

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Dapagliflozin, Empagliflozin ve Eksenatid Kullanan Tip 2 Diyabetli Hastalarda Kardiyovasküler Olay Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Bahriye GÜLTAŞ¹, Özen ÖZ GÜL², Soner CANDER²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalıklar diyabeti olmayanlara göre daha yüksektir. SGLT-2 inhibitörlerinin (empagliflozin, dapagliflozin vb.) ve GLP-1 analoglarının (exenatid vb.) kardiyak etkilerine ilişkin olumlu sonuçlar veren geniş çaplı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmayla empagliflozin, dapagliflozin veya eksenatid kullanan hastalarda kardiyovasküler sonuçları değerlendirmek ve karşılaştırmak amaçlanmıştır. Kontrol grubu olarak kardiyak açıdan nötr olduğu bilinen DPP-4 inhibitörü (linagliptin) kullanan hastalar seçilmiştir. Bu çalışma her tedavi grubundan (linagliptin, eksenatid, dapagliflozin, empagliflozin) en az on iki aydır tedavi gören 100 hasta olmak üzere toplam 400 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Miyokard enfarktüsü (MI), serebrovasküler olay (SVO), kardiyak nedenlere bağlı ölüm, majör kardiyovasküler olay (MACE: MI, SVO ve kardiyak ölüm), kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, kararsız angina/akut koroner sendrom (AKS), periferik arter hastalığı ve tüm nedenlere bağlı ölümler değerlendirilmiştir. Tüm kardiyovasküler patolojilerin toplam oranları incelendiğinde linagliptin grubunda %10, eksenatid grubunda %6, dapagliflozin grubunda %4 ve empagliflozin grubunda %6 olarak tespit edilmiştir. Kardiyak hastalık öyküsü olmayan hastalar karşılaştırıldığında eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin grubunda toplam kardiyovasküler patoloji oranlarının linagliptin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Kardiyak öyküsü olan hastalarda ise dapagliflozin ve empagliflozin grubunda angina/AKS tablosunun anlamlı derecede azaldığı ortaya konmuştur. Bu sonuçlar diyabet hastalarının kardiyak patolojilerden birincil korunmasında eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin moleküllerinin faydalı olduğunu göstermektedir. Dapagliflozin ve empagliflozin moleküllerinin hastaların kardiyovasküler patolojilerden sekonder korunmasında da etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Linagliptin. Eksenatid. Dapagliflozin. Empagliflozin. SGLT-2 inhibitörleri. Kardiyovasküler Olay.

Retrospective Evaluation of The Rate of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Patients Using Dapagliflozin, Empagliflozin and Exenatide

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are more common in patients with type 2 diabetes than in those without diabetes. Large-scale studies have shown positive results regarding the cardiac effects of SGLT-2 inhibitors (empagliflozin, dapagliflozin, etc.) and GLP-1 analogs (exenatide, etc.). This study aimed to evaluate and compare cardiovascular outcomes in patients using empagliflozin, dapagliflozin, or exenatide. Patients using a DPP-4 inhibitor (linagliptin), known as cardiac neutral, were selected as the control group. This study was conducted with 400 patients, 100 of whom received treatment for at least twelve months from each treatment group (linagliptin, exenatide, dapagliflozin, and empagliflozin). Myocardial infarction (MI), cerebrovascular accident (CVA), death due to cardiac causes, major cardiovascular event (MACE: MI, CVA, and cardiac death), hospitalization due to heart failure, unstable angina/acute coronary syndrome (ACS), peripheral artery disease and all-cause deaths were evaluated. When the total rates of all cardiovascular pathologies were examined, it was determined that they were 10% in the linagliptin group, 6% in the exenatide group, 4% in the dapagliflozin group and 6% in the empagliflozin group. When patients without a history of cardiac disease were compared, it was determined that the total cardiovascular pathology rates in the exenatide, dapagliflozin, and empagliflozin groups were statistically significantly reduced compared to the linagliptin group. In patients with a cardiac history, it was revealed that angina/ACS was significantly reduced in the dapagliflozin and empagliflozin groups. These results show that exenatide, dapagliflozin, and empagliflozin molecules are helpful in the primary prevention of cardiac pathologies in our diabetic patients. Dapagliflozin and empagliflozin molecules may also be unique in the secondary protection of patients from cardiovascular pathologies.

Keywords: Linagliptin. Exenatide. Dapagliflozin. Empagliflozin. SGLT-2 inhibitors. Cardiovascular event.

Geliş Tarihi: 29.Ekim.2024

Kabul Tarihi: 7.Mart.2025

Dr. Bahriye GÜLTAŞ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tel.: 0543 431 01 03
E-posta: bahrys91@gmail.com

Yazarların Orcid Bilgileri:

Bahriye GÜLTAŞ: 0000-0001-5699-7813

Soner CANDER: 0000-0001-6303-7896

Özen ÖZ GÜL: 0000-0002-1332-4165

Dünya genelinde 18-99 yaş arası erişkinlerde diyabetes mellitus (DM) prevalansının 2017 yılında %8.4 olduğu ve 2045 yılında %9.9'a çıkacağı tahmin edilmektedir. Güncel verilere göre dünya genelinde yaklaşık 415 milyon diyabet hastası olduğu bilinmektedir¹. Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanamaması uzun dönemde çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları ve böbrek yetmezliği gibi hayati hastalıklar yer almaktadır. Diyet, kilo kontrolü ve günlük fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri, glisemik kontrol için ilk basamak tedaviyi oluşturur. Tip 2 DM hastalarında kardiyovasküler hastalık riski diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazladır. Bu hastaların %65-70'i makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) nedeniyle ölmektedir². Tip 2 DM'nin artan prevalansına rağmen, hastaların çoğunda yeterli glisemik kontrol sağlanamamaktadır. Öte yandan diyabet tedavisindeki gelişmeler özellikle milenyumdan itibaren hız kazanmış ve birçok yeni ilaç kullanıma girmiştir. Bazıları sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) molekülünü inhibe eden ilaçlardır. Bu ilaçlar proksimal tübüldeki sodyum-glukoz kanallarını inhibe ederek böbrekten glukoz atılımını sağlar. Son yıllarda SGLT-2 inhibitörlerinin ve glukagon-like peptid-1 (GLP-1) analoglarının kardiyovasküler koruyucu etkileri üzerine birçok çalışma ve meta-analiz yapılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar her iki sınıfın da glisemik kontrolü iyileştirdiğini ve aynı zamanda kardiyoprotektif ve renoprotektif etkiler sağladığını göstermektedir^{3,4}.

Özellikle SGLT-2 inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin vb.) ile ilgili hem kalp hem de böbrek açısından etkileyici sonuçlar tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda SGLT-2 inhibitörü grubundan empagliflozinin sekonder kardiyak korumada daha etkili bir ajan olduğu bulunmuştur. Ancak primer korumadaki rolü açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir^{5,6}.

Bu çalışmada SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin, dapagliflozin) veya GLP-1 reseptör agonisti (eksenatid) kullanmakta olan tip 2 DM tanılı hastalarda ilaca başladıktan sonra gelişen kardiyovasküler olayların oranını belirlemek ve prospektif çalışmaların gerçek yaşam projeksiyonunu retrospektif olarak ortaya koymak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019-7/18 numaralı karar ile alındı. Mart 2017-Şubat 2019

tarihleri arasında çalışmanın yapıldığı merkeze başvuran veya kliniğe yatışı yapılan erişkin (>18 yaş) tip 2 diyabet hastaları arasından linagliptin (DPP-4 inhibitörü), eksenatid (GLP-1 analogu), dapagliflozin (SGLT-2 inhibitörü) veya empagliflozin (SGLT-2 inhibitörü) ilaçlarını en az 12 aydır kullanmakta olan, bu ilaçlar haricinde başka bir oral antidiyabetik kullanmayan ve elektronik kayıtlarında yeterli veri bulunan hastalar tarandı. Bu ilaçlara başlanmadan önce, başladıktan 6 ay ve 1 yıl sonra izlenen hastalar çalışmaya dahil edildi. İlaç yazıldıktan sonra takip edilemeyen ve/veya verileri eksik olan hastalar, tip 1 DM hastaları, çocuk yaş grubunda olanlar, gebelik ve emzirme dönemindeki kadın hastalar, ilaç yazıldıktan sonra başka bir hastanede takip edilen hastalar dışlama kriteri olarak belirlendi.

Daha önceki çalışmalarda dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalık riski üzerine nötr etkileri olduğu tespit edildiğinden bu grup kontrol grubu olarak kabul edildi⁷⁻⁹.

Çalışma Tasarımı ve Örneklem

Bu çalışmada 4 ilaç grubu (linagliptin, eksenatid, dapagliflozin, empagliflozin) arasında empagliflozin en yeni tedavi olduğu ve çalışma tek merkezde yürütüldüğü için her tedavi grubundaki hasta sayısı empagliflozin kullanan hasta sayısına eşit olarak belirlendi. Empagliflozin verilen ve düzenli takipleri yapılan maksimum 100 hastaya ulaşıldı ve bu nedenle diğer tedavi gruplarından da çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 100 hasta seçildi ve değerlendirildi. Toplam 818 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı (229 linagliptin, 140 eksenatid, 272 dapagliflozin ve 177 empagliflozin kullanan hasta dosyası tarandı) ve toplamda 400 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalara ait elektronik dosyalar detaylı olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kalp hastalığı veya ortaya çıkan kardiyovasküler patolojilerin varlığı (birincil sonuç: miyokard enfarktüsü, inme ve ölümcül kardiyovasküler olay - ikincil sonuç: anjina/akut koroner sendrom, periferik arter hastalığı ve kalp yetmezliği) ve tüm nedenlere bağlı ölümler kaydedildi. ACEI/ARB, betabloker, lipid düşürücüler (statinler), spiranolakton gibi ilaç kullanımları analiz edildi. Yeterli kardiyak verisi olmayan hastalar telefonla aranarak bilgi alındı. Ancak kiloyla ilgili hastane kayıtlarının yetersizliği ve hastaların geçmişe yönelik kilolarını hatırlamamaları sebebiyle değerlendirmeye dahil edilmedi. Glisemik açıdan hastaların 0. (0 ay: tedavi başlamadan hemen önce), 6. ve 12. aylarda glikozile hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri kaydedildi. Hastaların DPP-4 inhibitörü, GLP-1 agonisti veya SGLT-2 inhibitörü kullanmaya başlamadan hemen önce aldıkları tüm ilaçlar ile tedavi başlangıcından 1 yıl sonra aldıkları tüm ilaçlar not edilerek karşılaştırıldı.

SGLT-2 İnhibitörlerinin Kardiyoprotektif Etkileri

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum: maksimum) ya da n(%) değerleriyle ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre tedavi grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonrasında anlamlılık bulunması durumunda gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalar Dunn testi kullanılarak yapılmıştır. Tedavi gruplarında 6. ay ve 12. ayda elde edilen ölçümlerin başlangıç değerleriyle karşılaştırılması için yapılan analizlerde ise Wilcoxon İşaretli Sıra Testi ya da eşleştirilmiş örneklem için t-testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ise Pearson ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton Testi ya da Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış ve istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata düzeyi $\alpha=0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmada 143 erkek (%35.8) ve 257 kadın (%64.3) olmak üzere toplam 400 hastanın verileri bulunmaktadır. Her ilaç grubunda yaş, cinsiyet dağılımı ve sigara kullanımı, hipertansiyon tanısı, geçirilmiş kalp hastalığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımı, beta bloker kullanımı, spiranolakton kullanımı, lipid düşürücü ilaç kullanımı, insülin kullanım oranları Tablo I'de yer almaktadır.

Linagliptin grubunda ortalama HbA1c seviyesi tedavi başlangıcında %8.10, tedavinin 6. ayında %7.45, 1 yılın sonunda ise %7.10 olarak tespit edilmiştir. Eksenatid grubunda ortalama HbA1c seviyesi tedavi başlangıcında %8, tedavinin 6. ayında %7.5, 1 yılın sonunda ise %7.2 olarak tespit edilmiştir. Dapagliflozin grubunda ortalama HbA1c seviyesi tedavi başlangıcında %8.45, tedavinin 6. ayında %7.25, 1 yılın sonunda ise %7.20 olarak tespit edilmiştir. Empagliflozin grubunda ortalama HbA1c seviyesi tedavi başlangıcında %8.20, tedavinin 6. ayında %7.80, 1 yılın sonunda ise %7.30 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında 1 yıl içindeki HbA1c değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Linagliptin grubunda yaş ortalaması diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. Eksenatid ve dapagliflozin gruplarındaki kadın oranı, linagliptin ve empagliflozin gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo I. Tedavi grupları arasında bazal karakteristiklerin karşılaştırılması

	Linagliptin (n=100)	Eksenatid (n=100)	Dapagliflozin (n=100)	Empagliflozin (n=100)	p- değeri
Yaş	64(22:90) 62.19 $\pm$ 12.02	57(29:77) 56.23 $\pm$ 10.76	59(25:82) 58.10 $\pm$ 9.78	59(28:79) 58.20 $\pm$ 10.31	<0.001 ^a
Cinsiyet					<0.001 ^b
Kadın	49(%49)	81(%81)	70(%70)	57(%57)	..
Erkek	51(%51)	19(%19)	30(%30)	43(%43)	..
Sigara	17(%17)	20(%20)	16(%16)	17(%17)	0.891 ^b
HT	60(%60)	60(%60)	54(%54)	46(%46)	0.149 ^b
Eski KVS	19(%19)	15(%15)	22(%22)	34(%34)	0.009 ^b
ACEİ/ARB	44(%44)	40(%40)	45(%45)	42(%42)	0.896 ^b
Betabloker	27(%27)	14(%14)	19(%19)	20(%20)	0.146 ^b
Spiranolakton	3(%3)	1(%1)	3(%3)	1(%1)	0.647 ^c
Lipid düşürücü	33(%33)	15(%15)	27(%27)	37(%37)	0.003 ^b
İnsülin	50(%50)	33(%33)	38(%38)	47(%47)	0.047 ^b

Veriler n (%), medyan (minimum: maksimum) ve ortalama $\pm$ sapma olarak verilmiştir.

HT:Hipertansiyon, KVS: Kardiyovasküler hastalık, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Aldosteron-renin sistem blokleri

^a: Kruskal Wallis Testi, ^b: Pearson Chi-Square Testi, ^c: Fisher-Freeman-Halton Testi, ^d: Dunn Testi

* Yaş, ikili karşılaştırmada anlamlı p değerleri: Lin&Exena: <0.001, Lin&Empa: 0.015, Lin&Dapa: 0.026

** İkili karşılaştırmada cinsiyet oranında anlamlı p değerleri: Lin&Exena: <0.001, Lin&Empa: 0.002, Exena&Empa: <0.001

*** Eski KVS, ikili karşılaştırmalarda anlamlı p değerleri: Lin&Empa: 0.016, Exena&Empa: 0.002

**** Lipit düşürücü ilaç, ikili karşılaştırmalarda anlamlı p değerleri: Lin&Empa: 0.003, Exena&Dapa: 0.037, Exena&Empa: <0.001.

Daha önce kardiyovasküler olayı veya bilinen kalp hastalığı olan hasta oranının linagliptin grubunda %19, eksenatid grubunda %15, dapagliflozin grubunda %22 ve empagliflozin grubunda %34 olduğu tespit edilmiştir. Empagliflozin grubunda geçirilmiş kardiyak patoloji oranının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmanın temeli SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 analogu kullanan hastalarda kardiyak patoloji prevalansının değerlendirilmesidir. Her ilaç grubunda gelen kardiyak patolojiler Tablo II'de verilmiştir. Linagliptin ve empagliflozin gruplarında miyokard infarktüsü (MI) geçiren 1 hasta varken, diğer iki grupta MI olmadığı görülmüştür. Grupların hiçbirinde ölümcül kardiyovasküler olay tespit edilmemiştir. Linagliptin ve empagliflozin gruplarında serebrovasküler olay (SVO) gelişen bir hasta varken, diğer iki grupta SVO olmadığı görülmüştür. MI, SVO ve ölümlerle sonuçlanan patolojiler majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) olarak kabul edilmiştir ve bu patolojilerin toplam insidansı açısından ilaç grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo II. Tedavi grupları arasında karşılaştırmalar

	Linagliptin (n=100)	Eksanatid (n=100)	Dapagliflozin (n=100)	Empagliflozin (n=100)	p- değeri ^c
MI	1(%1)	0	0	1(%1)	>0.999 ^a
SVO	1(%1)	0	0	1(%1)	0.727 ^b
Fatal KVS	0	0	0	0	>0.999 ^a
Primer sonlanım					
MI	1(%1)	0	0	1(%1)	0.528 ^a
SVO	1(%1)	0	0	1(%1)	
Yok	98(%98)	100(%100)	100(%100)	98(%98)	
Angina/AKS	2(%2)	5(%5)	0	2(%2)	0.148 ^a
PAH	0	0	1(%1)	0	>0.999 ^a
KY nedenli yatış	2(%2)	1(%1)	2(%2)	1(%1)	>0.999 ^a
Ex	4(%4)	0	1(%1)	1(%1)	0.174 ^a
Toplam Olay	10(%10)	6(%6)	4(%4)	6(%6)	0.373 ^b

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

MI:miyokard infarktüsü, SVO: serebrovasküler olay, KVS: kardiyovasküler, AKS: akut koroner sendrom, PAH: periferik arter hastalığı, KY: kalp yetmezliği, Ex: exitus (ölüm), Primer sonlanım (MI, SVO ve ölümlle sonuçlanan kardiyovasküler olaylar), Toplam olay (tabloda bahsi geçen tüm patolojiler)

^c: Fisher Freeman-Halton Testi

Kararsız angina/akut koroner sendromlu linagliptin ve empagliflozin grubunda 2 hasta varken, eksanatid grubunda 5 hasta tespit edilmiştir, dapagliflozin grubunda ise hiç olmadığı görülmüştü. Dapagliflozin grubunda sadece 1 hastada periferik arter hastalığı tespit edilmiştir. Linagliptin grubunda 4, dapagliflozin ve empagliflozin gruplarında 1'er hastada tüm nedenlere bağlı ölüm olduğu ve eksanatid grubunda ölüm olmadığı saptanmıştır.

Toplamda tüm kardiyovasküler patolojilere bakıldığında linagliptin alan 10 hastada, eksanatid kullanan 6 hastada, dapagliflozin alan 4 hastada ve empagliflozin alan 6 hastada yeni kardiyovasküler olay tespit edilmiştir. Ancak analiz sonucunda yeni gelişen kardiyovasküler patolojiler açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p> 0.05).

Kardiyak patoloji öyküsü olan hastalarda yeni kardiyak patolojiler değerlendirildiğinde angina/akut koroner sendrom (AKS) insidansı açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Alt grup analizlerinde eksanatid tedavi grubunda anjina/AKS insidansının dapagliflozin ve empagliflozin gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0.021 ve p=0.026). Tablo III'teki diğer değişkenler açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p> 0.05).

Kardiyak patoloji öyküsü olmayan hastalarda yeni gelişen kardiyak patolojiler değerlendirildiğinde toplam olay yüzdesi açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Alt grup analizlerinde linagliptin tedavi grubundaki toplam olay yüzdesinin eksanatid, dapagliflozin ve empagliflozin tedavi gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla p = 0.016, p = 0.034, p

= 0.042). Diğer değişkenler açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo IV)

Tablo III. Daha önceden bilinen kardiyak patoloji öyküsü olan hastalarda (n=90) yeni gelişen kardiyak patolojiler açısından tedavi grupları arasındaki karşılaştırmalar

	Linagliptin (n=100)	Eksanatid (n=100)	Dapagliflozin (n=100)	Empagliflozin (n=100)	p- değeri ^c
MI	0	0	0	1(%2.94)	>0.999
SVO	0	0	0	1(%2.94)	>0.999
Fatal AKS	0	0	0	0	-
Angina/AKS	1(%5.26)	4(%26.67)	0	1(%2.94)	0.011 *
PAH	0	0	1(%4.55)	0	0.622
KY nedenli yatış	1(%5.26)	1(%6.67)	1(%4.55)	1(%2.94)	0.908
Ex	0	0	1(%4.55)	1(%2.94)	>0.999
Toplam Olay	2(%10.50)	5(%33.3)	3(%13.60)	5(%14.70)	0.367

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

MI: miyokard infarktüsü, SVO: serebrovasküler olay, KVS: kardiyovasküler, AKS:akut koroner sendrom, PAH: periferik arter hastalığı, KY: kalp yetmezliği, Ex: exitus (ölüm), Primer sonlanım (MI, SVO ve ölümlle sonuçlanan kardiyovasküler olaylar), Toplam olay (tabloda bahsi geçen tüm patolojiler)

^c: Fisher Freeman-Halton Testi, ^a:Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

* İkili karşılaştırmada anlamlı p değerleri: Exena&Dapa: 0.021, Exena&Empa: 0.026

Tablo IV. Daha önce kardiyak patoloji öyküsü olmayan hastalarda yeni gelişen kardiyak patolojiler açısından tedavi grupları arasındaki karşılaştırmalar (n = 310)

	Linagliptin (n=100)	Eksanatid (n=100)	Dapagliflozin (n=100)	Empagliflozin (n=100)	p- değeri ^c
MI	1(%1.23)	0	0	0	-
SVO	1(%1.23)	0	0	0	-
Fatal AKS	0	0	0	0	-
Angina/AKS	1(%1.23)	1(%1.17)	0	1(%1.52)	0.891
PAH	0	0	0	0	-
KY nedenli yatış	1(%1.23)	0	1(%1.28)	0	0.718
Ex	4(%4.94)	0	0	0	-
Toplam Olay	8(%9.90)	1(%1.20)	1(%1.30)	1(%1.50)	0.009*

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

MI: miyokard infarktüsü, SVO: serebrovasküler olay, KVS: kardiyovasküler, AKS: akut koroner sendrom, PAH: periferik arter hastalığı, KY: kalp yetmezliği, Ex: exitus (ölüm), Primer sonlanım (MI, SVO ve ölümlle sonuçlanan kardiyovasküler olaylar), Toplam olay (tabloda bahsi geçen tüm patolojiler)

^c: Fisher Freeman-Halton Testi, ^a: Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

* İkili karşılaştırmada anlamlı p değerleri: Lin&Exena: 0.016, Lin&Dapa: 0.034, Lina&Empa: 0.042

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma ile dapagliflozin, empagliflozin ve eksanatid tedavilerinin kardiyak öyküsü olmayan diyabet hastalarını kardiyovasküler patolojilerden primer korumada etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca daha önce kardiyak patoloji öyküsü olan hastalarda yeni kardiyak patolojiler düşünüldüğünde angina/akut koroner sendrom (AKS) insidansının dapagliflozin ve

SGLT-2 İnhibitörlerinin Kardiyoprotektif Etkileri

empagliflozin gruplarında, ekstenatid grubuna göre düşük olduğu ortaya konulmuştur.

Hastaların yaş istatistikleri linagliptin, ekstenatid, dapagliflozin ve empagliflozin moleküllerinin kardiyovasküler etkilerine ilişkin daha önce yapılan çalışmalarda görülen yaş istatistikleri ile uyumlu bulunmuştur^{4-6,10-16}.

Bu çalışmada ekstenatid alan hastalarda kadın hasta oranının diğer gruplara ve çalışmalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun durumun ülkemizde sosyal güvenlik politikaları nedeniyle vücut kitle indeksi >35 olan diyabetik hastalarda ekstenatid tedavisinin reçetelenebilmesi ve obezitenin kadınlarda daha sık görülmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür¹⁷.

İncelenen her dört tedavi grubunda sigara içen hasta oranının %17-20 arasında olduğu ve bu oranın literatürle benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir^{10,11,18-21}. Her tedavi grubundaki hastaların yaklaşık yarısında hipertansiyon saptanmıştır. Bilinen kardiyovasküler patolojisi olan hasta oranının linagliptin grubunda %19, ekstenatid grubunda %15, dapagliflozin grubunda %22 ve empagliflozin grubunda %34 olduğu görülmüştür. Bilinen kardiyovasküler patolojisi olan hasta oranı CANVAS (kanagliflozin) çalışmasında %65, EMPAREG (empagliflozin) çalışmasında %100, DECLARE (dapagliflozin) çalışmasında %40 ve REWIND (dulaglutid) çalışmasında %31'dir^{4-6,16,21}.

Empagliflozin grubunda kardiyak patoloji öyküsü olan hasta oranının daha yüksek olmasının kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda EMPAREG çalışmasından sonra kılavuzlara empagliflozinin daha erken girmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

GLP-1 analoglarının kardiyovasküler etkileri üzerine HARMONY (albiglutid) ve REWIND çalışmalarında ACEI/ARB kullanımı %81-82, betabloker kullanımı %66 ve %45.2, statin kullanımı %84 ve %66.3, insülin kullanımı %60 ve %24 idi. Bu çalışmada ise GLP-1 analogu kullanan hastalarda ACEI/ARB kullanımı, betabloker ve lipid düşürücü ilaç kullanımı daha düşük oranda tespit edilmiştir (sırasıyla %40, %14, %15). Yaşam süresini uzatan ilaçların literatüre göre daha düşük oranda kullanılmasının ekstenatid grubunda görülen kardiyak patoloji oranlarını olumsuz yönde etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Hastaların insülin kullanımının ise literatürle benzer olduğu görülmüştür.

SGLT-2 inhibitörleri daha yeni bir ilaç grubu olduğu için kardiyak etkileri açısından yapılan çalışmalar daha yeni ve sayıca azdır. DECLARE (dapagliflozin) ve EMPAREG (empagliflozin) çalışmasında ACEI/ARB kullanım oranı %80-81, betabloker kullanım oranı %52 ve %65, statin kullanımı %52 ve %78, insülin kullanımı %41.6 ve sırasıyla %47'dir. Bu çalışmada ise SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda

ACEI/ARB kullanımı, betabloker ve lipid düşürücü ilaç kullanımı daha düşük oranda tespit edilmiştir (%42-45, %19-20, %27-37). Bu oranların literatüre göre daha düşük olmasının dapagliflozin ve empagliflozin grubunda görülen kardiyak patoloji oranlarını olumsuz yönde etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Hastaların insülin kullanımının literatüre benzer olduğu görülmüştür.

CARMELINA (2018) çalışmasında ortalama 2.2 yıl süreyle linagliptin alan 6979 hasta izlemiş ve 1 yıl içinde MACE oranını %5.77 olduğu bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen ve linagliptin verilen grupta 1 yıl içinde tüm nedenlere bağlı mortalite %4.69, MI %2.06, SVO %0.22, kararsız angina/AKS %0.55 ve kalp yetmezliğine bağlı yatış %2.77 olarak tespit edilmiştir. Plasebo grubu ile linagliptin grubu arasında bu oranlar açısından anlamlı fark olmadığı için linagliptin kullanımının kardiyak nötral olduğu sonucuna varılmıştır⁹. Bu çalışmada 1 yıl içinde linagliptin alan hastalarda MI oranı %1, SVO %1, MACE oranı %2, kararsız angina/AKS oranı %2, kalp yetmezliğine bağlı yatış oranı %2 ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %4 saptanmıştır. Bu bulgular gerçek yaşam analizindeki sonuçların CARMELINA çalışmasına yakın olduğunu göstermiştir.

Ekstenatid

EXSCEL (2017) çalışmasında medyan 3.2 yıl boyunca ekstenatid alan 14752 hasta izlemiş ve 1 yıl içinde MACE oranı %3.7, MI oranı %2.1, SVO %0.8, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış %0.9, kararsız angina/AKS %2.6 ve tüm nedenlere bağlı ölüm %2.6 olarak belirlenmiştir. Plasebo grubu ile ekstenatid grubu arasında bu oranlar açısından anlamlı bir fark olmadığı için ekstenatid kullanımının kardiyak-nötr olduğu sonucuna varılmıştır¹². Bu çalışmada 1 yıl içinde ekstenatid alan hastaların MACE oranının %0, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranının %1, kararsız angina/AKS oranının %5, SVO oranının %0 ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranının %0 olduğu gözlenmiştir. EXSCEL çalışmasında kadın hasta oranı %38 ve yaş ortalaması 62 iken, bu çalışmada kadın hasta oranı %81 ve yaş ortalaması 57 olarak tespit edilmiştir. Kardiyovasküler patolojilerin EXSCEL çalışmasına göre daha düşük oranda görülmesinin bu faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Ekstenatid kullanan tüm hastalar linagliptin kullanan hastalarla karşılaştırıldığında MACE, MI, SVO ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak ekstenatid kullanan hastalardan kardiyak öyküsü olmayanlar incelendiğinde yeni gelişen kardiyovasküler patolojilerin linagliptin grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu tespit edilmiştir. Kardiyak öyküsü olan hastalar incelendiğinde ise yeni gelişen kardiyovasküler patolojiler açısından anlamlı bir fark olmadığı

görülmüştür. Bu durum eksenatid molekülünün diyabet hastalarını kardiyovasküler patolojilerden primer korumada etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Dapagliflozin

DECLARE (2019) çalışmasında medyan 4.2 yıl boyunca dapagliflozin kullanan 17160 hasta izlenmiş ve 1 yıl içinde MACE oranı %2.26, MI oranı %1.17, SVO oranı %0.69, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranı %0.62 ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %1.15 olarak tespit edilmiştir. DECLARE çalışmasında kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarının plasebo grubuna göre daha az olduğu bulunmuştur ve diğer parametreler açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür²². Ancak EMPAREG çalışmasından farklı olarak daha önce kalp hastalığı öyküsü olan hastaların oranının %40 olduğu unutulmamalıdır (EMPAREG çalışmasında bu oran %100'dür). Dolayısıyla dapagliflozinin kardiyovasküler riski yüksek olan ancak henüz kalp hastalığı geçirmemiş diyabetli hastaları olası kardiyak patolojilerden koruduğu söylenebilir. Literatürde dapagliflozinin kardiyovasküler öyküsü olan veya olmayan hastalarda kardiyovasküler patolojileri azalttığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur²³⁻²⁶. Bu çalışmalar dapagliflozinin hastaları hem primer hem de sekonder korumada etkili olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada dapagliflozin kullanan hastaların 1 yılda MACE oranı %0, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranı %2, kararsız angina/AKS oranı %0, SVO oranı %0 ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %1 olarak tespit edilmiştir.

Dapagliflozin kullanan tüm hastalar linagliptin kullanan hastalarla karşılaştırıldığında MACE, MI, SVO ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak dapagliflozin kullanan hastalardan kardiyak öyküsü olmayanlarda yeni gelişen kardiyovasküler patolojilerin ve kardiyak öyküsü olanlarda angina/AKS tablosunun linagliptin grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bize dapagliflozin molekülünün diyabet hastalarını kardiyovasküler patolojilerden primer ve sekonder korumada etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Empagliflozin

EMPAREG (2015) çalışmasında medyan 3.1 yıl boyunca empagliflozin kullanan 7020 hasta (bu hastaların %100'ünün önceden bilinen kardiyak patolojisi vardı) izlenmiş ve 1 yıl içinde MACE oranı %3.74, MI oranı %1.68, SVO oranı %1.23, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranı %0.94 ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %1.94 olarak tespit edilmiştir (5). Kardiyovasküler olay açısından yüksek risk altındaki hastalarla yapılan bu çalışmada MACE oranı

plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (MI, SVO açısından fark olmadığı fakat kardiyak nedenlere bağlı ölüm açısından fark olduğu görülmüştür). Literatürde empagliflozinin kardiyovasküler öyküsü olan veya olmayan hastalarda kardiyovasküler patolojileri azalttığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalar empagliflozinin hastaları kardiyovasküler patolojilerden primer ve sekonder korumada etkili olduğunu düşündürmektedir²⁷⁻³⁰.

Bu çalışmada 1 yıl içinde empagliflozin kullanan hastaların MACE oranının %2, MI oranının %1, kararsız angina/AKS oranının %2, SVO oranının %1, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranının %1 ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranının %1 olduğu görülmüştür.

Empagliflozin kullanan tüm hastalar linagliptin kullanan hastalarla karşılaştırıldığında MACE, MI, SVO ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak empagliflozin kullanan hastalardan kardiyak öyküsü olmayanlarda yeni gelişen kardiyovasküler patolojilerin ve kardiyak öyküsü olanlarda angina/AKS tablosunun linagliptin grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bize empagliflozin molekülünün diyabet hastalarını kardiyovasküler patolojilerden primer ve sekonder korumada etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmanın kısıtlılığı tek merkezde yürütülmesidir. Dört farklı molekülün karşılaştırılması ve gerçek yaşam verilerini ortaya koyması ise çalışmanın güçlü yanlarıdır.

Sonuç olarak tüm gruplarda daha önce kardiyovasküler patoloji öyküsü olmayan hastalar linagliptin grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında MACE açısından aralarında anlamlı fark olmadığı ancak eksenatid, dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalarda total kardiyovasküler patoloji oranlarının linagliptin alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Kardiyovasküler patolojisi olan hastalarda ise yalnızca dapagliflozin ve empagliflozin grubunda angina/AKS tablosunun anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Bu çalışma dapagliflozin, empagliflozin ve eksenatid tedavilerinin diyabet hastalarını kardiyovasküler patolojilerden primer korumada etkili olduğunu düşündürmüştür. Dapagliflozin ve empagliflozin tedavilerinin diyabet hastalarını angina/AKS açısından sekonder korumada da etkili olduğunu göstermiştir. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte tespit edilen sonuçlar hayati önem taşıyan kardiyovasküler patolojilerden diyabet hastalarının korunması açısından önem arz etmektedir.

SGLT-2 İnhibitörlerinin Kardiyoprotektif Etkileri

Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 9.04.2019

Karar No: 2019-7/18

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: S.C, Ö.Ö.G.; Veri toplama ve işleme: B.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.G, S.C, Ö.Ö.G.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.G, S.C

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Herhangi bir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281.
2. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu J V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368(9529):29-36.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-39.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128.
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357.
7. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326.
8. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-242.
9. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA.* 2019;321(1):69.
10. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2019;322(12):1155.
11. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257.
12. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239.
13. Nauck MA, Kahle M, Baranov O, Deacon CF, Holst JJ. Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(2):200-207.
14. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open.* 2012;2(5):e001007.
15. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4365.
16. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.
17. Ural D. Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression of Epidemiological Studies for Cardiovascular Risk Factors conducted in Turkey: Obesity Data. *Türk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol.* 2018;46(7):577-590.
18. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative Incidence of ESRD Versus Cardiovascular Mortality in Proteinuric Type 2 Diabetes and Nephropathy: Results From the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) Database. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1):75-83.
19. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306.
20. Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ.* 2018;360:k872.
21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657.
22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357.
23. Zheng XD, Qu Q, Jiang XY, Wang ZY, Tang C, Sun JY. Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Events, Death, and Safety Outcomes in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2021;21(3):321-330.
24. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(22):2528-2536.
25. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):665-675.
26. Rafla mariam, Abdelraheem M, Hareedy M, ELSAUGHIER S. Potential Cardio-protective Role of Dapagliflozin in Post Myocardial Infarction Patients. *Aswan University Medical Journal.* 2023;0(0):0.
27. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):148.
28. Pellicori P, Ofstad AP, Fitchett D, et al. Early benefits of empagliflozin in patients with or without heart failure: findings from EMPA-REG OUTCOME. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3401-3407.
29. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2018;137(2):119-129.
30. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2019;140(21):1693-1702.

