



Nisan 2023 sayı 2

Hazırlayan: Dr. Erman Mercan

## Tip 2 Diyabetli Hastalarda Sodyum-glukoz Kotransporter-2 İnhibitörleri ve Hepatoselüler Karsinom Riski

### Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Risk of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Type 2 Diabetes

Bea S, Jeong HE, Kim JH, Yu OH, Azoulay L, Shin JY

Clinical Gastroenterology and Hepatology February 09, 2023 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.031>

**Giriş ve amaç:** Hepatoselüler kanser (HSK), dünya genelinde önemli bir halk sağlığı problemi olup 2020 yılında kansere bağlı ölümler arasında 3.sırada olduğu bildirilmiştir. Birkaç prelinik çalışmada sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinin (SGLT-2i), karaciğer üzerine hastalığın evresinden bağımsız olarak umut verici etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak, şimdiye dek HSK insidansı üzerine etkisini direkt olarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

**Yöntem ve araç:** Bu çalışma, 2014-2020 yılları arasında, Güney Kore ulusal kohortundan edinilen verilerle oluşturulan populasyon bazlı kohort çalışmasıdır. Belirtilen tarihler arasında, glisemik seyirleri benzer olan diyabet hastalarında 2.veya 3.basamak anti-diyabetik ajan olarak yeni başlanan SGLT-2i ile dipeptidil-transferaz 4 inhibitörleri (DPP-4i) kıyaslanmıştır. Karşılaştırmada DPP-4i'lerinin tercih edilmesinin nedeni, DPP-4i'lerinin minimal veya hiç hepatik etkisi olması; sülfonilüre (SU) ve tiazolidinedionların (TZD;-glitazon) vücut ağırlığında artışa neden olması ve karaciğer hastalığını metabolik yollar üzerinden etkileyeceğinin düşünülmesidir. Hastalar çalışmaya dahil edildikten 1 yıl sonrasında itibaren, HCC gelişimi/ilaç değişikliği/ölüm ya da çalışmanın sonlandırılması durumlarına kadar (hangisi daha önce gelişirse) izlenmiştir. 18 yaş altı, her iki ajanın birlikte kullanıldığı, tanı almış HSK olanlar, son dönem böbrek hastalığı olanlar, takip süresi 1 yıldan kısa olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

**Bulgular:** Tip 2 diyabet (T2D) olan 4 milyon hastadan gruplar arası bazal ortak değişkenler dengelenerek 74.830'u SGLT-2i, 798.490 DPP-4i kullanan hasta dahil edilmiştir. SGLT-2i grubu medyan 2,5 yıl, DPP-4i grubu medyan 3,6 yıl takip edilmiştir. HSK *hazard ratio* (HR) SGLT-2i kullanımında 0.81 olarak daha düşük bulunmuştur (76,2 vs. 95/100.000 kişi/yılda). SGLT-2i kullanıcıları arasında; 50 yaş altındaki hastalarda (HR: 0,58), kadınlarda (HR: 0,65), siroz öyküsü olmayanlarda (HR: 0,77), HBV enfeksiyonu olmayanlarda (HR: 0,73), HCV enfeksiyonu olmayanlarda (HR: 0,72) ve FLI> 60 (HR: 0,79) olanlarda HSK insidansı belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.

**Tartışma:** Bulgular, daha önceki çalışmaları da destekleyecek nitelikte SGLT-2i'lerinin potansiyel hepatik etkisini kanıtlamaktadır. Ayrıca, sıvı dengesizliğinin azaltılması, glukagon sekresyonunun hepatik lipolizi uyarması ve hepatik steatoz/fibrozisin baskılanması gibi biyolojik mekanizmalar da bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. HSK, farklı etiyojilere bağlı olarak ortaya çıkabilmekte olup SGLT-2i'lerinin hepatik etkisi metabolik yollarla olmaktadır. NAYKH indikatörü olan FLI>60 alt grubu bulguları da bu kavramı

desteklemektedir. T2D'nin NAYKH'na neden olması dolayısıyla en uygun glisemik kontrol stratejisinin belirlenmesi önemlidir. Çalışmanın güçlü yanı, kapsayıcı sağlık hizmetleri verilerini içeren geniş çaplı ulusal bir kohort çalışması olmasıdır. Çalışmanın kısıtlılığı ise, maksimum 5 yıllık takip süresinin HSK insidansının değerlendirilmesi açısından görece kısa olmasıdır.

**Sonuç:** Bu ulusal kohort çalışmasında SGLT-2i kullanımı ile altta yatan kronik karaciğer hastalığı olmayan T2D'li kişilerde daha düşük HSK insidansı sağlandığı bulunmuştur. Bu bulgular, SGL-2i'lerinin HSK insidansını engelleyeceğini öngörmektedir. Bu etki, 50 yaşın altında, kadınlarda, eşlik eden viral hepatit olmayanlarda ve NAYKH tanısı olanlarda daha belirgindir. Ancak, bu bulguların desteklenmesi için randomize kontrol çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu bulten Turk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından, bilimsel gelişime katkı amacı ile hazırlanmakta ve yayınlanmaktadır. Makalelerin içeriklerinin tıbbi ve hukuki sorumluluğu ilgili yazar ve yayınevlerine aittir. Paylaşılması istenen güncel makalelerin, formata uygun bir şekilde dernek e-posta adresine (tasl@tasl.org.tr) yollanması gerekmektedir. TKAD adına sahibi: Fulya Günşar (Başkan)  
Bulten editörü: Arif Mansur Coşar