

# 16. BÖLÜM

## TIP 2 DİYABETES MELLİTUS VE KALP YETERSİZLİĞİ

Afruz BABAYEVA<sup>1</sup>

İlhan YETKİN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve kalp yetersizliği (KY) birlikteliği yaygın olarak rastlanmakta, bu durum her iki hastalığın klinik yönetimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmaktadır. T2DM tedavisinde hiperglisemiyi önlemek için kullanılan antidiyabetik ajanlarla elde edilen başarıya rağmen, halen KY prevalansı yüksek olarak devam etmektedir.

T2DM'li hastalarda KY riski iki kattan fazla artmaktadır. T2DM, KY için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>1</sup>. T2DM'li hastalarda eşlik eden azalmış veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (EF) KY, kardiyovasküler (KV) ve tüm nedenlere bağlı artmış ölüm riski ile ilişkilidir<sup>2</sup>. Koroner arter hastalığı (KAH), arteriyel hipertansiyon (HT) ve T2DM'nin miyokart üzerindeki direkt etkisi T2DM'de KY'nin en önemli nedenleridir<sup>3</sup>.

Son yirmi yılın epidemiyolojik ve klinik çalışma sonuçları miyokart infarktüsü (MI) ve diğer aterosklerotik KV olaylara ek olarak, KY'nin diyabetli hastalarda morbidite ve mortaliteye önemli olarak katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ça-

lışmalar, diyabeti olmayan KY'li hastalara kıyasla diyabetin ölüm riski ve tekrarlayan hastane yatışlarını bağımsız olarak artırdığını göstermektedir<sup>4</sup>. Bu bölümde T2DM ve KY birlikteliği, epidemiyoloji, patofizyoloji, KY fenotipleri ve tedavisi hakkında son bilgiler paylaşılacaktır.

### EPİDEMİYOLOJİ

Genel popülasyonda KY prevalansı %11,8 (%4,7-13,3) olarak bildirilmektedir<sup>5</sup>. Diyabetli hastalarda KY gelişme riski diyabeti olmayanlara göre iki kat daha fazladır<sup>6</sup>. Framingham Kalp çalışmasına göre diyabet, erkeklerde iki kat, kadınlarda beş kat KY gelişme riskini artırmaktadır<sup>7</sup>. Diyabetli bireylerde yaş, HT, hiperkolesterolemi, KAH gibi risk faktörlerinin düzeltilmesi sonrasında bile KY insidansının artarak devam ettiği görülmektedir.

### Tip 2 Diyabette Kalp Yetersizliği İnsidans ve Prevalansı

T2DM, KY için bağımsız bir risk faktörüdür. Bilinen KV hastalığı olmayan T2DM hastası üzerinde yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada,

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, dr.afruz87@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, ilhanyetkinster@gmail.com



## SONUÇ

Diyabetli hastalarda KY gelişme riski 2-5 kat kadar artar. KV sonuçlar, hastaneye yatış ve prognoz, diyabetli hastalar için diyabeti olmayanlara göre daha kötüdür. Diyabetik kardiyomiyopatiyi karakterize eden yapısal ve işlevsel değişikliklerin dışında, altta yatan karmaşık ve birbiriyle ilişkili patofizyoloji mevcuttur. T2DM'de hiperglisemiyi düşürmek için yaygın olarak kullanılan birçok OAD tedavinin başarısına rağmen, KY yüksek prevalansı devam etmektedir. Bu nedenle hipergliseminin ötesinde diğer faktörlerin diyabette artmış KY riskine katkıda bulunma olasılığını artırır. Çok sayıda diyabetik kardiyomiyopati modelinde ve insan kalbinde birçok hücrel mekanizmanın düzensizliği tarif edilmiştir. Oksidatif stres, enflamasyon, endoplazmik retikulum stresi, anormal insülin sinyalleme, gelişmiş glikolize son ürünlerin birikimi, değişen otofaji, miyokardiyal substrat metabolizmasındaki değişiklikler ve mitokondriyal biyoenerjetikler, lipotoksosite ve G-protein reseptör kinaz gibi değiştirilmiş sinyal transdüksiyonunun patofizyolojik yolakta rol aldığı gösterilmiştir.

Bu patofizyolojik yollar, T2DM'de KY riskini azaltmak için farmakolojik tedavide hedef doku olarak kullanılabilir. Bu yolların başarılı bir şekilde hedeflenmesi, KY riski ve prognoz üzerinde önemli ve başarılı etkilere yol açabilir.

## KAYNAKLAR

1. G. A. Nichols, T. A. Hillier, J. R. Erbey, et.al. "Congestive heart failure in type 2 diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors," *Diabetes Care*. 2001; 24(9), 1614–1619, doi: 10.2337/diacare.24.9.1614.
2. M. R. MacDonald, M. C. Petrie, F. Varyani, et al. "Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure - An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme," *Eur. Heart J*. 2008; 29(11), 1377–1385, doi: 10.1093/eurheartj/ehn153.
3. P. M. Seferović and W. J. Paulus, "Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes," *European Heart Journal*. 2015; 36(27), 1718–1727, doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
4. J. B. Echouffo-Tcheugui, F. A. Masoudi, H. Bao, et al. "Diabetes Mellitus and Outcomes of Cardiac Resynchronization with Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Older Patients with Heart Failure," *Circ. Arrhythmia Electrophysiol*. 2016; 9(8) doi: 10.1161/CIRCEP.116.004132.
5. E. E. S. Van Riet, A. W. Hoes, K. P. Wagenaar, et al. "Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review," *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18(3), 242–252. doi: 10.1002/ejhf.483.
6. A. D. Cas, S. S Khan 2, J. Butler et al. "Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure," *JACC: Heart Failure*. 2015; 3(2), 136–145. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.004.
7. W. B. Kannel, M. Hjortland, and W. P. Castelli, "Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study," *Am. J. Cardiol*. 34(1), 29–34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
8. A. D. Shah, C. Langenberg, E. Rapsomaniki et al. "Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people," *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(2), 105–113. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
9. G. A. Nichols, C. M. Gullion, C. E. Koro et al. "The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: An update," *Diabetes Care*. 27(8), 1879–1884. doi: 10.2337/diacare.27.8.1879.
10. J. B. Echouffo-Tcheugui, H. Xu, A. D DeVore et al. "Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry," *Am. Heart J*. 182(), 9–20 doi: 10.1016/j.ahj.2016.07.025.
11. I. S. Thrainsdottir, T. Aspelund, G. Thorgeirsson et al. "The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavík Study," *Diabetes Care*. 2005; 28(3), 612–616. doi: 10.2337/diacare.28.3.612.



12. I. M. Stratton, A. I. Adler, H.A. Neil, et al. "Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study," *Br. Med. J.* 2000; 321(7258), 405–412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
13. A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers et al. "Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes," *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(24), 2560–2572. doi: 10.1056/nejmoa0802987.
14. N. Bruce, V. Perkovic, K.W. Mahaffey, et al. "Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes," *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(7), 644–657. doi: 10.1056/nejmoa1611925.
15. B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin, et al. "Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes," *Zeitschrift fur Gefassmedizin.* 2016; 13(1), 17–18, doi: 10.1056/nejmoa1504720.
16. B. M. Scirica, E. Braunwald, I. Raz, et al. "Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial," *Circulation.* 2014; 130(18), 1579–1588, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
17. M. K. Davies, F Hobbs, R Davis, et al. "Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: A population based study," *Lancet.* 2001; 358(9280), 439–444, doi: 10.1016/S0140-6736(01)05620-3.
18. C. Kistorp, S. Galatius, F. Gustafsson, et al. "Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population," *Int. J. Cardiol.* 2005; 100(2), 281–287, doi: 10.1016/j.ijcard.2004.10.024.
19. I. E. M. Bank, C. M. Gijssberts, T. K Teng et al. "Prevalence and Clinical Significance of Diabetes in Asian Versus White Patients With Heart Failure," *JACC Hear. Fail.*, 2017; 5(1) 14–24, doi: 10.1016/j.jchf.2016.09.015.
20. I. J. Neeland, S. Gupta, C. R. Ayers, et al., "Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function," *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013; 6(5), 800–807, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000532.
21. D. Aune, A. Sen, T. Norat et al. "Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies," *Circulation.* 2016; 133(7), 639–649, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016801.
22. O. J. Ekundayo, M. Muchimba, I. B. Aban, et al. "Multimorbidity Due to Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease and Outcomes in Chronic Heart Failure," *Am. J. Cardiol.* 2009; 103(1), 88–92, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.035.
23. S. Rubler, J. Dlugash, Y. Z. Yuceoglu, et al. "New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis," *Am. J. Cardiol.* 1972; 30(6), 595–602 doi: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
24. P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, 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(8), 891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.
25. M. Lehrke and N. Marx, "Diabetes Mellitus and Heart Failure," *Am. J. Cardiol.* 2017; 120(1), 37–47 doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.014.
26. M. Liesa and O. S. Shirihai, "Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure," *Cell Metabolism.* 2013; 17(4), 491–506. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.002.
27. D. Aguilar, A. Deswal, K. Ramasubbu, et al. "Comparison of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Among Those With Versus Without Diabetes Mellitus," *Am. J. Cardiol.* 2010; 105(3), 373–377. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.09.041.
28. M. K. Poulsen, J.E. Henriksen, J. Dahl, et al. "Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus prevalence and association with myocardial and vascular disease," *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3(1), 24–31. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.855510.
29. W. L. Lee, A. M. Cheung, D. Cape, et al. "Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: A meta-analysis of prospective studies," *Diabetes Care.* 2000; 23(7), 962–968. doi: 10.2337/diacare.23.7.962.
30. S. L. Kristensen, D. Preiss, P. S. Jhund et al. "Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure with Reduced Ejection



- Fraction: Insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial,” *Circ. Hear. Fail.* 2016; 9(1), doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
31. S. L. L. Kristensen, U.M. Mogensen, P. S. Jhund, 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; 135(8), 724–735, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593.
  32. S. R. Das, M. H. Drazner, C. W. Yancy, et al. “Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention trial,” *Am. Heart J.* 2004; 148(5), 883–888. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.019.
  33. C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. “2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America,” *J. Card. Fail.* 2016; 22(9), 659–669, doi: 10.1016/j.cardfail.2016.07.001.
  34. E. Gregg, J. Jakicic, G. Blackburn et al. “Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial,” *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(11), 913–921. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
  35. P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, et al. “2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS,” *European Heart Journal.* 2016; 37(38) doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
  36. R. Boussageon, T. Bejan-Angoulvant, M. Saadatian-Elahi, 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; 343(7817), doi: 10.1136/bmj.d4169.
  37. Association AD. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetesd2021. *Diabetes Care* 2021; Available from: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
  38. H.C. Gerstein, J. Bosch, G.R. Dagenais, et al. “Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia,” *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(4), 319–328. doi: 10.1056/nejmoa1203858.
  39. A. V. Hernandez, A. Usmani, A. Rajamanickam, et al. “Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials,” *Am. J. Cardiovasc.* 2011; 11(2), 115–128. doi: 10.2165/11587580-000000000-00000.
  40. W. B. White, C. P. Cannon, S. R. Heller, et al. “Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes,” *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014; 7(2), 77. doi: 10.1056/nejmoa1305889.
  41. A. Jorsal, C. Kistorp, P. Holmager, et al. “Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)—a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial,” *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19(1), 69–77, doi: 10.1002/ejhf.657.
  42. J. J. Lepore, E. Olson, L. Demopoulos, et al. “Effects of the Novel Long-Acting GLP-1 Agonist, Albiglutide, on Cardiac Function, Cardiac Metabolism, and Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction,” *JACC Hear. Fail.* 2016; 4(7), 559–566, doi: 10.1016/j.jchf.2016.01.008.
  43. S.P. Marso, S. C. Bain, A. Consoli, et al. “Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes,” *N. Engl. J. Med.* 2016, 375(19), 1834–1844, doi: 10.1056/nejmoa1607141.
  44. D. Fitchett, B. Zinman, C. Wanner, et al. “Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial,” *Eur. Heart J.* 37 (19), 1526–1534, doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.



45. N. Marx and D. K. McGuire, "Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients

with diabetes mellitus," *European Heart Journal*. 2016; 37(42), 3192-3200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw110.