

# پیامدهای کلیوی دسته دارویی گلیفلوزین در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به نارسایی قلبی با کسر جهشی حفظ شده

سیما نورعلی<sup>۱</sup>، شادی شفقی<sup>۱\*</sup>، فرح نقاش زاده<sup>۱</sup>، ندا بهزاد نیا<sup>۱</sup>، محمدصادق کشمیری<sup>۱</sup>،  
لیلا سلیمی نژاد<sup>۱</sup>، زکیه حیدرنیا<sup>۲</sup>، بابک شریف کاشانی<sup>۳</sup>

- (۱) مرکز تحقیقات پیوند ریه، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران
- (۲) دپارتمان پرستاری، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
- (۳) مرکز تحقیقات پیشگیری و کنترل دخانیات، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

## چکیده:

دیابت نوع ۲ به عنوان یک عامل خطر اصلی برای بیماری‌های ماکروواسکولار و میکروواسکولار، تقریباً در ۳۵٪ از بیماران منجر به بیماری کلیوی می‌شود. بیماری کلیوی با افزایش مرگ و میر همراه است و نشان داده شده است که استراتژی‌های سختگیرانه کاهش گلوکز، مارکرهای مرتبط با عوارض کلیوی را در بیماران دیابتی نوع ۲ کاهش می‌دهند. داروی امپاگلیفلوزین، به عنوان یک مهارکننده انتقال دهنده همزمان سدیم-گلوکز ۲، با کاهش بازجذب کلیوی گلوکز، هیپرگلیسمی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش و در نتیجه دفع گلوکز از طریق ادرار را افزایش می‌دهد. لذا مهار کننده‌های انتقال دهنده همزمان سدیم-گلوکز ۲، می‌توانند طیف گسترده‌ای از خطر پیامدهای کلیوی از جمله خطر نارسایی کلیوی منجر به دیالیز، پیوند یا مرگ ناشی از بیماری کلیوی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را کاهش دهند. مطالعات چندی ارائه دهنده شواهد حمایتی در رابطه با استفاده از مهار کننده‌های انتقال دهنده همزمان سدیم-گلوکز ۲ برای جلوگیری از پیامدهای کلیوی مهم بالینی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، بوده‌اند. درمان با مهار کننده‌های انتقال دهنده همزمان سدیم-گلوکز ۲، می‌تواند برای مدیریت درمانی بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه و آلبومینوری مفید باشد و به کاهش خطر بروز نارسایی کلیوی، جلوگیری از پسرقت عملکرد کلیه‌ها و نیز پیشگیری از مرگ قلبی عروقی و بستری شدن در بیمارستان به دلیل نارسایی قلبی کمک کند.

این مطالعه مروری نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و نارسایی قلبی با کسر جهشی حفظ شده، مهار کننده‌های انتقال دهنده همزمان سدیم-گلوکز ۲، بر بهبود پیامدهای کلیوی بیماران موثرند.

**واژگان کلیدی:** نارسایی قلبی با کسر جهشی حفظ شده، امپاگلیفلوزین، بیماری کلیوی، دیابت نوع ۲

\* نویسنده مسئول:

دکتر شادی شفقی، دکترای تخصصی، مرکز تحقیقات پیوند ریه، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، تهران، ایران، پست الکترونیک: [shafaghishadi@yahoo.com](mailto:shafaghishadi@yahoo.com)

**مقدمه:**

بلاک کننده ی تک عاملی سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون<sup>۱</sup>، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ همچنان در معرض خطر بالایی از مرگ و عوارض ناشی از علل قلبی-کلیوی قرار دارند و این موضوع نیاز به مداخلات درمانی جدید را نشان می دهد. (۹)

نشان داده شده است که کاهش کلسترول LDL باعث کاهش بروز حوادث آترواسکلروتیک در افراد مبتلا به CKD می شود (۱۲) و رژیم های مبتنی بر استاتین به طور گسترده برای افراد در معرض خطر توصیه می شود. (۱۳) با این حال، یک ویژگی کلیدی CKD، شیوع بالای بیماری قلبی غیر آترواسکلروتیک است. حدود نیمی از بیماران مبتلا به CKD پیشرفته ساختار قلبی غیرطبیعی دارند (۱۴،۱۵) که با شروع دیالیز به بیش از سه چهارم افزایش می یابد. (۱۵،۱۶) اگرچه کسر جهشی اغلب حفظ می شود، درجاتی از اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ در CKD رایج است. (۱۴)

مهارکننده های سدیم-گلوکز (SGLT-2) در ابتدا برای درمان هیپرگلیسمی در افراد مبتلا به دیابت ساخته شدند. (۱۴) کارآزمایی های بزرگ اخیر کنترل شده با پلاسبو نشان داده اند که خطر ابتلا به بیماری CV را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (T2DM) که در معرض خطر بالای بیماری CV قرار دارند کاهش می دهند. تجزیه و تحلیل های اکتشافی همچنین نشان داد که آنها ممکن است پیشرفت بیماری کلیوی را در این جمعیت کاهش دهند. (۱۰) از آنجایی که هر مولکول گلوکز بازجذب شده توسط SGLT-2 با یک یون سدیم (۱۴) همراه است، مهار SGLT-2 علاوه بر اثر ادرارآور اسمزی گلیکوزوری باعث ناتریورز می شود. این اثر غیر گلیسمی ممکن است خطر CV را از طریق کاهش حجم پلاسما، احتقان اندام ها و فشار خون مرکزی و سیستمیک اصلاح کند (۱۷) و ممکن است به ویژه در پیشگیری از نارسایی قلبی (HF) مفید باشد. (۱۰)

امپاگلیفلوزین، به عنوان یک مهارکننده انتخابی همزمان انتقال دهنده سدیم-گلوکز ۲، با کاهش بازجذب کلیوی گلوکز، قند خون را در بیماران مبتلا به دیابت ۲ کاهش می دهد و در نتیجه دفع گلوکز از طریق ادرار را افزایش می دهد. استفاده از امپاگلیفلوزین با کاهش سطح

نارسایی قلبی (HF) یک مشکل بزرگ جهانی است که در سال ۲۰۱۴ روی ۲۶ میلیون نفر در سراسر جهان تاثیر گذاشته است. بستری شدن برای HF سالانه بیش از ۱ میلیون بستری در اروپا و ایالات متحده را شامل می شود. (۱) دیابت نوع ۲ (T2DM) در افراد مبتلا به HF شایع است و مطالعات متعدد شیوع آن را تا ۵۰٪ نشان می دهد. (۲) دیابت نوع ۲ با افزایش ۲ تا ۵ برابری خطر ابتلا به HF مرتبط است و همچنین در افرادی که همزمان هر دو بیماری را دارند در مقابل هر یک به تنهایی، پیش آگهی بدتر است. (۲-۴) وجود دیابت نوع ۲ در بیماران HF با پیامدهای بیشتر و بدتر و بستری شدن در بیمارستان همراه است. (۵) یک بیماری همراه که معمولاً با HF و T2DM مرتبط است، بیماری مزمن کلیوی (CKD) است که بیش از ۱۰٪ از جمعیت را در بسیاری از کشورها تحت تاثیر قرار می دهد. تقریباً ۴۰ درصد از افراد مبتلا به HF دارای اختلال همزمان در عملکرد کلیه هستند. (۶)

طبق تخمین های آماری، نارسایی کلیه در سال ۲۰۱۰، در حدود ۲/۶ میلیون نفر منجر به دیالیز و یا پیوند کلیه شده است و تخمین زده می شود که این تعداد تا سال ۲۰۳۰ بیش از دو برابر شود. همچنین، دیابت نوع ۲ به تنهایی یکی از علل اصلی نارسایی کلیه در سراسر جهان است و نارسایی ناشی از دیابت نوع ۲، به دلیل اثرات نامطلوب اقتصادی و اجتماعی، یک چالش بزرگ و رو به رشد، نه تنها برای بیماران، خانواده ها، و مراقبان آنها، بلکه برای سیستم های بهداشتی و دولت ها است. (۷،۸) دیابت نوع ۲ به عنوان یک عامل خطر اصلی برای بیماری های ماکروواسکولار و میکروواسکولار باعث ایجاد بیماری کلیوی در تقریباً ۳۵٪ از بیماران می شود. (۹،۱۰) بیماری کلیوی با افزایش مرگ و میر همراه است و نشان داده شده است که استراتژی های شدید کاهش گلوکز نشانگرهای مرتبط با عوارض کلیوی را در بیماران دیابتی نوع ۲ کاهش می دهند. با این حال، شواهد برای بهبود عوارض کلیوی پیشرفته محدود است. (۹) پیش بینی می شود که بیماری کلیوی ناشی از دیابت تا سال ۲۰۴۰ بر ۲۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان تاثیر بگذارد. (۱۱) علاوه بر این، علیرغم کنترل بهینه گلوکز و استفاده از



<sup>1</sup> Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)

هموگلوبین گلیکوزیله، کاهش وزن و کاهش فشار خون، بدون افزایش ضربان قلب همراه بوده است. (۹،۱۸،۱۹) علاوه بر این، آلبومینوری را کاهش می دهد و ممکن است اثرات همودینامیک مستقیم بر کلیه داشته باشد. (۸)

تصور می شود که اثرات مفید کلیوی مرتبط با امپاگلیفلوزین با مکانیسم های مختلف، منجر به کاهش فشار داخل گلوبولوی و هایپرفیلتراسیون می شود. (۲۰) CKD و HF دارای پاتوفیزیولوژی زمینه ای مرتبط با هم هستند و پیشرفت CKD و پیامدهای نامطلوب مرتبط با آن در افراد مبتلا به T2DM ممکن است در افراد با یا بدون HF متفاوت باشد. نکته مهم این است که داروی امپاگلیفلوزین باعث ایجاد دیورز ثانویه و ناتیورز در سطح شریانی می شود. این مکانیسم ها می توانند برای پیشرفت طولانی مدت CKD و HF مهم باشند. (۲۱) هدف این مطالعه مروری، ارائه اثرات داروی امپاگلیفلوزین به عنوان یک مهارکننده ی سدیم-گلوکز ۲، بر پیامدهای کلیوی در بیماران دیابتیک مبتلا به نارسایی قلبی با کسر جهشی حفظ شده است.

### بحث:

فواید پیش بینی نشده قلبی- کلیوی امپاگلیفلوزین در چندین کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده بزرگ بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و یا بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک ثابت شده یا عوامل خطر متعدد قلبی عروقی نشان داده شده است. (۲۲)

کارآزمایی های پیامد قلبی عروقی در مقیاس بزرگ، که به منظور اطمینان از ایمنی قلبی عروقی مهارکننده های انتخابی همزمان انتقال دهنده سدیم-گلوکز ۲ طراحی شده اند، اثرات امیدوارکننده ای را بر طیفی از عوارض آلبومینوری و پیامدهای کلیوی مبتنی بر کراتینین سرم در بیماران مبتلا یا در معرض خطر بالای بیماری های آترواسکلروتیک قلبی عروقی نشان داده اند. در این کارآزمایی ها، در نتیجه، نرخ رویداد نارسایی کلیه پایین بود، به طوری که تعداد کمی از شرکت کنندگان در هر کارآزمایی به دیالیز یا پیوند کلیه نیاز داشتند یا بر اثر بیماری کلیوی فوت شدند. (۸)

در کارآزمایی اخیر امپا رگ اوتکام<sup>۱</sup>، هدف ثانویه از پیش تعیین شده آن کارآزمایی، بررسی اثرات امپاگلیفلوزین بر پیامدهای میکروواسکولار و به ویژه پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در معرض خطر بالای حوادث قلبی عروقی بود. (۹) ارزیابی پیامدهای کلیوی یک هدف از پیش تعیین شده کارآزمایی بود، و پیامدها در یک طرح تجزیه و تحلیل آماری ثانویه تعریف شدند. بروز یا بدتر شدن نفروپاتی در ۵۲۵ بیمار از ۴۱۲۴ بیمار (۱۲/۷٪) در گروه امپاگلیفلوزین و در ۳۸۸ بیمار از ۲۰۶۱ بیمار (۱۸/۸٪) در گروه دارونما رخ داد که نشان دهنده ی کاهش خطر نسبی قابل توجهی (۳۹٪) بود. وقوع یا تشدید نفروپاتی یا مرگ به علل قلبی عروقی در گروه امپاگلیفلوزین به طور قابل توجهی کمتر از گروه دارونما بود. پیشرفت به ماکروآلبومینوری در ۴۵۹ بیمار از ۴۰۹۱ بیمار (۱۱/۲٪) در گروه امپاگلیفلوزین و در ۳۳۰ نفر از ۲۰۳۳ (۱۶/۲٪) در گروه دارونما رخ داد که کاهش خطر نسبی قابل توجهی (۳۸٪) بود. دو برابر شدن سطح کراتینین سرم در ۷۰ نفر از ۴۶۴۵ بیمار (۱/۵٪) در گروه امپاگلیفلوزین و در ۶۰ نفر از ۲۳۲۳ (۲/۶٪) در گروه دارونما، با ۴۴٪ کاهش خطر نسبی رخ داد. شروع درمان جایگزین کلیه در ۱۳ بیمار از ۴۶۸۷ بیمار (۰/۳٪) در گروه امپاگلیفلوزین و در ۱۴ نفر از ۲۳۳۳ (۰/۶٪) در گروه دارونما رخ داد که کاهش خطر نسبی قابل توجهی (۵۵٪) بود. (۹)

بر اساس مطالعه کارآزمایی ماتپاس راو و همکاران، درمان با امپاگلیفلوزین به طور قابل توجهی دفع گلوکز ادرار را پس از یک روز از  $7.3 \pm 22.7$  گرم در ۲۴ ساعت به  $48.4 \pm 34.7$  گرم در ۲۴ ساعت افزایش داد ( $P = 0.001$ ) و منجر به کاهش زود هنگام سطح گلوکز خون ناشتا از  $75 \pm 181$  میلی گرم در دسی لیتر به  $152 \pm 181$  میلی گرم در دسی لیتر ( $P = 0.049$ ) شد. حجم ادرار به طور موازی با گلوکوزوریا پس از روز ۱ از  $601 \pm 1740$  میلی لیتر / ۲۴ ساعت به  $837 \pm 2112$  میلی لیتر / ۲۴ ساعت ( $P = 0.011$ ) و پس از ۳ ماه درمان به  $2319 \pm 873$  میلی لیتر / ۲۴ ساعت ( $P = 0.001$ ) در مقایسه با دارونما افزایش یافت. وزن بدن در روز ۱ و روز ۳ درمان با امپاگلیفلوزین کاهش

<sup>1</sup> EMPA-REG OUTCOME

- registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr;63(12):1123–33.
- 2) Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 May;20(5):853–72.
  - 3) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891–975.
  - 4) Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2018 Feb;39(5):363–70.
  - 5) Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, Gurmu Y, Mosenzon O, Murphy SA, et al. Heart Failure Risk Stratification and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019 Nov;140(19):1569–77.
  - 6) Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018 Feb;41(2):356–63.
  - 7) Davidson JA. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgrad Med.* 2019 May;131(4):251–60.
  - 8) Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Nov;7(11):845–54.
  - 9) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med [Internet].* 2016 Jun 14;375(4):323–34. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
  - 10) Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a

یافت، اما پس از ۳ ماه ادامه پیدا نکرد و ارتباط معنی داری بین کاهش وزن بدن و دفع حجم ادرار یافت نشد. (۲۳).

همچنین بر اساس مطالعه انجام شده توسط میلتنون پکر و همکاران، که امپاگلیفلوزین را در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بر اساس دو کارآزمایی ارزیابی کردند، نتایج بین دو کارآزمایی به گونه ای بود که پیامدهای نامطلوب کلیوی عمده در ۲۸٪ از بیمارانی که امپاگلیفلوزین دریافت کردند مشاهده شد، در حالی که این پیامدها در ۳۵٪ از کسانی که دارونما دریافت کردند، رخ داد. (۲۴) نتیجه ی اکتشافی این مطالعه این بود که کاهش عمیق و پایدار در eGFR، دیالیز مزمن، یا پیوند کلیه به طور مشابه در بیماران با و بدون CKD کاهش یافت. تفاوت مطلق نرخ رویداد بین دارونما و امپاگلیفلوزین ۱۰۷ در ۱۰۰ بیمار-سال برای بیماران بدون CKD و ۱۰۷۸ در هر ۱۰۰ بیمار-سال برای بیماران مبتلا به CKD بود. محقق گزارش داد که آسیب حاد کلیه در گروه امپاگلیفلوزین، هم در بیماران مبتلا به CKD و هم بدون CKD، کمتر بود. علاوه بر این، عملکرد اولیه کلیه تأثیری بر تأثیر امپاگلیفلوزین بر بستری شدن در بیمارستان به هر علت یا مرگ و میر قلبی عروقی یا تمام علل مرگ و میر نداشت. (۲۴)

### نتیجه گیری:

در نتیجه و بر اساس مطالعات انجام شده، مهار انتخابی همزمان انتقال دهنده سدیم-گلوکز ۲ می تواند طیف وسیعی از خطرات را برای پیامدهای کلیوی از جمله خطر دیالیز، پیوند، یا مرگ ناشی از بیماری کلیوی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش دهد. درمان مهارکننده های انتخابی همزمان انتقال دهنده سدیم-گلوکز ۲، ممکن است برای مدیریت بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی و آلومینوری مفید باشد و به کاهش خطر نارسایی کلیوی، بدتر شدن عملکرد کلیه، علاوه بر مرگ قلبی عروقی و بستری شدن در بیمارستان به دلیل نارسایی قلبی کمک کند.

### منابع:

- 1) Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure



- 21) Butler J, Zannad F, Fitchett D, Zinman B, Koitka-Weber A, von Eynatten M, et al. Empagliflozin Improves Kidney Outcomes in Patients With or Without Heart Failure. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2019 Jun 1;12(6):e005875. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005875>
- 22) Oh J, Lee SH, Lee CJ, Kang SM. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors: a New Path for Heart Failure Treatment. *Korean Circ J*. 2021 May;51(5):399–408.
- 23) Rau M, Thiele K, Hartmann N-UK, Schuh A, Altiok E, Möllmann J, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2021;20(1):6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01175-5>
- 24) Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. Vol. 385, *The New England journal of medicine*. United States; 2021. p. 1531–3.
- rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018 Dec;11(6):749–61.
- 11) Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, Hantel S, Pinnetti S, Seman L, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Jul;15(7):613–21.
- 12) Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu M, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Oct;4(10):829–39.
- 13) Andrassy KM. Comments on “KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease”. Vol. 84, *Kidney international*. United States; 2013. p. 622–3.
- 14) Park M, Hsu C, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;23(10):1725–34.
- 15) Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int*. 1998 Nov;54(5):1720–5.
- 16) Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelsohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1999 Jul;34(1):125–34.
- 17) Striepe K, Jumar A, Ott C, Karg M V, Schneider MP, Kannenkeril D, et al. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Vol. 136, *Circulation*. United States; 2017. p. 1167–9.
- 18) Anderson JE, Wright EEJ, Shaefer CFJ. Empagliflozin: Role in Treatment Options for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther Res Treat Educ diabetes Relat Disord*. 2017 Feb;8(1):33–53.
- 19) Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(4):405–23.
- 20) Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016 Sep;134(10):752–72.

# Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Renal Outcomes in Patients Suffering from Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Sima Noorali<sup>1</sup>, Shadi Shafaghi<sup>1\*</sup>, Farah Naghashzadeh<sup>1</sup>, Neda Behzadnia<sup>1</sup>,  
Mohammad Sadegh Keshmiri<sup>1</sup>, Leila Saliminejad<sup>1</sup>, Babak Sharif Kashani<sup>2</sup>

- 1) Lung Transplantation Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2) Tobacco Prevention and Control Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract:

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) as a major risk factor for macrovascular and microvascular disease develops kidney disease in approximately 35% of patients. Kidney disease is associated with increased mortality and intensive glucose-lowering strategies have been shown to reduce surrogate markers of renal complications in T2DM patients. Empagliflozin, as a selective sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, reduces hyperglycemia in patients with T2DM by reducing the renal reabsorption of glucose, thereby increasing urinary glucose excretion. In conclusion, SGLT2 inhibition can reduce a broad range of risks for kidney outcomes including the risk of dialysis, transplantation, or death due to kidney disease in people with type 2 diabetes mellitus.

Many studies have shown promising effects on a range of albuminuria and serum creatinine-based kidney outcomes in patients with, or at high risk of, atherosclerotic cardiovascular disease. In these trials, as a result, event rates for kidney failure were low, with few participants requiring dialysis or kidney transplantation, or dying from kidney disease, in each trial.

This review suggests that SGLT-2 inhibitor therapy may prove beneficial for the management of patients with chronic kidney disease and albuminuria, contributing to reductions in the risk of end-Stage Renal Disease, worsening of kidney function, in addition to cardiovascular death and hospitalization for heart failure.

**Keywords:** HFpEF, Empagliflozin, Chronic kidney disease, Type 2 diabetes mellitus

---

## \* Corresponding Author:

Shadi Shafaghi, MD, Ph.D., Lung Transplantation Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Tehran, Iran. Email: [shafaghihadi@yahoo.com](mailto:shafaghihadi@yahoo.com)