

## GİRİŞ

Diyabetik kardiyomyopati, diyabetes mellitus (DM) varlığında gelişen kompleks patofizyolojik bir sürecin sonucu olup ancak belirgin koroner arter hastalığı (KAH), arteriyel hipertansiyon (HT), kalp kapak hastalığı veya doğuştan gelen kalp hastalığı yokluğunda tanı konulabilen ve kalp yetersizliği (KY) ile sonuçlanabilen klinik bir antitedir. (1,2).

DM'si olan hastalarda, genel popülasyonda izlenen KY'den anlamlı bir farkı olmayan ve KAH kaynaklı gelişen sistolik fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. Ancak diyabetik kardiyomyopati, DM'nin KAH ve HT gibi makrovasküler komplikasyonlarından bağımsız olarak kalp yapısı ve fonksiyonlarında gelişen bozulmayı ifade eder (3,4).

## TARİHÇE

1972'de Rubler ve arkadaşları KY olan diyabetik dört hastanın otopsilerinde KAH'a dair bir kanıt bulunmadığını raporlamışlardır (5). Takiben, 1974'de Framingham Kalp Çalışmasının yaş, KAH, dislipidemi, obezite ve HT gibi risk faktörlerinin ayarlandığı bir alt analizinde KY riskinin diyabetli olmayan bireylere göre diyabetli erkeklerde iki kat ve diyabetli kadınlarda beş kat arttığı gözlemlenmiştir (6). Sonrasında, 1977'de Regan tarafından 11 diyabetik hastanın 9'unun KAH tanısı dışlanmasına rağmen KY'den öldüğü gösterilmiştir (7).

Bununla birlikte, diyabetik kardiyomyopatinin varlığı yıllarca tartışma konusu olmuş ve ancak Amerikan Kalp derneğinin 2013 yılındaki KY ile ilgili kı-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sincan Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, benginoglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-7084-0038



direncini azaltmaktadır (1). Diğer taraftan diüresi de artıran SGLT2 inhibitörleri; sistolik kan basıncını, intravasküler hacmi dolayısıyla kalp ön yükünü ve art yükünü azaltarak miyokardın oksijen kaynağını artıracak hemodinamik etkilere sahiptir (24). EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, tip 2 DM'li hastalarda empagliflozinin kardiyovasküler mortaliteyi ve KY nedeniyle hastaneye yatışları önemli ölçüde azalttığı gösterildi (49). Benzer şekilde, CANVAS çalışmasında kanagliflozinin ve DECLARE TIMI58 çalışmasında da dapagliflozinin Tip 2 DM'li hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatışları azalttığı belirlendi (50,51).

## SONUÇ

Diyabetik kardiyomiyopati, 50 yılı aşkın bir süredir farkında olunan ve hakkında yapılan çalışmaların sayısı yıl geçtikçe artan bir klinik durumdur (5,52). Ancak, ayrı bir klinik antite olarak tanımı ve tanı kriterleri hususunda henüz bir konsensus oluşmamış ve patofizyolojisi netliğe kavuşmamıştır. Tedavi açısından bakıldığında ise, SGLT2 inhibitörleri diyabetli hastalarda olumlu kardiyak etkileri nedeniyle etkin potansiyel tedavi yöntemleri arasında öne çıkmaktadır (1).

DM'nin gitgide artan prevalansı ve kardiyovasküler komplikasyonlarının sıklığı düşünüldüğünde, bu hastalarda kalple ilişkili her türlü belirti ve bulguya önem verilmesinin, KY gelişiminin önüne geçilmesi bakımından faydalı olması beklenmektedir. Bu alanda ileriye dönük yapılacak yeni çalışmalar ufuk açıcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 25;23(7):3587. doi: 10.3390/ijms23073587.
2. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2019 Apr 12;124(8):1160-1162. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665.
3. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1501-1525. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913
4. Bando YK, Murohara T. Diabetes-related heart failure. *Circ J.* 2014;78(3):576-583. doi: 10.1253/circj.cj-13-1564.
5. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972 Nov 8;30(6):595-602. doi: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
6. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974 Jul;34(1):29-34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
7. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1977 Oct;60(4):884-899. doi: 10.1172/JCI108843.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of



- heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
  10. World Health Organization. The top 10 causes of death [Updated 201]. WHO (2020) Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
  11. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, 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):853-872. doi: 10.1002/ejhf.1170.
  12. Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):612-616. doi: 10.2337/diacare.28.3.612.
  13. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1614-1619. doi: 10.2337/diacare.24.9.1614.
  14. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017 Feb 21;135(8):724-735. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593
  15. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):699-703. doi: 10.2337/diacare.27.3.699.
  16. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
  17. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiu M, et al. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2015 Jan;40(1):7-43. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2014.09.002.
  18. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014 Apr;57(4):660-671. doi: 10.1007/s00125-014-3171-6.
  19. **Kannel WB, McGee DL.** Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 May 11;241(19):2035-2038. doi: 10.1001/jama.241.19.2035.
  20. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):194-202. doi: 10.1001/jama.289.2.194.
  21. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23;62(4):263-271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
  22. Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, et al. Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am Heart J*. 2005 Feb;149(2):349-354. doi: 10.1016/j.ahj.2004.06.021.
  23. Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, et al. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *Heart Fail Clin*. 2019 Jul;15(3):341-347. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.003
  24. Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo JM, Lorenzo Ó. Diabetic cardiomyopathy. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022 Feb;222(2):100-111. doi: 10.1016/j.rceng.2019.10.012.
  25. Lawlor MA, Alessi DR. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? *J Cell Sci*. 2001 Aug;114(Pt 16):2903-2910. doi: 10.1242/jcs.114.16.2903



26. Krüger M, Babicz K, von Frieling-Salewsky M, et al. Insulin signaling regulates cardiac titin properties in heart development and diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2010 May;48(5):910-916. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.02.012.
27. Atkinson LL, Kozak R, Kelly SE, et al. Potential mechanisms and consequences of cardiac triacylglycerol accumulation in insulin-resistant rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 May;284(5):E923-930. doi: 10.1152/ajpendo.00360.2002.
28. Park TS, Hu Y, Noh HL, et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res.* 2008 Oct;49(10):2101-2112. doi: 10.1194/jlr.M800147-JLR200.
29. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018 Jan;61(1):21-28. doi: 10.1007/s00125-017-4390-4.
30. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Mar;12(3):144-153. doi: 10.1038/nrendo.2015.216.
31. Wilson AJ, Gill EK, Abudalo RA, et al. Reactive oxygen species signalling in the diabetic heart: emerging prospect for therapeutic targeting. *Heart.* 2018 Feb;104(4):293-299. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311448.
32. Ruiz M, Coderre L, Lachance D et al. MK2 Deletion in Mice Prevents Diabetes-Induced Perturbations in Lipid Metabolism and Cardiac Dysfunction. *Diabetes.* 2016 Feb;65(2):381-392. doi: 10.2337/db15-0238.
33. Luo B, Li B, Wang W, Liu X, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model. *PLoS One.* 2014 Aug 19;9(8):e104771. doi: 10.1371/journal.pone.0104771
34. **Jia G, Hill MA, Sowers JR.** Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018 Feb 16;122(4):624-638. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.311586.
35. Zheng H, Zhu H, Liu X, et al. Mitophagy in Diabetic Cardiomyopathy: Roles and Mechanisms. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Sep 27;9:750382. doi: 10.3389/fcell.2021.750382.
36. Marciniak SJ, Ron D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiol Rev.* 2006 Oct;86(4):1133-1149. doi: 10.1152/physrev.00015.2006.
37. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011 Jul 26;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
38. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007 Sep 29;370(9593):1129-1136. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61514-1.
39. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ.* 2009 Dec 3;339:b4731. doi: 10.1136/bmj.b4731.
40. Oe H, Nakamura K, Kihara H, et al. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Jun 19;14:83. doi: 10.1186/s12933-015-0242-z.
41. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232-242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
42. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
43. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.



44. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
45. Jarnert C, Landstedt-Hallin L, Malmberg K, et al. A randomized trial of the impact of strict glycaemic control on myocardial diastolic function and perfusion reserve: a report from the DADD (Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction) study. *Eur J Heart Fail.* 2009 Jan;11(1):39-47. doi: 10.1093/eurjhf/hfn018.
46. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J.* 2000 Jun 15;348 Pt 3(Pt 3):607-614.
47. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018 Dec 21;39(48):4243-4254. doi: 10.1093/eurheartj/ehy596.
48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
49. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
50. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
51. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
52. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2019 Apr 12;124(8):1160-1162. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665