

Sakubitril/valsartan'ın T2DM'de glisemik kontrol ve antidiyabetik tedavi üzerine etkisi var mı?

 Dr. Mehmet Melek

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Bursa

Tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve kalp yetersizliği (KY) oldukça yaygın görülen, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili durumlardır. KY ve DM sıklıkla bir arada bulunur ve aralarında karmaşık bir ilişki söz konusudur. Dünyada DM prevalansı %8.5 olmasına rağmen, KY hastalarında bu oran %25–40 civarındadır.^[1-3] Önemli randomize KY çalışmalarından CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) çalışmasında %28, SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) çalışmasında ise %30 KY ve DM birlikteliği bulunmaktadır.^[4,5] Tip 2 DM varlığı KY için önemli bir risk faktörüdür ve DM'si olmayanlar ile kıyaslandığında KY progresyonu, ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatışta artmış risk söz konusudur.^[6] Bu sonuçlar düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY), korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY, iskemik ve iskemik olmayan kardiyomyopati dâhil olmak üzere tüm KY formlarında benzerdir.^[7] Diğer yandan, gözlemsel çalışmalar DM'nin KY gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Framingham Kalp Çalışmasında DM, erkeklerde KY riskinde 2 kat, kadınlarda 4 kat artış ile ilişkilendirilmiştir.^[8] Ayrıca, kötü glisemik kontrol KY gelişimi için daha büyük risk ile beraberdir; Hemogloblin A1c'deki (HbA1c) her %1'lik artış için, KY riski %8–36 oranında artmaktadır.^[9,10]

DEF-KY hastalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta-blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve ivabradin'in mortalite üzerine olumlu etkileri bilinmektedir.^[11] En son ARNI (anjiyotensin reseptör & neprilisin inhibitörü) olarak da bilinen sınıfının ilk üyesi olan sakubitril/valsartan kombinasyonunun (LCZ696) DEF-KY hastalarında etkinlik ve güvenliği PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) çalışmasında incelenmiştir.^[12] Bu

çalışmada, sakubitril/valsartan alan grupta, enalapril alan grupla karşılaştırıldığında kardiyovasküler mortalite veya KY nedeniyle hastaneye yatışta %20, tüm nedenlere bağlı ölümlerde %16, kardiyovasküler sebepli ölümlerde %20 ve sadece KY nedeniyle hastaneye yatışta %21 azalma görülmüştür.^[12] Bu sonuçlarla, sakubitril/valsartan kombinasyonu KY kılavuzlarında yerini almıştır.^[11]

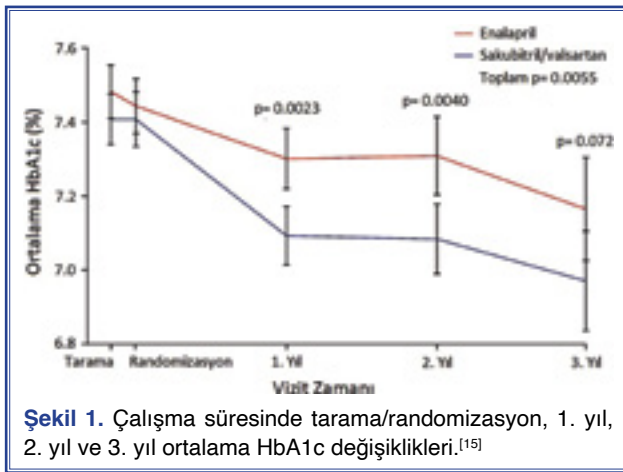
PARADIGM-HF çalışmasında diyabetik hastalar ile diyabetik olmayan hastalarda sakubitril/valsartan ile enalaprilin primer ve sekonder sonuçlarına etkisi benzerdi. Bu çalışmanın takip sürecinde yeni gelişen DM sayısı çok azdı.^[11] Neprilisin bir nötral endopeptidazdır ve sakubitril tarafından inhibisyonu ile oluşan fizyolojik değişikliklerin glisemik kontrole katkıda bulunabileceğini destekleyen birçok bilimsel veri bulunmaktadır.^[13,14] Bu bağlamda, yakın zamanda PARADIGM-HF çalışmasının post-hoc analizi yayımlanmış ve sakubitril/valsartanın DM'li hastalarda enalapril'e karşı glisemik kontrol ve antidiyabetik tedavi üzerine etkisi incelenmiştir.^[15] PARADIGM-HF çalışmasına alınan 8399 hastadan, 3778 (%45) bilinen DM hastası bu incelemeye alınmıştır. Hastaların 2896 (%34) tanesi antidiyabetik tedavi almaktaydı. Bu post-hoc analizde incelenen 3778 DM'li hastanın 1874 tanesi enalapril, 1904 tanesi sakubitril/valsartan tedavi grubuna randomize edilmişti. Glisemik kontrol başlangıç, 1., 2., ve 3. yıl vizitlerinde HbA1c konsantrasyonu ölçümü ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, insülin ve/veya oral antihiperglisemik ilaçların ilk kez başlanmasına kadar geçen süre de araştırılmıştır. Randomizasyon esnasında gruplar arasında HbA1c konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark yoktu (%7.41 ve %7.48, sırasıyla). İzlemin ilk yılında, HbA1c konsantrasyonları enalapril grubunda %0.16, sakubitril/valsartan grubunda %0.26 azaldı (gruplar arası azalma %0.13, %95 CI 0.05–0.22, p=0.0023). HbA1c konsantrasyonları 3 yıllık takip boyunca sa-

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Melek. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Bursa, Turkey.

Tel: +90 533 - 646 57 44 e-posta: mehmet_melek@hotmail.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği





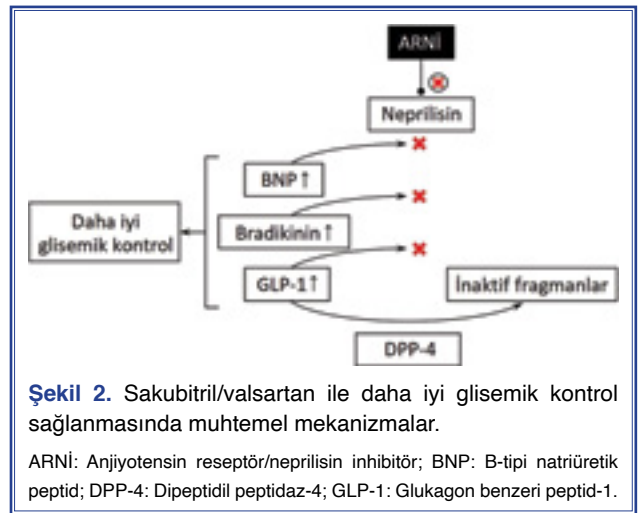
Şekil 1. Çalışma süresinde tarama/randomizasyon, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl ortalama HbA1c değışiklikleri.^[15]

Tablo 1. Randomizasyon sırasında insülin kullanmayan diyabetes mellituslu hastaların, çalışma süresince yeni insülin tedavisine başlanmasına ilişkin kümülatif insidans^[15]

	Sakubitril/valsartan (n=1550)	Enalapril (n=1490)	p
1. yıl vizit	%3.8	%5.5	0.025
2. yıl vizit	%7.2	%9.3	0.057
3. yıl vizit	%9.1	%13.3	0.0037
Toplam	%7	%10	0.0050
İnsidans hızı (100 hasta yılı)	%3.5	%5.0	–
Risk oranı	0.71 (0.56–0.90)	Referans	0.0052

kubitril/valsartan grubunda, enalapril grubuna göre, sürekli olarak daha düşük kaldı (grup arası azalma %0.14, %95 CI 0.06–0.23, p=0.0055) (Şekil 1). Bu etki HbA1c düzeyi >%8 olan hastalarda daha belirgindi. Ayrıca, sakubitril-valsartan grubunda, enalapril grubu ile karşılaştırıldığında yeni insülin kullanımı %29 daha az tespit edilmiştir (114 (%7) ve 153 (%10) sırasıyla, HR=0.71, %95 CI 0.56–0.90, p=0.0052) (Tablo 1). Benzer şekilde, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla beraber, sakubitril/valsartan grubunda daha az hastaya oral antihiperglisemik tedavi başlanmıştır (HR=0.77, 0.58–1.02, p=0.073). Hipoglisemik atak oranları her iki tedavi grubunda benzerdir.^[15]

PARADIGM-HF çalışmasının post-hoc analizinde, DEF-KY ve DM'li hastalarda enalapril ile karşılaştırıldığında sakubitril/valsartan ile gözlenen daha iyi glisemik kontrol, neprilisin sakubitril tarafından inhibisyonu ile açıklanabilir bir durumdur. Neprilisin bir nötral endopeptidazdır ve natriüretik peptidlerin, bradikinin, adrenomedüllin, glukagon benzeri peptid



Şekil 2. Sakubitril/valsartan ile daha iyi glisemik kontrol sağlanmasında muhtemel mekanizmalar.

ARNİ: Anjiyotensin reseptör/neprilisin inhibitör; BNP: B-tipi natriüretik peptid; DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4; GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1.

1 (GLP-1) ve vazoaktif intestinal peptid gibi endojen vazoaktif peptidlerin parçalanmasından sorumludur (Şekil 2).^[16] Neprilisin inhibisyonunun glisemik kontrolde iyileşmeye yol açabileceği birkaç potansiyel mekanizma vardır. Neprilisin inhibisyonu ile artan natriüretik peptitler, insülin duyarlılığı ve metabolizmasında önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca, neprilisin yağ dokusundan lipid mobilizasyonunu desteklediği, postprandiyal lipid oksidasyonunu artırdığı, adiponektin salınımını teşvik ettiği ve kas oksidatif kapasitesini artırdığı bilinmektedir.^[13,14]

Özetle, diyabetik DEF-KY hastalarında sakubitril/valsartan kombinasyonu, enalapril ile tedavi edilen hastalara kıyasla, daha düşük HbA1c konsantrasyonları ile daha iyi glisemik kontrol sağlamaktadır. Bu yararlı metabolik etki, muhtemelen neprilisin sakubitril ile inhibisyonuna ve bunun sonucunda dolaşımdaki substratların modülasyonuna bağlıdır. Klinisyenler sakubitril/valsartan ile tedavi edilen diyabetik DEF-KY hastalarında daha iyi glisemik kontrol sağlanabildiğini, HbA1c konsantrasyonları azaldığında insülin ve/veya diğer antihiperglisemik ilaçların dozlarının ayarlanması gerekebileceğini akılda tutmalıdır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Diabetes. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Accessed Jul 16, 2020.
2. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614–9.
3. Lehrke M, Marx N. Diabetes mellitus and heart failure. *Am J Cardiol* 2017;120:S37–47.
4. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–66.
5. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama

- A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
6. Allen LA, Magid DJ, Gurwitz JH, Smith DH, Goldberg RJ, Saczynski J, et al. Risk factors for adverse outcomes by left ventricular ejection fraction in a contemporary heart failure population. *Circ Heart Fail* 2013;6:635–46.
 7. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1597–605.
 8. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035–8.
 9. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103:2668–73.
 10. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;168:1699–704.
 11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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;37:2129–200.
 12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
 13. Coué M, Badin PM, Vila IK, Laurens C, Louche K, Marquès MA, et al. Defective Natriuretic Peptide Receptor Signaling in Skeletal Muscle Links Obesity to Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2015;64:4033–45.
 14. Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, Bourlier V, Louche K, Viguerie N, et al. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2012;122:4675–9.
 15. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333–40.
 16. Kobalava Z, Kotovskaya Y, Averkov O, Pavlikova E, Moiseev V, Albrecht D, et al. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Profiles of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Cardiovasc Ther* 2016;34:191–8.