

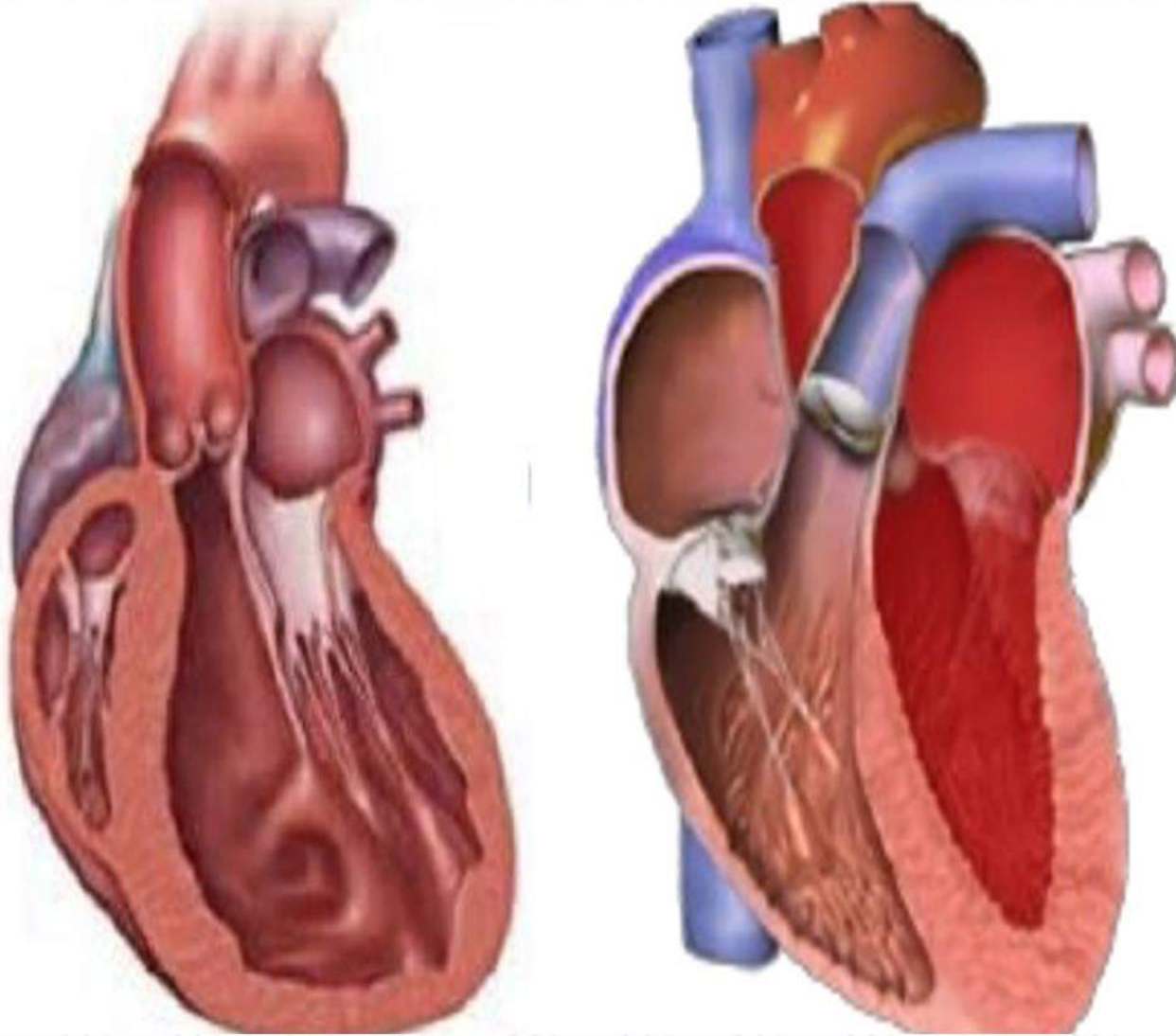
57.

ULUSAL DİYABET
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları
KONGRESİ

INSULİN
100



01 - 05 HAZİRAN 2021
VOYAGE GÖLTÜRKBÜKÜ HOTEL - BODRUM



PANEL 5

Diyabet ve Kardiyovasküler Sistem

Diyabetik Kardiyomiyopati
ve
Kalp Yetmezliği

Prof Dr Ramis ÇOLAK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
SAMSUN



Diyabetik Kardiyomiyopati

Sunum Planı

1- Epidemiyoloji

2- Diyabetik Kardiyomiyopati

Tanım / Patofizyoloji / Tanı

Restriktif vs Dilate Fenotipler

Prognostik Önemi

3-Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Antihiperglisemik Ajanların Kullanımı

4- LVD / Kalp Yetmezliğinde Tedavi Prensipleri

Diyabetik Kardiyomiyopati

İlk kez 1954'te, koroner arter hastalığı veya hipertansiyon tutulumu olmaksızın spesifik bir diyabetik kalp kası hastalığının varlığı öne sürülmüştür

- Diyabetik kardiyomiyopati, diyabetin morbidite ve mortalitesini arttıran ciddi komplikasyonlarından biridir
- Diyabet, diyabetik kardiyomiyopatiye neden olarak iskemik kalp hastalığından bağımsız olarak kalp yetmezliğine neden olmaktadır
- Diyabetli hastaların yaklaşık **% 9-22'sinde** kalp yetmezliği gelişmektedir
- Diyabetik hastalarda kalp yetersizliğindeki artış yaş, hipertansiyon, obezite, hiperkolesterolemi ve koroner arter hastalığının düzeltilmesine rağmen devam etmektedir

Diyabetik Kardiyomiyopati

1- Epidemiyoloji

2- **Diyabetik Kardiyomiyopati**

Tanım / Patofizyoloji / Tanı

Restriktif vs dilate fenotipler

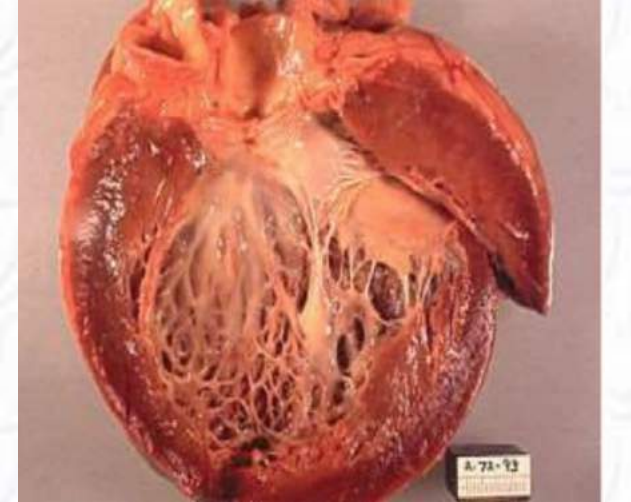
Diyabetik Kardiomyopati

Tanım ve Patofizyoloji

Diyabetik kalp hastalığı («Diyabetik Miyokardiyal Hastalık»)

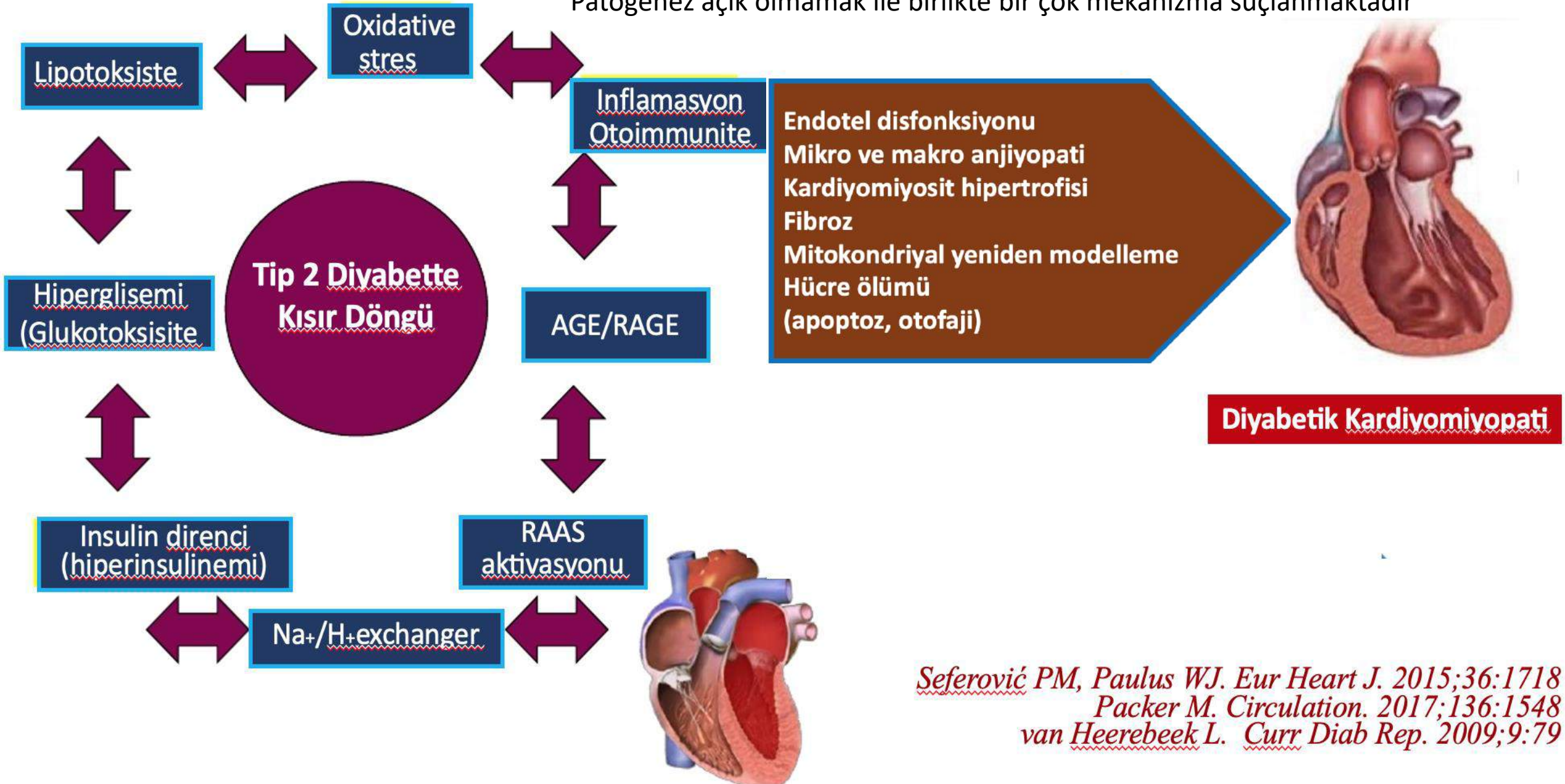
“Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya kapak hastalığı olmadan ortaya çıkan miyokardiyal disfonksiyon” olarak tanımlanır

- Miyokardiyal dilatasyon ve hipertrofi
- Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonunda azalma
- İskemik kalp hastalığı veya hipertansiyonun bir arada bulunmasından bağımsız
- Klinik semptomların veya belirtilerin ortaya çıkmasından önce uzun süre subklinik olabilir
- Hiperglisemi, kardiyak miyosit seviyesinde anormalliklere neden olan ve sonunda yapısal ve fonksiyonel anormalliklere yol açan ana patogenetik faktördür

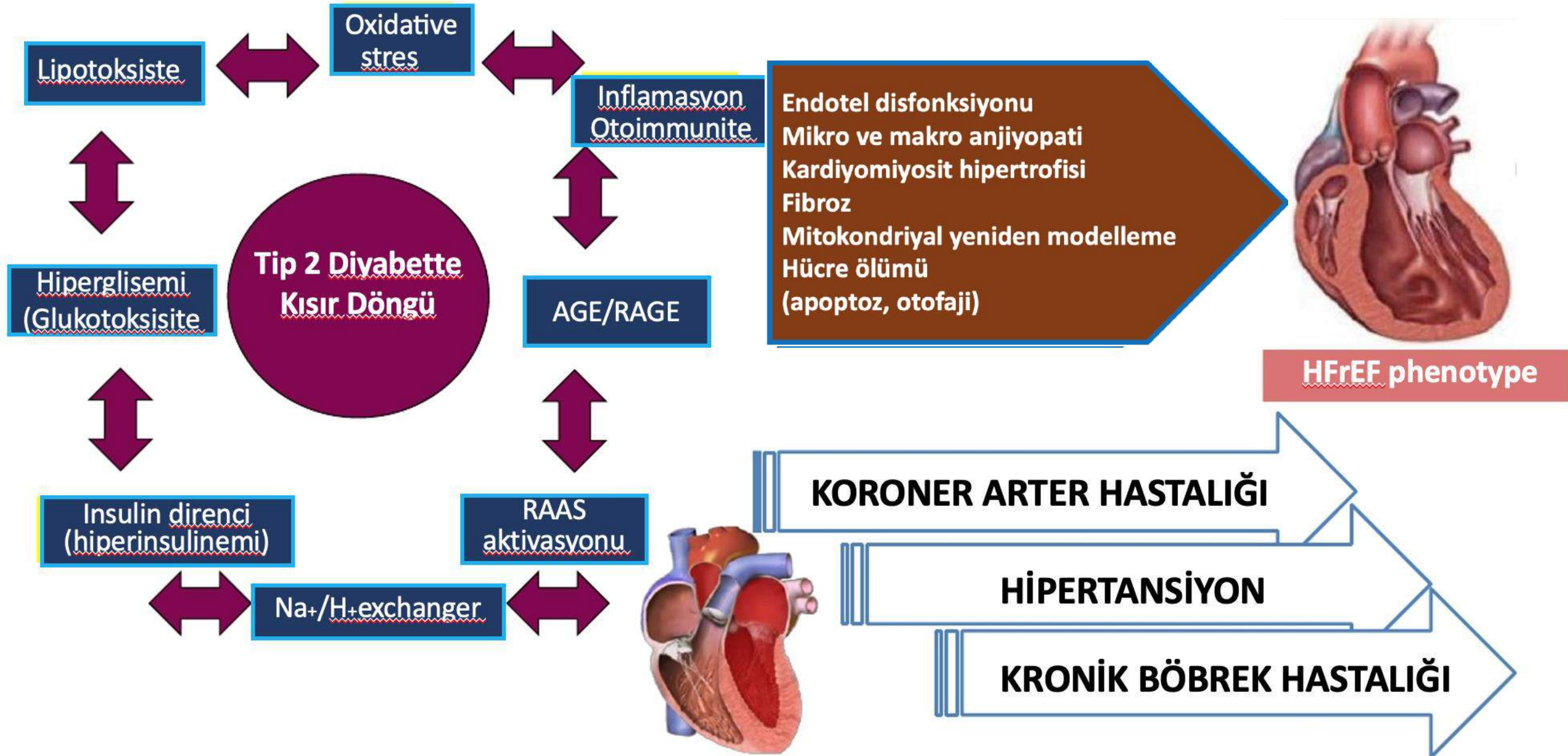


Diabetes Mellitusta Sol Ventrikül Disfonksiyonunun Mekanizmaları

Patogenez açık olmamak ile birlikte bir çok mekanizma suçlanmaktadır



Diabetes Mellitusta Sol Ventrikül Disfonksiyonunun Mekanizmaları



Tip 2 Diabetes Mellitus

Hiperglisemi
Glukotoksisite

Hiperinsülinemi
İnsülin Direci

Hiperlipidemi
Lipotoksisite

Oksidatif Stres

- Bozulmuş antioksidan savunma
- Artmış ROS üretimi
- AGEs üretimi

Mitokontriyal
disfonksiyon

- Bozulmuş otofaji ve mitofaji
- Füzyon-fisyon dengesizliği
- Anormal Ca^{2+} kullanımı

İnflamasyon

- NF- κ B yolağının aktivasyonu ve inflamatuvar mediatörler
- TLSs ve inflamasyon aktivasyonu

Diğer mekanizmalar

- RAAS aşırı aktivasyonu
- Endotelial disfonksiyon
- Artmış FFA oksidasyonuna doğru substrat kayması

Kardiyak Disfonksiyon

Fonksiyonel Değişiklikler

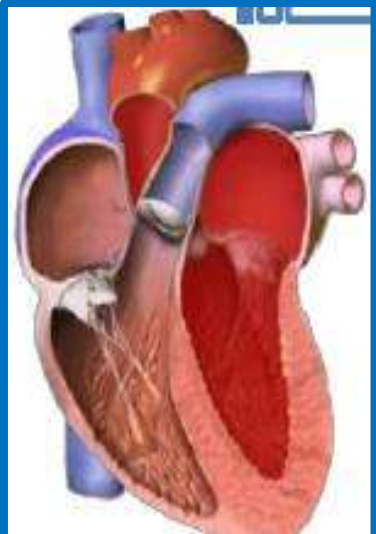
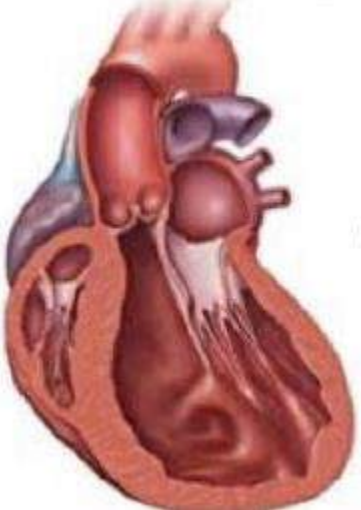
- Diyastolik disfonksiyon
- Sistolik disfonksiyon

Yapısal Değişiklikler

- Ventriküler Hipertrofi
- Kardiyak Fibrozis

Diyabetik Kardiyomiyopati

Asemptomatik DMKMP, HFpEF, HFrEF



Diyabetik Kardiomyopati

Klinik

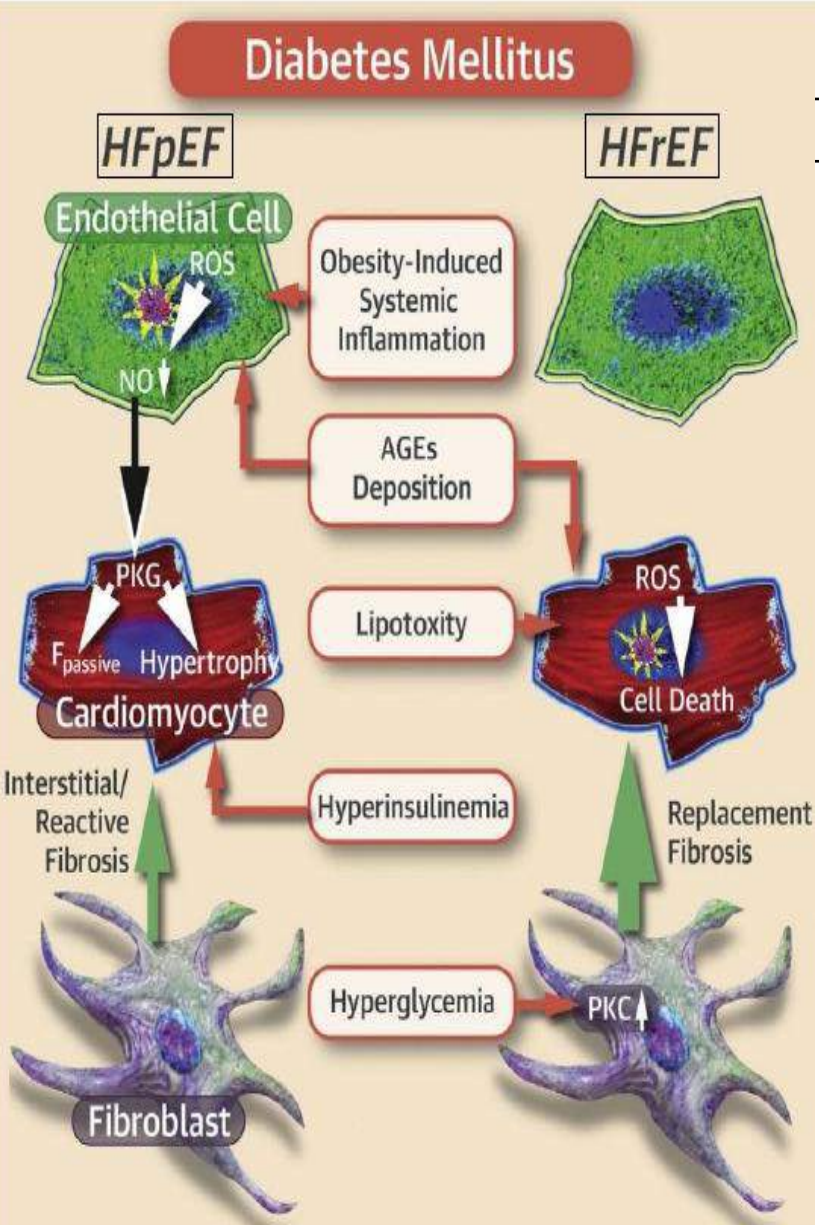
- Diyabetik kardiomyopati kliniğinde görülen en erken bulgu diyastolik disfonksiyondur.
- Hipergliseminin şiddeti ve süresinin sol ventrikül disfonksiyonunun gelişimi için önemli olduğunu düşünülmektedir
- Diyastolik disfonksiyon gelişmesinden, ventriküler hipertrofi ve fibrozis sorumludur.
- Diyabetik kardiomyopatinin ileri evrelerinde sistolik disfonksiyon da gelişir ve kalp yetmezliği ağırlaşır.

Diyabetik Kardiomyopati:

Restriktif ve dilate fenotiplere sahip iki yüzlü bir hastalık

- LV diyastolik disfonksiyon, hem pre diyabet hem de aşikar diyabette sıktır ve ciddiyeti, insülin direnci ve glikoz düzensizliğinin derecesi ile ilişkilidir.
- Diyabetli hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu HFpEF, veya HFrEF olarak ortaya çıkabilir.
 - HFpEF genellikle tip 2 diyabetin erken evrelerinde, hafif diyabet komplikasyonları ile ilişkilirken,
 - HFrEF daha şiddetli diyabet komplikasyonları ile ilişkilidir.


Fenotipe özgü mekanizmalar: HFPEF ve HFrEF' de Miyokardiyal Disfonksiyon ve Remodeling



Patofizyoloji	Restrictive/ HFpEF fenotipli DMKMP	Dilated/HFrEF fenotipli DMKMP
Miyokardiyal yapı	Kardiyomiyosit hipertrofisi	Kardiyomiyosit apoptozu
	Reaktif interstisyel fibroz	Kardiyomiyosit nekrozu
	Mikrovasküler AGE'ler	Reaktif interstisyel fibroz
	Mikrovasküler seyrekleşme	Replacement fibrosis
		Mikrovasküler AGE'ler
		Mikrovasküler seyrekleşme
Miyokardiyal fonksiyon	Kardiyomiyosit sertliği ↑↑	Kardiyomiyosit sertliği ↑
		Kardiyomiyosit kısalması ↓
Mekanizmalar	Hiperglisemi, lipotoksiste ve AGE'lerin neden olduğu endotel disfonksiyonu	Otoimmünite ve AGE'lerin neden olduğu kardiyomiyosit hücre ölümü
	Düşük NO biyoyararlanımına yol açan mikrovasküler disfonksiyon	Kardiyomiyosit hipoksisine yol açan mikrovasküler disfonksiyon
	Hiperinsülinemiye bağlı kardiyomiyosit hipertrofisi	

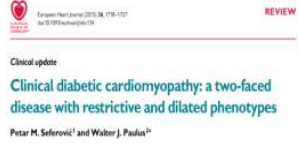
Diyabetik kardiomyopati:

Restriktif ve dilate fenotiplere sahip iki yüzlü bir hastalık

 European Heart Journal (2015) 36, 1718–1727 doi:10.1093/eurheartj/ehv134 REVIEW Clinical update Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes Petar M. Seferović ¹ and Walter J. Paulus ^{2*}	Restrictive/ HFpEF fenotipli DMKMP	Dilated/HFrEF fenotipli DMKMP
Hiperglisemi	+++	+
Lipotoksisite	+++	+
AGE birikimi	+++	+++
Mikrovasküler seyrekleşme	+++	+++
Otoimmünite	-	+++
İnsulin direnci/hiperinsulinemi	+++	-

Diyabetik kardiyomiyopati:

Restrictive ve dilate fenotiplere sahip iki yüzlü bir hastalık

	Restrictive/ HFpEF fenotipli DMKMP	Dilated/HFrEF fenotipli DMKMP
Tanı		
	<ul style="list-style-type: none">• DM (başlıca T2DM, Obez)• Dispne ve konjesyon belirtileri, S4 Gallop• KAH, kapak veya konjenital kalp hastalığının dışlanması• Hipertansif kalp hastalığının dışlanması (= DBP <90 mmHg)• İnfiltratif kalp hastalığının endomiyokardiyal biyopsi ile dışlanması• LVEF >% 50; LVEDVI <97 mL/m²• Diyastolik LV disfonksiyon	<ul style="list-style-type: none">• DM (başlıca uzun süreli T1DM)• Dispne ve konjesyon belirtileri, S3 Gallop• KAH, kapak veya konjenital kalp hastalığının dışlanması• Hipertansif kalp hastalığının dışlanması (= DBP <90 mmHg)• İnfiltratif kalp hastalığının endomiyokardiyal biyopsi ile dışlanması• LVEF <% 50; LVEDVI >97 mL/ m²

Diyabetik kardiyomiyopati:

Restrictive ve dilate fenotiplere sahip iki yüzlü bir hastalık

Restrictive/ HFPEF fenotipli DMKMP

Dilated/HFrEF fenotipli DMKMP

Tanı



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2020) 41, 255 – 323
doi:10.1093/eurheartj/ehz486

ESC GUIDELINES



2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
Criterion 1	Symptoms and/or signs ^a	Symptoms and/or signs ^a	Symptoms and/or signs ^a
Criterion 2	LVEF \geq 50%	LVEF 40–49%	LVEF <40%
Criterion 3	1. Elevated natriuretic peptides ^b 2. At least one additional criterion: a) structural heart disease (i.e. LVH and/or LAE) b) diastolic dysfunction ^c	1. Elevated natriuretic peptides ^b 2. At least one additional criterion: a) structural heart disease (i.e. LVH and/or LAE) b) diastolic dysfunction ^c	None

© ESC 2019

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

^aSigns may not be present at an early stage or in patients receiving diuretics.

^bElevation of B-type natriuretic peptide \geq 35 pg/mL and/or NT-proBNP \geq 125 pg/mL.

^cFor example. E/e' >13. and a mean e' septal and lateral wall <9 cm/s on echocardiography.

Diyabetik Kardiyomiyopati

1- Epidemiyoloji: Kardiyovasküler hastalıklarda diyabet

2- Diyabetik kardiyomiyopati

Tanım / Patofizyoloji / tanı

Restriktif vs dilate fenotipler

Prognostik önemi

Toplumda Miyokardiyal Disfonksiyon :

2042 randomly selected residents of Olmsted County, Minnesota, ≥ 45 years

F.U.: 7000 person-years

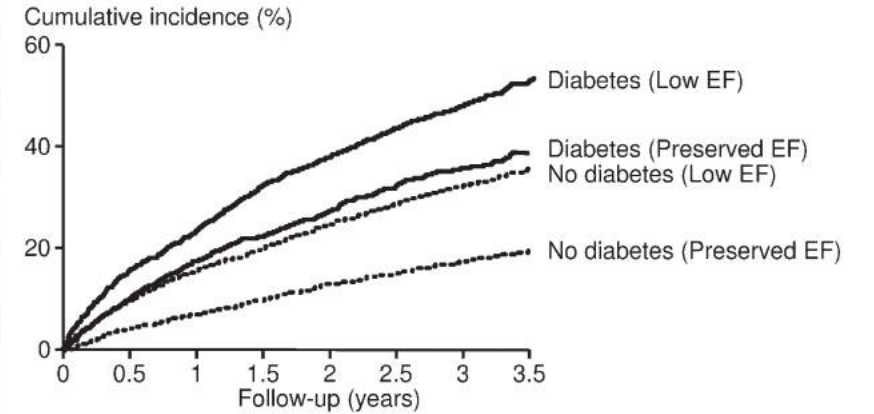
	Diastolik disfonksiyon				p
	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli	
Diabetes					
No	1211(73.3)	329 (19.5)	108 (6.5)	11(0.7)	.001
Yes	66 (52.4)	48 (38.1)	10 (7.9)	2 (1.6)	

Sistolik disfonksiyon					
	LVEF \leq 50%			LVEF $>$ 50%	
Diabetes	N at risk	N affected	p	N affected	p
No	1885	102 (5.4)	.001	34 (1.8)	.07
Yes	151	21 (13.9)		6 (4.0)	

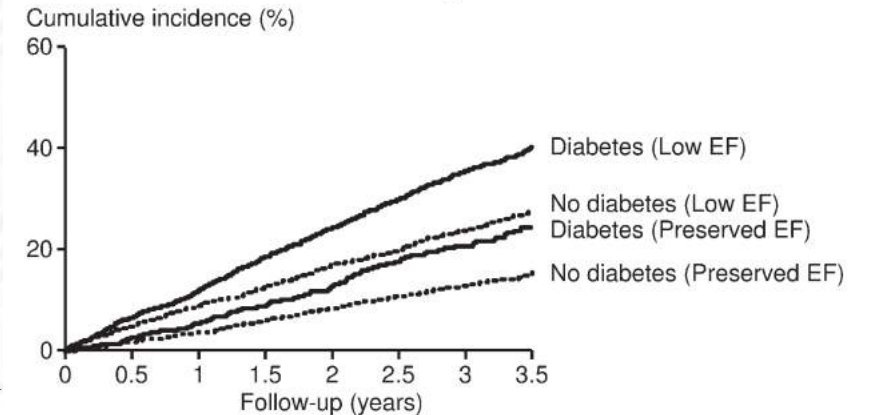
T2DM: KV ölüm riski, Kalp Yetmezliği için Hastaneye Yatış ve Tüm Nedenlere Bağlı Ölümler

		Diabetes	No diabetes
CV death or hospitalization due to HF	Low EF	657/1306 (50.3%)	1104/3270 (33.8%)
	Preserved EF	308/857 (35.9%)	391/2166 (18.1%)
CV death	Low EF	413/1306 (31.6%)	707/3270 (21.6%)
	Preserved EF	140/857 (16.3%)	200/2166 (9.2%)
Hospitalization due to HF	Low EF	449/1306 (34.4%)	709/3270 (21.7%)
	Preserved EF	238/857 (27.8%)	279/2166 (12.9%)
All-cause mortality	Low EF	496/1306 (38.0%)	854/3270 (26.1%)
	Preserved EF	185/857 (21.6%)	296/2166 (13.7%)

Kalp yetmezliği nedeniyle KV ölüm veya hastaneye yatış



Tüm nedenlere bağlı ölüm



CV, cardiovascular; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction

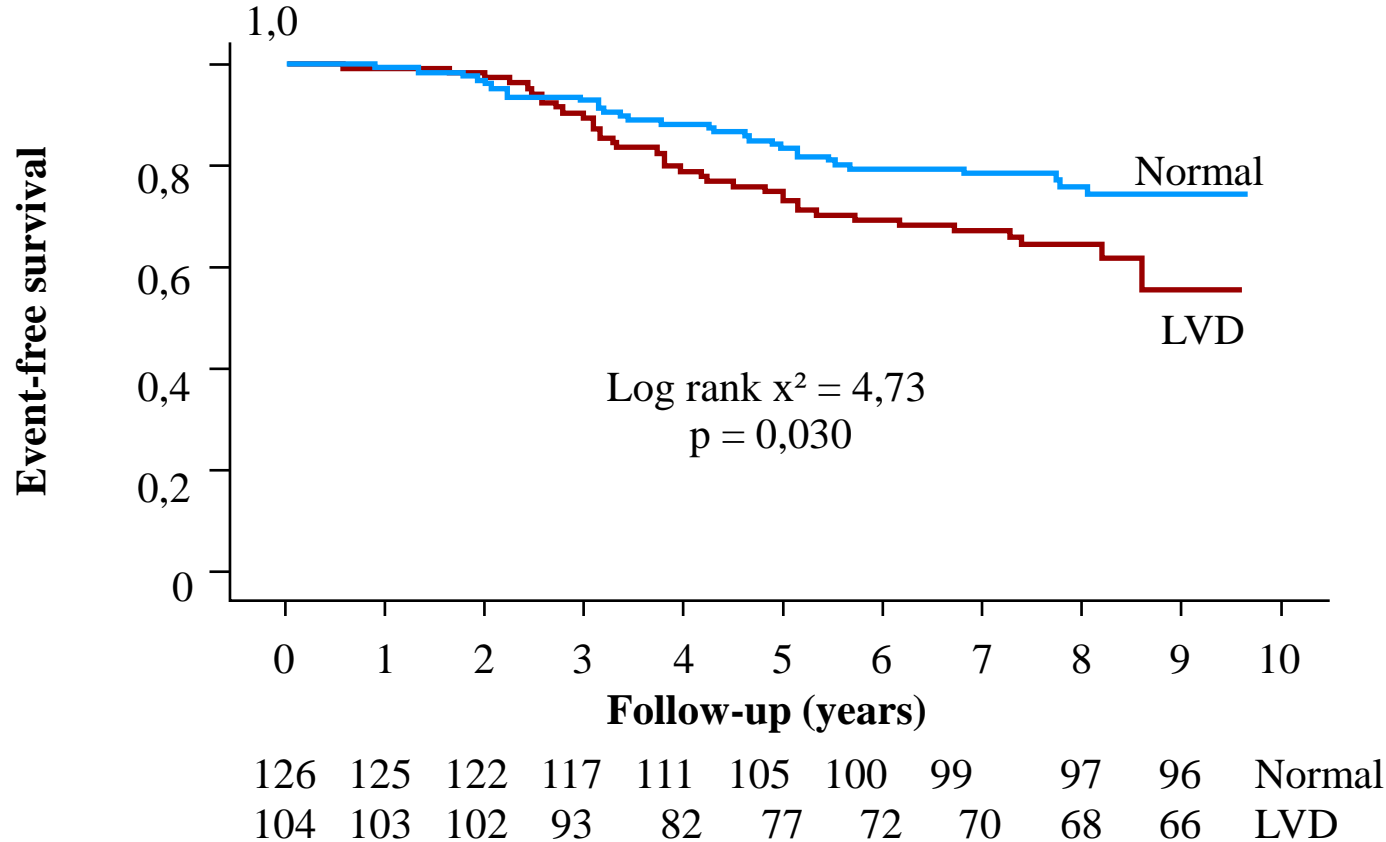
Tip 2 diyabette subklinik LV disfonksiyonu (LVD) ve olumsuz sonuç riski

Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus

David J Holland,^{1,2,3} Thomas H Marwick,⁴ Brian A Haluska,¹ Rodol Leano,¹ Matthew D Hordern,³ James L Hare,^{5,6} Zhi You Fang,¹ Johannes B Prins,^{1,2} Tony Stanton¹

Birincil sonuç: tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastaneye yatış

Prospektif kohort çalışması, tip 2 DM'li 230 asemptomatik hasta, LVEF \geq % 50), Global longitudinal 2D gerinim (GLS) ölçümü
Katılım sırasında koroner arter hastalığı kanıtı yok. F.U.: 10 yıl.



Diyabetik Kardiyomiyopati

1- Epidemiyoloji: Kardiyovasküler hastalıklarda diyabet

2- Diyabetik Kardiyomiyopati

Tanım / Patofizyoloji / Tanı

Restriktif vs dilate fenotipler

Prognostik önemi

3-Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Antihiperglisemik Ajanların Kullanımı

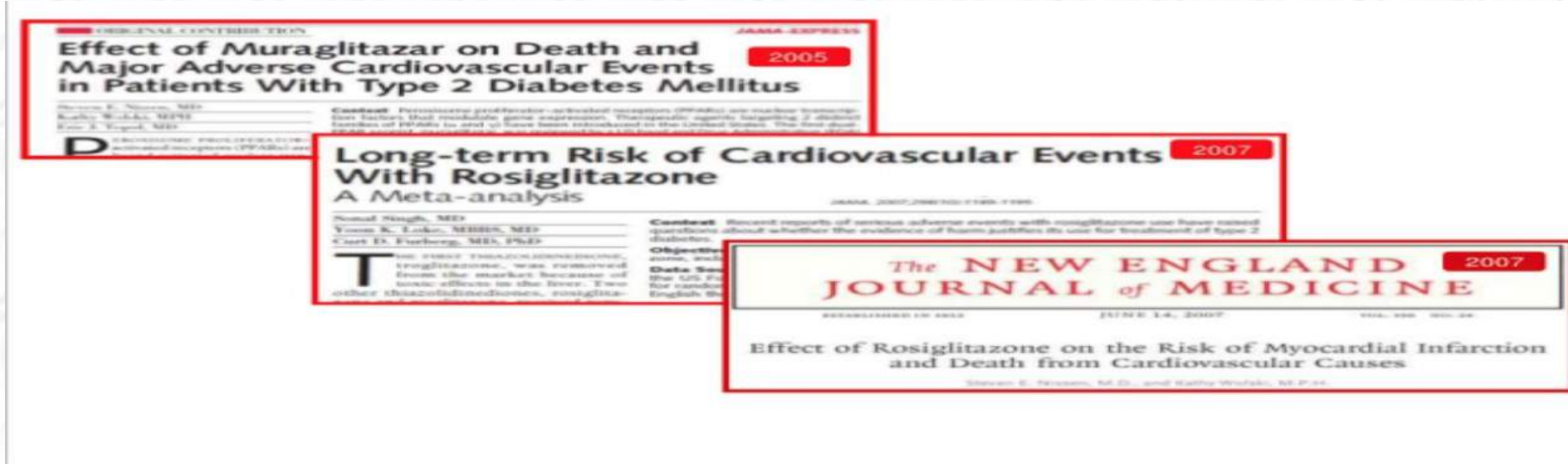
Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Antihiperglisemik Ajanların Kullanımı

- Diyabetik kardiyomiyopati oluşmasını engellemek için iyi kan şekeri regülasyonu önemlidir.
- Hayvan ve insan çalışmalarında iyi glisemik kontrolün diyabetik kardiyomiyopati de düzelme sağladığı gösterilmiştir.

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

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

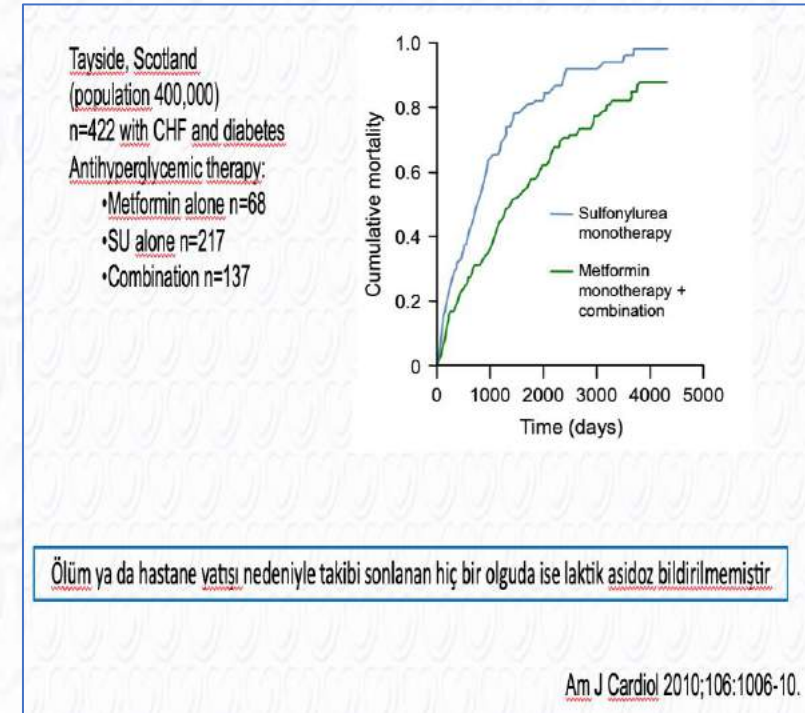
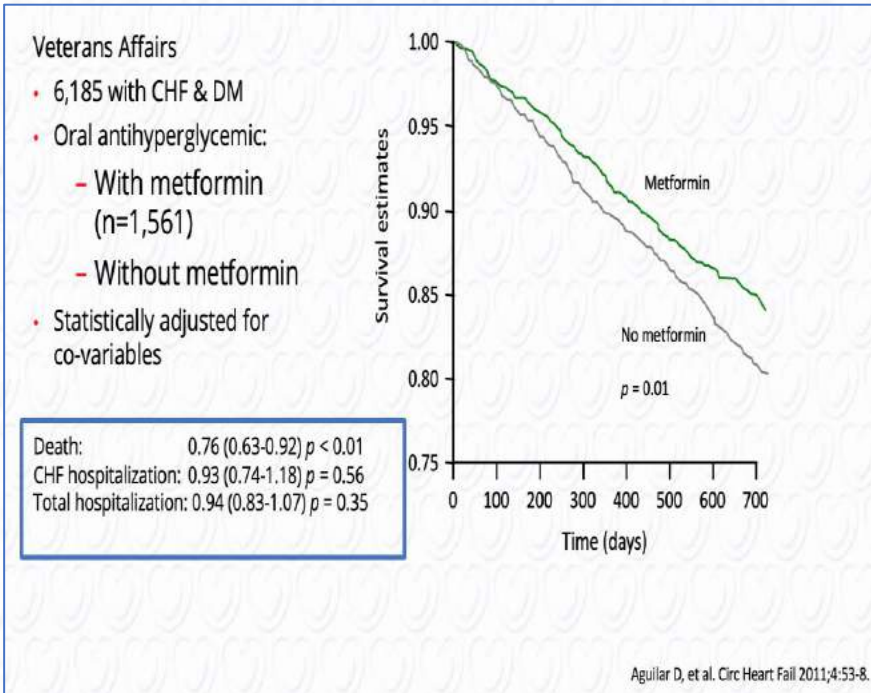
Antihiperglisemik Ajanlar - Güvenlik Kaygıları



- Klasik OAD'ler (SU ve metformin) ile yüksek KV riski olan tip 2 diyabetli hastalarda yapılmış randomize-kontrollü, uzun süreli KV güvenlik çalışmaları mevcut değildir.
- 2007 yılında TZD grubu ilaçlardan rosiglitazonun KV olay ve KV ölüm riskini artırdığına yönelik meta-analizler yayımlanmış ve sonrasında ilaç, dünyanın pek çok ülkesinde kullanımdan kaldırılmıştır.

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Metformin Kullanımı

- **Metformin:** kalp yetmezliği hastalarında laktik asidoz riskini arttırdığı için bazı ülkelerde kontrendike kabul edilmektedir.
- Ancak kalp yetmezliği hastalarında tek başına veya SU ile kombine kullanıldığında, tek başına SU kullanan hastalara göre mortaliteyi azaltmıştır
- Bir çok retrospektif veri analizleri de benzer sonuçlar vermektedir



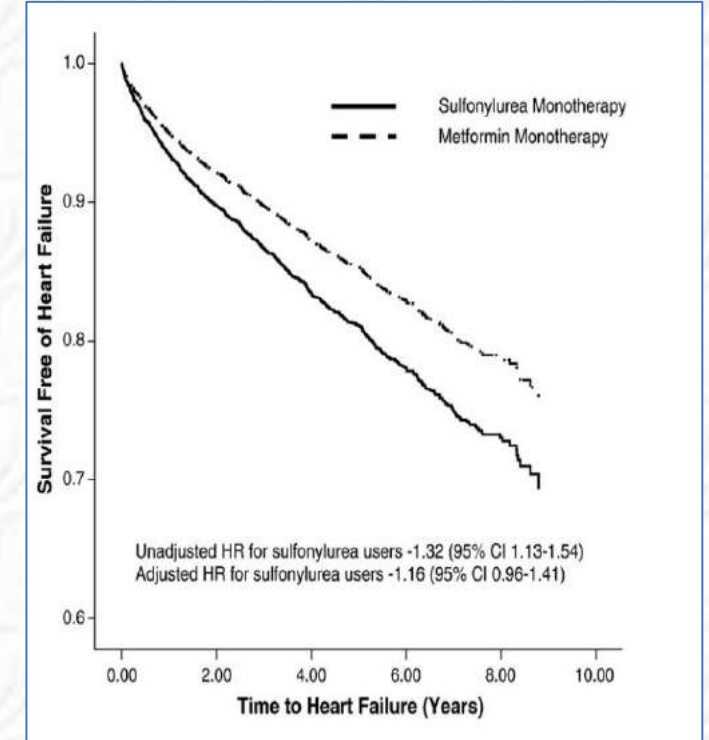
Metformin

- GFR < 30 ml/dk' nın altında ise olası laktik asidoz gelişimi açısından tedavide metformin kullanılmamalıdır.
- GFR < 60 ml/dk ise dikkatli ve yakın takip ile kullanılmalıdır.
- Güncel kılavuzlarda kalp yetmezliğinde metformin kullanımı, ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği ile semptomatik ileri kalp yetmezliği dışında, tedavide ilk tercih edilecek ajanlardan biri olarak yer almıştır

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Sülfanilüre Kullanımı

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)
- Kanada' da yapılan bir çalışmada metformin ile karşılaştırıldığında SU kullanan hastalarda kalp yetmezliği gelişme riski %24 artmıştır



Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Glitazon Kullanımı:

- **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.
- Diyabet ve kalp yetmezlikli hastalarda 6 ay süreyle pioglitazon kullanımı, gliburid kullanımına göre kardiyovasküler mortaliteyi değiştirmeden, kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyonu artırmıştır.
- Büyük bir meta analizde pioglitazon kullanımı tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmış ancak kalp yetmezliği istatistiksel anlamlı olmasa da artırmıştır.

Diyabet ve semptomatik KY'li hastalarda glitazonlar önerilmemektedir

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

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

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

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri Kullanımı:

- **DPP4-i grubu** genellikle KV açıdan nötr (güvenli) ilaçlardır, ancak standart tedaviye göre KV yönden üstünlükleri yoktur.
- Bu gruptan **saxagliptin** (ve muhtemelen **alogliptin**) kalp yetersizliği riskini artırmaktadır

Medication	Trial	Patients, n	Patient characteristics	HbA _{1c} (mean)	History of HF	Follow-up (mean or median)	HF hospitalisation (HR, 95% CI) ^a	P-value
Saxagliptin	SAVOR-TIMI 53 ^{29,30}	16 492	Established CVD; multiple CV risk factors	8.0%	2105 (13%)	2.1 years	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Alogliptin	EXAMINE ³¹	5380	Recent acute coronary syndrome	8.0%	1533 (28%)	1.5 years	1.07 (0.79–1.46)	0.66
Sitagliptin	TECOS ²³	14 671	Established CVD	7.2%	2643 (18%)	3 years	1.00 (0.83–1.20)	0.98
Linagliptin	CARMELINA ³²	6991	High CV and renal risk	~7.9%	1876 (27%)	2.2 years	0.90 (0.74–1.08)	0.26

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; HF, heart failure; HR, hazard ratio.

^aTreatment vs. placebo.

Saxagliptin kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon riskini önemli ölçüde artırmıştır ve kalp yetmezlikli diyabetli hastalarda önerilmemektedir.

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri Kullanımı:

- Tüm GLP1-RA'ların, plasebo kontrollü RCT'lerinde kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riski üzerinde **nötr** etki
- Diyabet ve Kalp Yetmezliği hastalarında dikkate alınmaları gerekir

Medication	Trial	Patients, n	Patient characteristics	HbA _{1c} (mean)	History of HF	Follow-up (mean or median)	HF hospitalisation (HR, 95% CI) ^a	P-value
Lixisenatide	ELIXA ²⁴	6068	Recent acute coronary syndrome	~7.7%	1358 (22%)	2.1 years	0.96 (0.75–1.23)	0.75
Liraglutide	LEADER ⁴¹	9340	Age ≥50 years and established CVD Age ≥60 years and CV risk factors	8.7%	1667 (18%)	3.8 years	0.87 (0.73–1.05)	0.14
Semaglutide (subcutaneous)	SUSTAIN-6 ⁴²	3297	Age ≥50 years and established CVD Age ≥60 years and CV risk factors	8.7%	777 (24%)	2.1 years	1.11 (0.77–1.61)	0.57
Semaglutide (oral)	PIONEER 6 ³⁹	3183	Age ≥50 years and established CVD; Age ≥60 years and CV risk factors	8.2%	388 (12%)	1.3 years	0.86 (0.48–1.55)	–
Exenatide	EXSCEL ⁴⁰	14 752	Established CVD (73%) CV risk factors (37%)	8.0%	2389 (16%)	3.2 years	0.94 (0.78–1.13)	–
Albiglutide	Harmony Outcome ⁴⁴	9463	Established CVD	~8.7%	1922 (20%)	1.5 years	0.85 (0.70–1.04) ^b	0.11
Dulaglutide	REWIND ⁴⁵	9901	Established CVD (31.5%) CV risk factors (68.5%)	~7.3%	853 (8.6%)	5.4 years	0.93 (0.77–1.12) ^c	0.46

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; HF, heart failure; HR, hazard ratio.

^aTreatment vs. placebo.

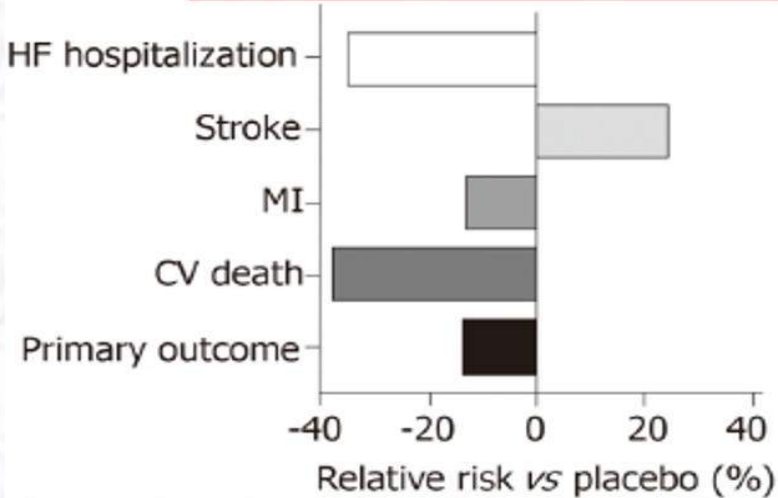
^bA composite of CV death or HF hospitalisation.

^cHF hospitalisation or urgent HF visit.

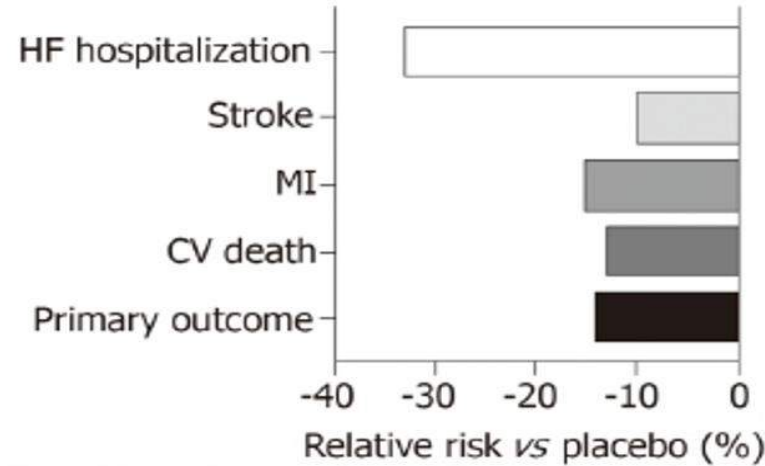
Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde SGLT2 inhibitörleri Kullanımı:

SGLT2 inhibitörlerini inceleyen başlıca kardiyovasküler sonuç çalışmaları

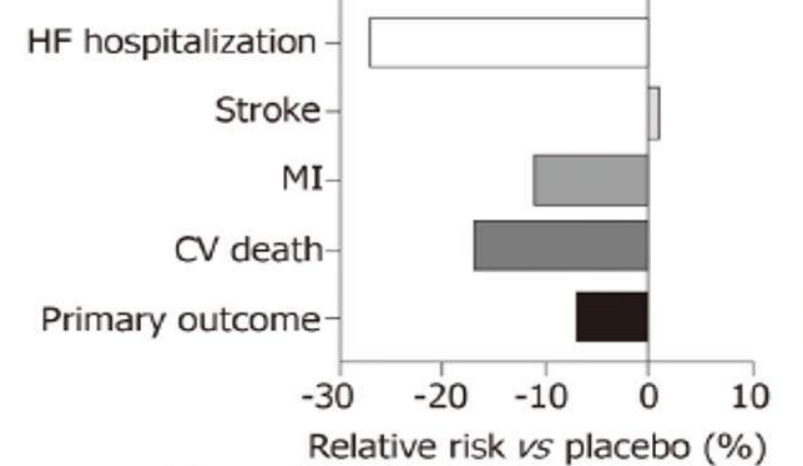
EMPA-REG outcome-Empagliflozin
(n = 7020)



Canvas-Canagliflozin
(n = 10142)



Declare TIMI 58-Dapagliflozin
(n = 17160)

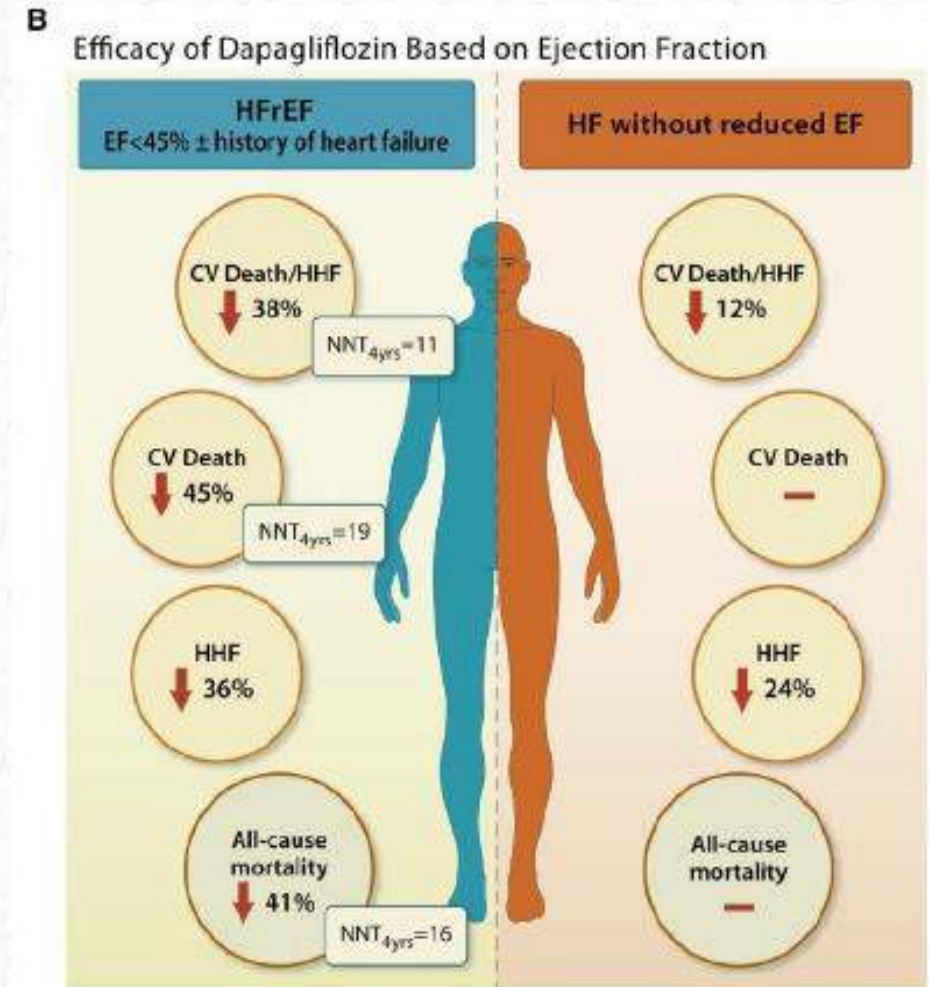
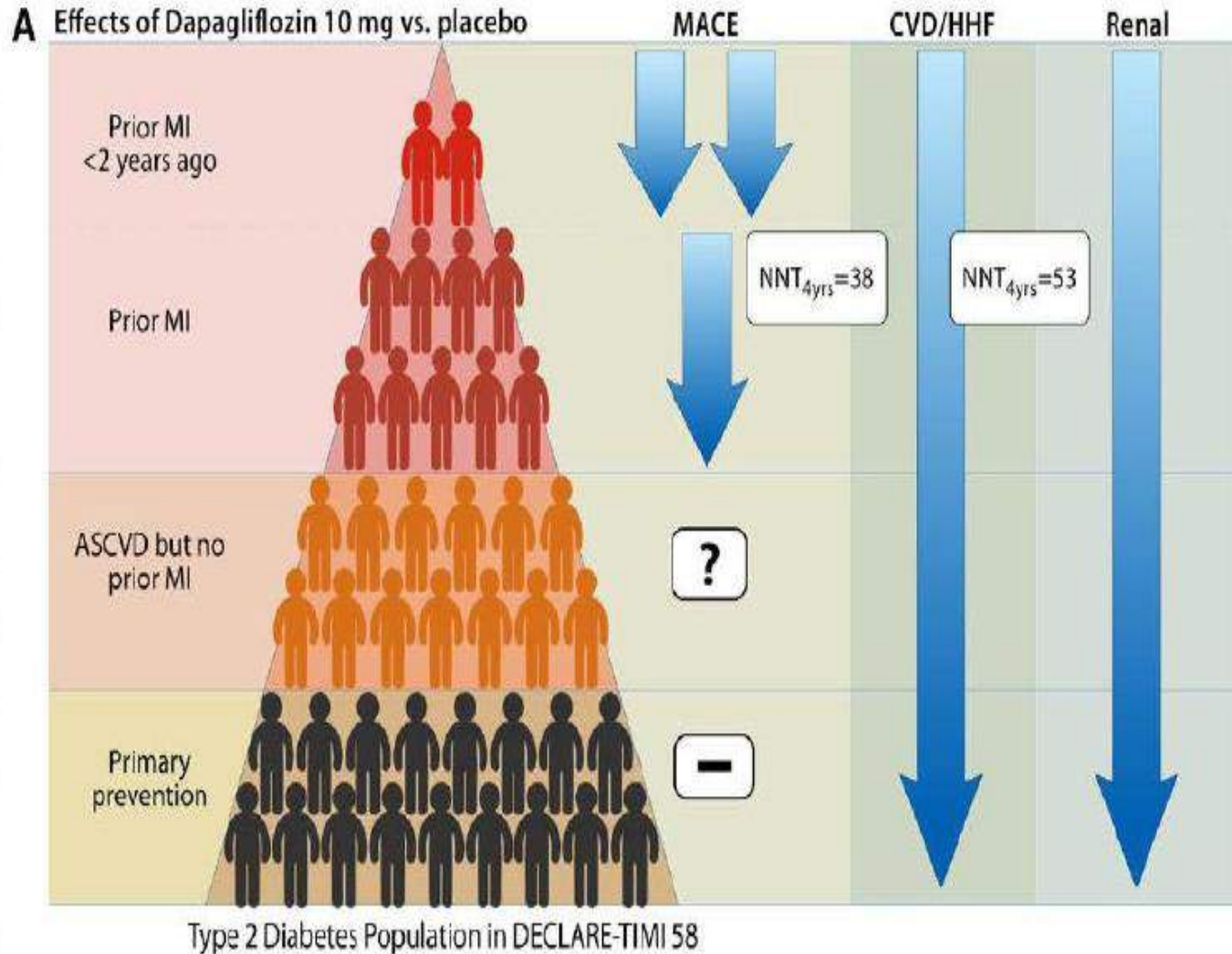


SGLT2 inhibitörleri, Kalp yetmezliği riski yüksek diyabetli hastalar için önerilmektedir

The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure

New Insights From DECLARE-TIMI 58

DECLARE-TIMI 58'den Yeni Bilgiler



Verma S. *Circulation*. 2019;139:2537–2541

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde İnsülin Kullanımı:

- İnsülinin miyokard dokusu üzerinde (+) inotropik etkisi vardır ve kalp yetmezliğinde hemodinamiyi düzeltir.
- 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)
 - Bu artmış riskin insülin kullanımıyla mı yoksa uzun süreli diyabetle mi ilgili olduğu belirsizliğini korumaktadır
- 16417 diyabet ve kalp yetmezliği saptanan hastanın incelendiği başka bir çalışmada mortalite insülin kullanan veya kullanmayan grupta farklı bulunmamış

2019 ESE klavuzu: İnsülin ileri sistolik HFrEF'li hastalarda düşünülebilir. (IIb-C)

Diyabetik Kardiyomiyopati

1- Epidemiyoloji: Kardiyovasküler hastalıklarda diyabet

2- Diyabetik Kardiyomiyopati

Tanım / Patofizyoloji / Tanı

Restriktif vs dilate fenotipler

Prognostik önemi

3-Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Antihiperglisemik Ajanların Kullanımı

4- LVD / Kalp Yetmezliğinde Tedavi Prensipleri

- **Kalp yetmezliği tedavisi,** ciddi advers olay riski nedeniyle diyabetli hastalarda önerilmeyen aliskiren dışında, tedavi etkileri diyabetik ve non-diyabetiklerle benzerdir.

Restrictive/Korunmuş Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyon Fenotipli Kalp Yetmezlikli – HFpEF- Diyabetik Kardiyomiyopatinin Tedavisi

- HFpEF'li hastalar için az sayıda kanıta dayalı tedavi mevcuttur.
- HFpEF olanlarda kanıtlanmış prognostik yararı olan hiçbir ilaç yoktur. Bu nedenle tedavi stratejileri semptom odaklıdır.
 - ** Diüretiklerin hastanın sıvı durumuna göre verilmesi
 - ** Yeterli kan basıncı kontrolünün sağlanması
 - ** Atriyal fibrilasyonda kalp hızının kontrol edilmesi
- Koroner hastalığın ve anjinanın farmakolojik veya revaskülarizasyon yoluyla tedavisi de öneriler

- **Diüretik/aquaüretik tedavi:**

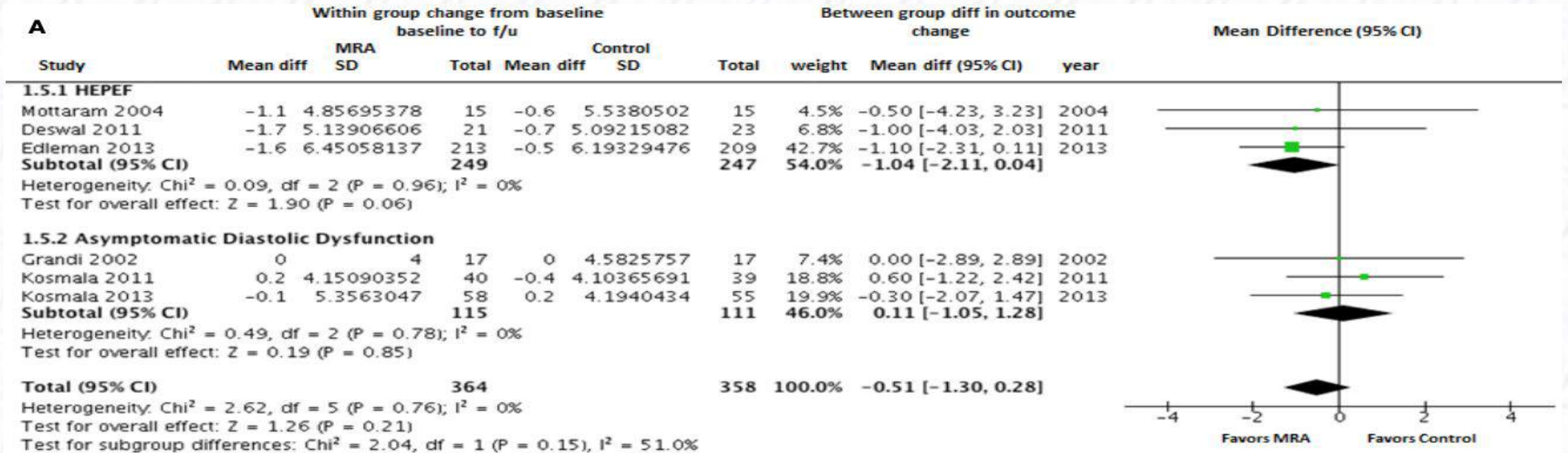
- Mortaliteyi azalttıklarına ilişkin kanıt olmasa da diüretikler, sistemik ve pulmoner konjesyonu olan semptomatik olguların tedavisinde kullanılan temel ajanlardandır
- HFrEF, HFmrEF veya HFpEF olup olmadığına bakılmaksızın, semptomların rahatlatılması için diüretikler kullanılmalıdır

- HFpEF'de **anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi'ler), anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin** kullanıldığı çalışmalar, genel mortalite, kardiyak mortalite veya hastaneye yatma ihtiyacı gibi son noktalar için **nötr** sonuçlar

- HFpEF'de **beta-blokerlerin** kullanımı da tartışmalıdır.
- HFpEF'de beta -bloker kullanımını değerlendiren bir çalışmada, özellikle kadınlarda semptomlar veya hastaneye yatış ihtiyaı açısından daha kötü sonuçlar ortaya koymuştur.

Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Diyastolik Disfonksiyon ve Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Mineralokortikoid Reseptör Antagonistlerinin Kalp Yapısı ve İşlevi Üzerine Etkisi:

A Meta-Analysis and Systematic Review



Sonuç: meta-analiz, HFpEF ve bozulmuş diyastolik fonksiyonu olan hastalarda MRA tedavisinin, diyastolik disfonksiyon ve miyokardiyal fibroz üzerinde yararlı bir etki yapabileceğini göstermektedir. Diyastolik fonksiyondaki bu olumlu değişikliklerin anlamlı klinik iyileşmeye dönüşüp dönüşmediğini belirlemek için uzun vadeli takip ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Diyabetik Hastalarda Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinin tedavileri ile meta-analizler

	ACEi ¹	Betablockers ²	ARB ³
All-cause Mortality	NS	RR: 0.91; 95% CI: 0.87 - 0.95; P < 0.001	-
Hospitalization for HF	RR 0.89; 95 % CI 0.82– 0.97; p = 0.01	RR, 1.01; 95% CI, 0.66 to 1.53; P=0.97	RR, 0.83; 95% CI, 0.70 to 0.98; p = 0.01

¹Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on mortality, hospitalization, and diastolic function in patients with HFpEF. A meta-analysis of 13 randomized controlled trials

²Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis.

³Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials.

¹ Zhang Q. *Herz* 2016;41:76–86

²Liu F. *PLoS One*. 2014;9: e90555

³Chen Y. *BMC Med*. 2015 ;13:10.

Dilate/Azalmış Ejeksiyon Fraksiyon Fenotipli Kalp Yetmezlikli – HFrEF- Diyabetik Kardiyomiyopatinin Tedavisi

- **Diyabetik Kardiyomiyopatinin** dilate / HFREF fenotipli kalp yetmezliği tedavisi, mevcut kılavuzlara göre yapılmalıdır
- **ESC 2016 Kalp Yetmezliği kılavuzunda**, ACEi'leri, ARB'ler, beta-blokerleri, aldosteron antagonistleri, ivabradin ve resenkronizasyon tedavisinin kombinasyonunu önerilmektedir

- Hemen hemen tüm HFrEF hastalarında, semptomları ve konjesyon belirtilerini azaltmak için **diüretikler** kullanılmalıdır
 - Diüretik kullanımı, hasta başka bir ilaç aldığında geçici olarak kesilebilir veya azaltılabilir, fakat sonunda hastaların çoğunun diüretik kullanmaya devam etmesi gerekir.
 - ACEI ve MRA doz ayarlaması sırasında cevaba göre diüretik dozunda azalma yapılabilir.

- Tedaviye **ACEI/ARB** (ACEI tolere edilemeyen hastalarda) ve **beta blokör** ile başlanır
- Semptomlar devam ederse , **spironolakton veya eplerenon** gibi bir **MRA** da eklenebilir (NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre sınıf II-IV).
- Semptomlar bu üç ilacın ve diüretiklerin kullanımına rağmen hala devam ederse, hasta sinüs ritminde ise, LVEF < % 35 ve tolere edilebilen en yüksek dozda beta blokör kullanımına rağmen kalp atım hızı > 70 atım/dk olduğunda **ivabradin** kullanılabilir.

Beta blokerler

- Beta blokerler, diyabetli hastalarda HFrEF için tüm nedenlere bağlı ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmada etkilidir

Digoxin

- Digoksin, ACEI'lerle tedavi edilen HFrEF'de kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma riskini azaltabilir.

Yeni Tedavi Seçenekleri

- **ARNI (Anjiyotensin Reseptör Nefrilizin İnhibitörü)**

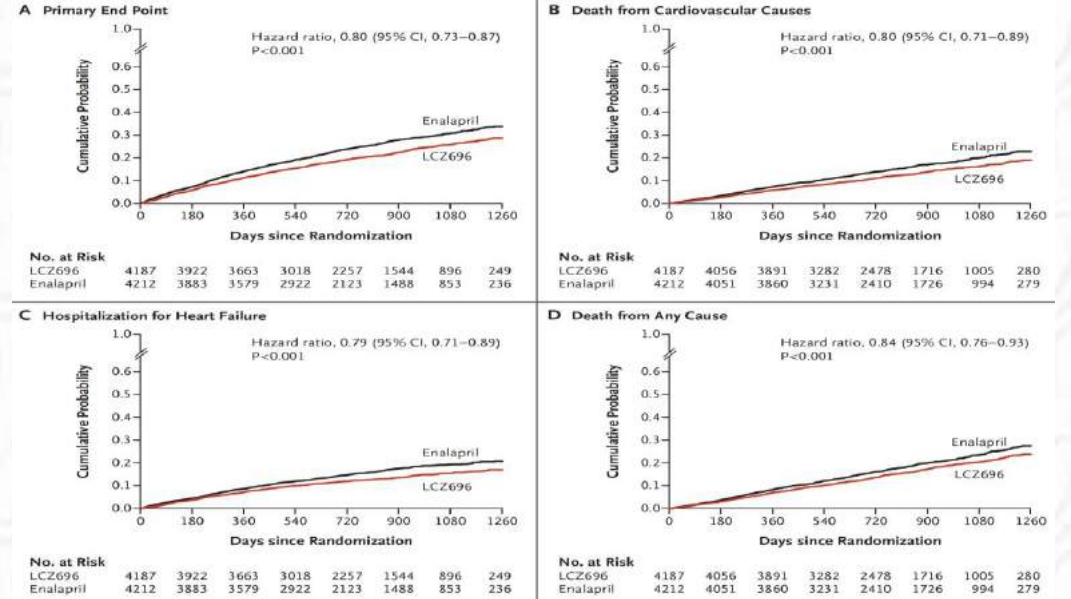
- **Valsartan(ARB) / sakubitril (nefrilizin inhibitörü)** kombinasyonu
- Nefrilizin bir nötral endopeptidazdır
- Natriüretik peptidlerin yıkımına aracılık eder ve düzeylerini azaltır
- Tek başına etkinliği güçlü değil
- Valsartan ile etkisi potansiyalize olur
- Koruyucu vasoaktif nöropeptidlerin (natriüretik peptit, bradikinin, adrenomedüllin) etkisini güçlendirir.
- Aşırı aktif renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonu yoluyla sempatik tonusu, aldosteron seviyelerini ve sodyum retansiyonunu azaltır

Sakubitril/Valsartan (LCZ696) Diabetes Mellitus ve Glisemik Duruma Göre Tedavi Etkileri

Sakubitril/Valsartan (LCZ696) HFREF'lı hastalarda KV olumsuz sonuçlarını azaltır

	Overall	Normoglycemia	Pre-Diabetes Mellitus	Undiagnosed Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus	P Values for Interaction
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	
HF hospitalization or cardiovascular death	0.80 (0.73–0.87)	0.68 (0.56–0.83)	0.76 (0.63–0.91)	0.97 (0.77–1.22)	0.87 (0.77–0.98)	0.13
Cardiovascular death	0.80 (0.71–0.89)	0.62 (0.48–0.80)	0.76 (0.61–0.96)	0.86 (0.65–1.15)	0.92 (0.77–1.09)	0.09
HF hospitalization	0.80 (0.71–0.89)	0.85 (0.65–1.12)	0.73 (0.57–0.93)	0.88 (0.65–1.20)	0.79 (0.67–0.94)	0.78
All-cause mortality	0.84 (0.76–0.93)	0.68 (0.55–0.85)	0.77 (0.63–0.95)	0.91 (0.69–1.18)	0.97 (0.83–1.14)	0.06
Significant worsening in KCCQ clinical score (≥5) at 8 mo†	0.83(0.76–0.92)‡	0.73 (0.60–0.89)‡	0.86 (0.71–1.04)‡	0.93 (0.71–1.21)‡	0.86 (0.74–1.01)‡	0.14

CI indicates confidence interval; HF, heart failure; HR, hazard ratio; and KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.



Sakubitril/valsartan : PARADIGM HF çalışmasında ACEi yerine kullanıldığında ACEi tedavisine göre KV mortalite veya KY hospitalizasyonu %20, tek başına KV mortaliteyi %20, tek başına KY hospitalizasyonu %21 ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %16 azalma

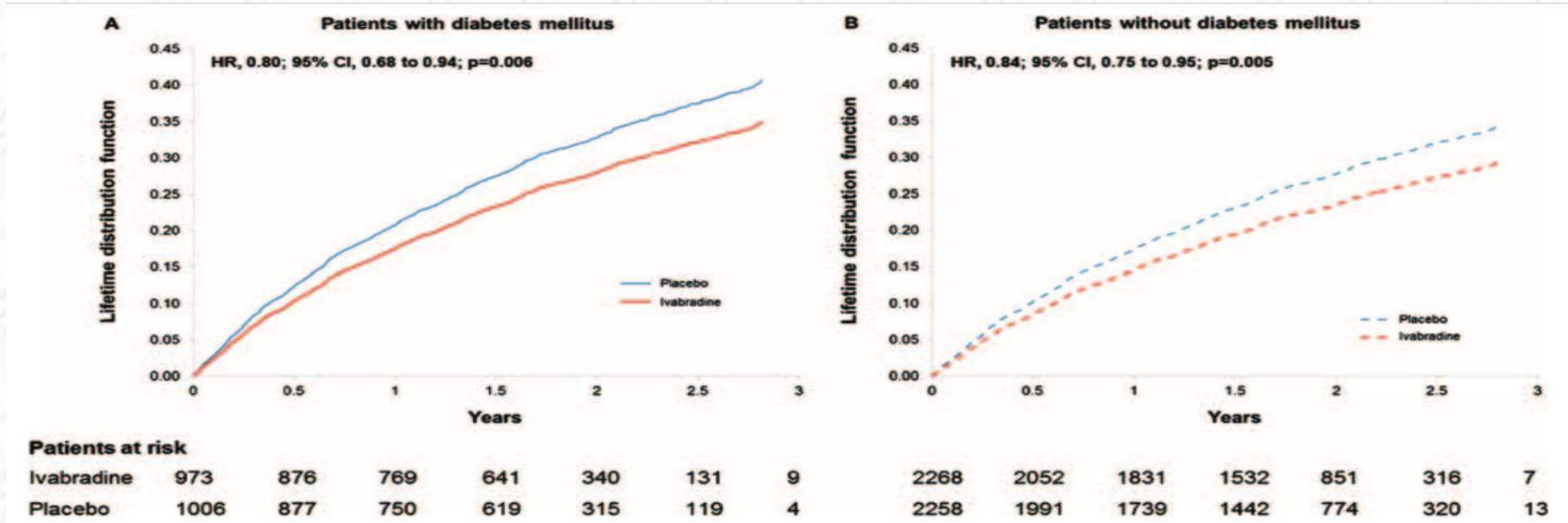
LCZ696, HbA1c konsantrasyonu ve diabetes mellitus durumundan bağımsız olarak yararlı olmuştur.

İvabradin

- Kardiyak dokuda pacemaker üreten If kanal inhibitörüdür.
- HFrEF'li ayaktan tedavi planlanan hastalarda ivabradin verilmesi hastaneye yatışları ve mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir.
- EF < %35, stabil KY belirtileri olan, tolere edilebilen en yüksek dozda beta blokör kullanımına rağmen kalp hızı >70 atım/dk olan hastalarda endikedir.

Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial

Diyabeti olan ve olmayan hastalarda ivabradinin etkisi



Ivabradin, diyabeti olan ve olmayan hastalarda kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riskinde önemli ölçüde azaltmıştır
Bu hastalarda diyabetik durumdan bağımsız olarak ivabradin etkili ve güvenlidir.

Efficiency and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial

Table 2 Comparison of the event rates for different SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) endpoints between non-diabetic heart failure patients and all diabetic heart failure (HF) patients, diabetic HF patients on insulin, or diabetic HF patients not on insulin

Endpoint	Events in patients with systolic heart failure, n (%)				Adjusted HR* (95% CI), P-value (vs. non-diabetic)				
			History of diabetes		History of diabetes			History of diabetes	
	No history of diabetes (n = 4526)	History of diabetes (n = 1979)	On insulin (n = 643)	Not on insulin (n = 1336)	On insulin	Not on insulin	On insulin vs. not on insulin		
Primary endpoint [‡]	1136 (25%)	594 (30%)	222 (35%)	372 (28%)	<u>1.18 (1.07–1.31), 0.001</u>	<u>1.43 (1.24–1.66), <0.001</u>	1.07 (0.95–1.21), 0.23	<u>1.33 (1.13–1.58), 0.001</u>	
Cardiovascular mortality	641 (14%)	299 (15%)	100 (16%)	199 (15%)	1.05 (0.91–1.20), 0.53	1.11 (0.89–1.37), 0.35	1.02 (0.87–1.20), 0.83	1.09 (0.85–1.38), 0.497	
Heart failure mortality	177 (4%)	87 (4%)	44 (7%)	43 (3%)	1.15 (0.88–1.49), 0.31	<u>1.85 (1.32–2.59), <0.001</u>	0.83 (0.59–1.16), 0.28	<u>2.23 (1.46–3.40), <0.001</u>	
All-cause mortality	709 (16%)	346 (17%)	123 (19%)	223 (17%)	1.10 (0.96–1.25), 0.17	1.24 (1.02–1.50), 0.031	1.03 (0.89–1.20), 0.68	1.20 (0.96–1.50), 0.108	
Hospitalization for worsening HF	759 (17%)	427 (22%)	180 (28%)	247 (18%)	<u>1.28 (1.13–1.44), <0.001</u>	<u>1.73 (1.47–2.05), <0.001</u>	1.08 (0.93–1.25), 0.31	<u>1.61 (1.33–1.95), 0.001</u>	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

*Adjusted for treatment and beta-blocker, New York Heart Association class, ischaemia, age, systolic blood pressure, heart rate, estimated glomerular filtration rate, and left ventricular ejection fraction.

[‡]Cardiovascular mortality or hospitalisation for worsening HF.

Sonuç: Kronik KY'de komorbid diyabet, sistolik KY hastalarının prognozunu kötüleştirir. İnsülin ile tedavi edilen hastalarda prognozdaki kötüleşme artmıştır.

Diyabetli Hastalarda Kalp Yetersizliği Tedavisi İçin neriler

neriler	Class a	Level b
ACEI'ler ve beta blokerleri , kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için <u>HFrEF ve diyabetli semptomatik hastalarda endikedir</u> .	I	A
MRA'lar , ACEI'ler ve beta blokerlerle tedaviye rağmen semptomatik kalan <u>HFrEF ve diyabetli hastalarda</u> , kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için endikedir .	I	A
Genel KY olan popülasyonda olduğu gibi, DM'li hastalarda ICD, CRT veya CRT-D ile cihaz tedavisi önerilir.	I	A
ARB'ler , ACEI'leri tolere etmeyen, semptomatik <u>HFrEF ve diyabetli hastalarda</u> , kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için endikedir .	I	B
Sakubitril / valsartan , <u>ACEI'ler, beta blokerleri ve MRA'larla tedaviye rağmen semptomatik kalan HFrEF ve diyabetli hastalarda</u> , kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için ACEI'ler yerine endikedir .	I	B
Diüretikler , semptomları iyileştirmek için volüm fazlalığı belirti ve / veya semptomları olan HFpEF, HFmrEF veya HFrEF hastalarda önerilir .	I	B

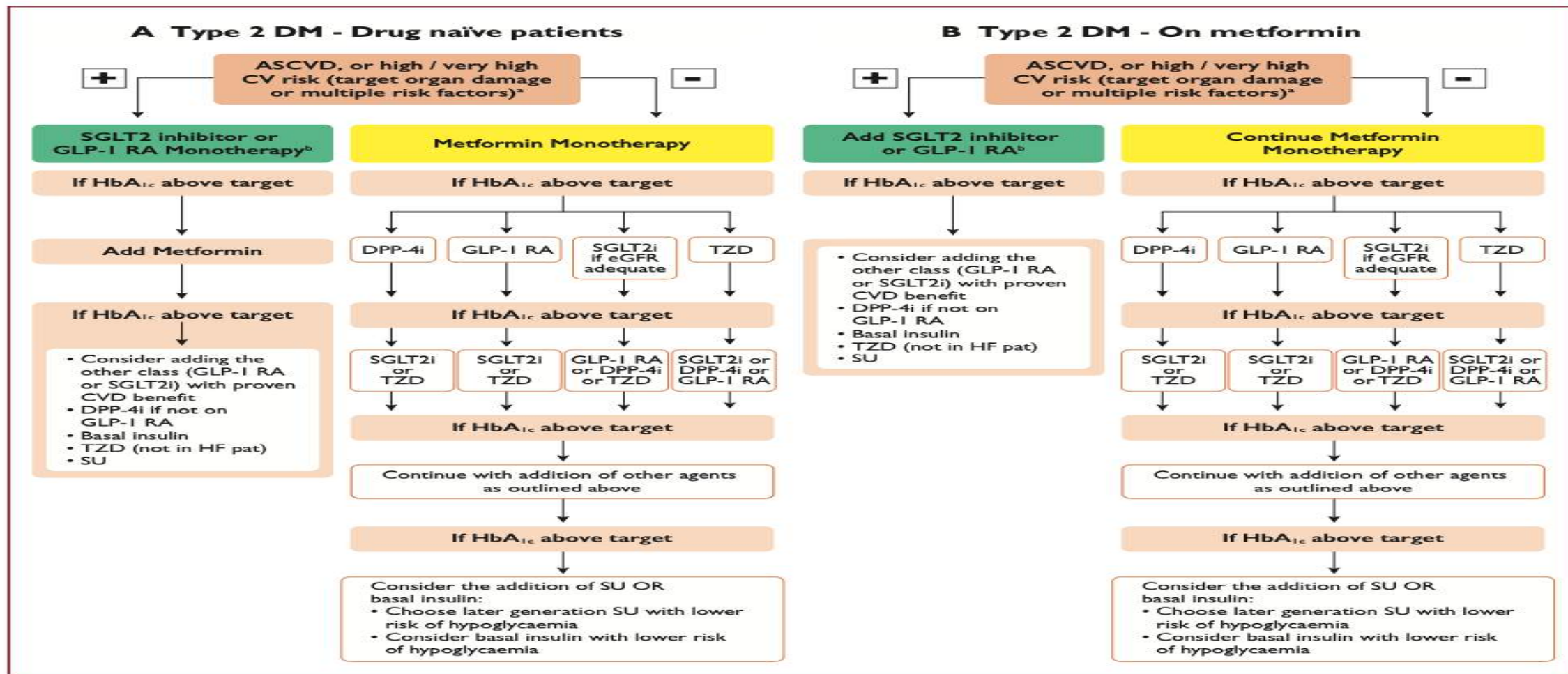
Diyabetli Hastalarda Kalp Yetersizliği Tedavisi İçin Öneriler

Öneriler	Class	Level
SGLT2 inhibitörleri (empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin) diyabetli hastalarda, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riskini azaltmak için önerilmektedir .	I	A
Metformin eGFR stabil ve > 30 mL/dak/1.73 m ² ise kalp yetmezlikli hastalarda diyabet tedavisi için düşünülmelidir .	IIa	C
GLP1-RA'lar (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide ve dulaglutide) kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riski üzerinde nötr bir etkiye sahiptir ve kalp yetmezlikli hastalarda diyabet tedavisi için düşünülebilir .	IIb	A
DPP4 inhibitörleri sitagliptin ve linagliptin , kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riski üzerinde nötr bir etkiye sahiptir ve kalp yetmezlikli hastalarda diyabet tedavisi için düşünülebilir .	IIb	B
DPP4 inhibitörü saksagliptin , kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde artış ile ilişkilidir ve kalp yetersizliği riski (veya daha önce kalp yetersizliği olan) hastalarda diyabet tedavisi için önerilmemektedir .	III	B
Tiazolidinedionlar (pioglitazon ve rosiglitazon), Diyabetli hastalarda artmış kalp yetmezliği riski ile ilişkilidir ve kalp yetmezliği riski olan (veya daha önce KY'si olan) hastalarda diyabet tedavisi için önerilmemektedir .	III	A
İnsülin ileri sistolik HFrEF'li hastalarda düşünülebilir .	IIb	C

Diyabetli Hastalarda Kalp Yetersizliği Tedavisi İçin Öneriler

Öneriler	Classa	Levelb
CABG cerrahisi ile kardiyak revaskülarizasyon , Diyabetik ve non diyabetik KAH'li hastalarda uzun vadeli ölüm riskinin azaltılması için benzer faydalar göstermiştir ve önemli bir LAD stenozu dahil olmak üzere iki veya üç damar KAH olan hastalar için önerilmektedir .	I	B
İvabradin , beta blokerler, ACEI'ler / ARB'ler, ve MRA'larla tedaviye rağmen semptomatik kalan, istirahat kalp hızı > 70 / dakika olan sinüs ritminde KYK ve diyabetli hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm riskini azalttığı düşünülmelidir .	IIa	B
Aliskiren (doğrudan bir renin inhibitörü), yüksek hipotansiyon, böbrek fonksiyonunda kötüleşme , hiperkalemi ve inme riski nedeniyle HFrEF ve diyabetli hastalarda önerilmemektedir .	III	B

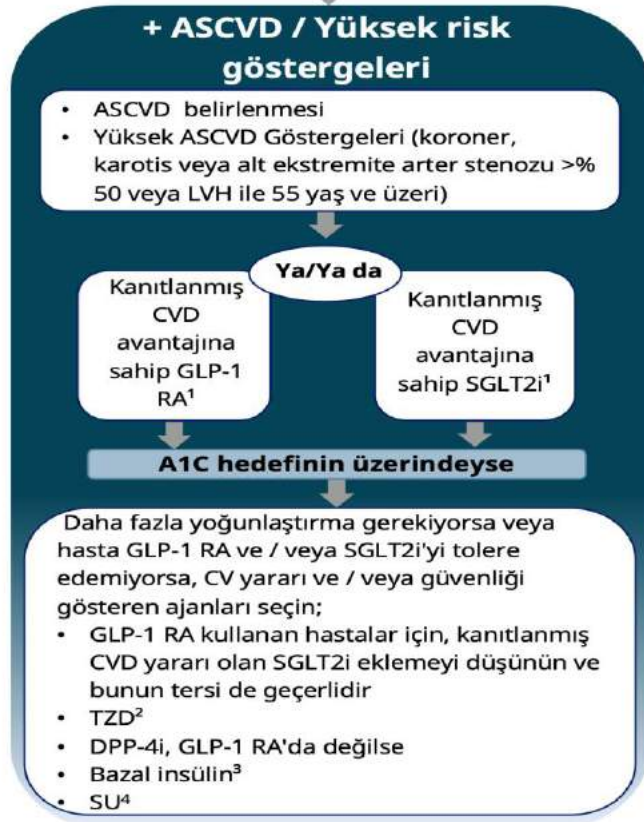
2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD



İlk seçenek tedavi Metformin ve Kapsamlı yaşam tarzıdır (kilo yönetimi ve fiziksel aktivite dahil)

Yüksek riskli veya yerleşik ASCVD, CKD veya HF göstergeleri†

Temel A1C, bireyselleştirilmiş A1C hedefi veya metformin kullanımından bağımsız olarak düşünün *



†Arka plandaki glikoz düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak bunlar yeni klinik hususlar haline geldiğinde eyleme geçilir.

• İlgili denemelere kayıtlı çoğu hasta, başlangıçta glukoz düşürücü tedavi olarak metformindir.

Sonuç

- Diyabetik kardiyomiyopati nadir değildir ve diyabetli hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.
- Diyabetik kardiyomiyopatiden sorumlu mekanizmaların aydınlatılması, diyabette kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için uyarlanmış yeni tedavilerin geliştirilmesini daha da motive edecektir.
- Hedefe yönelik tıbbi tedavilerin agresif kullanımını teşvik etme stratejileri, diyabetik kalp yetmezliği gelişme riski ve mortalitede azalmalar sağlayacaktır

TEŐEKKÜRLER