

Diyabet ve Kalp Yetmezliği

**50. Ulusal Diyabet Kongresi
23-27 Nisan 2014, Antalya**

**Dr. İlhan TARKUN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı**

Diyabet ve Kalp Yetmezliği

- Konuşma akışı:
 1. Diyabet ve kalp yetmezliği ilişkisi ve sıklığı
 2. Diyabetik kardiyomiyopati
 - Tanım
 - Pathogenez
 - Tanı
 3. Diyabet ve Kalp Yetmezliği-Tedavi
 4. Diyabet tedavisi ve Kalp Yetmezliği
 5. İnkretinler ve Kalp Yetmezliği

Diyabet ve Kalp

- Diyabet kalbi 3 biçimde etkilemektedir.
 1. Hızlanmış atheroskleroz nedeniyle KAH
 2. Kardiyak otonomik nöropati
 3. Diyabetik kardiyomiyopati (DbKM)



Diyabet ve Kalp Yetmezliği (KY)-Sıklık

- Her iki hastalığın toplumda görölme sıklığı hızla arttığı için birlikte bulunma olasılığı da artmaktadır.
- Diyabetli hastaların yaklaşık **%9-22'sinde** kalp yetmezliği gelişmektedir. Asemptomatik diastolik disfonksiyon sıklığı ise **%52-60'** dir.
- Framingham çalışmasına göre diyabetik hastalarda KY erkeklerde **2.1 kat**, kadınlarda ise **5 kat** daha fazla görölmektedir¹.
- Bu risk artışı yaş, hipertansiyon, obezite, KAH ve hiperlipidemi gibi faktörlerden bağımsızdır.
- Kalp yetmezliği de tek başına diyabet gelişimi için bir risk faktörüdür. KY'li hastalarda DM sıklığı **%13-47**. Kalp yetmezliği saptanan yaşlı hastaların **%28'inde** 3 yıl içinde diyabet gelişmektedir².

¹Kannal WB et al. JAMA. 1979;241:2015-2038

²Amato et al. Diabetes Metab 1989;23(3):213-218

Diyabet ve Kalp Yetmezliği -Sıklık

- KY gelişimi ile kan şekeri regülasyonu arasındaki ilişki de gösterilmiştir.
- UKPDS çalışmasında HbA1c düzeyinde her %1 artış, KY sıklığını %8 artırmıştır.
- Diyabetli hastalarda KY morbidite ve mortalitesi, diyabet saptanmayanlara göre artmaktadır¹.

¹Iribaren C et al. Circulation 2001;103:2668-2673

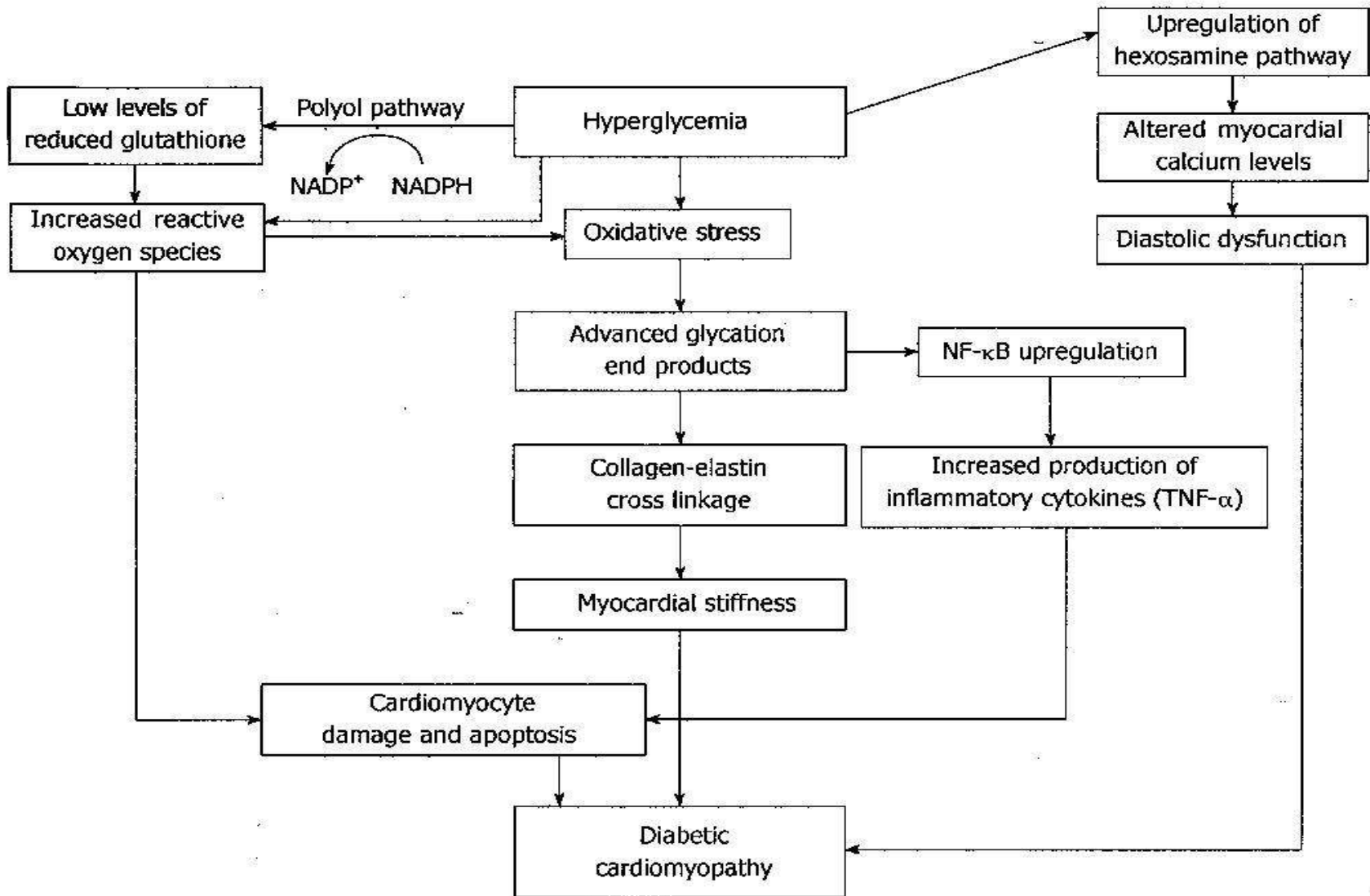
Diyabet ve Kalp Yetmezliği

- Tüm bu epidemiyolojik veriler sonucu, diyabetin iskemi dahil tüm diğer faktörlerden bağımsız olarak, kalpte bazı fonksiyonel, biyokimyasal ve morfolojik bozukluklara yol açtığı ve bu değişikliklerden bazılarının diyabetin çok erken döneminde başladığı sonucuna varılmıştır.
- Diyabetik kardiyomiyopati (DbKM), ilk kez 1972 yılında Rubler ve ark. tarafından tanımlanmıştır.
- DbKM; *“Diyabetik hastalarda KAH, hipertansiyon veya kapak hastalığı olmadan ortaya çıkan miyokardiyal disfonksiyon”* olarak tanımlanır.

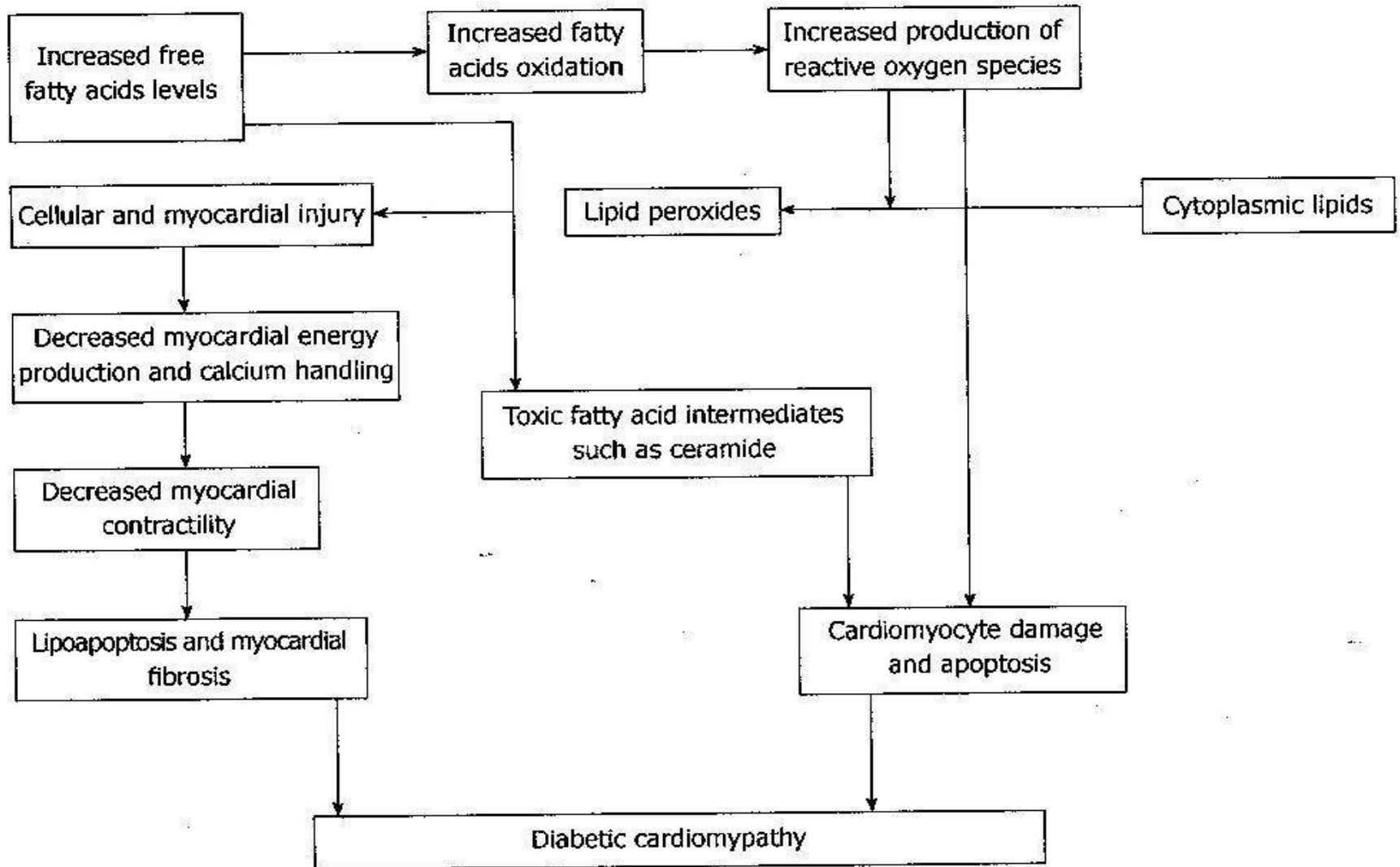
DbKM-Pathogenezi

- Pathogenezi açık olmamak ile birlikte birçok mekanizma suçlanmaktadır.
 - Hiperglisemi
 - Lipid metabolizmasında değişiklikler
 - Hiperinsülinemi ve insülin direnci
 - Mikrovasküler iskemi
 - RAS etkisi
 - Kardiyak otonom nöropati

DbKM-Pathogeneze



DbKM-Pathogeneze



DbKM-Pathogenez

Hiperinsülinemi ve insülin direnci: Hiperinsülinemi nedeniyle oluşan çeşitli genetik ve epigenetik değişiklikler transkripsiyon faktörleri ve protein ekspresyon düzeylerini değiştirir. Bu nedenle kardiyak miyositer hipertrofi oluşmaktadır.

- Hiperinsülinemi ve insülin direnci durumlarında BNP düzeyleri artmaktadır.

Mikrovasküler İskemi: Diyabetik hastalarda, arteriollerde hiyalin değişiklikler, kapiller bazal membran kalınlaşması, küçük damarlarda mikro anevrizmalar, perivasküler fibrosis nedeniyle kardiyak mikrovasküler iskemi oluşur.

DbKM-Pathogenez

RAS: Hiperglisemi intra-kardiyak RAS'ı aktive eder. Diyabetik hastalarda kardiyomiyositler içindeki AT II seviyesi diyabetik olmayanlara göre 3-4 misli artmıştır¹.

- Sitoplazmik AT II kardiyak miyosit hipertrofisine ve kardiyak fibroblast proliferasyonuna yol açar.

Kardiyak Otonom Nöropati: KON uzun süreli diyabetik hastalarda %60' a varan oranlarda gelişir.

- KON gelişen hastalarda anormal sempatatik tonus nedeniyle, vasküler elastisite bozulmuştur, periferik vasküler direnç artar.
- KON ciddiyeti ile diastolik disfonksiyon sıklığı arasındaki ilişki gösterilmiştir.

¹Frustaci A et al Circ Res 2007;87:1123-1132

DbKM-Klinik

- DbKM kliniğinde görülen en erken bulgu diyastolik disfonksiyondur.
- Diyastolik disfonksiyon, diyastol esnasında ventrikülün yetersiz relaksasyonu sonucu artmış ventriküler dolum basıncı ve diyastolik kalp yetmezliği ile karakterizedir.
- Diyastolik disfonksiyon gelişmesinden, ventriküler hipertrofi ve fibrozis sorumludur.
- DbKM ileri evrelerinde sistolik disfonksiyon da gelişir ve kalp yetmezliği ağırlaşır.
- Tabloya İKH ve HT eşlik ediyorsa süreç hızlanır ve ağırlaşır.

DbKM-Tanı

- Miyokardiyal disfonksiyon
 - Ekokardiografi
 - Kardiyak MR
 - Transmitral Doppler
 - Doku Doppler
 - Benzer miyokardiyal bozukluklara yol açacak diğer komorbiditelerin dışlanması
- Kardiyak hipertrofi
- Diastolik disfonksiyon

H-MRS (Heart Magnetic Resonance Spectroscopy) ile miyokardiyal trigliserid düzeyinin saptanması.

Diyabet ve Kalp Yetmezliği-Tedavi

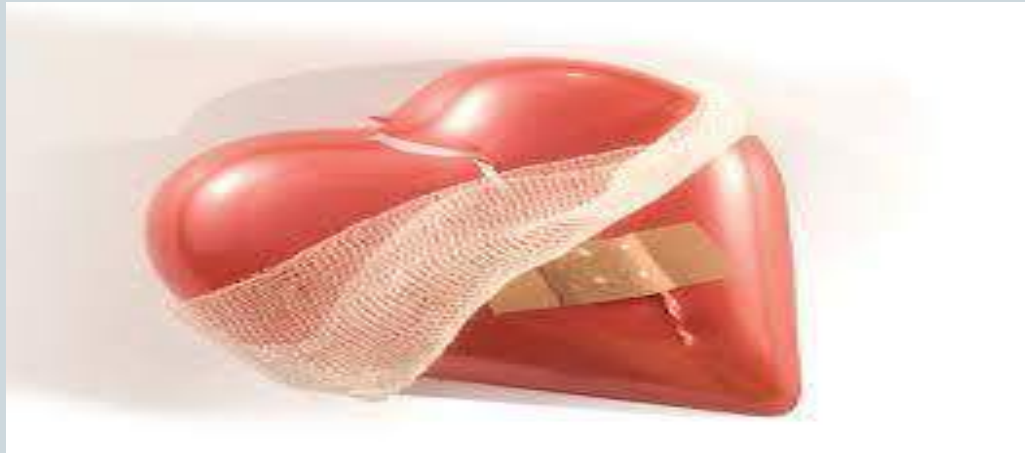
- Kötü glisemik kontrolde, artmış plazma SYA nedeniyle oksidatif stresin artması, lipit metabolizma bozuklukları, çeşitli büyüme faktörlerinin sentezi nedeniyle DbKM gelişmesi için uygun metabolik ortam oluşur.
- Bu nedenle DbKM oluşmasını engellemek için iyi KŞ regülasyonu önemlidir.
- Hayvan ve insan çalışmalarında iyi glisemik kontrolün DbKY' de düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Sherma AK et al Eur J Pharm Sci 2009;38:433-444

Aboukhouir F et al. Int J Cardiovasc Imaging 2012, 18:1329-1339

Diyabet ve Kalp Yetmezliği-Tedavi

- Birçok alışmada ACE ve ARB' lerin kalp yetmezliğinde diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda benzer yarar sağladığı gösterilmiştir.
- Benzer şekilde beta-blokör tedavinin kalp yetmezliği tedavisinde diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlar kadar etkin olduğu gösterilmiştir.



Diyabet Tedavisi ve Kalp Yetmezliği

- 57 yaşında erkek hasta ilk olarak 9 yıl önce inferior MI geçirmiş ve PTCA uygulanmıştır. Hastaya 4 yıl önce bu kez anterior MI nedeniyle CABG uygulanmıştır.
- Hastaya 5 ay önce DM tanısı konulmuş ve YTD önerilmiştir.
- Halen efor dispnesi, ayaklarda ödem gibi şikayetleri mevcut.
- Beta-blokör, AT-II reseptör antagonisti, diüretik, statin, aspirin ve klopidogrel kullanmakta.
- VKİ: 32 kg/m², AKş.167 mg/dl, HbA1c:%7.9, kreatinin 1.2 mg/dl, KK: 65 ml/dk, EKO: bölgesel duvar hareket bozuklukları, EF:%23

METFORMİN ????

Diyabet Tedavisi ve Kalp Yetmezliği

- **Metformin**: KY hastalarında laktik asidoz riskini arttırdığı için bazı ülkelerde kontr-endike kabul edilmektedir.
- Ancak kalp yetmezliği hastalarında tek başına veya SU ile kombine kullanıldığında, tek başına SU kullanan hastalara göre mortaliteyi azaltmıştır¹.
- Birçok retrospektif veri analizleri de benzer sonuçlar vermektedir².
- Bu nedenle kalp yetmezliği tedavi kılavuzlarında metformin renal disfonksiyonu olmayan aşırı kilolu veya obez tip 2 diyabetik hastalarda ilk sıradaki tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir³.

¹Eurich DT et al. BMJ, 2007; 335:497

²Romero et al. Int J Cardiol 2011

³Dickstein et al Eur J Heart Fial 2008;10:933-89

Diyabet Tedavisi ve Kalp Yetmezliği

- **Sülfanilüre**: Randomize klinik çalışma yoktur.
- Veri tabanı taramasına dayalı bir çalışmada metformin ile kıyaslandığında mortalite (2.5±2 yıllık izlemde %52 vs %33) ve hospitalizasyon artmıştır (%85 vs %77)¹.
- Kanada' da yapılan bir çalışmada metformin ile karşılaştırıldığında SU kullanan hastalarda kalp yetmezliği gelişme riski %24 artmıştır²

¹Eurich DT et al. Diabetes Care 2005;28:2345-2351

²McAlister FA et al. Eur J Heart Fail 2008;10:703-708

Diyabet Tedavisi ve Kalp Yetmezliği

- **Glitazonlar:** Yağ ve kas dokusu yanında kalpte de glukoz transporterlerin sunumu ve fonksiyonunu düzeltir. Miyokard tarafından esterleşmemiş yağ asidi kullanımını azaltır. Ancak sıvı retansiyonu yaptığı için kalp yetmezliğinde dikkatli kullanımı önerilmektedir.
- NYHA I/II hastalarında rosiglitazon kullanımı mortaliteyi artırmıştır¹.
- Diyabet ve kalp yetmezlikli hastalarda 6 ay süreyle pioglitazon kullanımı, gliburid kullanımına göre kardiyovasküler mortaliteyi değiştirmeden, kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyonu artırmıştır.²
- Büyük bir meta analizde pioglitazon kullanımı tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmış ancak kalp yetmezliği istatistiksel anlamlı olmasa da artırmıştır.³

¹Dargie HJ et al. J Am Coll Cardiol 2007;49:1696-1704

²Giles et al. J Card Fail 2008;14:445-452

³Mannucci E et al Diabetes Obes Metab 2008;10:1221-1238

Diyabet Tedavisi ve Kalp Yetmezliği

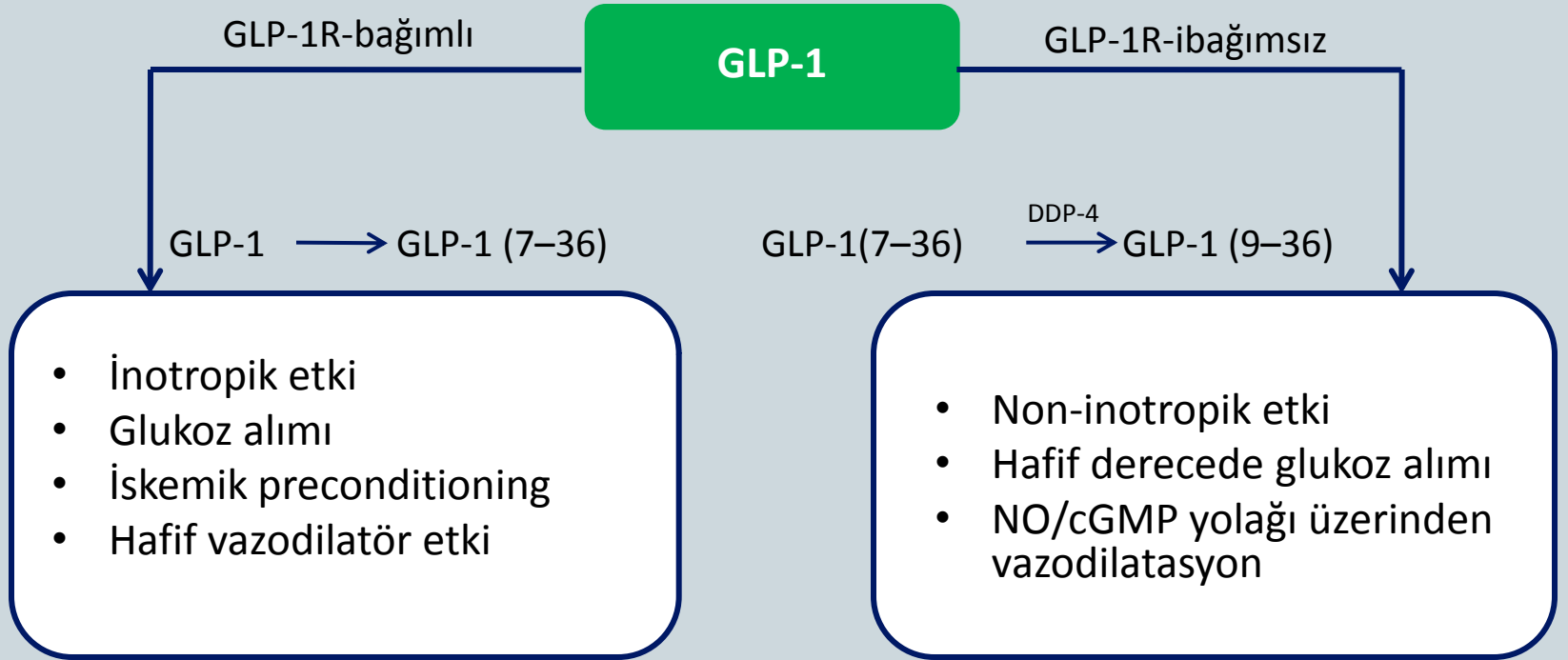
- **İnsülin:** Miyokard dokusu üzerinde (+) inotropik etkisi vardır ve kalp yetmezliğinde hemodinamiyi düzeltir.
- UKPDS çalışmasında yoğun tedavi grubunda kalp yetmezliği sıklığı daha düşüktür¹.
- Diyabet ve kalp yetmezliği (EF<%40) saptanan 496 hastanın incelendiği bir çalışmada, insülin kullanan grupta mortalite artmıştır HR 1.66 (%95 CI 1.20-2.31)².
- Ancak 16417 diyabet ve kalp yetmezliği saptanan hastanın incelendiği başka bir çalışmada mortalite insülin kullanan veya kullanmayan grupta farklı değildir³.

¹UKPDS 33 Lancet 1998;352:837-853

²Murcia AM et al. Arch Intern Med 2004;164:2273-2279

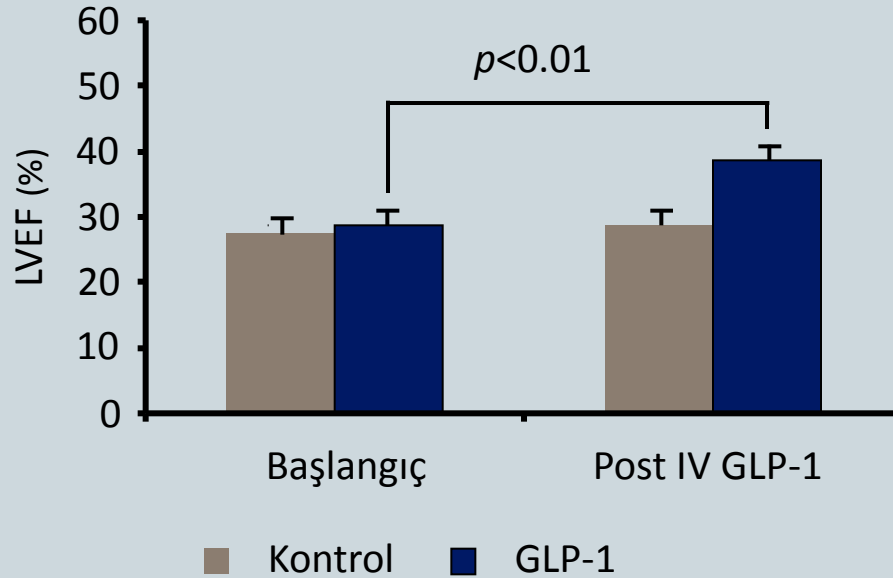
³Masoudi FA et al. Circulation 2005;28:2345-2351

İnkretinler ve Kalp

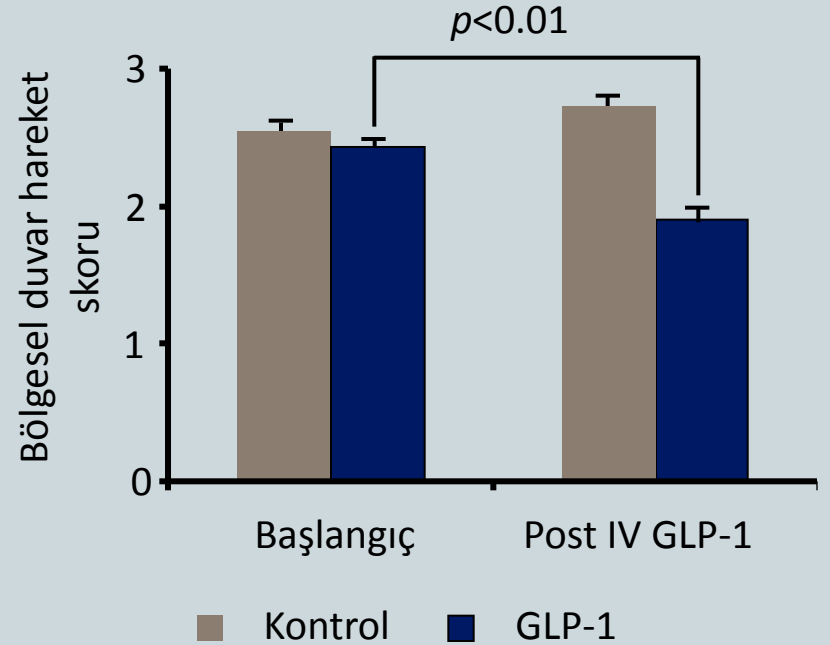


Yüksek riskli kardiyak hastalarda GLP-1 sol ventriküler fonksiyonu düzeltir

Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda ortalama değişiklik (LVEF)



Bölgesel duvar hareket skorunda ortalama değişkenlik



GLP-1 ve Kalp Yetmezliği

- Hipertansif, kalp yetmezliği geliştirmeye aday farelere 3 ay boyunca saline ve GLP-1 infüzyonu yapılmıştır.
- GLP-1 infüzyonu yapılan grupta atım hacmi, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ve bu fareler saline infüzyonu yapılanlara göre 3 ay sonunda daha fazla sayıda hayatta kalmıştır (%72 vs % 44).
- Kardiyak dokunun histolojik analizinde GLP-1 grubunda miyosit apopitozunda ve caspase-3 aktivitesinde azalma gözlenmiştir.

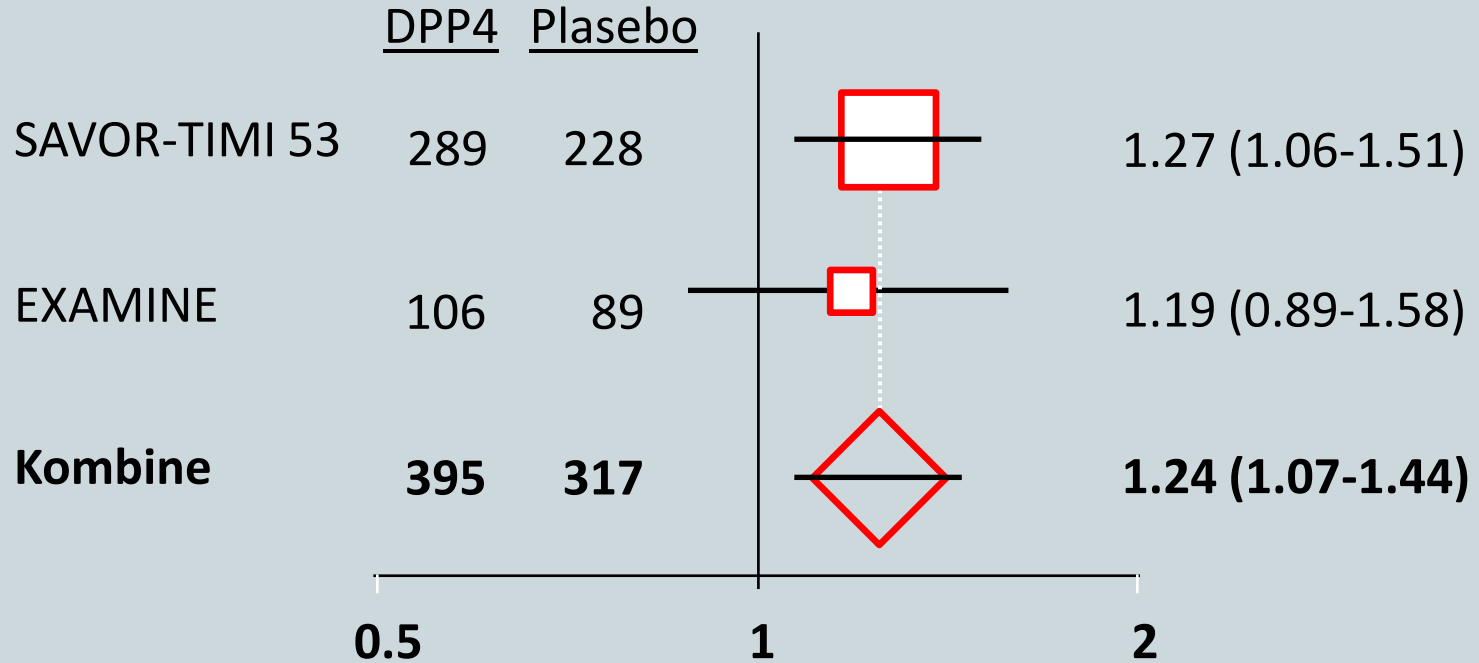
GLP-1 ve Kalp Yetmezliği

- LVEF<%40 ve NYHA III/IV kalp yetmezliği saptanan 21 hastaya (13 tanesi diyabetik) 5 hafta süreli GLP-1 infüzyonu uygulanmıştır. Diyabetten bağımsız olarak hastaların LVEF, 6 dk yürüme testi, Vo2 max ve yaşam kalitesi değerleri belirgin düzelmiş, BNP değerleri düřmüřtür¹.
- Buna karşın küçük ancak çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada 20 diyabetik olmayan hastaya 2 gün boyunca GLP-1 infüzyonu yapılmıştır. Hastaların EF, Vmax, doku doppler verileri, 6 dk yürüme testi, BNP değerleri gibi verilerinde bir farklılık görülmemiřtir².

¹ Sokos et al J Cardiac fail 2006 12(9):694-699

²Halbirk et al Am J Physiol Heart Circ 2010 298(3):1096-1102

DPP-IV ve Kalp Yetmezliği



SAVOR-TIMI 53 ve EXAMINE Çalışmalarında KY Nedeniyle Hospitalizasyon Vakalarının Meta - Analizi

OR: avantaj oranı

Scirica BM, et al. *American Heart Association Scientific Sessions*. November 2013.

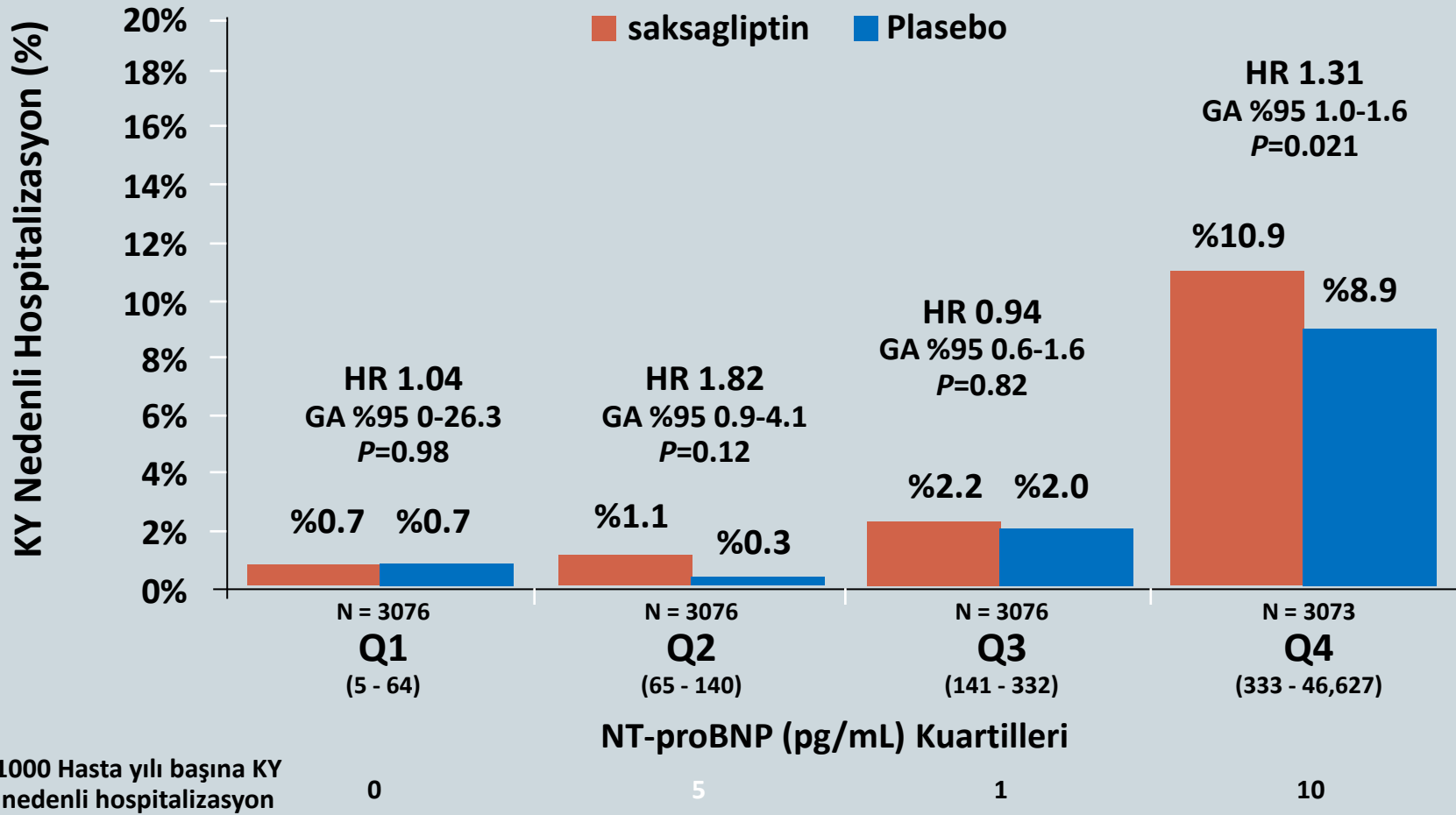
KY Nedeniyle Hospitalizasyon Risk Faktörleri

	Ki Kare Testi	Risk Oranı HR	GA %95		P Değeri
Önceden KY	240.6	4.17	3.48	4.99	<0.001
eGFR <50 mL/dak	82.2	2.39	1.98	2.88	<0.001
ACR >30 mg/g	68.2	2.18	1.81	2.63	<0.001
Yaş >75 yıl	21.3	1.61	1.31	1.97	<0.001
Bilinen KV Hastalık	12.0	1.77	1.28	2.44	<0.001
Önceden MI	11.1	1.37	1.14	1.65	<0.001
Kadın	8.1	0.75	0.62	0.92	0.0044
Koyu Irk Olmayan	7.2	1.43	1.10	1.85	0.0072
Dislipidemi	6.2	1.32	1.06	1.63	0.013

ACR: albumin/kreatinin oranı

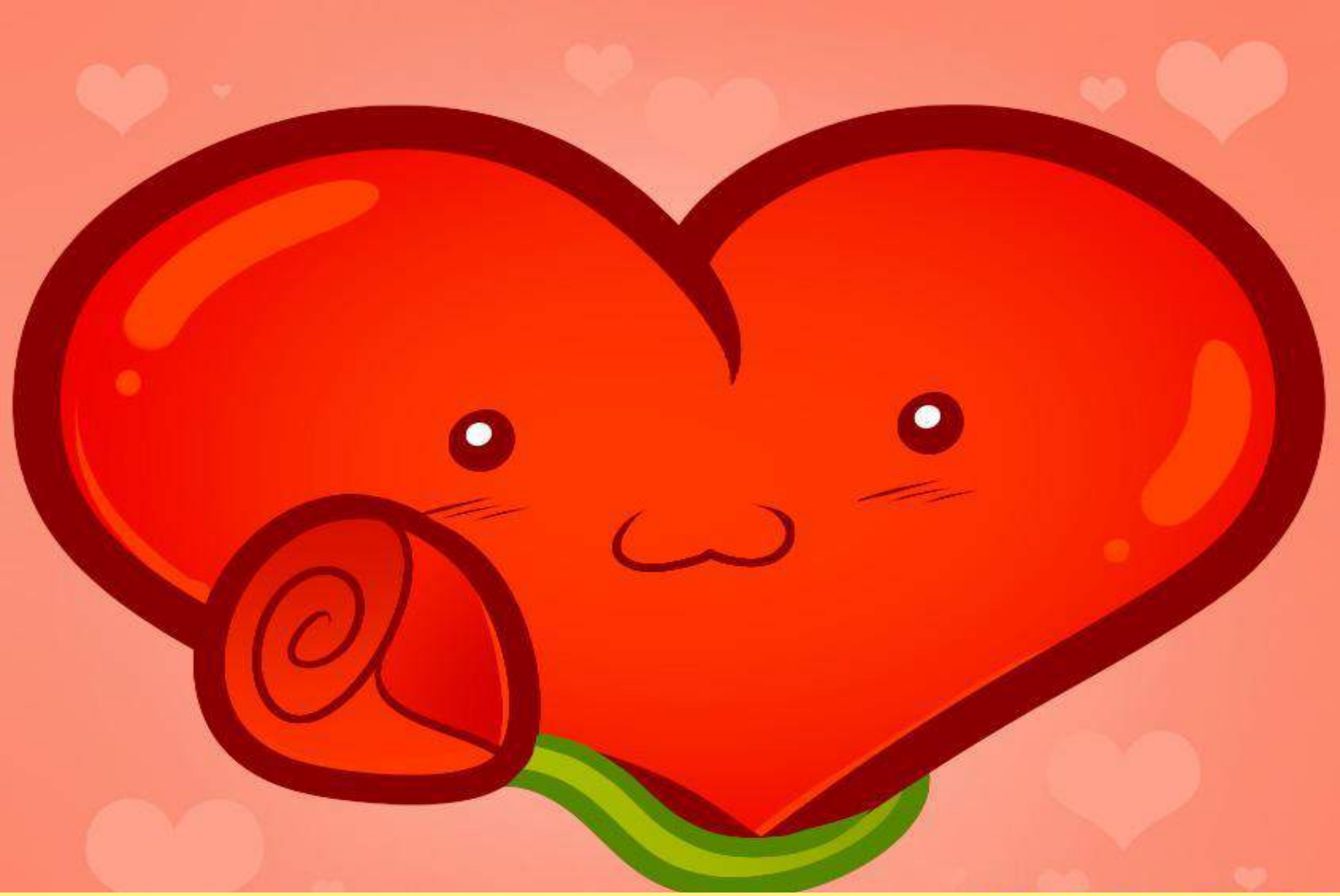
eGFR: tahmini glomeruler filtrasyon oranı

Başlangıç NT-proBNP Değerlerine Göre Hospitalizasyon Riski



GLP-1 analogları ve DPPIV inhibitörleri ile kardiyovasküler sonlanım noktalı çalışmalar

- TECOS
- LEADER
- ELIXA
- SUSTAIN
- EXSCEL



TEŞEKKÜR EDERİM.....