,001); ve KY'ye bağlı hastaneye yatış veya ölüm (HR 0,54; %95 GA 0,48–0,60, p<0,001) ile ilişkili bulundu. CVD-REAL çalışması, bilinen KV hastalığı olan veya olmayan 300.000'in üzerinde tip-II DM hastasının rutin klinik pratikteki verilerinin karşılaştırıldığı, çok uluslu ilk en büyük çalışmadır. Çalışmada saptanan sonuçlar ışığında; daha önceki araştırmalarda tip-II DM'li hastalarda empagliflozin ile tespit edilmiş olan azalmış ölüm ve KY'ye bağlı hastane yatış riskinin, diğer SGLT-2 inhibitörleri ile de görülebildiği saptanmış ve bu olumlu etkilerin SGLT-2 inhibitörlerinin sınıf etkisi olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %87'sinin bilinen KV hastalığının olmaması; SGLT-2 sınıfının geniş bir yelpazede tip-II DM hastaları için faydalı olacağını işaret etmektedir (166).

Kanaglifozin tedavisinin tip-II DM hastalarında KV, renal ve güvenlik sonlanımları üzerine etkisini araştıran CANVAS çalışmasında, 10.412 tip-II DM hastası alınarak, kanaglifozin 100 mg, 300 mg ve plasebonun sonuçları incelenmiştir.

Primer sonlanım noktası, KV ölüm, ölümcül olmayan MI veya ölümcül olmayan inmenin birleşimidir. Yaklaşık 188,2 haftalık takip sonucunda, primer birleşik sonlanım noktası kanagliflozin kullanan hastalarda plasebo alanlara göre anlamlı olarak daha az görülmüştür (HR, 0,86; 95% GA, 0,75-0,97; non-inferiyorite için P<0,001, superiyorite için P=0.02). Kanagliflozin sekonder sonlanım noktalarından olan KY nedenli hastaneye yatışları da azaltmıştır (HR:0,68). Güvenlik sonlanımlarına bakıldığında, CANVAS çalışmasında kanaglifozinin daha önceki çalışmalarında tespit edilen yan etkilerine ilaveten alt ekstremite amputasyon riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (6,3 vs. 3,4 hasta/1000 hasta yılı; HR, 1,97; %95 GA, 1,41-2,75) (167).

CANVAS çalışmasının bir alt grup analizi olan CANVAS DEEP DIVE, çalışmadaki hastaların %14'ünü temsil eden 1461 adet bazalde KY olan hastayı incelemiştir. Bu grupta ortalama yaş 64 olup, KY olan hastalarda olmayanlara göre kadın cinsiyet daha baskın olup, renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) blokeri, beta bloker ve diüretik kullanımı daha sıktı. Analiz, KY hastalarında KV mortalite ve KY nedeniyle hastaneye yatış riskindeki azalmanın %13'ten %39'a yükseldiğini ve ilacın bazalde KY olan hastalarda daha etkili olabileceğini göstermiştir. Kanaglifozin tedavisi alan ve bilinen KY olan hastalarda beş yılda bir KY nedeniyle hastane yatışını engellemek için NNT (number needed to treat) rakamı 14 iken, KY olmayan hastalarda bu rakam 144 bulunmuştur. Bu alt grup analizi, kanaglifozin tedavi yararının KY varlığında arttığını göstermiş olup, takibinde yayımlanacak olan DAPA-HF, EMPEROR-PRESERVED ve EMPEROR-REDUCED çalışmalarına ışık tutmuştur (168).

DECLARE–TIMI 58 çalışması, tip-II DM ve yerleşik KV hastalığı veya çoklu risk faktörleri olan hastalarda dapaglifozinin KV güvenliğini değerlendirmek amaçlı planlanmıştır. Bu çalışma, bugüne kadar OAD'ler arasında yapılmış KV sonlanımı irdeleyen en büyük, en uzun ve en geniş çalışmadır. 17.160 tip-II DM hastasının, dapaglifozin 10 mg ve plasebo kollarına randomize edilerek 4,2 yıl takip edildiği çalışmada primer sonlanım noktasını MACE (KV ölüm, ölümcül olmayan MI ve ölümcül olmayan inme), KV ölüm veya KY nedenli hastaneye yatış oluşturmuştur. Birincil güvenlik sonlanım noktası değerlendirildiğinde, MACE açısından dapagliflozin plaseboya göre non-inferior olduğunu kanıtlamış (GA<1,3, p <0,001 non-inferiorite için); ancak süperiorite için istatiksel anlamlılığa erişememiştir.

Bununla birlikte diğer primer sonlanım noktaları olan KV ölüm veya KY nedenli hastaneye yatışlar dapaglifozin kolunda anlamlı olarak azalmış olup (HR=0,83, %95 GA, 0,73–0,95, p=0,005) bu azalma daha ziyade KY nedenli hastane yatışlarından kaynaklanmıştır. Tek başına KV nedenli ölümlerde ise istatiksel anlamlı azalma saptanmamıştır. Dapagliflozinin bu çalışmadaki heyecan uyandıran tarafı KY hastane yatışlarında azalma sağlaması ve ayrıca renal sonuçlar üzerinde de olumlu etkilerinin olmasıdır. KY hastane yatışlarını azaltmadaki etkisi hem KV hastalığı olanlarda hem de KV hastalık için yüksek riski olanlarda aynı oranda idi. DECLARE-TIMI 58 çalışmasını benzersiz kılan özellik ise, bu çalışmaya alınan hastaların yaklaşık %60 kadarının primer koruma kolundaki hastalar olmasıdır (169).

EMPA-REG OUTCOME, CANVAS ve DECLARE-TIMI 58 çalışmaları neticesinde SGLT-2 inhibitörü tedavisinin, diyabetik hastalarda KY mortalitesini ve KY nedeniyle hastane yatışı azalttığı saptanmıştır (Tablo-4). Bu aşamada akıllara gelen soru, SGLT-2 inhibitörü tedavisinin diyabetik olmayan KY hastalarındaki etkinliği olmuş ve bu soruyu cevaplamak üzere de DAPA-HF çalışması planlanmıştır. Bu çalışmada diyabetik olsun veya olmasın fonksiyonel kapasitesi NYHA (New York Heart Association) evre II-IV arasında olan DEF-KY (EF<%40) hasta popülasyonu alınmış olup, standart medikal tedaviye ilaveten dapaglifozin (10 mg 1x1) ve plasebo karşılaştırılmıştır. 20 farklı ülkeden 4.744 hastanın 18,2 ay takip edildiği çalışmanın primer sonlanım noktasını KV nedenlere bağlı ölüm ile KY kötüleşmesinin birleşimi oluşturmuş olup, ilk olaya kadar geçen süre analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda ilk KY gelişme epizodunun %30 azaldığı (%10 vs %13,7; HR 0,70; %95 GA, 0,59- 0,83; p= 0,00003), KV ölümün %18 azaldığı (%9,6 vs %11,5; HR 0,82; %95 GA, 0,69-0,98; p=0,029) ve KY nedenli hastaneye yatışın %30 azaldığı (%9,7 vs %13,4; HR 0,70; %95 GA, 0,59-0,83) saptanmıştır. Çalışmanın öne çıkan yanı, sonlanımlardaki azalmanın sadece diyabetik hastalarda (çalışma popülasyonunun %45'i) değil; aynı zamanda diyabetik olmayan hastalarda da (çalışma popülasyonunun %55'i) görülmesidir. Bununla beraber çalışmanın alt grup analizleri, ilacın etkinliğinin ileri yaşlarda da artarak devam ettiğini ve diüretik etkiye bağlı yan etkilerin ileri yaş hastalarda artmamış olduğunu göstermiştir. DAPA-HF çalışmasının en önemli sonuçlarından birisi de primer sonlanım noktalarının ve KY olay sıklığının değerlendirildiği Kaplan-Meier analizlerinde, dapaglifozin ve plasebo kolları

arasındaki açılmanın tedavinin birinci ayından itibaren başlamasıdır. Erken dönemdeki fayda, SGLT-2 inhibitörlerinin diüretik etkisinden kaynaklanabilmekle beraber; diüretik etkinin zamanla azalıyor olması esas protektif etkinin araştırılması gereken başka mekanizmalar sayesinde olduğunu düşündürmektedir (170).

Tablo 4: Sodyum Glikoz Kotransporter Tip-2 İnhibitörlerinin Öne Çıkan Kardiyovasküler Sonlanım ve Kalp Yetersizliği Çalışmaları

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	DAPA-HF
SGLT-2 inhibitörü	Empaglifozin	Kanaglifozin	Dapaglifozin	Dapaglifozin
Hasta sayısı	7020	10.142	17.160	4744
Ortalama yaş (yıl)	63,1	63,3	63,9	66,3
Takip süresi (yıl)	3,1	2,4	4,2	1,5
Hasta popülasyonu	Tip-II DM	Tip-II DM	Tip-II DM	KY
KY yüzdesi	%10,1	%14,4	%10	%100
KV hastalık oranı	%100	%65,6	%40,6	%56
GFR (ml/dk/1.73 m^2)	>30	>30	>60	>30
Primer sonlanım	KV ölüm/MI/inme	KV ölüm/MI/inme	1-) KV ölüm/MI/inme 2-) KV ölüm/KY nedeniyle hastane yatışı	KY nedeniyle hastane yatışı veya acil başvurusu/KV ölüm
Primer 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 hastane yatışında 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 mortalitede 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

HR: hazard ratio; GA: güven aralığı

Diyabet varlığından bağımsız olarak SGLT-2 inhibitörü tedavisinin DEF-KY olan hastalarda KY sonlanımlarını azalttığı gösterildikten sonra yanıtlanması gereken sıradaki soru, optimal medikal tedavi altındaki hastalarda etkinliğin ne olduğu ve etkinliğin geniş bir EF skalasında nasıl değiştiği olmuştur. EMPEROR-Reduced çalışması, bu amaçla planlanmış çalışmaların başında gelmektedir. Çalışma çift kör, randomize bir çalışma olup, tip-II DM olsun ya da olmasın fonksiyonel kapasitesi NYHA evre II-IV olan 3.730 adet DEF-KY hastası empagliflozin 10 mg ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Hastaların hepsi diüretik, beta bloker, RAAS/neprisilin inhibitörü, mineralokortikoid reseptör antagonisti ve endikasyonun olduğu durumlarda kardiyak cihaz tedavisini içeren optimal KY tedavisi alan hastalardı. Çalışmadaki hasta popülasyonunun analizine bakılacak olursa hastaların %50'sinin diyabetik olmadığı, %73 hastanın ise EF'sinin %30'un altında olduğu görülmektedir. Bazalde hastaların %79'unun N-terminal B-tip natriüretik peptit (NT-BNP) seviyesi 1000 pg/ml'nin üstünde olup, hastaların hemen hemen yarısında anlamlı kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Primer sonlanım noktası KV ölüm veya KY nedenli hastaneye yatış olup hastalar ortalama 16 ay takip edilmiştir. Primer sonlanım noktasında empagliflozin ile anlamlı risk azalması saptanmıştır (HR 0,75, %95 GA 0,65–0,86; P <0,001). Çalışmanın en önemli sonuçlarından birisi, empaglifozin etkinliğinin sakubitril/valsartan (hastaların yaklaşık %20'si kullanmaktadır) tedavisini de içeren optimal medikal tedavinin kullanımından bağımsız olmasıdır (171).

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin mortalite ve morbidite faydası gösterildikten sonra merakla beklenen soru daha önce etkinliği kanıtlanmış hiçbir tedavinin olmadığı KEF-KY hastalarında ilacın etkinliğinin ne olduğudur. Bu amaçla tasarlanan EMPEROR-Preserved çalışmasında, fonksiyonel kapasitesi NYHA evre II-IV, EF'si %40 ve üzerinde olan 5.988 adet KY hastası empaglifozin (10 mg 1*1) ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Çalışmadaki hastaların ortalama EF değeri %54 olup, %51 hastanın tip-II DM tanısı yoktu. Ortalama takip süresi 26 ay olan çalışmanın primer sonlanım noktası KV ölüm ve KY nedeniyle hastane yatışın gerçekleşmesidir. Çalışmanın sonunda empagliflozin kolundaki 2.997 hastanın 415'inde (%13,8) ve plasebo kolundaki 2.991 hastanın 511'inde (%17,1) primer sonlanım olayı gerçekleşmiştir (HR 0,79; %95 GA 0,69-0,90; P<0,001). Bu sonuçtaki esas etkiyi, empaglifozin kolunda belirgin olarak daha az KY

nedenli hastane yatışının gerçekleşmesi oluşturmuştur. Alt grup analizlerine bakıldığında, EF'nin %60'ın altında olduğu hastalarda yararın daha fazla olduğu izlenmiştir ve empaglifozin kolundaki hastaların NYHA sınıfında anlamlı düzelme izlenmiştir. Bu bulgularla EMPEROR-Preserved çalışması, KEF-KY'de bugüne kadar en fazla yararın gösterildiği çalışma olmuştur (172).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, tek merkezli, kesitsel, gözlemsel, prospektif çalışma niteliğindedir. Çalışmaya alınacak olan hastalar, 20.06.2021 ile 20.06.2022 tarihleri arasında dahiliye ve endokrinoloji polikliniklerinde muayene olup, yeni tanı tip-II DM nedeniyle dapaglifozin (10 mg 1*1) tedavisi başlanmış veya mevcut anti-diyabetik tedavisi altında yeterli kan şekeri kontrolü sağlanamaması nedeniyle tedavisine dapaglifozin eklenmiş hastalardan oluşmuştur. Çalışmamız, hastanemiz Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Komisyonu ile Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi onayı alınarak ve Helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Yerel etik kurul onayı alınmıştır (etik kurul karar numarası: 197).

Çalışmamızın yürütüldüğü esas merkez olan Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ayaktan hastalara hizmet veren dahiliye polikliniği olmadığı için dapaglifozin tedavisi başlanmış hastalar, Sultan II. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erenköy Semt Polikliniği kliniklerinde çalışan dahiliye ve endokrinoloji uzmanı meslektaşlarımızın dapaglifozin tedavisi başladığı ve bir hekim mektubu yazarak kardiyoloji kontrolü amaçlı tarafımıza yönlendirdiği hastalar arasından seçilmiştir. Kardiyoloji kontrolüne gelen tip-II DM hastaları arasından çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalara, çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Bilgilendirilme sonrası çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onan formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri hastanın:

- 18 yaşından büyük olması
- Son 3 gün içinde dapaglifozin (10 mg 1*1) tedavisi başlanmış tip-II DM hastası olması
- Çalışmaya katılmayı kabul edip, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmasıdır.

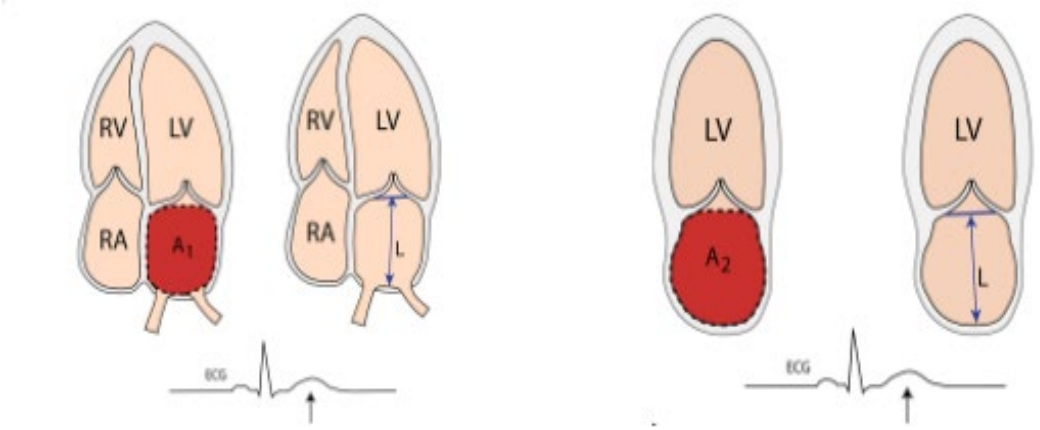
Çalışmadan hariç tutulma kriterleri hastanın:

- Dapaglifozin ile kabul edilemeyen alerjik reaksiyon ve yan etki oluşturması
- Tip-I DM hastası olması

- HbA1c değerinin 6,5 ve altında olması
- İleri düzey böbrek yetmezliği olması (GFR<30 ml/dk/1,73 m^2) ve dapaglifozin tedavisi başlanması sonrası böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma gözlemlenmesi
- Diyaliz tedavisi alması
- Kronik üriner sistem enfeksiyonu olması
- Aktif malignansinin olması
- Fournier gangreni/nekrotizan fasiit öyküsü olması
- Yakın dönemde olan veya tekrarlayıcı vajinal mantar enfeksiyonu öyküsü olması
- Amputasyon öyküsü olması

Bu dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine göre çalışmaya 36 hasta alınmış, 1 hastada hipoglisemi nedeniyle tedavi kesilmiş ve 35 hasta çalışmayı tamamlayabilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara, ilk vizitte (dapaglifozin tedavisinin ilk 3 günü içinde olmasına da dikkat edilerek) ve 6. Ay vizitinde Affiniti 50C (Philips Medical Systems, Andover, MA) ekokardiyografi cihazı ve S4-2 probu kullanılarak ekokardiyografi yapılmıştır. Ekokardiyografik inceleme eş zamanlı EKG kaydı ile yapılmış olup, tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerileri doğrultusunda hesaplanmıştır.

Sol atriyum hacim indeksi ölçümü için, apikal 4 ve 2 boşluk görüntüler dondurulup kare kare oynatılmış ve ventriküler sistol sonunda mitral kapak açılımından 1-2 kare önceki SA uzunluğunun ve enine çapının en büyük olduğu görüntüler elde edilmiştir. Bu görüntülerde pulmoner venlerin ve sol atriyal apendiksin dışarda bırakılmasına özen gösterilerek SA alanı trace edilmiş ve ekokardiyografi cihazına yüklenmiş formül ile otomatik olarak SA hacmi elde edilmiştir (Şekil-9). SA hacmi, vücut yüzey alanına (VYA) bölünerek SAHİ hesaplanmıştır (8).



(A1: apikal dört boşlukta mitral kapak açılmadan önceki sol atriyumun en geniş alanı; A2: apikal 2 boşlukta mitral kapak açılmadan önceki sol atriyumun en geniş alanı, L: Atriyumun dikey uzunluğu)

Şekil 9: Sol Atriyum Hacim İndeksi Hesaplanmasında Kullanılan Görüntüler (173)

$$Sol\ atrium\ hacmi = \frac{8}{3\pi} \times \frac{A1 \times A2}{L}$$

$$= 0.85 \times \frac{A1 \times A2}{L}$$

$$\text{SAHİ} = \frac{Sol\ atrium\ hacmi}{VYA}$$

(L değeri olarak apikal 4 ve 2 boşluk görüntülerde elde edilen değerlerden küçük olanı alınmaktadır (8).

Ejeksiyon fraksiyonu hem görsel olarak değerlendirilmiş hem de apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüler kullanılarak biplan modifiye Simpson yöntemi ile hesaplanmıştır. Transmitral ölçümler, PW Doppler kullanılarak apikal 4 boşluk görüntüden hesaplanmıştır. Örnek hacim, mitral kapak leafletlerinin uçlarının arasına yerleştirilmiştir (8). Erken diyastolik E dalgası, geç diyastolik A dalgası ve E dalgasının A dalgasına bölünmesi ile E/A oranı elde edilmiştir. Mitral anulusun longitudinal velositeleri, apikal 4 boşluk görüntüde doku Doppler görüntüleme (TDI) tekniği kullanılarak, mitral anulusun lateral ve septal kısımlarına 2-5 mm örnek hacim yerleştirilerek ölçülmüştür. Septal ve lateral pik erken (e') ve geç (a') diyastolik anulus velositeleri alınmıştır. E dalgasının, septal ve lateral e' değerlerinin ortalamasına bölünmesi ile $_{ort}$E/e' değerine ulaşılmıştır.

0. ve 6. ay kontrollerde, hastalara ekokardiyografik incelemenin yanında EKG çekimi yapılmış ve kan tahlilleri çalışılmıştır. İstenen biyokimya parametreleri Abbott

Architect'in reaktifleri kullanılarak biyokimya laboratuvarında enzimatik, kolorimetrik ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, Amerika) cihazında ölçülmüştür. Tam kan sayımı parametreleri impedans ve kolorimetrik yöntemlerle Mindray BC-6800 (Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd., Çin) cihazında ölçülmüştür.

Dapaglifozin tedavisinin efor kapasitesi üzerine etkisini değerlendirmek amacı ile 0. ve 6. Ay kontrollerde semptom sınırlı egzersiz EKG testi uygulanmıştır. 8-12 dk arasındaki bir egzersiz testinin efor kapasitesini belirlemedeki duyarlılığı daha yüksek olduğu için, test protokolü her hastanın kondisyon durumuna göre Bruce veya Modifiye Bruce olarak planlanmıştır (174). Efor kapasitesini değerlendirmek için egzersiz süresi ile maksimum METs değeri, kronotropik yanıtı tespit etmek için ulaşılan en yüksek kalp hızı ilave olarak da test sırasındaki en yüksek sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedilmiştir.

Çalışma topluluğu ayrıca KY olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrılarak da analiz edilmiştir. KY, ventriküler dolumu veya ejeksiyonu bozan kalbin herhangi bir yapısal veya işlevsel anormalliği neticesinde, KY bulgularının da izlenebildiği klasik KY semptomlarının (nefes darlığı, ayak bileği şişliği, halsizlik vb.) görülmesi hali olarak tanımlanmıştır (10,135). Çalışmamızda KY'si olan hastaların hepsi KEF-KY grubundadır. KEF-KY ise KY semptomlarıyla beraber diyastolik disfonksiyon ve dolum basıncı yüksekliği ile uyumlu kardiyak yapısal veya işlevsel bozuklukların gösterildiği (yükselmiş natriüretik peptit düzeyleri dahil), SV EF değerinin ise %50 ve üzerinde olduğu durum olarak tanımlanmıştır (10).

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Kategorik değişkenler sıklık (yüzde) olarak belirtildi. Normal dağılımı olan sürekli değişkenler ortalama ± SD olarak verildi (normal dağılım için Shapiro-Wilk testi kullanıldı). Anormal dağılım gösteren değişkenler medyan [çeyrekler arası açıklık] şeklinde belirtilmiştir. Normal dağılım göstermeyen kantitatif veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare veya Fischer exact testi, sürekli değişkenler için grup ortalamaları bağımsız örnekler t testi ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulguların karşılaştırılmasında sürekli

değişkenler için eşleştirilmiş örneklemler T testi kullanılırken, anormal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Wilcoxon testi kullanılmıştır. İki yönlü p değeri<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tip 1 hata düzeyi p<0,05; çalışmanın gücü 0,80 olacak şekilde hesaplandığında alınması gereken minimum hasta sayısının 30 olduğu görülmüştür. İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışma topluluğunun ortalama yaşı 61,2 ± 8 yıl olup, 21 hasta (%58,3) erkek idi. Çalışma topluluğunun genel demografik özellikleri Tablo-5'te belirtilmiştir. Buna göre hastaların %69'unda hipertansiyon mevcut olup, hiperlipidemi sıklığı %47, konjestif kalp yetersizliği sıklığı %36, koroner arter hastalığı sıklığı ise %31 olarak bulunmuştur. Hastaların yarısı beta bloker kullanmakta idi. ACEi (angiotensin-converting enzyme inhibitör) kullanım oranı %42, ARB (anjiyotensin reseptör blokeri) kullanım oranı %28 olarak görüldü. Loop diüretik kullanımı %36 hastada var iken, MRA (mineralokortikoid reseptör antagonisti) kullanımı sadece 1 (%3) hastada mevcut idi. Antidiyabetik tedaviye bakıldığı zaman hastaların %39'u biguanid, %14'ü DPP-4 inhibitörü, %33'ü ise insülin kullanmaktaydı. Hastaların kullandığı bütün kardiyovasküler ve antidiyabetik ilaçlar Tablo-6 ve Tablo-7'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Çalışma Topluluğunun Genel Demografik Özellikleri

Komorbiditeler	Toplam (n=35)
Hipertansiyon	25 (%69)
Hiperlipidemi	17 (%47)
Konjestif kalp yetersizliği	13 (%36)
Koroner arter hastalığı	11 (%31)
Periferik arter hastalığı	1 (%3)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	5 (%14)
Kronik böbrek yetmezliği	1 (%3)
SVO öyküsü	2 (%6)
Malignite öyküsü	2 (%6)

SVO: serebrovasküler olay

Tablo 6: Çalışma Topluluğunun Kullandığı Kardiyovasküler İlaçlar

İlaç grubu	Toplam (n=35)
ACEi	15 (%42)
ARB	10 (%28)
Beta bloker	18 (%50)
Kalsiyum kanal blokeri	13 (%36)
Alfa bloker	5 (%14)
Dijitaller	1 (%3)
Loop diüretikleri	13 (%36)
MRA	1 (%3)
Anti-agregan	14 (%39)
VKA	1 (%3)
NOAC	4 (%11)
Statin	16 (%44)

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitör; ARB: anjiyotensin reseptör blokeri; MRA: mineralokortikoid reseptör antagonisti; VKA: vitamin K antagonisti; NOAC: novel oral anti-coagulant

Tablo 7: Çalışma Topluluğunun Kullandığı Anti-Diyabetik İlaçlar

Anti-diyabetik	Toplam (n=35)
Biguanid	14 (%39)
DPP4 inhibitörü	5 (%14)
DPP4 inhb+biguanid komb.	15 (%42)
Sülfonilüre	6 (%17)
Meglitinid	1 (%3)
Tiazolidindion	1 (%3)
İnsülin	12 (%33)

DPP4: dipeptidil peptidaz 4; komb.: kombinasyon

Çalışma topluluğunda, tedavi öncesi klinik ve laboratuvar parametreleri ile tedavinin 6. ayındaki parametreler karşılaştırılmıştır (Tablo-8). Tedavi ile hem kilo hem de VKİ ve VYA'da anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,01$). Tedavi öncesi kalp hızı 78 ± 15,4 iken tedavinin 6. ayında kalp hızı 71,2 ± 13,3 olarak bulunmuştur ($p<0,01$). Temel EKG'deki PR mesafesi, QRS süresi ve QTc açısından 0. Ve 6. aylar arasında

anlamlı fark yoktu. Tedavinin başlangıcında AF, 2 hastada mevcut iken (%5,7), 6. ayda bu oranın değişmediği gözlenmiştir.

Tedavi ile efor testi parametrelerinden egzersiz süresi ve maksimum METs değeri anlamlı artmış bulundu ($p<0,01$). Eforda maksimum kalp hızı ve maksimum sistolik kan basıncı tedavi öncesi ve sonrası benzer iken ($p=0,11$; $p=0,19$; sırasıyla), maksimum diyastolik kan basıncı tedavi sonunda azalmış olarak bulundu ($p=0,04$).

Tedavi ile hastaların hemoglobin değerlerinde istatiksel olarak anlamlı artma saptandı ($13,1 \pm 2,1$ vs $13,6 \pm 1,8$ gr/dl, $p=0,01$). Karaciğer fonksiyon testleri AST ve ALT değerleri tedavi sonunda anlamlı azalmış olarak bulundu ($p=0,01$; $p=0,03$; sırasıyla). HDL kolesterol seviyesi tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($46 \pm 7,4$ vs $48,2 \pm 8,1$ mg/dl, $p=0,03$). Tedavi ile HbA1c düzeylerinde de anlamlı azalma saptandı ($8,6 \pm 1,9$ vs $7,7 \pm 1,5$ %, $p<0,01$). Bunların dışındaki diğer kan parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ekokardiyografik parametrelere bakıldığında, tedavi ile ventriküller arası septum kalınlığı ve arka duvar kalınlığının anlamlı azaldığı görülmüştür ($p<0,01$) (Şekil-10). SAHİ tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azalmıştır ($31,7 \pm 10,6$ vs $27,9 \pm 10,6$ ml/m^2, $p<0,01$). E dalgası tedavi öncesi ve sonrası benzer iken; A dalgası tedavi ile artmış olup, E/A oranı da anlamlı olarak azalmıştır. e'$_{lateral}$ değerlerinde, tedavi ile anlamlı artma saptanırken ($p<0,01$), e'$_{septal}$ değerleri tedavi öncesi ve sonrası benzer bulunmuştur ($p=0,85$). e' ortalama değerlerine bakıldığında tedavi ile anlamlı artış dikkati çekmektedir ($p<0,01$). TY jet velositesi değerleri ve tahmini PASB değerleri 0. Ve 6. aylar arasında benzer idi. Sağ ventrikül S' hızı ve TAPSE değerleri yine tedavinin öncesi ve sonrası istatiksel olarak benzer bulundu. Tedavi öncesi ortalama EF$_{simpson}$ değeri $66,8 \pm 7,2$ iken; tedavinin 6. Ayında $67,2 \pm 6,9$ olarak bulundu ($p=0,82$).

Tablo 8: Çalışma Topluluğunda Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Tedavi Öncesi (0. Ay) ve Sonrası (6.Ay) Karşılaştırılması

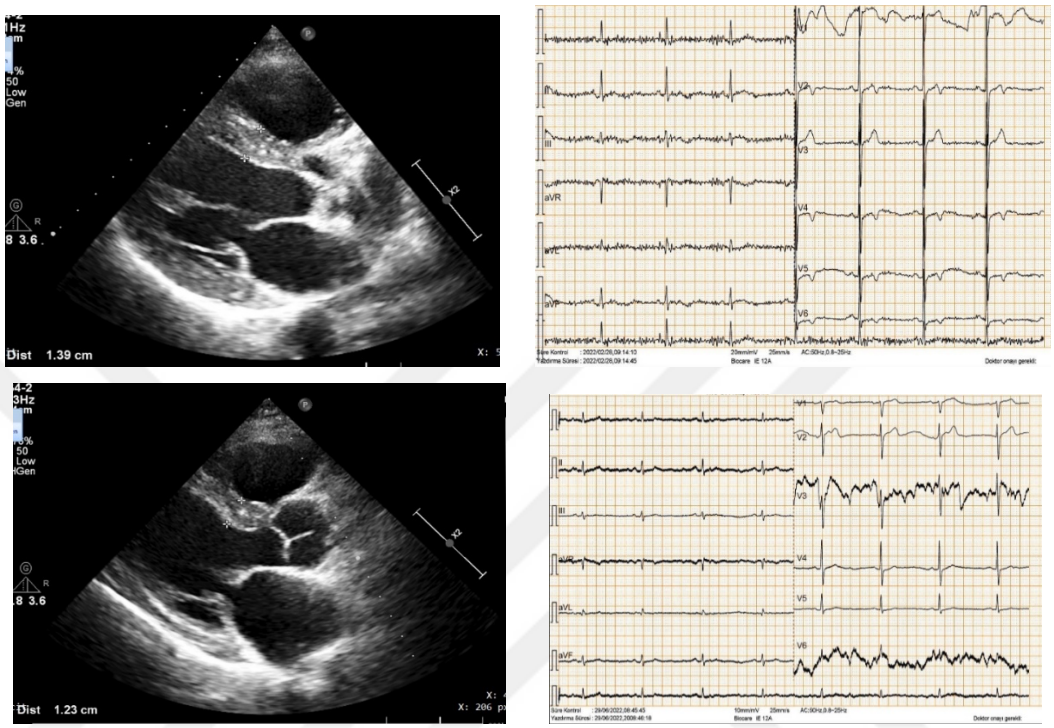
Değişken	0. ay	6. ay	P değeri
Kilo (kg)	88,1 ± 17,8	86 ± 18,2	**<0,01**
VKİ (kg/m^2)	32,4 ± 7,3	31,6 ± 7,5	**<0,01**
VYA (m^2)	1,95 ± 0,2	1,93 ± 0,2	**<0,01**
Kalp hızı (atım/dk)	78 ± 15,4	71,2 ± 13,3	**<0,01**
PR mesafesi (msn)	161 ± 23,6	163 ± 22,2	0,38
QRS süresi (msn)	87,3 ± 10,9	87,3 ± 11,9	1,00
QTc (msn)	414,8 ± 18,5	415 ± 22,3	0,96
Beyaz küre (10^3/µL)	7,7 ± 2	8 ± 2,2	0,32
Nötrofil (10^3/µL)	4,9 ± 1,5	5 ± 1,8	0,44
Lenfosit (10^3/µL)	2,2 ± 0,8	2,3 ± 0,8	0,52
Nötrofil/lenfosit oranı	2,4 ± 1	2,5 ± 1,4	0,55
Hgb (gr/dl)	13,1 ± 2,1	13,6 ± 1,8	**0,01**
Trombosit (10^3/µL)	266,1 ± 78,4	245,1 ± 58,7	0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,36
AST (IU/L)	17,3 ± 5,6	15,4 ± 4,1	**0,01**
ALT (IU/L)	18,8 ± 8,2	16,2 ± 5,5	**0,03**
Sodyum (mEq/L)	139,8 ± 2,3	139,5 ± 1,5	0,46
Potasyum (mEq/L)	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,4	0,83
Tot. kol. (mg/dl)	183,5 ± 11,8	180,7 ± 5,7	0,74
LDL (mg/dl)	107 ± 8,3	101,3 ± 6,6	0,45
HDL (mg/dl)	46 ± 7,4	48,2 ± 8,1	**0,03**
Trigliserid (mg/dl)	152,4 ± 16,4	166,1 ± 20,1	0,16
Ürik asit (mg/dl)	5,1 ± 1,5	4,9 ± 1,4	0,37
Pro-BNP (pg/ml)	90,2 [219]	63 [489]	0,14
Troponin I (ng/µL)	0,009 [0,01]	0,009 [0,01]	0,99
CRP (mg/L)	3,5 [7,7]	2,6 [3,4]	0,14
Serbest T3 (ng/L)	3,1 ± 0,7	2,9 ± 0,5	**0,04**
Serbest T4 (ng/L)	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,40
TSH (mIU/L)	2,3 ± 1,6	2,4 ± 1,5	0,72
Total protein (gr/L)	72 ± 5,1	73,2 ± 3,9	0,15
Albumin (gr/L)	44,7 ± 4,1	45,6 ± 3,4	0,18
AKŞ (mg/dl)	159,2 ± 48,4	153,6 ± 67,1	0,54
HgbA1C (%)	8,6 ± 1,9	7,7 ± 1,5	**<0,01**
Efor-egzsür (sn)	365,1 ± 90,4	402,5 ± 91,2	**<0,01**

Efor-maxMETs	8 ± 3,3	8,9 ± 3,3	**<0,01**
Efor-maxKH (atım/dk)	144,6 ± 21,8	148,2 ± 21,4	0,11
Efor-maxSKB(mmHg)	183,8 ± 30,5	173,8 ± 32,9	0,19
Efor-maxDKB(mmHg)	91,1 ± 16,1	86,3 ± 15,1	**0,04**
SVDSÇ (cm)	4,7 ± 0,5	4,7 ± 0,4	0,18
SVSSÇ (cm)	2,9 ± 0,6	2,8 ± 0,6	0,71
SVDSH (ml)	77,2 ± 20,2	74,2 ± 20,1	0,22
SVSSH (ml)	25,4 ± 9,3	25 ± 9,9	0,80
IVS (cm)	1,1 ± 0,2	1 ± 0,2	**<0,01**
AD (cm)	1 ± 0,2	0,9 ± 0,2	**<0,01**
Çıkan aort (cm)	3,6 ± 0,4	3,6 ± 0,4	0,31
SAHİ (ml)	31,7 ± 10,6	27,9 ± 10,6	**<0,01**
E dalgası (cm/sn)	85,6 ± 33,7	82,6 ± 26,2	0,19
A dalgası (cm/sn)	83,7 ± 24,3	88,9 ± 21,2	**0,04**
E/A oranı	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,2	**0,04**
e'_{lat} (cm/sn)	10,3 ± 2,7	12 ± 3	**<0,01**
e'_{sep} (cm/sn)	6,8 ± 1,7	6,8 ± 1,7	0,85
e'_{ort} (cm/sn)	8,4 ± 2,1	9,4 ± 2,1	**<0,01**
$_{ort}E/e'$	10,8 ± 5,1	9,5 ± 4,7	**0,03**
$AortV_{max}$ (m/sn)	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,06
TY jet vel (m/sn)	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,5	0,68
TPAP (mmHg)	25,5 ± 10,7	25,7 ± 8,9	0,90
TAPSE (cm)	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,4	0,24
RV S'_{vel} (cm/sn)	13,2 ± 2,5	13,4 ± 2,2	0,62
$EF_{simpson}$ (%)	66,8 ± 7,2	67,2 ± 6,9	0,82

VKİ: vücut kitle indeksi; VYA: vücut yüzey alanı; Efor-egzsür: efor testindeki egzersiz süresi; Efor maxMETs: efor testindeki en yüksek METs değeri; Efor-maxKH: efor testinde ulaşılan en yüksek kalp hızı; Efor-maxSKB: efor testi sırasındaki en yüksek sistolik kan basıncı; Efor-maxDKB: efor testi sırasındaki en yüksek diyastolik kan basıncı; Hgb: hemoglobin; Tot. kol.: total kolesterol; SVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı; SVDSH: sol ventrikül diyastol sonu hacmi; SVSSH: sol ventrikül sistol sonu hacmi; IVS: interventriküler septum kalınlığı; AD: arka duvar kalınlığı; $AortV_{max}$: en yüksek aortik ileri akım hızı; TY jet vel: triküspit yetersizlik jetinin en yüksek hızı; TPAP: tahmini pulmoner arter basıncı; RV S'_{vel}: sağ ventrikül s' hızı; $EF_{simpson}$: Simpson yöntemi ile hesaplanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Çalışma topluluğunda KY olan alt gruba bakıldığında, tedavi ile 6. Ay SAHİ değerlerinin başlangıca göre sayısal olarak azaldığı ve bunun istatiksel anlamlılığa

yakın olmasına rağmen anlamlılığa ulaşamadığı görülmüştür (t=1,84, df=12, p=0,09). KY olmayanlara bakıldığında ise tedavi ile 6. ay SAHİ değerlerinin tedavi öncesine göre istatiksel anlamlı olarak azaldığı dikkati çekmiştir (t=5,72, df=21, p<0,01).



Şekil 10: Bir Çalışma Hastamızın Tedavinin Başındaki ve 6. Ayındaki Parasternal Uzun Aks Görüntüsü ve EKG Örneği (Hastanın izni alınmış olup, üstteki iki figür tedavi başındaki; alttaki iki figür ise 6. aydaki kayıtlardan elde edilmiştir. Hastada 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonrasında SVH'de gerileme izlenmiş ve SVH ile uyumlu EKG bulgularının düzeldiği gözlenmiştir.)

Çalışma topluluğu KY olan ve olmayan olmak üzere 2'ye ayrılarak karşılaştırma yapıldığında KY olanların daha yaşlı olduğu (65,3 ± 8,6 vs 58,7 ± 6,6 yıl, p=0,02) ve VKİ ortalamalarının daha yüksek olduğu (39,1 ± 6,2 vs 28,4 ± 4,4 kg/m^2, p<0,01) gözlendi (Tablo-9). Efor testinde egzersiz süresi, maksimal METs ve maksimum kalp hızı KY olanlarda olmayanlara göre anlamlı daha az saptandı (p<0,01). Yine KY olan hastalarda serum kreatinin değerleri ve pro-BNP değerleri anlamlı daha fazla iken (p<0,01), hemoglobin değerleri anlamlı daha az saptandı (p<0,01). Ekokardiyografik parametreler iki grup arasında karşılaştırıldığında; ventriküller arası septum kalınlığı ve arka duvar kalınlığının KY olanlarda anlamlı

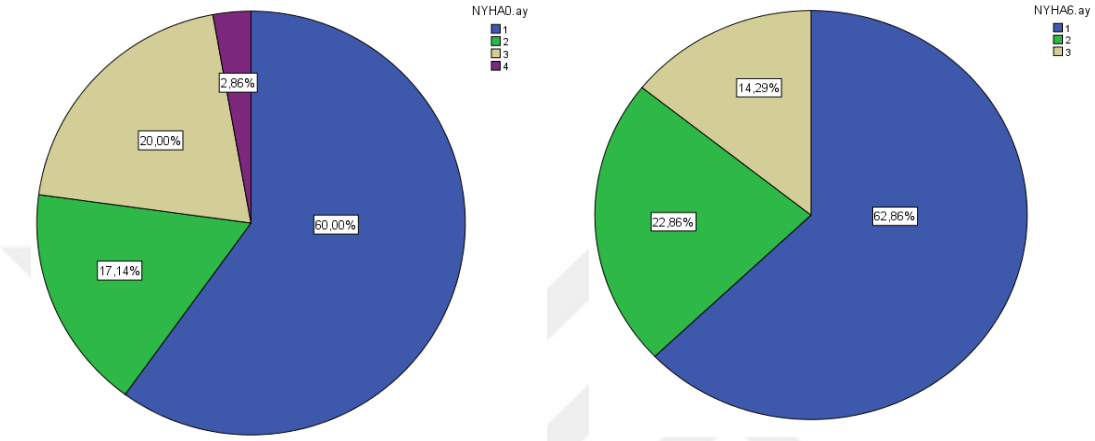
daha fazla olduğu tespit edildi (p=0,03; p<0,01; sırasıyla). Çalışmamızın ana konusu olan SAHİ ise, KY olanlarda olmayanlara göre anlamlı daha yüksek saptandı (42,3 ± 8,8 vs 25,5 ± 5,4; p<0,01).

Tablo 9: Tedavi Başlangıcında Klinik ve Demografik Özelliklerin Kalp Yetersizliği Olan ve Olmayan Hastalardaki Dağılımı

Değişken	KKY (+)	KKY (-)	P Değeri
Yaş	65,3 ± 8,6	58,7 ± 6,6	**0,02**
Boy (cm)	145,9 ± 44,1	169,5 ± 9,2	**0,02**
Kilo (kg)	98,8 ± 16,8	81,8 ± 15,5	**<0,01**
VKİ (kg/m^2)	39,1 ± 6,2	28,4 ± 4,4	**<0,01**
VYA (m2)	2 ± 0,2	1,9 ± 0,2	0,33
Kalp hızı (atım/dk)	79,9 ± 19,1	76,9 ± 13,1	0,59
PR mesafesi (msn)	160,4 ± 22,7	161,3 ± 24,1	0,91
QRS süresi (msn)	91,5 ± 14,2	84,4 ± 7,8	0,08
Beyaz küre (10^3/µL)	7,2 ± 1,8	8,1 ± 2,1	0,20
Nötrofil/lenfosit	2,8 ± 1,4	2,1 ± 0,7	0,08
Hgb (gr/dl)	11,3 ± 1,3	14,2 ± 1,6	**<0,01**
Trombosit (10^3/µL)	247,5 ± 63,9	277 ± 85,4	0,29
Kreatinin (mg/dl)	1 ± 0,2	0,8 ± 0,2	**<0,01**
Tot. kol. (mg/dl)	188,2 ± 33,9	180,6 ± 26,3	0,73
LDL (mg/dl)	105,2 ± 25,5	108 ± 14,8	0,89
HDL (mg/dl)	48,9 ± 17,5	44,3 ± 10,4	0,33
Trigliserid (mg/dl)	170,8 ± 31,2	141,5 ± 16,4	0,28
Pro-BNP (pg/ml)	266 [971]	28 [66]	**<0,01**
HgbA1C (%)	8,2 ± 2	8,9 ± 1,8	0,34
Efor-egzsür (sn)	172,8 ± 22,3	456,7 ± 38,2	**<0,01**
Efor-maxMETs	4,7 ± 0,9	9,6 ± 2,7	**<0,01**
Efor-maxKH (atım/dk)	127,2 ± 17,7	152,8 ± 18,8	**<0,01**
SAHİ (ml)	42,3 ± 8,8	25,5 ± 5,4	**<0,01**
IVS (cm)	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	**0,03**
AD (cm)	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,2	**<0,01**
$EF_{simpson}$ (%)	66,9 ± 10	66,3 ± 7,3	0,84

VKİ: vücut kitle indeksi; VYA: vücut yüzey alanı; Efor-egzsür: efor testindeki egzersiz süresi; Efor maxMETs: efor testindeki en yüksek METs değeri; Efor-maxKH: efor testinde ulaşılan en yüksek kalp hızı; Hgb: hemoglobin; Tot. kol.: total kolesterol; SAHİ: sol atrium hacim indeksi; IVS: interventriküler septum; AD: arka duvar; $EF_{simpson}$: Simpson yöntemi ile hesaplanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

6 aylık takipte hastaların fonksiyonel kapasitelerindeki değişime bakıldığında, dapaglifolizin tedavisi ile NYHA evre-3 ve NYHA evre-4 hasta oranlarının azaldığı görülmüştür (Şekil-11).



Şekil 11: 6 Aylık Takipte Hastaların Fonksiyonel Kapasitelerindeki Değişim

Tedavinin olası yan etki profiline bakılacak olursa, çalışmaya başlanan 36 hastadan 1 tanesinde tedavinin 4. ayında hipoglisemi gelişmesi nedeniyle tedavi durdurulmuş ve çalışmayı tamamlayamamıştır. 1 hasta tedavisinin 6. ayında idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış, 1 hastada ise tedavisinin 4. ayında düşme sonrası sağ ayak bileğinde medial malleol fraktürü gelişmiştir. Sorgulandığında düşmenin ıslak zeminde kayma sonucu gerçekleştiği öğrenilmiş olup, hipotansiyon veya hipoglisemi ile ilişkilendirilememiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda ulaşılan esas sonuçlar şunlardır:

- Dapaglifozin tedavisi, 6 aylık bir süreçte tip-II DM hastalarının SAHİ değerinde istatiksel anlamlı azalma oluşturmuş olup; istatiksel anlamlılığın yakalanmasında bazalde KY olmayan hastaların katkısı daha fazla olmuştur.
- Tip-II DM hastalarının ventriküller arası septum ve arka duvar kalınlığında 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonrası istatiksel anlamlı azalma gözlenmiştir.
- 6 aylık dapaglifozin tedavisi altında tip-II DM hastalarının HDL kolesterol değerlerinde istatiksel anlamlı artış gözlenmiştir.
- İstirahat kalp hızında istatiksel anlamlı azalma görülmesinin yanında efor kapasitesini belirlemek amaçlı yapılan egzersiz EKG testinde 6 aylık dapaglifozin tedavisi altında hastaların maxMETs değerleri ve egzersiz sürelerinde istatiksel anlamlı artış kaydedilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda hastaların kilosunda, VKİ, VYA ve HbA1c değerlerinde istatiksel anlamlı azalma; hemoglobin değerinde ise istatiksel anlamlı artış izlenmiş olup, bunlar SGLT-2 inhibitörü tedavisinin etkinliği kanıtlanmış bulgularıdır (175–177).

İstirahat kalp hızında, 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonrası istatiksel anlamlı azalma görülmüştür. Literatürde SGLT-2 inhibitörü tedavisinin miyokardiyal enerji verimliliğini artırdığını (157,158) ve kardiyak sempatik aktiviteyi azaltıp; parasempatik aktiviteyi artığını gösteren çalışmalar mevcuttur (160). Çalışmamızın sonucunda saptanan istirahat kalp hızındaki azalma, dapaglifozin tedavisinin miyokardiyal enerji verimliliğini artırmasının dolaylı bir sonucu olabilir. Bununla birlikte erişkin popülasyonda istirahat kalp hızının görece düşük olması, uzun yıllardır birçok çalışmada uzun yaşam süresi ve olumlu KV sonlanımlar ile ilişkilendirilmiştir (178). Dapaglifozin tedavisi sonrası gözlenebilecek istirahat kalp hızı düşüşü, tedaviden sağlanacak kardiyak faydanın bir göstergesi olabilir; ancak bunun için istirahat kalp hızı ile KV ve KY sonlanımları arasındaki ilişkiyi inceleyecek geniş çaplı SGLT-2 inhibitörü çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca istirahat kalp hızında görülen azalma, SGLT-2 inhibisyonu aracılı diürezin, ciddi volüm kaybı ve nörohormonal aktivasyona karşı güvenilir olduğu yönündeki bilgiyi (149) destekleyebilir.

Dapaglifozin tedavisi sonucu gelişebilecek kardiyak yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin EKG'ye yansımasını değerlendirmek amacıyla yapılan analizde, 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonrası temel EKG parametreleri olan PR mesafesi, QRS süresi ve QTc'de istatiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir. Antwi-Amoabeng ve arkadaşlarının, SGLT-2 inhibitörlerinin elektrofizyolojik etkilerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, kendi merkezlerinde empaglifozin başlanmış hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1 yıl içindeki en güncel EKG'leri karşılaştırılmıştır. Çalışmalarının sonucunda istatiksel anlamlılığa ulaşmasa da tüm aritmi tiplerinin empaglifozin tedavisi sonrası azaldığı gözlenmiştir. PR mesafesi, QRS süresi ve QTc'de ise istatiksel anlamlı değişim gözlemlenmemiş olup, çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur (179). Guanhua Su ve arkadaşlarının, hipertansif Çin halkında SA genişlemesinin bağımsız öngördürücülerini belirlemek amacıyla tasarladıkları çalışmalarında, sol atriyal dilatasyonun klasik EKG parametreleri (p mitrale; d1, d2 veya d3'te p dalga süresinin 110 msn'den büyük olması; Morris indeksinin 40 msn'den büyük olması) ile ekokardiyografik sol atriyal dilatasyon (Çin halkı için SA ön arka çapın 35 mm'den büyük olması) arasındaki ilişkinin zayıf olduğu saptanmıştır (180). SA dilatasyonunun elektrofizyolojik bulgularının gelişmesi için, yapısal değişiklikler geliştikten sonra belli bir zaman geçmesi gerekebilir; çünkü Guanhua Su ve arkadaşlarının çalışmasının hastalarına bakıldığında %57 hastada SA genişlemesi olmasına rağmen, %25 hastada KEF-KY geliştiği görülmektedir. Hastaların büyük kısmını ise asemptomatik erken evre hipertansif kalp hastaları oluşturmaktadır.

Efor kapasitesini değerlendirme amaçlı uygulanan egzersiz EKG testinde, 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonrası egzersiz süresinde ve maxMETs değerinde istatiksel anlamlı artış izlenmiştir. Çalışmamızda saptanan 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonrası istirahat kalp hızındaki istatiksel anlamlı azalmanın, miyokardiyal enerji verimliliğindeki ve fiziksel kondisyondaki artışın göstergesi olabileceği düşünüldüğünde, egzersiz süresinin ve maxMETS değerinin artışı da bu hipotezi destekleyebilir. SGLT-2 inhibitörü tedavisinin pozitif inotropik etkisi olan glukagon düzeylerini artırdığı bilinmektedir (164,181). Bununla birlikte glukagonun inotropik etkisi sağlıklı kalpte belirgin iken; KY varlığında giderek azalmaktadır (176). Çalışmamızdaki hasta topluluğunun büyük bölümünü (2/3) klinik olarak KY olmayan

hastaların oluşturduğu göz önüne alındığında, efor kapasitesinin artışında glukagon seviyelerinin artışının da rolü olabilir. Dapaglifozin tedavisinin DEF-KY ve KEF-KY hasta topluluğunda KY semptomları ve 6 dk yürüme mesafesi üzerine etkisinin incelendiği DETERMINE-Reduced ve DETERMINE-Preserved çalışmalarında, 16 haftalık dapaglifozin tedavisi sonrasında 6 dk'lık yürüme mesafesi üzerinde dapaglifozin ve plasebo kollarında istatiksel anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (182,183). DETERMINE-Reduced ve Preserved çalışmalarında hastalar 16 hafta takip edilmişken; bizim çalışmamızda takip süresi 24 haftadır. DETERMINE çalışmalarındaki takip süresinin bizim çalışmamıza göre kısa olması, dapaglifozin tedavisinin kardiyoprotektif etkisini oluşturmasında ve miyokardiyal enerji verimliliğini artırmasında kısıtlayıcı bir etken olmuş olabilir; ancak DAPA-HF çalışmasında primer sonlanım noktaları ve KY olay sıklığı açısından dapaglifozin ile plasebonun karşılaştırıldığı Kaplan-Meier analizinde dapaglifozin lehine olan fayda 1. Aydan itibaren görülmeye başlanmıştır (170). Bu nedenle DETERMINE çalışmalarının bizim çalışmamıza göre kısa sürmesi, sonuçlar arasındaki farkı açıklamada yetersiz kalabilir. DETERMINE-Reduced ve Preserved çalışmalarında, çalışmaya alınan hastaların hepsi bazalde KY olan hastalar idi. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun ise büyük kısmını klinik olarak KY olmayan hastalar (1/3 hastada KY mevcut idi.) oluşturmaktadır. Bununla birlikte primer sonlanım noktalarını KY nedeniyle hospitalizasyon ve KV ölümün birleşiminin oluşturduğu 11 adet SGLT-2 inhibitörü çalışmasının metaanalizi, sonlanım noktalarında elde edilen faydanın KY varlığından bağımsız olduğunu göstermiştir (184). Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun, DETERMINE-Reduced ve DETERMINE-Preserved çalışmalarındaki hastalara göre daha genç olması (yaş ortalaması sırasıyla 61,2 ± 8; 67,8 ± 10,4; 71,8 ± 9,4) tedavi etkinliğinin egzersiz kapasitesine yansımasında bir etken olabilir. DETERMINE çalışmalarının sonuçlarının açıklandığı Avrupa Kardiyoloji Derneği 2021 Kalp Yetersizliği Kongresinde, 6 dk yürüme mesafesine dapaglifozin ve plasebonun etkisinin benzer olmasının, tedaviden ziyade testin yetersizliğinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamız sonucunda ALT ve AST düzeylerinde istatiksel anlamlı azalma kaydedilmiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının en sık sebebidir ve sıklıkla tip-II DM'ye eşlik etmektedir

(185). Literatürde SGLT-2 inhibitörü tedavisinin NAYKH üzerinde olumlu etkilerini gösteren çok sayıda randomize kontrollü klinik çalışma mevcuttur. Coelho ve arkadaşları, karaciğer yapı ve fonksiyonu üzerine etkisi bakımından SGLT-2 inhibitörlerini diğer OAD'ler veya plasebo ile karşılaştıran 20 adet randomize kontrollü klinik çalışmanın metaanalizini yapmışlardır. Metaanaliz sonucunda SGLT-2 inhibitörlerinin plasebo ve diğer OAD'lere kıyasla ALT, AST ve GGT düzeyinde istatiksel anlamlı azalma oluşturduğu, total bilirubin düzeyini ise artırdığı saptanmıştır. Metaanalizin içerdiği 20 çalışmanın 4 tanesinde, karaciğer yağlanması MRG ile değerlendirilmiş ve SGLT-2 inhibitörlerinin plaseboya kıyasla karaciğer yağlanmasını azalttığı gösterilmiştir (-%3,39 [-0,61, -0,77], p<0,01, I^2 %89) (185). Mevcut veriler, etkili medikal tedavinin kısıtlı olduğu NAYKH'de, SGLT-2 inhibitörlerinin umut vadedebileceğini göstermektedir.

Diyabetik dislipidemi, trigliserid düzeyinde artma ve HDL kolesterolde azalma ile karakterizedir (186). SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan faz-III çalışmalarının metaanalizi sonucunda, SGLT-2 inhibitörü tedavisinin serum trigliserid düzeyinde azalma, HDL kolesterol seviyesinde artma ve LDL kolesterol düzeyinde hafif bir yükselme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (175). Bununla birlikte, gerçek dünya verileri bu sonuçları her zaman doğrulamamıştır (187–189). SGLT-2 inhibitörlerinin kan lipit profili üzerine etkisinin netleşmesi için daha fazla gerçek yaşam verisine ihtiyaç duyulmakta olup; bizim çalışmamızda 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonrası HDL kolesterolde istatiksel anlamlı artış izlenmiştir (p=0,03). Tasarımı bizim çalışmamıza benzeyen, Fumitaka Soga ve arkadaşlarının çalışmasında da 6 aylık dapaglifozin (5 mg 1*1) tedavisi sonrası tip-II diyabetik KY hastalarında istatiksel anlamlı HDL kolesterol artışı izlenmiştir (p=0,049) (177). "Cholesterol efflux capacity" (CEC) olarak tanımlanan, makrofajlardan HDL'ye kolesterol aktarımı, HDL aracılı ters kolesterol taşınmasının bir ölçüsüdür. Aterosklerozdan korunma noktasında CEC, HDL düzeyinden daha fazla öneme sahiptir (190). Fadini ve arkadaşlarının SGLT-2 inhibitörü dapaglifozinin, HDL fonksiyonu üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla tasarladıkları çalışmalarında, 33 hasta dapaglifozin ve plasebo kollarına randomize edilmiş ve 12 hafta süreyle takip edilmiştir (187). Çalışmanın sonucunda, primer sonlanım noktası olan CEC, dapaglifozin kolunda plaseboya göre istatiksel anlamlı derecede azalmıştır (-%6,7 ± 2,4 vs -%0,3 ± 1,8, p=0,043). Dapaglifozin kolunda

gözlenen anlamlı CEC düşüşü, pro-aterosklerotik bir durumu yansıtabilir; ancak yaş ve VKİ'ye göre düzeltme yapıldıktan sonra istatiksel anlamlılık kaybolmuştur (187). Bununla birlikte çalışmanın diğer sonlanım noktalarını oluşturan HDL, LDL, total kolesterol düzeyi ile HDL alt tip dağılımı üzerinde dapaglifozin tedavisinin istatiksel anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (187). Bouter ve arkadaşlarının çalışmasında ise, rosuvastatin tedavisi alan 11 adet tip-II DM hastasına 10 mg dapaglifozin tedavisi başlanmış ve 5 hafta sonunda dapaglifozin LDL ve total kolesterolü artırmadan HDL kolesterolde istatiksel anlamlı artış (p=0,03) oluşturmuştur (191). Bouter ve arkadaşlarının çalışmasının, görece az sayıda hasta içermesine rağmen 5 haftalık tedavi ile anlamlı HDL kolesterol artışı yakalaması, çalışmamızın ve faz-III çalışmalarının metaanalizinin sonucunu destekleyebilir. Literatürde SGLT-2 inhibitörlerinin HDL kolesterol üzerine etkileri noktasında çelişkili veriler bulunmakla birlikte; kanıt düzeyi en yüksek çalışma tipi olan metaanalizler, SGLT-2 inhibitörlerinin HDL kolesterolü artırdığını göstermektedir. KV hastalıklardan korunmada önde gelen değiştirilebilir risk faktörü olan HDL düzeyini artırdığı kanıtlanan ilaç sayısı azdır. Çalışmamızın sonucuyla uyumlu gerçek yaşam verilerinin artması, SGLT-2 inhibitörlerinin KV faydalarının mekanizmasının anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda, total kolesterol, LDL ve serum trigliserid düzeyinde istatiksel anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Çalışmamızın sonuçları bu yönüyle Monami ve arkadaşlarının metaanaliziyle uyumlu olup, onların çalışmasının sonucunda da SGLT-2 inhibitörlerinin istatiksel anlamlı HDL kolesterol artışı yaptığı gözlemlenmiş olup; total kolesterol, LDL ve serum trigliserid düzeyinde anlamlı değişim izlenmemiştir (192).

Diyabetik kardiyomiyopati gelişim sürecindeki işlevsiz yeniden şekillenme, hücre düzeyinde başlamakta olup, hastaların asemptomatik olduğu erken evrelerde gözlenen ana morfolofik değişiklik SVH'dir (2,6). Çalışmamızda 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonrası hastaların ventriküller arası septum ve arka duvar kalınlıklarında istatiksel anlamlı azalma görülmüştür. Kardiyak ön yük ve ard yük düşüşü sağlayan dapaglifozin tedavisi (148), ventrikül duvar gerilimini azaltarak bu duruma katkı sağlamış olabilir. DKMP'de SVH gelişimine sebep olan birçok etken mevcut olup, önde gelen nedenlerden biri de interstisyel fibrozisle beraber görülen hücre dışı hacim

artışıdır. SGLT-2 inhibitörlerinde bilinen diüretik yan etkilerinin daha az olmasının sebebi, osmotik olarak inaktif sodyumun periferik sekestrasyonu aracılığıyla plazma hacminden ziyade interstisyel sıvıda daha belirgin bir azalma sağlamasıdır (149). Çalışmamızın bu sonucu, dapaglifozinin interstisyel alan hacmini azaltıcı etkisinden kaynaklanabiliyor olabilir. SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak tersine yeniden şekillenme yapıp yapmadığını araştırmak amacıyla tasarlanan EMPA-HEART CardioLink-6 çalışmasında, bilinen tip-II DM ve KV hastalığı olan 97 hasta plasebo ve empaglifozin (10 mg 1*1) kollarına randomize edilerek 6 ay boyunca takip edilmiştir. 6 ay sonunda primer sonlanım noktası olan kardiyak MRG ile değerlendirilen sol ventrikül kitle indeksinde (SVKİ), empaglifozin kolunda plaseboya göre anlamlı azalma (-2,6 vs -0,01 g/m^2 ; p=0,01) kaydedilmiştir (193). Bu çalışmanın öne çıkan özelliği, empaglifozinin SVKİ'yi azaltıcı etkisini, SVKİ'si nispeten normal olan ve hali hazırda ACEi veya ARB tedavisi alan bir hasta topluluğunda, bu tedavilerin üzerine gerçekleştirmiş olmasıdır. Güncel literatür, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif faydalarının sınıf etkisi sonucu gerçekleşebileceğini belirtmekte olup, bizim çalışmamızın sonuçları da empaglifozin ile yapılan EMPA-HEART CardioLink-6 çalışmasının sonuçlarıyla uyumludur. Bizim çalışmamızdaki hastaların da %72'si bazalde ACEi veya ARB kullanıyor olmakta olup, yarısından çoğunun (%55) ekokardiyografik olarak ölçülen SV duvar kalınlıkları normal sınırlardadır. DKMP'de gözlenen SVH, konsantrik SVH karakterinde olup (2); çalışmamızda da hem ventriküller arası septum hem de arka duvar kalınlığında anlamlı azalma izlenmiştir. Bu durum, dapaglifozinin DKMP'de kardiyak yeniden şekillenmeyi önleyebileceği ve tersine döndürebileceği hipotezimizi destekleyebilir.

Tümü diyabetik olan çalışma topluluğumuzun %64'ü, bazalde KY olmayan ve SAHİ değeri DD için kestirim değeri olan 34 ml/m^2'nin altında olan hastalardan oluşmaktadır. KY olan hastaların ise hepsi KEF-KY hasta grubundandır. En önemli fonksiyonel bulgusu DD olan DKMP'de kardiyak yeniden şekillenme erken evrelerde asemptomatik olan birkaç basamaktan oluşmaktadır (2,4). SA boyutlarında artış, DD gelişim sürecinin erken evrelerinden itibaren görülmekte olup, bu değişiklik ilk zamanlarda atım hacminin korunmasına yardımcı olabilmektedir (180,194). Çalışmamızda 6 aylık dapaglifozin tedavisi, tip-II DM hastalarının SAHİ değerinde istatiksel anlamlı azalma oluşturmuştur. Bununla beraber çalışmamızın alt grup

analizi, bazal SAHİ değeri 34 ml/m^2'nin altında olup KY olmayan %64'lük hasta grubunun istatiksel anlamlılığa katkısının daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, dapaglifozin tedavisinin kardiyak yeniden şekillenmeyi tersine döndürme etkisinin, DKMP gelişiminin asemptomatik olan erken evrelerinde daha belirgin olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu bulgudan çıkarabileceğimiz bir diğer sonuç da dapaglifozin tedavisinin kardiyak yeniden şekillenmeyi önleme etkisinin, tersine döndürme etkisinden daha belirgin olabileceğidir ki bu yorum CANVAS, DECLARE-TIMI 58 ve EMPA-REG OUTCOME çalışmalarının sonucuna açıklama getirebilir. Kanıtlanmış KV hastalığı olan veya KV hastalık için yüksek riske sahip tip-II DM hasta topluluğunda sırasıyla kanaglifozin, dapaglifozin ve empaglifozin molekülleri ile yapılan bu çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin plaseboya göre KY nedeniyle hastaneye yatışlarını azalttığını göstermiştir (165,167,169). Bu çalışmalarda KY nedeniyle hastaneye yatışlarda görülen istatiksel anlamlı azalma, SGLT-2 inhibitörü tedavisinin KY gelişimine yönelik primer koruyucu etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu durumun sebebi, bahsi geçen çalışmalardaki hastaların yalnızca %10-14'ünde bazalde KY bulunmasıdır (135). SGLT-2 inhibitörlerinin tip-II DM hastalarında KY gelişimine yönelik primer koruyucu etkisinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Yine de bu çalışmaların sonucunda, Amerikan Kalp Birliği 2022 mayıs ayında yayımladığı KY kılavuzunda, kanıtlanmış KV hastalığı olan veya KV hastalık için yüksek riske sahip tip-II DM hastalarının KY'den primer korunmasında evre-A kanıt düzeyi ve sınıf-I öneri ile SGLT-2 inhibitörü tedavisini önermiştir (135). Çalışmamızın sonuçları, diyabetik hastalarda KY gelişimini önlemede SGLT-2 inhibitörlerinin primer koruyucu etkisinin mekanizmasını aydınlatmada faydalı olabilir.

Soga ve arkadaşlarının, tip-II DM'nin eşlik ettiği KY hastalarının diyastolik fonksiyonları üzerine dapaglifozin tedavisinin etkisini incelemek amaçlı tasarladıkları çalışmalarında, 6 aylık dapaglifozin (5 mg 1*1) tedavisi sonrası SAHİ değeri 31 ml/m^2'den (23-45) 26 ml/m^2'ye (21-32) (p=0,001) gerilemiş olup, istatiksel anlamlı fayda gözlenmiştir (177). Soga ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların hepsinin KY öyküsü olmasına rağmen (%70 KEF-KY), çalışmaya alınan hastaların en az 6 aydır KY açısından stabil olmasına özen gösterilmiştir. Bizim çalışmamıza alınan KY hastalarının ise %50'si NYHA evre-III; %43'ü NYHA evre-II ve %7'si NYHA evre-

IV fonksiyonel kapasite sınıfında olup genel olarak KY açısından stabil olmayan hastalar idi. Çalışmamızdaki KY hastalarının SAHİ değerlerindeki azalmanın istatiksel anlamlılığa erişememesin nedeni, hastaların tedavi başlangıcında KY açısından stabil olmaması ve KY bulunan hasta sayısının azlığı olabilir.

Sol ventrikül kompliyansının azalması sonucu gelişen DD'nin ilk evresinde E dalga hızı azalmakta, azalan SV kompliyansını kompanse etmek için atriyal kontraksiyon (dolayısıyla A dalgası) artmakta ve E/A oranı azalmaktadır (195). Çalışmamız sonucunda A dalga hızında istatiksel anlamlı artış gözlenmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların büyük çoğunlukla KY olmayan erken dönem DD hastalarından oluştuğu göz önüne alınırsa, bu bulgu, erken evre DD'de önemli bir kompansasyon mekanizması olan atriyal kontraksiyon artışına dapaglifozin tedavisinin olası katkısının bir sonucu olabilir. Bununla birlikte çalışmamızın sonucunda E dalga hızında da istatiksel anlamlılığa ulaşamasa da azalma gözlenmiş olup (p=0,19); SV dolum basıncını yansıtan E/A oranında istatiksel anlamlı azalma saptanmıştır. Erken diyastolik Doppler parametresi olan E dalga hızının PKUB ile geç diyastolik Doppler parametresi olan A dalga hızının ise SVDSB ile korelasyonunun yüksek olduğu bilinmektedir (8). Çalışmamızdaki hastaların büyük kısmının da içinde bulunduğu DD'nin erken evrelerinde SVDSB artmış iken, PKUB normal düzeylerdedir (8). Bu durum, çalışmamızın SVDSB ile korelasyonu daha yüksek olan A dalgası üzerindeki etkisinin, E dalgası üzerindeki etkisinden daha belirgin olmasını açıklayabilir.

Sol ventrikül gevşemesinde önemli rol oynayan longitudinal miyokard lifleri esas olarak SV serbest duvarının subendokardiyal ve subepikardiyal katmanlarında bulunurken, septumda hemen hemen hiç yoktur (196). Bunun yanında septal mitral anulusun hareketi sağ ventrikül fonksiyonlarından da etkilenebilmektedir (197). Bu nedenlerden dolayı SV diyastolik fonksiyonu üzerine lateral mitral anulus velositesinin daha spesifik olduğunu savunan yazarlar mevcuttur. Bizim çalışmamızın sonucunda da e'_{lat} istatiksel anlamlı artarken e'_{sep} değişmemiştir. Park ve arkadaşlarının SV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde e'_{lat} ile e'_{sep}'in kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarının sonucunda, e'_{sep} ölçümlerinin DD derecesini haddinden yüksek tahmin ettirdiği gösterilmiştir (198).

Çalışmamıza alınan hasta sayısının görece azlığı, çalışmamızın plasebo kontrollü bir çalışma olmaması ve kardiyak morfolojiyi değerlendirmede daha değerli bir tetkik olmasına rağmen teknik ve ekonomik nedenlerden dolayı kardiyak MRG kullanılamaması çalışmamızın başlıca sınırlayıcı unsurlarını oluşturmuştur.

6. SONUÇ

Tip-II DM hastalarında, 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonrasında SAHİ'de, ventriküller arası septum kalınlığında ve SV arka duvar kalınlığında istatiksel anlamlı azalma gözlenmiştir. Yapılan alt grup analizleri, SAHİ'deki azalmanın istatiksel anlamlılığa erişmesinin ön planda bazal SAHİ değeri 34 ml/m^2'nin altında olan asemptomatik hastalardan ileri geldiğini göstermiştir. Bu bulgu, dapaglifozin tedavisinin kardiyak yeniden şekillenmeyi tersine döndürebilme etkisinin, DKMP gelişiminin asemptomatik olan erken evrelerinde daha belirgin olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Buradan çıkarabileceğimiz bir diğer sonuç da dapaglifozin tedavisinin kardiyak yeniden şekillenmeyi önleyebilme etkisinin, tersine döndürebilme etkisinden daha güçlü olabileceğidir. 6 aylık dapaglifozin tedavisi sonrasında istirahat kalp hızı azalmış, efor kapasitesini değerlendirmek amaçlı uygulanan egzersiz EKG testinde maxMETs değeri ve egzersiz süresi artmıştır. Bu bulgular, diyabetik hastalarda dapaglifozin tedavisinin miyokardiyal enerji verimliliği üzerine olası olumlu etkisinin bir sonucu olabilir ki DKMP patogenezinin temel unsurlarından biri mitokondriyal enerji verimliliğinin kaybıdır (71). Çalışmamızda ayrıca HDL kolesterol düzeyinde istatiksel anlamlı artış saptanmış olup, bu sonuç SGLT-2 inhibitörlerinin KV sonlanımları iyileştirici etkisinin mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol. 08 Kasım 1972;30(6):595-602.
2. Borghetti G, von Lewinski D, Eaton DM, Sourij H, Houser SR, Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. Front Physiol. 2018;9:1514.
3. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JAC, Liu K, Olson J, Burke GL, vd. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. J Am Coll Cardiol. 16 Aralık 2008;52(25):2148-55.
4. Palomer X, Pizarro-Delgado J, Vázquez-Carrera M. Emerging Actors in Diabetic Cardiomyopathy: Heartbreaker Biomarkers or Therapeutic Targets? Trends Pharmacol Sci. Mayıs 2018;39(5):452-67.
5. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM, vd. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. Ağustos 2012;55(8):2154-62.
6. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. Am J Med. Haziran 2017;130(6S):S40-50.
7. Thomas L, Hoy M, Byth K, Schiller NB. The left atrial function index: a rhythm independent marker of atrial function. Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol. Mayıs 2008;9(3):356-62.
8. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, vd. 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. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. Nisan 2016;29(4):277-314.
9. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, vd. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. Eylül 2020;22(9):1495-503.
10. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, vd. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. Ocak 2022;24(1):4-131.

11. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, vd. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc. Aralık 2019;127(S 01):S1-7.
12. Ghasemi A, Norouzirad R. Type 2 Diabetes: An Updated Overview. Crit Rev Oncog. 2019;24(3):213-22.
13. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, vd. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [a.yer 15 Haziran 2022]. Erişim adresi: https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/
14. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N ve ark. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2 (TURDEP-2) ön sonuçları.
15. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı ve Tedavi İzlem Kılavuzu, 2020 [İnternet]. [a.yer 17 Haziran 2022]. Erişim adresi:https://file.temd.org.tr/Uploads/ publications/ guides/ documents/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf
16. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. Diabetes Care. Ağustos 2001;24(8):1460-7.
17. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. Ocak 2019;13(1):3-15.
18. Balasubramanyam A. SYNDROMES OF KETOSIS-PRONE DIABETES. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2019;130:145-55.
19. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, vd. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Temmuz 2007;30 Suppl 2:S251-260.
20. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. Ocak 2004;27 Suppl 1:S88-90.
21. Öztürk FY, Altuntaş Y. Gestational diabetes mellitus. Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2015;49(1):1-10.
22. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Lond Engl. 23 Mayıs 2009;373(9677):1773-9.
23. Gunderson EP, Chiang V, Pletcher MJ, Jacobs DR, Quesenberry CP, Sidney S, vd. History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in mid-life: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. J Am Heart Assoc. 12 Mart 2014;3(2):e000490.
24. West NA, Kechris K, Dabelea D. Exposure to Maternal Diabetes in Utero and DNA Methylation Patterns in the Offspring. Immunometabolism. Mart 2013;1:1-9.
25. Ruchat SM, Houde AA, Voisin G, St-Pierre J, Perron P, Baillargeon JP, vd. Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. Epigenetics. Eylül 2013;8(9):935-43.

26. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, vd. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 07 Ocak 2020;41(2):255-323.
27. Ritsinger V, Hero C, Svensson AM, Saleh N, Lagerqvist B, Eeg-Olofsson K, vd. Characteristics and Prognosis in Women and Men With Type 1 Diabetes Undergoing Coronary Angiography: A Nationwide Registry Report. Diabetes Care. Nisan 2018;41(4):876-83.
28. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. Lancet Diabetes Endocrinol. Temmuz 2018;6(7):538-46.
29. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, vd. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. PloS One. 2013;8(7):e65174.
30. Danaei G, Lawes CMM, Vander Hoorn S, Murray CJL, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. Lancet Lond Engl. 11 Kasım 2006;368(9548):1651-9.
31. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Future Cardiol. Kasım 2018;14(6):491-509.
32. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, vd. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet Lond Engl. 26 Haziran 2010;375(9733):2215-22.
33. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 15 Mayıs 2002;287(19):2570-81.
34. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, vd. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. Kasım 2009;52(11):2288-98.
35. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, vd. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Circulation. 20 Ocak 2009;119(2):351-7.
36. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. Cell Metab. 08 Ocak 2013;17(1):20-33.
37. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 12 Şubat 2004;350(7):664-71.

38. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. Curr Atheroscler Rep. Eylül 2000;2(5):430-6.
39. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. Circulation. 23 Eylül 2003;108(12):1527-32.
40. Kim JK. Endothelial nuclear factor κB in obesity and aging: is endothelial nuclear factor κB a master regulator of inflammation and insulin resistance? Circulation. 06 Mart 2012;125(9):1081-3.
41. Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. Am J Physiol Heart Circ Physiol. Nisan 2001;280(4):H1480-1489.
42. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, vd. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. Circ Res. 17 Eylül 2010;107(6):810-7.
43. Caporali A, Meloni M, Völlenkle C, Bonci D, Sala-Newby GB, Addis R, vd. Deregulation of microRNA-503 contributes to diabetes mellitus-induced impairment of endothelial function and reparative angiogenesis after limb ischemia. Circulation. 25 Ocak 2011;123(3):282-91.
44. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. Biochem Soc Trans. Kasım 2005;33(Pt 5):1078-81.
45. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, vd. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Şubat 2017;37(2):191-204.
46. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. Diabetes Care. Ağustos 2004;27(8):1879-84.
47. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. Diabetes Care. Eylül 2001;24(9):1614-9.
48. Demant MN, Gislason GH, Køber L, Vaag A, Torp-Pedersen C, Andersson C. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. Diabetologia. Ağustos 2014;57(8):1595-600.
49. Perge P, Butz H, Pezzani R, Bancos I, Nagy Z, Pálóczi K, vd. Evaluation and diagnostic potential of circulating extracellular vesicle-associated microRNAs in adrenocortical tumors. Sci Rep. 14 Temmuz 2017;7(1):5474.
50. Isfort M, Stevens SCW, Schaffer S, Jong CJ, Wold LE. Metabolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy. Heart Fail Rev. Ocak 2014;19(1):35-48.
51. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. Front Endocrinol. 2018;9:2.
52. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T, Sacco RL, Homma S, vd. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. Am J Cardiol. 15 Haziran 2008;101(12):1787-91.

53. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 01 Temmuz 1991;68(1):85-9.
54. Velic A, Laturnus D, Chhoun J, Zheng S, Epstein P, Carlson E. Diabetic basement membrane thickening does not occur in myocardial capillaries of transgenic mice when metallothionein is overexpressed in cardiac myocytes. Anat Rec Hoboken NJ 2007. Mart 2013;296(3):480-7.
55. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. Vasc Health Risk Manag. 21 Ekim 2010;6:883-903.
56. Mizushige K, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi N, vd. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. Circulation. 29 Şubat 2000;101(8):899-907.
57. Way KJ, Isshiki K, Suzuma K, Yokota T, Zvagelsky D, Schoen FJ, vd. Expression of connective tissue growth factor is increased in injured myocardium associated with protein kinase C beta2 activation and diabetes. Diabetes. Eylül 2002;51(9):2709-18.
58. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. J Hypertens. Ocak 2003;21(1):3-12.
59. Wong TC, Piehler KM, Kang IA, Kadakkal A, Kellman P, Schwartzman DS, vd. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. Eur Heart J. Mart 2014;35(10):657-64.
60. Candido R, Forbes JM, Thomas MC, Thallas V, Dean RG, Burns WC, vd. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. Circ Res. 18 Nisan 2003;92(7):785-92.
61. Yamagishi S ichi, Maeda S, Matsui T, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. Biochim Biophys Acta. Mayıs 2012;1820(5):663-71.
62. Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and implications for the pathophysiology of heart failure. Curr Heart Fail Rep. Haziran 2012;9(2):107-16.
63. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. Pharmacol Ther. Haziran 2014;142(3):375-415.
64. Kumar R, Yong QC, Thomas CM, Baker KM. Intracardiac intracellular angiotensin system in diabetes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 01 Mart 2012;302(5):R510-517.
65. Feng B, Chen S, Chiu J, George B, Chakrabarti S. Regulation of cardiomyocyte hypertrophy in diabetes at the transcriptional level. Am J Physiol Endocrinol Metab. Haziran 2008;294(6):E1119-1126.

66. Chang KC, Tseng CD, Chou TF, Cho YL, Chi TC, Su MJ, vd. Arterial stiffening and cardiac hypertrophy in a new rat model of type 2 diabetes. Eur J Clin Invest. Ocak 2006;36(1):1-7.
67. Connelly KA, Kelly DJ, Zhang Y, Prior DL, Martin J, Cox AJ, vd. Functional, structural and molecular aspects of diastolic heart failure in the diabetic (mRen-2)27 rat. Cardiovasc Res. 01 Kasım 2007;76(2):280-91.
68. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. Nat Rev Endocrinol. Mart 2016;12(3):144-53.
69. Rijzewijk LJ, Jonker JT, van der Meer RW, Lubberink M, de Jong HW, Romijn JA, vd. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol. 13 Temmuz 2010;56(3):225-33.
70. Montaigne D, Marechal X, Coisne A, Debry N, Modine T, Fayad G, vd. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. Circulation. 12 Ağustos 2014;130(7):554-64.
71. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. Cardiovasc Res. Nisan 1997;34(1):25-33.
72. Parker AM, Tate M, Prakoso D, Deo M, Willis AM, Nash DM, vd. Characterisation of the Myocardial Mitochondria Structural and Functional Phenotype in a Murine Model of Diabetic Cardiomyopathy. Front Physiol. 2021;12:672252.
73. Kassab S, Albalawi Z, Daghistani H, Kitmitto A. Mitochondrial Arrest on the Microtubule Highway-A Feature of Heart Failure and Diabetic Cardiomyopathy? Front Cardiovasc Med. 2021;8:689101.
74. Muthu S, Sukumaran V, Sundararajan V. Editorial: Understanding Molecular Mechanisms in Diabetic Cardiomyopathy (DCM). Front Cardiovasc Med. 2022;9:965650.
75. Liesa M, Shirihai OS. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. Cell Metab. 02 Nisan 2013;17(4):491-506.
76. Fink BD, Bai F, Yu L, Sivitz WI. Impaired utilization of membrane potential by complex II-energized mitochondria of obese, diabetic mice assessed using ADP recycling methodology. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 01 Ekim 2016;311(4):R756-63.
77. Shah MS, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. Circ Res. 27 Mayıs 2016;118(11):1808-29.
78. Sverdlov AL, Elezaby A, Qin F, Behring JB, Luptak I, Calamaras TD, vd. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Mediate Cardiac Structural, Functional, and Mitochondrial Consequences of Diet-Induced Metabolic Heart Disease. J Am Heart Assoc. 11 Ocak 2016;5(1):e002555.
79. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. N Engl J Med. 15 Mart 2007;356(11):1140-51.
80. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, von Haehling S, Okonko DO, vd. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 20 Eylül 2005;46(6):1019-26.

81. Mandavia CH, Aroor AR, Demarco VG, Sowers JR. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes. Life Sci. 28 Mart 2013;92(11):601-8.
82. Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, McCann GP. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. Eur J Endocrinol. Nisan 2018;178(4):R127-39.
83. Anderson EJ, Rodriguez E, Anderson CA, Thayne K, Chitwood WR, Kypson AP. Increased propensity for cell death in diabetic human heart is mediated by mitochondrial-dependent pathways. Am J Physiol Heart Circ Physiol. Ocak 2011;300(1):H118-124.
84. Gilca GE, Stefanescu G, Badulescu O, Tanase DM, Bararu I, Ciocoiu M. Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets. J Diabetes Res. 2017;2017:1310265.
85. Jia G, Habibi J, Bostick BP, Ma L, DeMarco VG, Aroor AR, vd. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet. Hypertens Dallas Tex 1979. Mart 2015;65(3):531-9.
86. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. Circ Res. 16 Şubat 2018;122(4):624-38.
87. Sorrentino A, Borghetti G, Zhou Y, Cannata A, Meo M, Signore S, vd. Hyperglycemia induces defective Ca2+ homeostasis in cardiomyocytes. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 01 Ocak 2017;312(1):H150-61.
88. Belke DD, Swanson EA, Dillmann WH. Decreased sarcoplasmic reticulum activity and contractility in diabetic db/db mouse heart. Diabetes. Aralık 2004;53(12):3201-8.
89. Chattou S, Diacono J, Feuvray D. Decrease in sodium-calcium exchange and calcium currents in diabetic rat ventricular myocytes. Acta Physiol Scand. Haziran 1999;166(2):137-44.
90. Yaras N, Ugur M, Ozdemir S, Gurdal H, Purali N, Lacampagne A, vd. Effects of diabetes on ryanodine receptor Ca release channel (RyR2) and Ca2+ homeostasis in rat heart. Diabetes. Kasım 2005;54(11):3082-8.
91. Gando S, Hattori Y, Akaishi Y, Nishihira J, Kanno M. Impaired contractile response to beta adrenoceptor stimulation in diabetic rat hearts: alterations in beta adrenoceptors-G protein-adenylate cyclase system and phospholamban phosphorylation. J Pharmacol Exp Ther. Temmuz 1997;282(1):475-84.
92. Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. Kasım 2008;5(11):715-24.
93. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. Heart Fail Rev. Mart 2013;18(2):149-66.
94. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, vd. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. Circulation. 04 Eylül 2007;116(10):1170-5.

95. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. J Mol Cell Cardiol. Ocak 2016;90:84-93.
96. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. J Am Coll Cardiol. 26 Ocak 2010;55(4):300-5.
97. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, vd. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. Eylül 2015;16(9):1031-41.
98. Schwammenthal E, Popescu BA, Popescu AC, Di Segni E, Kaplinsky E, Rabinowitz B, vd. Noninvasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure by the response of the transmitral a-wave velocity to a standardized Valsalva maneuver. Am J Cardiol. 15 Temmuz 2000;86(2):169-74.
99. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, vd. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 11 Şubat 2014;63(5):447-56.
100. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, vd. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. Circ Cardiovasc Imaging. Mayıs 2011;4(3):220-7.
101. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol. Kasım 2011;12(11):857-64.
102. Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population; the Tromso study. Eur Heart J. Ağustos 2000;21(16):1376-86.
103. Rohde LE, Palombini DV, Polanczyk CA, Goldraich LA, Clausell N. A hemodynamically oriented echocardiography-based strategy in the treatment of congestive heart failure. J Card Fail. Ekim 2007;13(8):618-25.
104. Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, vd. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. J Am Coll Cardiol. 06 Kasım 2002;40(9):1636-44.
105. Jons C, Joergensen RM, Hassager C, Gang UJ, Dixen U, Johannesen A, vd. Diastolic dysfunction predicts new-onset atrial fibrillation and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and depressed left ventricular systolic function: a CARISMA substudy. Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol. Ağustos 2010;11(7):602-7.
106. Wada Y, Murata K, Tanaka T, Nose Y, Kihara C, Uchida K, vd. Simultaneous Doppler tracing of transmitral inflow and mitral annular velocity as an estimate of elevated left ventricular filling pressure in patients with atrial fibrillation. Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2012;76(3):675-81.

107. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tomita N, Niki T, Yamaguchi K, vd. Clinical utility of single-beat E/e' obtained by simultaneous recording of flow and tissue Doppler velocities in atrial fibrillation with preserved systolic function. JACC Cardiovasc Imaging. Ekim 2009;2(10):1147-56.
108. Li C, Zhang J, Zhou C, Huang L, Tang H, Rao L. Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation? Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol. Nisan 2010;11(3):296-301.
109. Temporelli PL, Scapellato F, Corrà U, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Am J Cardiol. 01 Mart 1999;83(5):724-7.
110. Chirillo F, Brunazzi MC, Barbiero M, Giavarina D, Pasqualini M, Franceschini-Grisolia E, vd. Estimating mean pulmonary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation from transthoracic Doppler indexes of mitral and pulmonary venous flow velocity. J Am Coll Cardiol. Temmuz 1997;30(1):19-26.
111. Nagueh SF, Kopelen HA, Quiñones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. Circulation. 01 Kasım 1996;94(9):2138-45.
112. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, vd. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. Kasım 1999;12(11):927-31.
113. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tamai R, Niki T, Yamaguchi K, vd. Interval from the onset of transmitral flow to annular velocity is a marker of LV filling pressure. JACC Cardiovasc Imaging. Nisan 2013;6(4):528-30.
114. Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, Rao L, Kopelen HA, Nagueh SF. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. J Am Coll Cardiol. 15 Ekim 2003;42(8):1463-70.
115. Ahmad T, Pencina MJ, Schulte PJ, O'Brien E, Whellan DJ, Piña IL, vd. Clinical implications of chronic heart failure phenotypes defined by cluster analysis. J Am Coll Cardiol. 28 Ekim 2014;64(17):1765-74.
116. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, vd. 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. Mayıs 2018;20(5):853-72.
117. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, vd. 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. Şubat 2020;22(2):196-213.
118. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, vd. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic

review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail. Mayıs 2013;6(3):395-402.

119. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, vd. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. Diabetologia. Aralık 2010;53(12):2546-53.
120. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, vd. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 03 Ekim 2013;369(14):1317-26.
121. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, vd. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet Lond Engl. 23 Mayıs 2015;385(9982):2067-76.
122. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, vd. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 16 Temmuz 2015;373(3):232-42.
123. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, vd. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 01 Ocak 2019;321(1):69-79.
124. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, vd. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. JACC Heart Fail. Ocak 2018;6(1):8-17.
125. Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C, vd. Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Sodium-Glucose Linked coTransporter-2 Inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. Int J Cardiol. 01 Ekim 2016;220:595-601.
126. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, vd. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. Ekim 2019;7(10):776-85.
127. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, vd. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. Ocak 2017;19(1):69-77.
128. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, vd. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 02 Ağustos 2016;316(5):500-8.
129. Gerstein HC, Jung H, Rydén L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S, vd. Effect of Basal Insulin Glargine on First and Recurrent Episodes of Heart Failure Hospitalization: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). Circulation. 02 Ocak 2018;137(1):88-90.

130. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, vd. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. Eur J Heart Fail. Mayıs 2018;20(5):888-95.
131. Shen L, Rørth R, Cosmi D, Kristensen SL, Petrie MC, Cosmi F, vd. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. Ağustos 2019;21(8):974-84.
132. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, Presley C, Grijalva CG, Hackstadt AJ, vd. Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. J Am Heart Assoc. 19 Nisan 2017;6(4):e005379.
133. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet Lond Engl. 29 Eylül 2007;370(9593):1129-36.
134. Vaduganathan M, Claggett BL, Solomon SD. How Do SGLT-2 Inhibitors Work to Prevent Heart Failure? JACC Heart Fail. Ocak 2020;8(1):67-9.
135. Writing Committee Members, ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Card Fail. Mayıs 2022;28(5):e1-167.
136. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, vd. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JAMA. 14 Nisan 2020;323(14):1353-68.
137. 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. Ekim 2016;2(4):244-55.
138. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. Ekim 2018;61(10):2108-17.
139. 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. Eylül 2013;15(9):853-62.
140. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, vd. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes. Mayıs 2016;65(5):1190-5.
141. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nat Rev Endocrinol. 07 Şubat 2012;8(8):495-502.
142. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, vd. 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. Mart 2012;97(3):1020-31.
143. Yamamoto C, Miyoshi H, Ono K, Sugawara H, Kameda R, Ichiyama M, vd. Ipragliflozin effectively reduced visceral fat in Japanese patients with type 2 diabetes under adequate diet therapy. Endocr J. 30 Haziran 2016;63(6):589-96.

144. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, vd. 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. Ağustos 2018;41(8):1801-8.
145. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, vd. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation. 04 Şubat 2014;129(5):587-97.
146. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, vd. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 28 Temmuz 2016;375(4):323-34.
147. 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. Nisan 2020;22(4):604-17.
148. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang SS, vd. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. Kasım 2014;16(11):1087-95.
149. 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. Mart 2018;20(3):479-87.
150. Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo LC, Zhai S, vd. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetologia. Aralık 2016;59(12):2546-51.
151. Yurista SR, Silljé HHW, van Goor H, Hillebrands JL, Heerspink HJL, de Menezes Montenegro L, vd. 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. Haziran 2020;34(3):311-21.
152. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, vd. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 13 Haziran 2019;380(24):2295-306.
153. Kubota Y, Shimizu W. Clinical Benefits of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Mechanisms Underlying Their Cardiovascular Effects. JACC Asia. Haziran 2022;2(3_Part_2):287-93.
154. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, vd. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes Care. Şubat 2018;41(2):356-63.
155. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. Mart 2020;29(2):190-8.
156. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. Physiol Rev. Ocak 2010;90(1):207-58.

157. Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, vd. 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. Temmuz 2019;21(7):862-73.
158. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, vd. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. J Am Coll Cardiol. 23 Nisan 2019;73(15):1931-44.
159. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Diabetes Care. Temmuz 2016;39(7):1108-14.
160. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, Mozawa K, Tara S, Tokita Y, vd. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. Cardiovasc Diabetol. 25 Eylül 2020;19(1):148.
161. Hoshika Y, Kubota Y, Mozawa K, Tara S, Tokita Y, Yodogawa K, vd. Effect of Empagliflozin Versus Placebo on Body Fluid Balance in Patients With Acute Myocardial Infarction and Type 2 Diabetes Mellitus: Subgroup Analysis of the EMBODY Trial. J Card Fail. Ocak 2022;28(1):56-64.
162. Cao WH, Morrison SF. Disinhibition of rostral raphe pallidus neurons increases cardiac sympathetic nerve activity and heart rate. Brain Res. 01 Ağustos 2003;980(1):1-10.
163. Chiba Y, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Munakata Y, Shirai Y, vd. Dapagliflozin, a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Acutely Reduces Energy Expenditure in BAT via Neural Signals in Mice. PloS One. 2016;11(3):e0150756.
164. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. Circulation. 24 Ekim 2017;136(17):1643-58.
165. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, vd. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 26 Kasım 2015;373(22):2117-28.
166. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, vd. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation. 18 Temmuz 2017;136(3):249-59.
167. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 23 Kasım 2017;377(21):2099.
168. CANVAS Analysis Provides Heart Failure Reassurances for Canagliflozin [Internet]. TCTMD.com. [a.yer 30 Ağustos 2022]. Erişim adresi: https://www.tctmd.com/news/canvas-analysis-provides-heart-failure-reassurances-canagliflozin
169. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, vd. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 24 Ocak 2019;380(4):347-57.

170. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, vd. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 21 Kasım 2019;381(21):1995-2008.
171. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, vd. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 08 Ekim 2020;383(15):1413-24.
172. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, vd. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 14 Ekim 2021;385(16):1451-61.
173. MDMath [Internet]. 2014 [a.yer 07 Eylül 2022]. Erişim adresi: https://csecho.ca/mdmath/
174. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, vd. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation. 17 Temmuz 2007;116(3):329-43.
175. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. Ağustos 2016;18(8):783-94.
176. Grubić Rotkvić P, Cigrovski Berković M, Bulj N, Rotkvić L. Minireview: are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? Heart Fail Rev. Kasım 2020;25(6):899-905.
177. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, vd. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. Cardiovasc Diabetol. 08 Ekim 2018;17(1):132.
178. Jensen MT. Resting heart rate and relation to disease and longevity: past, present and future. Scand J Clin Lab Invest. Nisan 2019;79(1-2):108-16.
179. Antwi-Amoabeng D, Sathappan S, Beutler BD, Ulanja MB, Awad M, Gullapalli N, vd. Association between Empagliflozin Use and Electrocardiographic Changes. Clin Pract. 15 Temmuz 2022;12(4):557-64.
180. Su G, Cao H, Xu S, Lu Y, Shuai X, Sun Y, vd. Left atrial enlargement in the early stage of hypertensive heart disease: a common but ignored condition. J Clin Hypertens Greenwich Conn. Mart 2014;16(3):192-7.
181. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, vd. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest. Şubat 2014;124(2):499-508.
182. AstraZeneca. International, Multicentre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Effect of Dapagliflozin on Exercise Capacity in Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction [İnternet]. clinicaltrials.gov; 2021 Nis [a.yer 15 Eylül 2022]. Report No.: NCT03877237. Erişim adresi: https://clinicaltrials.gov /ct2/show/NCT03877237
183. AstraZeneca. International, Multicentre, Parallel-group, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Effect of Dapagliflozin on Exercise Capacity in Heart

Failure Patients With Preserved Ejection Fraction [İnternet]. clinicaltrials.gov; 2021 Kas [a.yer 15 Eylül 2022]. Report No.: NCT03877224. Erişim adresi: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03877224

184. Razuk V, Chiarito M, Cao D, Nicolas J, Pivato CA, Camaj A, vd. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with and without a history of heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 03 Eylül 2022;8(6):557-67.
185. Coelho FDS, Borges-Canha M, von Hafe M, Neves JS, Vale C, Leite AR, vd. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver parameters and steatosis: A meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev. Eylül 2021;37(6):e3413.
186. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. Diabetologia. Haziran 2003;46(6):733-49.
187. Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, Vitturi N, Iori E, Marescotti MC, vd. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Cardiovasc Diabetol. 04 Nisan 2017;16(1):42.
188. Katsuyama H, Hamasaki H, Adachi H, Moriyama S, Kawaguchi A, Sako A, vd. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Chart-Based Analysis. J Clin Med Res. Mart 2016;8(3):237-43.
189. Imre E, Gunhan HG, Erel P, Ustay O. SGLT2 inhibitors improve plasma atherogenic biomarkers in patients with type 2 diabetes: a real world retrospective observational study. Minerva Endocrinol. 12 Mayıs 2021;
190. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, vd. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. N Engl J Med. 13 Ocak 2011;364(2):127-35.
191. Bouter KEC, van Bommel EJM, Jansen H, van Harskamp D, Schierbeek H, Ackermans MT, vd. The effect of dapagliflozin on apolipoprotein B and glucose fluxes in patients with type 2 diabetes and well-controlled plasma LDL cholesterol. Diabetes Obes Metab. Haziran 2020;22(6):988-96.
192. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. Mayıs 2014;16(5):457-66.
193. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, vd. 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. 19 Kasım 2019;140(21):1693-702.
194. Carpenito M, Fanti D, Mega S, Benfari G, Bono MC, Rossi A, vd. The Central Role of Left Atrium in Heart Failure. Front Cardiovasc Med. 2021;8:704762.
195. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editörler. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Eleventh edition, international edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. 1944 s. İçinde.

196. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. Br Heart J. Mart 1981;45(3):248-63.
197. Seo JS, Kim DH, Kim WJ, Song JM, Kang DH, Song JK. Peak systolic velocity of mitral annular longitudinal movement measured by pulsed tissue Doppler imaging as an index of global left ventricular contractility. Am J Physiol Heart Circ Physiol. Mayıs 2010;298(5):H1608-1615.
198. Park HS, Naik SD, Aronow WS, Visintainer PF, Das M, McClung JA, vd. Differences of lateral and septal mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. Am J Cardiol. 01 Ekim 2006;98(7):970-2.