

13. Bölüm

KALP YETERSİZLİĞİNDE DİYABET İLAÇ TEDAVİSİ

Özge ÇAKMAK KARAASLAN¹

Kardiyovasküler hastalıklar için diyabetes mellitus (DM) önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik olmayan kişilere kıyasla kardiyovasküler mortalite diyabet görülen kişilerde artmıştır ⁽¹⁾. Diyabetes mellitus patogeneğinde yer alan hiperglisemi ve ilave birçok faktör kardiyovasküler hastalık risk artışından sorumlu mekanizmalar olarak gösterilmiştir. Framingham çalışmasına göre diyabet saptanan bireylerde kalp yetersizliği (KY) gelişme riski kadınlarda 5 kat, erkeklerde 2 kat artmıştır ⁽²⁾.

Diyabete yaklaşımda ilaç tedavisinde seçeneklerin sayısı ilerleyen yıllarda gitgide artmıştır. Farklı ilaç tedavilerinin glisemik etkiler denk olsa bile, kardiyovasküler etkiler arasında belirgin fark mevcuttur.

İNSÜLİN

Kısa, orta ve uzun olmak üzere üç farklı preparat şekli mevcuttur. Sentetik insan insülini ve bunun analogları; etki süresi ve emilim hızı açısından farklılık göstermektedir.

Farklı rekombinan hızlı etkili insülinler olan lispro, aspart ve glulizin subkütan yolla veya insülin pompalarıyla enjekte edilerek postprandiyal glukoz yükselmesini engelleyerek ya da yükselmiş glukoz değerlerini hızlı bir biçimde düzenleyerek etki gösterirler.

Regüler insülin, etkisi 30-60 dakikada ortaya çıkan, 2-4 saatte zirveye ulaşan ve 6-8 saat boyunca süren kısa etkili preparattır.

Nötral protamin Hagedorn (NPH), etkisi 1-3 saatte ortaya çıkıp toplam 12-16 saat süren orta etkili insülinidir.

Glargin ve detemir, etki süresi 6-24 saat aralığında değişen uzun etkili ajanlardır.

İnsülin pompaları subkütan dokuya insülin infüzyonunu sürekli yapılmasına dayalı kullanılan cihazlardır.

İnsülin, miyokard üzerinde pozitif inotropik özelliği nedeniyle KY'de hemodinamiyi etkiler. Sodyum retansiyonuna ve kilo alınımına sebep olabilir bu nedenle KY hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. İnsülin santral ödeme neden olacağı için bu hastalara tuz kısıtlaması konusunda eğitim verilmelidir. İnsülin kullanırken hipoglisemi riski nedeniyle dikkat edilmeli, hasta düzenli olarak takip edilmelidir. KY'de insülin kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

2016 Avrupa Kalp Yetersizliği kılavuzunda insülin; KY'nin kötüleşmesine sıvı retansiyonunu artırarak neden olabileceği için dikkatli kullanımı uyarısı yapılmıştır ⁽³⁾.

¹ Uzman Doktor, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, ozgecakmak2323@gmail.com

**Glukagon like peptid-1
(GLP-1) reseptör agonist ve
Dipeptidilpeptidaz-4 inhibitörleri
(DPP-4İ, gliptinler)**

Glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) ve GLP-1 inaktif metabolitlerine DPP-4 aracılı yıkımı engelleyerek etki göstermektedir. DPP-4'i, kilo üzerine etkisizdir ve hipoglisemi riski oldukça düşüktür, liraglutid ve ekzenatid sistolik kan basıncını düşürmede etkili oldukları gösterilmiştir. Yemekle aktive oldukları için postprandial hiperglisemi tedavisinde kullanılmaktadır. Hipoglisemi ve diğer yan etkileri daha azdır.

İleri evre kalp yetmezliği hastalarında GLP-1 infüzyonu ile anlamlı iyileşme bildiren randomize olmayan çalışmalar mevcuttur; New York Kalp Cemiyeti (NYHA) göre sınıf 3 veya 4, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <%40 olan 21 hastaya (13 tanesi diyabetik) uygulanan 5 hafta süreli GLP-1 infüzyonu sonrası diyabetten bağımsız olarak hastaların yaşam kalitesinde artma izlenmiş, semptomatik rahatlama ve 6 dk yürüme testinde iyileşme, Vo2 max ve LVEF de düzelme saptanmıştır ⁽¹⁰⁾.

Aksine yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmaya göre diyabetik olmayan 20 hastaya GLP-1 infüzyonu sonrası, LVEF, 6 dk yürüme testi, Vmax, BNP değerinde fark izlenmemiştir. ⁽¹¹⁾.

Yeterli güvenlik verisinin olmadığı göz önüne alınmalı, kardiyovasküler istenmeyen olay ve KY'nin kötüleşme riski göz önüne alınarak dikkatli kullanılmalıdır.

**SODYUM-GLUKOZ
KOTRANSPORTER 2 (SGLT2)
İNİHİTÖRÜ**

SGLT-2 inhibitörleri, tip 2 diyabetli hastalarda renal glikoz reabsorpsiyonunu azaltır, böylece üriner glukoz atılımını artırarak hiperglisemi oranlarını azaltır. Empagliflozinin, evre 2 veya 3 kronik böbrek hastalığı olanlar dahil olmak üzere tip 2 DM li hastalarda HbA1c düzeylerini azalttığını, kilo kaybı ve kan basıncında azalma sağladığını bildiren yayınlar mevcuttur ^(12,13). Ay-

rica empagliflozin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerinde artış ile ilişkilendirilmiştir ^(12,14,15).

EMPA-REG OUTCOME çalışmasına göre, empagliflozin kalp yetmezliği olan bir bölüm hastayı da içeren kardiyovasküler riski yüksek diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi ve KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmıştı fakat serebrovasküler olay ve miyokart enfarktüsünü azaltmamıştır ⁽¹⁶⁾. Bu nedenle empagliflozinin 2016 Avrupa KY kılavuzunda sınıf IIa öneri ile diyabetik hastalarda KY gelişimini önlemek veya geciktirmek amacıyla kullanılabileceği vurgulanmıştır ⁽³⁾.

SGLT2 inhibitörü dapagliflozinin diyabetik olsun olmasın düşük EF'li kalp yetmezliği hastalarındaki faydasının araştırıldığı DAPA HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) çalışmasında EF'si ≤%40, NYHA II-IV, 4744 hasta alınmış, dapagliflozin (n=2373) veya plaseboya (n=2371) randomize edilmiştir. Kardiyovasküler ölüm, KY nedenli hastaneye yatış dapagliflozin grubunda plaseboyla karşılaştırıldığında azalma izlenmiştir. Dapagliflozinin plaseboya üstünlüğü diyabeti olan ve olmayan hastalarda benzerdir. Sonuç olarak, düşük EF'li kalp yetmezliği hastalarında dapagliflozin plaseboya üstün bulunmuştur ⁽¹⁷⁾. Bu çalışma ve SGLT2 inhibitörleriyle diyabetik hastalarda yapılan diğer çalışmalar, bu ilaçların kalp yetmezliğinin önlenmesinde ve kalp yetmezliği gelişmiş hastaların tedavisinde kullanıma gireceklerini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21.
2. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383:999-1008.
3. 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 J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
4. Workman AJ, MacKenzie I, Northover BJ. A K(ATP) channel opener inhibited myocardial reperfusion action potential shortening and arrhythmias. *Eur J Pharmacol.* 2001;419:73-83.
 5. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-2471.
 6. Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;357:67-69.
 7. Giles TD, Miller AB, Elkayam U, et al. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2008;14:445-452.
 8. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2572-2581.
 9. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *Jama.* 2008;299:1561-1573.
 10. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:694-699.
 11. Halbirk M, Norrelund H, Moller N, et al. Cardiovascular and metabolic effects of 48-h glucagon-like peptide-1 infusion in compensated chronic patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:H1096-1102.
 12. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36:3396-3404.
 13. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:369-384.
 14. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37:1650-1659.
 15. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:208-219.
 16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
 17. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.