.

# Diyabet veya İnsülin Direnci Olan Kronik Kalp Yetersizliği Hastalarında Metformin Çalışması (Met-HeFT)

Dr. Hatice Özdamar

**Diyabet veya İnsülin Direnci Olan Kronik Kalp Yetersizliği Hastalarında Metformin Çalışması (Met-HeFT)**

**The Metformin in Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes or Insulin Resistance Trial (Met-HeFT)**

**Dr. Hatice Özdamar**

**Giriş:**
Kalp yetersizliği olan hastalarda Tip 2 diyabet (T2D) ve insülin direnci oranlarının %50'den fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca, diyabeti olmayan kalp yetersizliği hastalarında her yıl %3 ile %10 arasında yeni diyabet tanısı konulmaktadır. Metformin, T2D hastalarında kan glukoz seviyelerini düşürmek için en sık reçete edilen oral antidiyabetik ilaçtır. Gözlemsel, kısa süreli ve az sayıda hasta içeren çalışmalar, metforminin yalnızca glukozu düşürmekle kalmayıp kalp yetersizliği hastalarında kardiyoprotektif etkileri de olabileceğine işaret etmektedir. Ancak metforminin kalp yetersizliği hastalarında kardiyovasküler sonlanımları etkileyip etkilemediği büyük ve uzun süreli bir randomize kontrollü çalışmada araştırılmamıştır. Met-HeFT çalışması, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEFKY) ve diyabet, prediyabet ya da diyabet riski yüksek olan hastalarda, metforminin plaseboya göre kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerini sorgulamıştır.

**Çalışma Tasarımı:**
Met-HeFT çalışması, DANHEART'ın bir parçası olarak Danimarka'daki 23 kalp yetersizliği merkezinde, araştırmacı başlatımlı ve çift kör tasarlandı. Katılımcılara metformin veya eşleşen plasebo, günde iki kez 1000 mg; eGFR 35-60 mL/dk/1,73 m² olanlarda ise 500 mg günde iki kez verildi. Toplam 940 katılımcı metformin veya plasebo (1:1 oranında) randomize edildi.

**Tablo 1: Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri**

| **Dahil Edilme Kriterleri:** | **Dışlanma Kriterleri** |
|---|---|
| Kronik semptomatik kalp yetersizliği<br>Maksimum tolere edilen kılavuza dayalı tıbbi tedavi alan hastalar<br>Uygun endikasyonda ICD ve/veya CRT uygulanan hastalar<br>LVEF ≤%40<br>NYHA II-IV | Son 3 ay içinde metformin tedavisi almış olmak<br>Tip 1 diyabet |
| T2D veya prediyabet veya BMI ≥30 kg/m²<br>• Herhangi bir zamanda konmuş, son 3 ay içinde metformin tedavisi almamış T2D<br>• Taramadan önceki 12 ay içinde HbA1c ≥ %5,5 (≥ 37 mmol/mol)<br>• Taramadan önceki 12 ay içinde açlık kan şekeri ≥ 5,6 mmol/L<br>• Randomizasyondan önce oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukozu ≥ 7,8 mmol/L | |
| eGFR ≥35 mL/dk/1,73 m² | |

**Birincil sonlanım:** Tüm nedenlere bağlı ölüm, kötüleşen kalp yetersizliği, akut miyokard enfarktüsü veya inmeden oluşan bileşik sonlanım noktası
**İkincil sonlanım:** İlk ve tekrarlayan birincil sonlanım noktası olaylarının toplam sayısı; tüm nedenlere bağlı ölüm, kötüleşen

kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış.

**Bulgular:**
İki grup arasında demografik ve klinik özelliklerde dengeli bir dağılım bulunuyordu; yaş ortalaması 70, ortalama LVEF %35'ti. Hastaların yalnızca %5'i NYHA III-IV ileri evre kalp yetersizliği semptomlarına sahipti. Katılımcıların yalnızca %75'i prediyabetik, %15'i artmış diyabet riski taşımaktaydı ve yalnızca %10'u T2D tanılıydı. Bu durum, mevcut metformin kullanımını ve tedaviye devam ederken metformin kesimine ilişkin koşulları yerine getirme isteksizliğiyle ilişkilendirilmiştir.

**Tablo 2: Bazal özellikler**

| **Demografik Özellik** | **Metformin (n = 475)** | **Plasebo (n = 465)** |
|---|---|---|
| Yaş, yıl | 69 (62–75) | 70 (61–76) |
| Erkek, n (%) | 399 (%84) | 391 (%84) |
| İskemik olmayan kardiyomiyopati, n (%) | 220 (%46) | 198 (%43) |
| Atriyal fibrilasyon, n (%) | 83 (%17) | 68 (%15) |
| *NYHA fonksiyonel sınıf III veya IV, n (%)* | *22 (%5)* | *22 (%5)* |
| Sistolik kan basıncı, mmHg | 116 (104–129) | 116 (104–129) |
| Kalp hızı, atım/dk | 67 (60–74) | 66 (60–72) |
| LVEF, % | 35 (30–39) | 35 (30–38) |
| NT-proBNP, pg/mL | 617 (293–1446) | 636 (307–1340) |
| eGFR, mL/dk/1,73 m² | 69 (55–84) | 70 (56–84) |
| **Klinik Özellikler** | **Metformin (n = 475)** | **Plasebo (n = 465)** |
| **Kalp yetersizliği tedavisi** | | |
| ACEİ veya ARB, n (%) | 263 (%55) | 263 (%57) |
| ARNI, n (%) | 198 (%42) | 193 (%42) |
| Beta-bloker, n (%) | 456 (%96) | 439 (%94) |
| MRA, n (%) | 369 (%78) | 363 (%78) |

| | | |
|---|---|---|
| Diüretik, n (%) | 294 (%62) | 266 (%57) |
| *SGLT2i, n (%)* | *206 (%43)* | *205 (%44)* |
| Digoksin, n (%) | 31 (%7) | 24 (%5) |
| Cihaz tedavisi: ICD, CRT-P veya CRT-D, n (%) | 215 (%45) | 235 (%51) |
| **Diyabet, prediyabet ve insülin direnci** | | |
| *Tip 2 diyabet, n (%)* | *48 (%10)* | *42 (%9,0)* |
| *P-HbA1c, mmol/mol* | *40 (38–43)* | *40 (38–43)* |
| *Açlık plazma glukozu, mmol/l* | *6,1 (5,6–6,7)* | *6,0 (5,6–6,6)* |
| *HOMA-IR indeksi* | *3,7 (2,2–6,8)* | *3,5 (2,2–5,5)* |

Ortalama 3,7 yıllık takip süresince, metformin kolunda 119 hasta, plasebo kolunda 109 hasta görüldü; birincil sonlanım noktası açısından metformin ile plasebo arasında anlamlı fark yoktu (%25,1'e karşı %23,4; hazard oranı 1,10; %95 güven aralığı 0,84-1,42; p=0,48). İkincil sonlanım noktası analizlerinde, tekrarlayan olaylar dahil edildiğinde de sonuç benzerdi (metformin grubunda 199 hasta, plasebo grubunda 172 hasta; ortalama olay oranı 1,13; %95 GA 0,86-1,48). Tüm nedenlere bağlı ölüm (HR 1,07; %95 GA 0,77-1,48) ve kötüleşen kalp yetersizliği (HR 1,02; %95 GA 0,70-1,50) ile birincil sonlanım noktasında anlamlı fark görülmedi. Metabolik risk alt gruplarında, T2D olanlarda metformin ile plasebo karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmadı (HR 1,30; %95 GA 0,61-2,79); HOMA-IR, BMI ve HbA1c alt gruplarında da fark saptanmadı.
Bu sonuçlar, metforminin bu DEFKY popülasyonunda kardiyovasküler sonlanımlar üzerinde ne koruyucu ne de zararlı bir etkisi olduğunu göstermektedir.

**Çalışmanın kısıtlılıkları:**
Çalışmanın gücü, düşük riskli kalp yetersizliği popülasyonunun dahil edilmesi ve prediyabet veya diyabet riski taşıyan hastaların yüksek oranı nedeniyle yeterli değildi. Bu durum, tasarımda hedeflenen olay sayısı olan 491'e ulaşılmamasına ve böylece gerçek bir tedavi etkisinin tespit edilme olasılığının azalmasına yol açmış olabilir. Ayrıca popülasyon ağırlıklı olarak prediyabet/hafif insülin direnci düzeyinde olduğundan, belirgin ve uzun süreli T2D'si olan hastalarda sonucun farklı olup olmayacağı bu verilerle yanıtlanamamaktadır.

**Sonuç:**
DEFKY hastalarında, T2D, prediyabet veya artmış diyabet riski taşıyanlarda metformin kullanımı, tüm nedenlere bağlı ölüm, kötüleşen kalp yetersizliği, akut miyokard enfarktüsü veya inme gibi bileşik sonlanım noktalarını azaltmadı. Ayrıca, alt grup analizleri bu bulgunun diyabet durumu, HOMA-IR veya HbA1c seviyesinden bağımsız olduğunu gösterdi.

**Klinik yorum:**
Met-HeFT, kalp yetersizliği olan hastalarda metformin kullanımının kardiyovasküler koruyucu etkisini araştıran bugüne kadarki en büyük randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma olma özelliğiyle önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Halihazırda T2D nedeniyle metformin alan hastalarda ilacın yalnızca glukoz kontrolü amacıyla kullanılması makul; ancak, yalnızca kardiyovasküler sağkalımı artırmayı hedefleyen prediyabetik veya insülin direnci olan DEFKY hastalarına metformin başlama kararı bu verilerle desteklenmemektedir.