.

Diabetes and Progression of Heart Failure, The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study

Dr. Ayça Arslan

Diabetes and Progression of Heart Failure, The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study

Yorumlayan: Dr. Ayça Arslan

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, diyabetin klinik öncesi KY evrelerinden (2021 Evrensel Tanıma göre Evre A veya B) aşikar KY'ye ilerleme üzerindeki etkisini karakterize etmekti.

Yöntem:

Çalışmaya ARIC çalışmasında 5.vizite katılan(2011-2013) 4774 preklinik KY hastası (Evre A [n= 1,551] veya B [n=3,223])alındı. Her evrede (A veya B) diyabet ve glisemik kontrol((hemoglobin A1C [HbA1C] <7% vs >7%) ile KY'ne ilerleme arasındaki ilişki incelendi.

Sonuçlar:

Katılımcılar arasında (ortalama yaş 75,4 yıl, %58 kadın, %20 siyah), 8,6 yıllık takip sırasında 470 KY olayı vardı. HbA1C ≥ %7 olan Evre B hastalarında, kontrollü diyabeti olan veya diyabeti olmayanlara göre daha genç yaşta klinik KY meydana geldi (ortalama yaş 80 vs. 83 vs. 82; P < 0.001). HbA1C ≥ 7, evre B'de (HR: 1.83; %95 CI: 1.33-2.51), evre A'ya (HR: 1.52; %95 CI: 0.53-4.38) kıyasla KY ile daha güçlü bir şekilde ilişkiliydi. Klinik öncesi KY evresi ve HbA1C çapraz kategorilerinde, evre B ve HbA1C ≥%7 olan hastalar, evre A diyabeti olmayanlara kıyasla KY ilerleme riskini artırdı (HR: 7,56; %95 CI: 4,68-12,20).

SONUÇ OLARAK; Klinik öncesi KY evreleri olan yaşlı yetişkinler arasında, kontrolsüz diyabet, önemli KY progresyonu riski ile ilişkilendirildi. Sonuçlarımız, KY sürecinde diyabeti erken hedeflemenin kritik olduğunu göstermektedir.

Diyabet ve Kalp Yetersizliğinin İlerlemesi

Diyabet ve kalp yetersizliği (KY) oldukça yaygın ve birbiriyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kalp yetersizliği hastasından birinde diyabet vardır ve diyabet, ky riskini 2 ila 5 kat artırmaktadır. Sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerinin klinik çalışmaları diyabet ve kalp yetersizliği olan bireylerde kalp yetersizliği ile ilişkili hastaneye yatışlarda önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu durum, bu tedavilerin tedavi kılavuzlarına dahil edilmesine yol açmıştır ve diyabet ile kalp yetersizliği arasındaki bağlantının daha iyi anlaşılması ihtiyacını güçlendirmiştir.

Diyabet, KY'yi önleyici tedbirler içinde önemli bir hedeftir, ancak diyabetle ilişkili kardiyak disfonksiyonun doğal seyri yeterince tanımlanmamıştır. Önceki çalışmalar, diyabetin ekokardiyografik parametrelerle kesitsel ilişkilerini ve klinik olarak aşikar KY gelişimi ile diyabetin ileriye dönük ilişkilerini ortaya koymuştur. Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından tanımlandığı gibi, KY kılavuzlarında klinik öncesi evrelerden (A ve B) klinik evrelere (C ve D) ilerlemeyi durdurmaya yönelik artan bir ilgi vardır.
2021'de Amerika Kalp Yetersizliği Derneği, Avrupa Kardiyoloji Kalp Yetersizliği Derneği ve Japon Kalp Yetersizliği Derneği, erken semptomatik olmayan evre B KY'yi tanımlamak için ekokardiyografik görüntülemeye alternatif bir yaklaşım olarak yüksek N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) veya high sensitive kardiyak troponini içeren evrensel bir HF tanımı ve sınıflandırması önerdi.

Diyabet ve glisemik kontrolün KY'nin ilerleyen evreleri üzerindeki etkisi genel popülasyonda titizlikle incelenmemiştir. Bu konu, KY'nin klinik öncesi evrelerinde, klinik KY olanlardan (evre C ve D) 3-4 kat daha fazla hasta olduğu için özellikle önemlidir.
Diyabetin, KY'nin preklinik evrelerinden (evre A veya B) aşikar KY'ye ilerleme üzerindeki etkisini karakterize etmek için ARIC (Topluluklarda Ateroskleroz Riski) çalışmasından elde edilen verilerin ileriye dönük bir kohort analizini gerçekleştirdik.

Yöntem:

ARIC çalışmasına 1987-1989 yıllarında 4 ABD topluluğundan (Forsyth County, Kuzey Karolina; Jackson, Mississippi; Minneapolis, Minnesota banliyöleri ve Washington County, Maryland) 15.792 katılımcı alındı. 2012 sonrası yılda ve altı ayda bir telefon görüşmeleri ile vizitler yapıldı. Bu çalışmanın temelini ARIC çalışmasında 2011'den 2013'e kadar kardiyak fonksiyon ve yapısını değerlendirmek için ekokardiyogramları yapılan 6.538 kişinin katıldığı beşinci visit oluşturmuştur.

Daha önce kalp yetersizliği olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. 4774 katılımcı ile çalışmaya devam edilmiştir. HBA1C ve Glukoz Ölçümü İle Diyabetin Tanımı ve KY Evreleri Diyabet, diyabet ilacı kullanılması veya AKŞ> 126 mg/dL , TKŞ >200 mg/dL ya da HbA1C >%6.5 olması olarak tanımlandı. Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nin tedavi hedeflerine dayalı olarak diyabetli kişiler kontrollü (HbA1C <%7) veya kontrolsüz diyabetli (HbA1C >%7) olarak sınıflandırıldı.

HF evrelerine ilişkin tanımımız, 2021 evrensel HF tanımına dayanıyordu.

KY Evre A, yapısal kalp hastalığı veya KY semptomlarının yokluğunda aşağıdaki klinik KY risk faktörlerinden en az birinin varlığı olarak tanımlandı; yaygın aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, inme veya periferik arter hastalığı), hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mm Hg veya antihipertansif ilaç kullanımı), diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom veya kronik böbrek hastalığı.
KY Evre B, KY belirti veya semptomların olmadığı hastalarda yapısal kalp hastalığı veya yüksek kardiyak biyobelirteçlerin (N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid [NT-proBNP] >125 pg/mL) ve/veya yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T kadınlarda >14 ng/L ve erkeklerde >22 ng/L) varlığı olarak tanımlandı. Yapısal kalp hastalığı, Vizit 5'te ekokardiyografi ile aşağıdaki kardiyak yapısal veya fonksiyonel anormalliklerden en az birinin varlığı olarak tanımlandı: anormal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), bölgesel duvar hareket kusuru, vücut yüzeyine endeksli sol ventrikül diyastol sonu hacminde artış (LVEDV) orta veya daha büyük aort darlığı, aort yetersizliği, mitral yetersizliği, mitral darlığı veya boya endeksli LV kitlesine dayalı LV hipertrofisi.

KY İnsidansı

Çalışmanın birincil sonlanım noktası yeni gelişen akut dekompanse kalp yetersizliği veya stabil kronik kalp yetersizliği(hastanede yatış sırasında herhangi bir tedavi artışı veya semptom kötüleşmesi olmaksızın tedavi ile kontrol edilen kompanse KY belirti ve semptomları olması) olmasıydı. Hastaneye yatış sırasında yapılan ekokardiyografik incelemeye göre koronmuş EF 'li KY ve DEF-KY olarak sınıflandırıldı. HFPEF EF <%50, DEF-KY EF<%50 olarak tanımlandı.

Değişkenler

ARIC visit 5'teki (2011–2013) değişkenler standart anketler, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile değerlendirildi. Ortak değişkenler arasında yaş, cinsiyet, ırk, sigara, alkol kullanımı, vücut kitle indeksi, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, antihipertansif ilaç kullanımı (anjiyotensin dönüştürücü enzim [ACE] inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri [ARB'ler]), LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliseritler, lipid düşürücü ilaç kullanımı, idrar albümin-kreatinin oranı ve koroner arter hastalığı bulunmaktaydı.

İstatistiksel Analiz

Katılımcılar, KY evresine göre (Evre A, Evre B) ve diyabet durumuna göre kategorilere ayrıldı. Student t-testi (sürekli değişkenler için) ve ki-kare testi (kategorik değişkenler için) kullanılarak gruplar arasında temel özelliklerdeki farklılıklar karşılaştırıldı.

Evre A veya B KY ile diyabetin olası ilişkisini karakterize etmek için Cox regresyon analizi kullanıldı. Referans grubu olarak diyabeti olmayan kişiler kullanıldı. Ayrıca KY riski klinik öncesi evre (A veya B) ve diyabet durumu çapraz kategorileri ile değerlendirildi. Model 1 yaş, cinsiyet, ırk, alkol kullanımı ve sigarayı içeriyordu. Model 2, Model 1'deki değişkenlere ek olarak vücut kitle indeksi, eGFR, idrar albümin-kreatinin oranı, sistolik kan basıncı, antihipertansif ilaç kullanımı, LDL kolesterolü, HDL kolesterolü, trigliseritler, kolesterol düşürücü ilaç kullanımını ve zamanla değişen koroner arter hastalığını; Model 3, Model 2'deki değişkenlere ek olarak beta bloker, ACE inhibitörleri veya ARB'lerin kullanımını içeriyordu.
P değerleri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler Stata sürüm 15 (StataCorp) kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar

Çalışmamızdaki 4.774 katılımcı arasında (ortalama yaş 75,4 5,1 yıl, %58 kadın, %20 Siyah); 1.454 (%30) kişi diyabet, HF evrelerinin evrensel tanımına ve sınıflandırmasına göre 1.551 (%32.5) kişi evre A ve 3.223 (%67.5) kişi evre B kalp yetmezliği hastası idi. Her iki preklinik KY evresinde de diyabetli bireylerin Siyah olma, kan basıncı veya lipid düşürücü ilaç kullanma, LDL kolesterol veya trigliserit düzeylerinin daha yüksek olması ve HDL kolesterol düzeylerinin daha düşük olması daha olasıydı (Tablo 1). Evre A'da diyabetli bireylerin diyabeti olmayanlara göre kadın olma, alkol kullanma ve sistolik kan basıncının daha düşük olması daha olasıydı. Evre B'deki bireyler arasında, diyabetlilerin daha düşük bir eGFR'ye sahip olma olasılığı daha yüksekti.

Ortalama 7.5 yıllık takipte (maksimum 8.6 yıl), 223'ü HFpEF, 186'sı HFrEF ve 61'i KY alt tipine göre sınıflandırılmamış 470 KY olayı vardı.
Bununla birlikte, diyabetli bireyler yüksek KY riskine sahipken, diyabetli ve evre B KY olanlarda, diyabeti olmayan evre A'dakilere göre en az 4 kat daha fazla risk vardı (Tablo 2). Evre B'de en yüksek mutlak risk HbA1C ≥7 olan bireylerde gözlendi (Tablo 3).

Evre A'daki bireyler arasında, HbA1C <%7 olan (84 yaş) veya diyabeti olmayan (78 yaş) bireylerle karşılaştırıldığında, HbA1C ≥%7 (77 yaş) olan bireyler arasında klinik KY sırasındaki ortalama yaş en düşüktü (P < 0,001) (Tablo 3). Evre B'deki kişiler arasında, kontrolsüz diyabeti olanlar, kontrollü diyabeti olan (ortalama yaş 82) veya diyabeti olmayan (ortalama yaş 83) hastalara göre daha genç yaşta (ortalama yaş 80) klinik bir kalp yetersizliği olayı meydana geldi (P<0,001) (Tablo 3).

Klinik bir KY olayının ortaya çıkma yaşı, evre B'deki kontrolsüz diyabeti olan bireyler arasında en düşüktü (ortalama yaş 80). Evre (A ve B) değerlendirildiğinde; kontrolsüz diyabet (HbA1c ≥7), diyabeti olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek klinik HF riski ile ilişkili bulundu (Tablo 4??). Evre A 'da (HR:1.52; %95 CI: 0.53-4.38), bu olasılık Evre B 'ye göre daha düşüktü (HR: 1.83; %95 CI: 1.33-2.51).

HbA1C ve olay KY arasındaki ilişki, evre B'deki bireyler arasında evre A'ya kıyasla daha belirgindi.
Tablo 2'de belirtildiği üzere; evre B'deki diyabeti olanlar, evre A'daki diyabeti olmayan bireylerle karşılaştırıldığında >5 kat daha yüksek KY riskine sahipti (HR: 5.32; %95 CI: 3.48-8.13).
Kontrolsüz diyabet (HbA1c <%7), hem evre A hem de B'deki bireyler için daha yüksek kalp yetersizliği riski ile ilişkilendirildi. Evre A'daki diyabeti olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, Evre B'deki kontrolsüz diyabetli kişilerde KY görülme riski 7,6 kat daha yüksekti (HR: 7,56; %95 CI: 4,68-12,20) (Tablo 3).
Daha uzun diyabet süresi (≥10), özellikle evre B KY'de daha yüksek klinik KY riski ile ilişkilendirildi (Ek Tablo 5). Evre B'de olan ve diyabet süresi ≥10 yıl olanlarda KY riski diyabeti olmayan Evre A KY' deki bireylerle karşılaştırıldığında 6 kat daha yüksekti (HR: 5,83; %95 CI: 3,71-9,16) (Ek Tablo 5).

Tartışma

ARIC çalışmasından elde edilen verileri kullanarak, diyabetin evre A ve B'den semptomatik KY ve alt tiplerine (HFpEF ve HFrEF) ilerleme ile ilişkisini inceledik.Diyabet, KY'ye ilerlemeyle ve A ve B evrelerinde KY riskinin artmasıyla ilişkilendirildi. Evre A'daki diyabetli kişilerle karşılaştırıldığında, evre B'deki bireyler arasında diyabetle ilgili mutlak ve göreceli riskler önemli ölçüde daha yüksekti. Yapısal kalp anormalliği olan (evre B) bireylerde özellikle HbA1c ≥7 olanlarda, diyabeti olmayanlara göre daha genç yaşta ve daha yüksek oranda kalp yetmezliği meydana geldi.

KY evrelemesi KY belirti ve semptomları gelişmeden önce özellikle yüksek risk altındaki hastaları belirlemeye ve en iyi şekilde yönetmeye yardımcı olur. Çalışmamız, klinik KY olmayan, ancak diğer risk faktörlerinin (evre A) ve ekokardiyografi ile yapısal kalp hastalığının varlığına göre (evre B) kategorize edilen bireylerde diyabetin KY insidansı üzerindeki etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Diyabet ve klinik KY arasındaki ilişkiyi ele alırken, toplumdaki bireylerin önemli bir kısmı ekokardiyografi ile saptanabilen asemptomatik kardiyak yapısal anormalliğe (evre B) sahip olduğundan, klinik öncesi KY evrelerini hesaba katmak makul görünmektedir. Çalışmamız; diyabetin, evre B yapısal hastalıktan aşikar KY'ye ilerleme üzerindeki etkisini inceleyen daha önce yapılmış bir çalışma ile uyumlu olarak diyabetin, aşikar KY'ye ilerleme riskini artırdığını bulmuştur. Ayrıca ek olarak Evre A'yı da inceleyerek bulguları genişletmiştir.

Diyabetin KY'ye ilerleme üzerindeki etkileri çeşitli mekanizmalar ile açıklanabilir. İskemik ve iskemik olmayan yolakların her ikisi de bu süreçte rol oynayabilir. İskemik olmayan yolaklar; doğrudan glukoz toksisitesi, lipotoksisite, fibrozise yol açan artmış doku glikasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve otonomik bozulmaları içerir. Diğer varsayılan yolaklar arasında hiperglisemi ile ilişkili koroner vazomotor anormallikler, endotelyal disfonksiyon ve bozulmuş anjiyogenez bulunur.

Sonuçlarımız, KY'nin erken evrelerinde diyabete yönelik müdahalelerin, KY'ye ilerlemeyi önlemede etkili olacağını göstermektedir. Evre A'da gözlemlenen KY'ye ilerleme riskinin daha yüksek olması, diyabetin yapısal kalp hastalığı veya evre B KY ortaya çıkmadan önce ele alınmasının önemini vurgulamaktadır. Birinci basamakta KY önleme müdahalelerinin sağlanması özellikle önemli olabilir. KY yönetimi için mevcut kılavuzlar, klinik öncesi evre A ve B olan bireylere daha az vurgu yaparak, klinik (evre C ve D) KY olan bireylere odaklanır. Sonuçlarımız, KY'nin ilerlemesini önlemede glisemik kontrolün önemini ortaya koymakta ve diyabetli ve Evre A veya B KY olan ve farmakolojik müdahaleden büyük fayda sağlayabilecek yetişkinlere dikkat çekmektedir. SGLT-2 inhibitörleri veya GLP-1 reseptör agonistleri ile ilgili hiçbir klinik çalışma, diyabetli ve evre A veya B KY olan bireyleri spesifik olarak içermemiştir. Bununla birlikte, bazı büyük araştırmalar, klinik KY olan ve olmayan (muhtemelen evre A veya B) diyabetli hastalarda olumsuz sonuçları önlemede SGLT-2 inhibitörlerinin etkinliği konusunda benzer sonuçlar göstermiştir.

Bu çalışma, diyabetli ve yapısal kalp hastalığı olan bireylerde kardiyak yeniden şekillenmenin ilerlemesini önlemek için erken tedavinin uygulandığı daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları vardır. İlk olarak olay sayısı az olduğundan HFpEF ve HFrEF ile ilgili analizlerimiz kısıtlıydı. İkincisi, çalışma yaşlı bireylerle sınırlıydı. Bu nedenle klinik öncesi Evre A ve B KY genç yaşlarda daha az yaygın ve klinik KY en sık yaşlı bireylerde olmasına rağmen sonuçların genç erişkinlerde doğrulanması gerekmektedir.

SONUÇ OLARAK:

Evre B KY olan diyabetli hastalarda aşikar KY'ne daha hızlı ilerleme risk vardı. Bulgularımız, KY hastalığı sürecinin klinik öncesi evrelerinin agresif önleyici tedavilerin odak noktası olması gerektiğini göstermektedir. SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri gibi yeni terapilerin diyabetli bireylerde ve klinik öncesi KY evrelerinde aşikar KY'ye ilerlemeyi önlemek için araştırılmasına ihtiyaç vardır.