

## Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

### *Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Type 2 diabetes treatment*

İrfan Karahan<sup>1</sup>, Çağlar Alp<sup>2</sup>, Aşkın Güngüneş<sup>3a</sup>

<sup>1</sup>Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 09.08.2017

Kabul Tarihi: 10.08.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.333690

### Öz

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabet tedavisinde yeni kullanmaya başlanılan ajanlardır. Temel etki mekanizması proksimal renal tübülden glukoz reabsorpsiyonunu engelleyerek üriner glukoz ekskresyonunu arttırmaktır. Kan basıncı ve vücut ağırlığı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Bunun dışında bazı çalışmalarda kardiyovasküler faydaları da olabileceği gösterilmiştir. Başlıca yan etkileri enfeksiyonlar olup diğer yan etkiler ve ilaç yönetimi bu yazıda tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** SGLT-2 inhibitörleri, tip 2 diyabet

### Abstract

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors are new agents which are used in diabetes treatment. Mechanism of action is inhibiting of glucose reabsorption and increasing of urinary glucose excretion from renal proximal tubules. These agents could improve blood pressure and weight gain disorders. Many studies showed some of these agents' benefits on cardiovascular system. Main adverse effects are infections. Drug management and adverse effects were reviewed in this text.

**Keywords:** SGLT-2 inhibitors, type 2 diabetes

### Giriş

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabet tedavisinde son birkaç yıldır kullanımda olan yeni kuşak oral antidiyabetik ilaçlardır. Glukoretikler veya gliflozinler olarak adlandırılan bu ilaçlar, renal proksimal tübüllerde glukoz reabsorpsiyonunu %30-50 azaltır ve insülin aracılı mekanizmalardan bağımsız olarak kan glukoz seviyelerini düşürürler.

SGLT2, proksimal tübülün S1 parçasında bulunan ve gün içinde glomeruler filtrata serbestçe geçen toplam 180 gr civarında glukozun yaklaşık %90'ının reabsorpsiyonunu sağlamakla görevlidir. Kalan %10'luk glukoz da yine proksimal tübülün S3 parçasında bulunan SGLT1 tarafından reabsorbe edilmektedir. SGLT1 ise başlıca intestinal

sistemde olup glukoz ve galaktozun enterositlere Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz yardımı ile taşınmasına aracılık eder.

Diyabette plazma glukoz konsantrasyonu arttığından hem glomeruler filtrasyonla proksimal tubule geçen glukoz yükü artmış hem de paradoksik olarak üriner glukoz reabsorpsiyonu artmıştır. Tip 2 diyabetiklerde SGLT-2 ekspresyonu ve aktivitesinde artış vardır [1, 2].

Dapagliflozin, canagliflozin, ve empagliflozin Avrupa ve ABD de şu an kullanımda olan ajanlar olup [3], diğer yeni SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Kan şekerini düşürücü etkileri kısmen ılımlı düzeylerde olup plasebo ile kıyaslandığında HbA1C değerinde ortalama % 0.4 ile 1.1 arasında düşüşe neden olurlar [4].

SGLT2 inhibitörlerini birbiriyle direk karşılaştıran çalışma olmamakla birlikte metaanaliz sonuçları canagliflozinin 300 mg dozunun dapagliflozinin 10 mg ve empagliflozinin 25 mg dozuna göre HbA1C değerini bir miktar daha fazla düşürdüğünü (ortalama fark -0.2%) göstermektedir [5].

İnsülden bağımsız olarak kan glukoz seviyelerini düşürdükleri için hipoglisemi yapma potansiyelleri düşüktür.

Glukozüri etkileri plazma glukoz konsantrasyonları ile orantılıdır ve düşük plazma glukoz konsantrasyonlarında ihmal edilebilir düzeydedir.

Diğer taraftan, glukotoksisiteyi azaltmalarının beta hücre fonksiyonları üzerine olumlu etkisi vardır. Kilo kaybı ve glukotoksisitedeki azalmanın periferik insülin duyarlılığı üzerine de bir miktar olumlu etkisi vardır.

SGLT2 inhibitörlerinin kan şekerini düşürücü etkileri yanında kan basıncı ve kilo üzerine de olumlu etkileri mevcuttur [4].

Kardiyovasküler etkiler; SGLT-2 inhibitörlerini kullanan hastalarda bu ilaçların kardiyovasküler etkilerinin incelendiği çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmaların çoğuna kardiyovasküler açıdan yüksek risk taşıyan hastalar dahil edildiğinden düşük riskli hastalarda kardiyovasküler güvenirliliği ve etkileriyle ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan toplam 7028 tip 2 diyabetli hastanın dahil edildiği bir çalışmada empagliflozinin 10 ve 25 mg'lık dozları plasebo ile karşılaştırılmış ve 3 yılın sonunda birincil birleşik kardiyovasküler sonlanım noktaları (kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, non-fatal MI ve non-fatal stroke) empagliflozin verilen grupta plaseboya göre daha az sayıda hastada gözlenmiş [6]. Ayrıca kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranı empagliflozin grubunda daha düşük bulunmuş. Plaseboya göre HbA1C düzeyleri empagliflozin grubunda daha düşük (7.8%vs 8.2%) iken hastaların vücut ağırlığında, bel çevresinde, sistolik ve diyastolik kan basıncında ve ürik asit değerinde azalma saptanmış. Bununla birlikte LDL ve HDL kolesterol değerinin empagliflozin alan grupta bir miktar yüksek olduğu görülmüştür. Hemokonsantrasyon nedeniyle HDL- ve LDL-kolesterolde doza bağımlı artma trigliseridde azalma meydana geldiği düşünülmektedir.

Bir diğer çalışmada, kardiyovasküler riski yüksek 10142 tip 2 diyabetli hasta canagliflozin ve plasebo grubuna randomize edilmiş. Ortalama 3.6 yıllık takibin ardından bir birincil birleşik kardiyovasküler sonlanım noktaları (kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, non-fatal MI ve non-fatal stroke) canagliflozin grubunda plasebo grubu-

na kıyasla daha az sayıda hastada gözlenmiş [7]. İlaveten kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranı canagliflozin grubunda daha düşük bulunmuş. Plaseboya kıyasla canagliflozin verilen grupta HbA1C düzeyleri daha düşük iken hastaların vücut ağırlığında, sistolik ve diyastolik kan basıncında azalma olduğu gözlenmiş.

Mikrovasküler sonuçlar- SGLT2 inhibitörlerinin mikrovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Birleşik mikrovasküler sonlanım noktaları (retinal fotokoagülasyon tedavisi başlama, vitreous hemorajisi, diyabet ile ilişkili görme kaybı, nefropati mevcudiyeti veya makroalbuminüriye progresyon, serum kreatin değerinin 2 katına çıkması, renal replasman tedavisine başlama, veya renal hastalığa bağlı ölüm olarak tanımlanan-nefropatinin kötüleşmesi) empagliflozin verilen grupta plaseboya kıyasla daha az sayıda hastada saptanmış [8]. Nefropati üzerine olumlu etkileri multifaktöriyel olmakla birlikte en önemli mekanizmanın empagliflozinin direk renovasküler etkileriyle ilişkili olduğu düşünülüyor.

Sekonder sonlanım noktalarından biri olan albuminüri progresyonu canagliflozin verilen hasta grubunda plasebo verilen gruba göre daha az sıklıkta gözlenmiş [7], ilaveten renal replasman tedavisine ihtiyaç ve renal nedenlere bağlı ölüm canagliflozin grubunda plaseboya kıyasla daha az oranda gözlenmiş.

Kilo kaybı- SGLT2 inhibitörleri ile hem osmotik diüretik etkiler hem de kalori kaybı nedeniyle tedavi başlangıcından kısa süre sonra kilo kaybı görülmektedir.

12 haftalık çalışmalarda, dapagliflozin, canagliflozin ve empagliflozin ile 2 ila 3 kg arasında kilo kaybı olduğu bildirilmiştir [9]. Daha uzun süreli çalışmaların (1-2 yıl süreli) sonuçlarını inceleyen meta-analizlerde plaseboya kıyasla SGLT2 inhibitörlerinin anlamlı kilo kaybına neden oldukları (2. yılda ortalama 2.99 kg lık fark) gösterilmiştir [10]. Bu durum SGLT2 inhibitörlerinin kilo üzerine olumlu etkilerinin uzun dönemde devam ettiğini göstermektedir.

### **Kullanım dozu ve şekli;**

SGLT2 inhibitörleri oral yoldan alınır. Etki mekanizması nedeniyle SGLT2 inhibitörleri'nin etkinliği glomeruler filtrasyon hızına bağlıdır. Renal fonksiyonları bozulmuş ve eGFR azalmış olan hastalarda filtre olan glukoz azaldığından antihiperglisemik etkinlikleri de azalmaktadır.

Canagliflozin- 100 ve 300 mg'lık tb formları mevcuttur. Kahvaltı öncesi alınır, başlangıç dozu 100 mg günde tek doz şeklinde olup glisemik hedeflere ulaşmak için doz 300

mg'a kadar arttırılabilir. GFR değeri 45-60 ml/dk aralığında olan hastalarda doz 100 mg'dan fazla olmamalıdır. GFR değeri < 45 ml/dk olan veya ciddi karaciğer hastalığı olanlarda ise bu ilaç kullanılmamalıdır [11].

Dapagliflozin- 10 mg'lık tb formu mevcut olup SGLT2 inhibitörleri arasında ülkemizde sadece dapagliflozin bulunmaktadır. Günde tek doz alınır. Günün herhangi bir saatinde ve gıda alımından bağımsız olarak alınabilir. GFR değeri < 60 ml/dk olan hastalarda ve mesane kanseri olan bireylerde kullanılması önerilmez [12]. Ciddi karaciğer hastalığı olanlarda tedaviye 5 mg dozunda başlanmalıdır.

Empagliflozin- 10 ve 25 mg'lık tb formları mevcuttur. Günde tek doz şeklinde yemek öncesi veya yemekle birlikte sabah saatlerinde alınır [13]. Başlangıç dozu 10 mg olup glisemik hedeflere ulaşmak için doz 25 mg'a kadar arttırılabilir. GFR değeri <45 ml/dk olan hastalara başlanması önerilmez ancak karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

#### **Yan etkiler-**

Genitoüriner sistem- SGLT2 inhibitörleri ile vulvajinal kandida enfeksiyon sıklığında 2-4 kat civarında artış olduğu bildirilmiştir [1,2,28,29]. Aynı zamanda bu ilaçlar ile idrar yolu enfeksiyon sıklığında da bir miktar artış (8.8% vs 6.1%) rapor edilmiştir [14].

Dapagliflozin kullanan hastalar arasında toplam 10 kişi mesane kanseri tanısı almış ancak bunların 5 tanesi dapagliflozin tedavisi başladıktan 6 ay gibi kısa bir sürede mesane kanseri tanısı almıştır. Bu kadar kısa bir sürede tümörün ortaya çıkması bu durumun dapagliflozin ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu bulgular sonucunda FDA postmarketing dönemde bu konuyla ilgili gözlem çalışmalarının yapılmasını önermiştir [15, 16]. Erkek cinsiyet, ileri yaş ve pioglitazone ile kombinasyon risk artışı yaratabilir.

Kronik glukozüri varlığının üriner sistem üzerindeki etkileriyle ilgili uzun dönem güvenilirlik verisi bulunmamaktadır.

Hipotansiyon- SGLT2 inhibitörleri osmotik diürez ve intravasküler volüm kontraksiyonuna yol açarlar. Özellikle ileri yaştaki bireyler veya diüretik, ACE inhibitörü, ARB kullanan hastalarda semptomatik hipotansiyon gelişime yol açabilirler [17]. Kardiyak otonom nöropatili diyabetiklerde postural hipotansiyon şiddetlenebilir.

Akut böbrek hasarı- Canagliflozin ve dapagliflozin kullanımı ile ilişkili akut böbrek hasarı gelişen vakalar bildirildi [18]. Özellikle GFR değeri 45-60 ml/dk aralığında olan vakalarda doz değişikliği ve daha yakın izlem önemlidir.

Kemik kırıkları- Canagliflozin kullanan hastalarda plaseboya kıyasla kemik kırıklarının daha sık olduğu ( 1.4 kemik kırığı/100 hasta/yıl canagliflozin 100 mg and 1.5 kemik kırığı/100 hasta/yıl canagliflozin 300 mg vs 1.1 kemik kırığı/100 hasta/yıl plasebo) bildirilmiştir [19]. Bununla birlikte diğer SGLT2 inhibitörlerinin kemik kitlesinde azalma ve kemik kırıklarında artış yapıp yapmadığı henüz tam olarak bilinmiyor. Özellikle yaşlı hastalarda kırık gelişimiyle ilişkili muhtemel mekanizma ortostatik hipotansiyon sonucu postür dengesizliği ve düşme olabilir. İlaveten SGLT2 inhibitörlerinin kemik kitlesi üzerine olumsuz etkileri olabilir. Hiperkalsüriye sebep olmaları negatif kalsiyum dengesi yaratarak osteoporoz ve kırık riskinde artmaya sebep olabilir. Ayrıca hafif hiperfosfatemi ve ürik asitte azalmaya neden olurlar.

Canagliflozin ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada kontrol grubuna göre canagliflozin alan grupta kemik kitlesinde daha belirgin kayıp olduğu (total kalça ve vertebra) gösterilmiştir [20, 21].

Diyabetik ketoasidoz- SGLT2 inhibitörleri ile hem tip 1 (daha fazla sayıda) hemde tip 2 diyabetli hastalarda öglisemik (KŞ değeri sıklıkla < 250 mg/dl olan) diyabetik ketoasidoz vakaları bildirilmiştir [22, 23]. SGLT2 inhibitörü kullananlarda üriner glukoz kaybı, osmotik diürez, glukozla uyarılan insulin salınımının azalması ve glukagon sentezinin artması sebebiyle karaciğerde artmış glukoneogenez ve adipoz dokuda artmış lipogenez "euglisemik ketoasidoz" gelişiminden sorumlu olabilir.

Amputasyon- Canagliflozinin kardiyovasküler etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda [24, 25], canagliflozin alan hasta grubunda alt ekstremitte amputasyon ( özellikle ayak parmağı ve orta ayak) riskinde artış gözlemlendi. Daha önceki amputasyon öyküsü, periferik vasküler hastalık ve nöropati varlığında amputasyon riski daha fazladır. Nöropatisi, ayak deformitesi, vasküler hastalığı ve ayak ülseri öyküsü gibi risk faktörleri olan kişilerde canagliflozin kullanılmamalıdır.

Başlıca avantajları; bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlanması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesidir.

Başlıca dezavantajları; Kan şekerini düşürücü etkileri kısmen ılımlı düzeylerde olması, klasik oral antiyabetiklere göre maliyetlerinin daha fazla olması, uzun dönem güvenilirlik verilerinin olmaması ve aşikar kardiyovasküler hastalığı olmayan ve kardiyovasküler riski düşük diyabetli hastalarda kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkisi ile ilgili verilerin eksikliği, genitoüriner (özellikle kadınlarda) in-

feksiyonlara yol açması, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol ve serum kreatinin düzeyini bir miktar (başlangıçta geçici olarak) yükseltmesi'dir.

Tip 1 diyabet, ketoza yatkın tip 2 diyabet ve tip 2 diyabeti olup GFR değeri < 60 ml/dk (dapagliflozin) veya < 45 ml/dk (canagliflozin, empagliflozin) olan hastalarda SGLT2 inhibitörlerini kullanmamak gerekir.

Hayvanlarda renal ve ürogenital malformasyonlara sebebiyet verdiği gösterildiğinden insanlarda gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin hafif düzeyde dehidratasyona neden olabileceğinden akut böbrek hasarını predispoze edebilecek ilaçlarla (Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, ACE inhibitörleri, Anjiyotensin II reseptör blokerleri ve diüretikler gibi) birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu veya genitoüriner mantar enfeksiyonlarına yatkınlığı olan hastalarda bu ilaçları kullanırken enfeksiyon riskinin artabileceği yönünde uyarıda bulunmak gerekir.

Düşük kemik mineral dansitesi olan ve kırık ve düşme için risk taşıyan bireylerde SGLT2 inhibitör tedavisi (özellikle de canagliflozin) verilirken dikkatli olunmalıdır.

Normalde SGLT-2 inhibitörlerinin hipoglisemi riski düşük olmakla birlikte insülin, sülfonilüre ve glinid gibi ilaçlarla birlikte alındığında hipoglisemi gözlelenebilir. İnsülin ve insülin salgılatıcı ilaçlar ile SGLT-2 inhibitörleri kombinasyon tedavisinde kullanılacağı zaman bu ilaçların dozlarını azaltmak gerekebilir.

Sonuç olarak, SGLT-2 inhibitörleri, obez, hipertansif, hipoglisemi riski olan ve aşikar kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabetli hastalar için özellikle uygun olabilir. İleri renal yetmezliği ve postural hipotansiyonu ve düşme riski olan ya da sık genitoüriner enfeksiyon geçiren kişilerde kullanımında dikkatli olmak gerekir.

### Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Singh SK, Gupta A: SGLT2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus: Focus on canagliflozin. Muller Journal of Medical Sciences and Research 2014;5:166.
2. Balfour PC, Rodriguez CJ, Ferdinand KC: Blood pressure and cardiovascular effects of new and emerging antidiabetic agents. Current hypertension reports 2014;16:455.
3. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E et al: Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014, 16:984-93.
4. Clar C, Gill JA, Waugh N: Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ open 2012;2:e001007.
5. Zaccardi F, Webb D, Htike Z, Youssef D, Khunti K, Davies M: Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism 2016;18:783-94.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2015;373:2117-128.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2017.
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2016;375:323-34.
9. Škrčić M, Yang GK, Perkins BA et al: Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. Diabetologia 2014;57:2599-602.
10. Liu X-Y, Zhang N, Chen R, Zhao J-G, Yu P: Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2years. Journal of diabetes and its complications 2015;29:1295-303.
11. Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Kuki H: Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: A 52-week open-label study. Journal of diabetes investigation 2015;6:210-8.
12. Nauck MA: Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug design, development and therapy 2014;8:1335.
13. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al: SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diabetes and Vascular Disease Research 2015;12:90-100.
14. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G: A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose cotransport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Annals of medicine 2012;44:375-93.
15. Moses RG, Colagiuri S, Pollock C: SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. The Australasian medical journal 2014;7:405.

16. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ: SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy 2013;6:453.
17. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE et al: Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of Clinical Hypertension 2014;16:875-82.
18. Berns JS, Glickman JD, Golper TA, Nathan DM, Lam AQ, Mulder JE: Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and pre-dialysis chronic kidney disease or end-stage renal disease. In.: UpToDate; 2015.
19. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al: Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology 2016;101:157-66.
20. Alba M, Xie J, Fung A, Desai M: The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. Current medical research and opinion 2016;32:1375-85.
21. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D: Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. The Journal of Clinical Endocrinology 2016;101:44-51.
22. Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al: Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes care 2015, 38:1687-93.
23. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E: Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. New England Journal of Medicine 2017;376:2300-2.
24. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D et al: Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. American heart journal 2013;166:217-23.e211.
25. Neal B, Perkovic V, Matthews DR et al: Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study—Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017;19:387-93.

Sorumlu Yazar: Aşkın Güngüneş, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye; e-mail: askn79@yahoo.com