

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Nikolaus Marx *† , (Chairperson) (Germany), Massimo Federici *† , (Chairperson) (Italy), Katharina Schütt ‡ , (Task Force Co-ordinator) (Germany), Dirk Müller-Wieland ‡ , (Task Force Co-ordinator) (Germany), Ramzi A. Ajjan (United Kingdom), Manuel J. Antunes (Portugal), Ruxandra M. Christodorescu (Romania), Carolyn Crawford (United Kingdom), Emanuele Di Angelantonio (United Kingdom/Italy), Björn Eliasson (Sweden), Christine Espinola-Klein (Germany), Laurent Fauchier (France), Martin Halle (Germany), William G. Herrington (United Kingdom), Alexandra Kautzky-Willer (Austria), Ekaterini Lambrinou (Cyprus), Maciej Lesiak (Poland), Maddalena Lettino (Italy), Darren K. McGuire (United States of America), Wilfried Mullens (Belgium), Bianca Rocca (Italy), Naveed Sattar (United Kingdom), and ESC Scientific Document Group

European Heart Journal (2023) 00, 1–98
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

Aşağıdaki makale Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin 2023 Diyabetli hastalarda Kardiyovasküler Hastalığın Yönetimi ile ilgili yeni kılavuzunun tam çevrisi ile orada atfedilen çevrimiçi (*online supplementary data*) ek desteğindeki; başta **SCORE2-Diabetes risk çizelgesi** ve **BARK** kanama evrelemesi gibi tabloları, figürleri ve de bazı ek destek verive bilgilerden düzenlenerek derlenmiştir.

Prof.Dr. Rasimenar.Kardiyoloji

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalığın yönetimine ilişkin 2023 ESC Kılavuzu

2023 ESC kongresi sunumunda yorum ve tartışmaları ile...

ESC sunumu: 26 Ağustos 2023

Yeni ESC kılavuzları Yüksek KVH Riskli Diyabette SGLT2 inhibitörü ve GLP-1 inhibitörü'nün birlikte kullanımını Destekliyor

Tip 2 diyabetli ve yerleşik KVH'li kişilerde SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter-2*) inhibitörü veya GLP-1(*glucagon-like peptide-1*) reseptör agonisti ile tedaviyi öneren kılavuzların dönemi, ESC'nin her iki sınıfa da aynı anda başlanması çağrısında bulunan yeni önerileriyle sona erdi.

ESC kongresi 2023'de Önemli bir değişiklik : 've-veya' ve 'ya-veya' terimlerinin kaldırılması ve

- o “Klinik endikasyonlarına göre uygun olan ve kontrendikasyonu veya intoleransı olmayan hastalarda her iki sınıfın da aynı anda kullanılmasının” önerilmesidir.

Derneğin diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) yönetimine yönelik 25 Ağustos'ta yayımlanan ve Kongre'deki çeşitli oturumlarda sunulan yeni kılavuzu da

- o “Mevcut ve hedef hemoglobin A1c düzeyleri de dahil olmak üzere kişinin mevcut glikoz kontrolü düzeyine ve arka plandaki tedavisine bakılmaksızın” hem SGLT-2 inhibitörü hem de GLP-1 reseptör agonisti ile tedaviye başlanması çağrısında bulunarak geçmiş tavsiyelerden net ayrılıyor.

Bunun yerine, yeni kılavuz, tip 2 diyabet tanısı alan ve aterosklerotik KVH (ASKVH) tanısı alan kişilerde her iki ilaç sınıfına da derhal başlanması çağrısında bulunuyor.

Hem 2019'daki önceki ESC kılavuzları hem de Amerikan Diyabet Derneği'nin mevcut 2023 Bakım Standartları belgesi ise bir sınıfın veya diğ erinin kullanılması çağrısında bulunuyordu, buna kombine tedavinin kullanımı ise ancak iste ğ e ba ğ lı olarak korunmuş tu.

Farklı sınıfta antidiyabetik ilaçlar:

Farklı Mekanizmalar ile İlave Faydalar Demektir

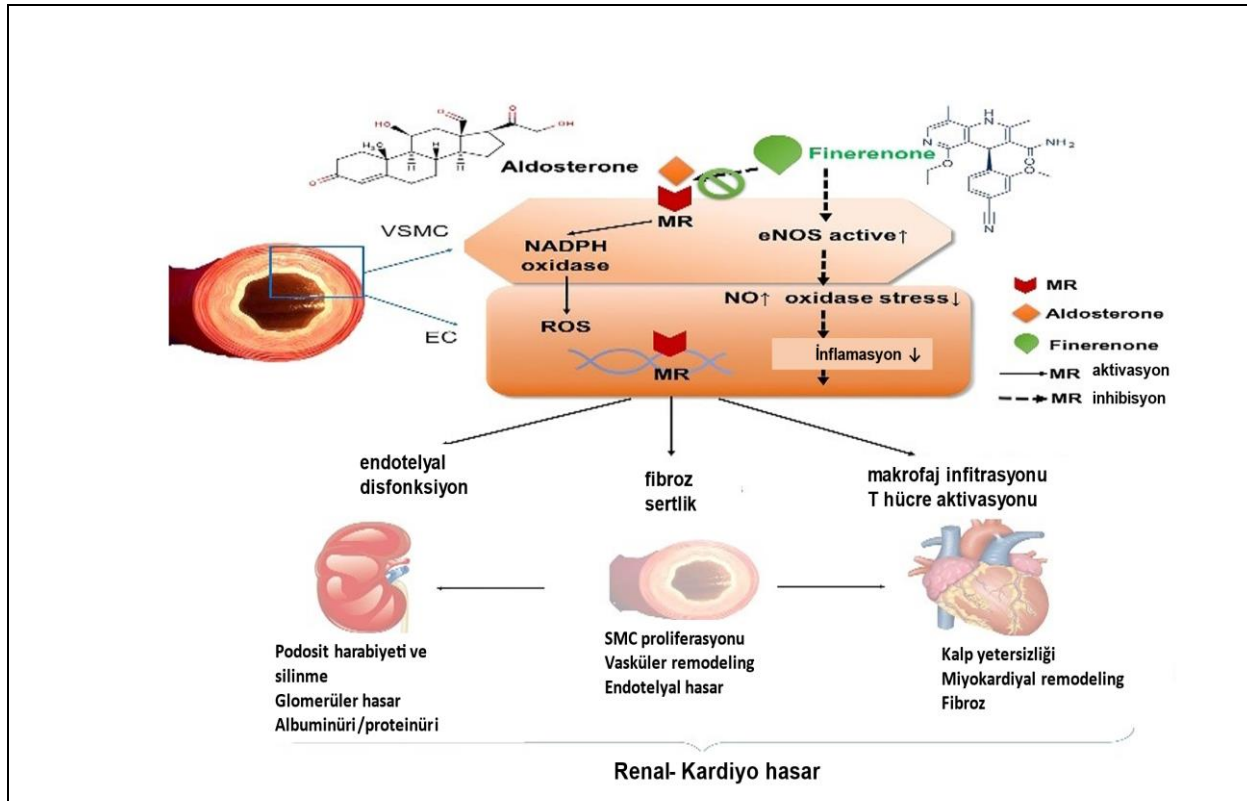
KVH riskinin azaltılmasına yönelik faydaları, glikoz etkilerinden tamamen bağımsızdır. Bunlar aslında kardiyoloji ilaçlarıdır.

- o Yeni ESC kılavuzları, tip 2 diyabetli kişilerin, mevcut glikoz kontrolü seviyelerine ve diğ er tıbbi tedavilere bakılmaksızın SGLT-2 inhibitörü alması gereken diğ er iki klinik durumu vurgulamaktadır:
- Düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)'na ve yükselmiş idrar albümini-kreatinin oranına dayanan kalp yetersizliğı ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler

ESC'nin kılavuz paneli tarafından, Nefropatinin yerleşik aterosklerotik KVH'ye benzer bir risk sağladığı değerlendirildi.

- o Kılavuzlar aynı zamanda ilk kez ESC önerilerinde Finerenon* (Kerendia, Bayer) tedavisini de tip 2 diyabet ve KBH hastaları için sınıf I- A öneri haline getirdi.

*** Finerenon-** MR (mineralokortikoid reseptör) aşırı aktif olduğunda aldosteron ve kortizol gibi mineralokortikoidlerin etkilerini inhibe ederek muhtemelen kalp ve böbrekteki inflamasyonu ve fibrozisi azaltır (etki mekanizması aşağıda Fnr-Figür'de şematize edilmiştir).



nr- Figür: Mineralokortikoid reseptörünün (MR) aşırı aktivasyonundan kaynaklanan böbrek-kardiyo hasarının mekanizması. MR aktivasyonu, NADPH oksidazın teşvik edilmesinde ve VSMC'lerde ve EC'lerde ROS birikiminin arttırılmasında önemli bir rol oynar ve oksidaz stresini indükler. Aldosteron gibi MR agonisti, endotel disfonksiyonu, makrofaj infiltrasyonu ve T hücresi aktivasyonu, sitokinlerin toplanması dahil inflamatuvar progenitörler ile sonuçlanır ve fibroz ve sertliğe yol açacak şekilde VSMC üzerinde etki gösterir. MR aktivasyonu böbreği etkiler, podosit hasarını ve silinmesini, glomerüler hasarı ve VSMC proliferasyonunu ve endotelyal doku hasarını ağırlaştırarak damarlarda remodelinge yol açar. Kalpte, MR aktivasyonu kalp yetersizliğini, miyokardiyal remodelingi ve fibrozisi şiddetlendirir. MR antagonist finerenon, aldosteron ve MR'nin bağlanmasını bloke eder, ardından bu patofizyolojik ilerlemeleri hafifletir.

Orijinal figürde atfedilen kısaltmalar: MR-mineralokortikoid reseptörü. EC- endotel hücreleri. VSMC- vasküler düz kas hücreleri. ROS-reaktif oksijen türleri. NADPH-nikotinamid adenin dinükleotid fosfat.

Figür kaynağı: (DOI 10.3389/fendo.2023.1125693) Ruolin Lv, Lin Cher, Lili Xu, Song Liu, Yangang Wang, Yangang Wang, Bingzi Dong. Cardiovascular-renal protective effect and molecular mechanism of finerenone in type 2 diabetic mellitus

2. Giriş

ESC-Tablo 1. Tavsiye sınıfları

Önerilerin sınıfı	Tanım	Kullanılacak ifadeler
Sınıf I	Belirli bir tedavi veya prosedürün faydalı, yararlı ve etkili olduğuna dair kanıt ve/veya genel görüş birliği.	Tavsiye edilir veya indikedir
Sınıf II	Belirli bir tedavi veya prosedürün yararlılığı/etkinliği hakkında çelişkili kanıtlar ve/veya görüş ayrılıkları.	
Sınıf IIa		Değerlendirilmelidir
Sınıf IIb		Göz önünde bulundurulabilir
Sınıf III	Verilen tedavi veya prosedürün yararlı/etkili olmadığına ve bazı durumlarda zararlı olabileceğine dair kanıt veya genel görüş birliği	tavsiye edilmez

ESC-Tablo 2. Kanıtın düzeyleri

Kanıtın düzeyi A	Çoklu randomize klinik çalışmalardan veya meta-analizlerden elde edilen veriler.
Kanıtın düzeyi B	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya büyük, randomize olmayan çalışmalardan elde edilen veriler.
Kanıtın düzeyi C	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıtlar.

2.2.Yeni olan ne?

ESC-Tablo 3.Yeni Tavsiyeler

[Tavsiye (Tavsiye sınıfı^a – Kanıt düzeyi^b)]

Diyabette kardiyovasküler risk değerlendirmesi

- Semptomatik ASKVH (aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) veya şiddetli TOD (target-organ damage [Hedef-organ hasarı]) olmayan T2DM hastalarında, “SCORE2 Diabetes” ile 10 yıllık KVH riskinin tahmin edilmesi önerilir (I- B).

Diyabetli hastalarda kilo kaybı

- Aşırı kilolu veya obeziteyle yaşayan bireylerin, metabolik kontrolü ve genel KVH risk profilini düzeltmek için kilo vermeyi ve fiziksel egzersizi artırmayı hedeflemesi önerilir (I- A).
- Aşırı kilolu veya obezitesi olan hastalarda kilo vermek için kilo kaybına etkisi olan glikoz düşürücü ilaçlar (örn. GLP-1 RA'lar) düşünülmelidir (IIa- B).
- Vücut kitle indeksi ≥ 35 kg/m² ($\geq$ Sınıf II) olan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda, kilo azaltıcı ilaçlarla birlikte tekrarlayan ve yapılandırılmış yaşam tarzı değişiklikleri çabaları kilo kaybının sürdürülmesiyle sonuçlanmadığında obezite cerrahisi düşünülmelidir (IIa- B).

Diyabetli hastalarda fiziksel aktivite ve egzersizin artırılması

- Egzersiz girişimlerinin T2DM ile ilişkili kırılganlık, nöropati veya retinopati gibi komorbiditelere göre uyarlanması önerilir (I- B).
- T2DM'li ve yerleşik belirlenmiş KVH'li örneğin KAH, KYkeEF, KYhdEF, KYdEF veya AF'li hastalarda; metabolik kontrolü, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzeltmek ve KV olayları azaltmak için yapılandırılmış egzersiz eğitiminin tanıtılması tavsiye edilir (I- B).
- Hedef belirleme, hedeflerin yeniden değerlendirilmesi, kendikendini izleme ve geri bildirim gibi davranışsal teoriye dayalı müdahalelerin kullanımının, fiziksel aktivite davranışını teşvik ettiği düşünülmelidir (IIa- B).
- fiziksel aktivite davranışını artırmak için giyilebilir aktivite takipçilerini kullanmak Düşünülebilir (IIb- B).

Diyabetli hastalarda sigarayı bırakma

- sigarayı bırakma başarı oranını artırmak için Nikotin replasman tedavisi, Vareniklin ve Bupropionun yanı sıra bireysel veya telefonla danışmanlık dikkate alınmalı (IIa- B).

Glisemik hedefler

- Uzun vadede KAH'ı azaltmak için tercihen KV faydası kanıtlanmış ajanlar kullanılarak sıkı glisemik kontrol düşünülmelidir (IIa- B).

Diyabette glikoz düşürücü ilaçlarla aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması

- KV faydası kanıtlanmış glikoz düşürücü ajanların kullanımına, ardından KV güvenliği kanıtlanmış ajanların kullanımına, KV faydası kanıtlanmamış veya KV güvenliği kanıtlanmamış ajanlara göre öncelik verilmesi önerilir (I- C).
- Ek glukoz kontrolü gerekiyorsa T2DM ve ASKVH hastalarında Metformin düşünülmelidir (IIa- C).
- Ek glukoz kontrolü gerekiyorsa, T2DM ve KY olmayan ASKVH hastalarında Pioglitazon düşünülebilir (IIb- B).

Kan basıncı ve diyabet

- KV riski azaltmak için hipertansiyonu tespit etmek ve tedavi etmek için Diyabetli tüm hastalarda düzenli kan basıncı ölçümleri önerilir (I- A).

Lipidler ve diyabet

- Ezetimib ile kombinasyon halinde tolere edilen maksimum statin dozuyla tedaviye rağmen LDL-K düzeyleri hedefin üzerinde sürekli yüksek kalan, çok yüksek KV risk taşıyan hastalarda veya statin intoleransı olan hastalarda bir PCSK9 inhibitörü önerilir (I- A).
- Statin bazlı bir rejim herhangi bir dozajda tolere edilemiyorsa (yeniden uygulamadan sonra bile), ezetimibe PCSK9 inhibitörünün eklenmesi düşünülmelidir (IIa- B).

- Statin bazlı bir rejim herhangi bir dozajda tolere edilemiyorsa (yeniden uygulamadan sonra bile), Ezetimib düşünülmelidir (IIa- C).
- hipertrigliseridemi olan hastalarda, Yüksek dozda İkosapent etil *(günde 2 kdefa 2 g) bir statin ile kombinasyon halinde düşünülür (IIb- B).

***İcosapent ethy-** bir tür omega-3'tür yağ asidi içinde bulunan bir yağ . Vascepa markası altında satılan etil eikosapentaenoik asit, dislipidemi ve hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Hipertrigliseridemi ≥ 150 mg/dL olan erişkinlerde diyet değişiklikleri ile birlikte kullanılır. Ayrıca, genellikle bir statin ile birlikte kullanılması gerekir. (Vascepa, 1grcps).®

Diyabetli hastalarda antitrombotik tedavi

- Hayatı tehdit eden kanama riski veya meydana gelmesi nedeniyle daha kısa bir süre belirtilmediği sürece, Klopidoğrel 75 mg günde bir defa Stent tipine bakılmaksızın, kronik koroner sendrom (KKS)'li hastalarda koroner stent takıldıktan sonra 6 ay boyunca ASA'ya ek olarak uygun yüklemenin ardından (örn. 600 mg veya en az 5 gün idame tedavisi) önerilir (I- A).
- KABG uygulanan ve uzun süreli OAK tedavisi gerektirmeyen, İATT (ikili antitrombosit tedavi) ile tedavi edilen diyabet ve AKS hastalarında, ameliyattan sonra güvenli kabul edilir edilmez P2Y₁₂ reseptör inhibitörüne yeniden başlanması ve bunun 12 aya kadar sürdürülmesi önerilir (I- C).
- Kanama riski yüksek olmayan diyabet ve KKS veya semptomatik periferik arter hastası (PAH) hastalarda, Ciddi vasküler olayların uzun süreli önlenmesi için düşük doz ASA'ya çok düşük doz Rivaroksaban eklenmesi düşünülmelidir (IIa- B).
- Koroner stent implantasyonu yapılan ve antikoagülasyon endikasyonu bulunan AKS veya KKS hastalarında, düşük dozda ASA, klopidoğrel ve oral antikoagülan (OAK) ile üçlü tedavi süresini uzatılması, bireysel hastada trombotik riskinin kanama riskinden fazla olması durumunda 1 aya kadar tedavi düşünülmelidir (IIa- C).
- Trombotik risk, bireysel hastadaki kanama riskinden daha ağır basıyorsa, oroner stent implantasyonu yapılan ve antikoagülasyon endikasyonu olan AKS veya KKS ve diyabet hastalarında, düşük doz ASA, klopidoğrel ve OAK ile 3 aya kadar uzatılan üçlü tedavi düşünülebilir (IIb- C).
- Klopidoğrel kullanıldığında mideyi korumak için Omeprazol ve Esomeprazol önerilmez (III- B).

Diyabetli hastalarda çok faktörlü yaklaşım

- Risk faktörlerinin ve komorbiditelerin erken belirlenmesi ve tedavi edilmesi önerilir (I- A).
- Farklı bakım vericilerin bilgi ve becerilerini birleştiren multidisipliner davranışsal yaklaşımlar önerilmektedir (I- C).
- Motivasyonel görüşmenin ilkeleri, davranış değişikliklerini teşvik etmek için dikkate alınmalıdır (IIa- C).
- Risk profilini düzeltmek için tele-sağlık düşünülebilir (IIb- B).

Diyabetli hastalarda koroner arter hastalığının yönetimi

- Antianjinal ilaçlarla tedaviye rağmen KKS'de anjina devam ederse veya belgelenmiş geniş iskemi alanı olan hastalarda ($>10\%$ SV) miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir (I- A).
- Kardiyojenik şoku olmayan ve çok damar KAH'ı olan STEMI hastalarında tam revaskülarizasyon önerilmektedir (I- A).
- AKS'li tüm hastalarda ilk değerlendirmede glisemik durumun değerlendirilmesi önerilir (I- B).
- Kardiyojenik şoku olmayan ve çok damar KAH'ı olan NSTEMI-AKS hastalarında tam revaskülarizasyon düşünülmelidir (IIa- C).

- Persistan hiperglisemisi olan AKS hastalarında glukoz düşürücü tedavi düşünülmeli, hipoglisemi ataklarından kaçınılmalıdır (IIa- C).
- Kardiyojenik şokla başvuran MI ve çok damar hastalığı olan hastalarda, sorumlu olmayan lezyonların rutin acil revaskülarizasyonu önerilmemektedir (III- B).

Diyabette Kalp yetersizliği

Diyabette kalp yetersizliği için değerlendirme

- KY'den şüpheleniliyorsa BNP/NT-proBNP'nin ölçülmesi önerilir (I- B).
- Diyabetli tüm hastalarda her klinik karşılaşmada KY semptomları ve/veya KY bulgularının sistematik olarak araştırılması önerilir (I- C).

Kalp yetersizliği şüphesi olan tüm hastalarda tanı testleri

- 12 derivasyonlu EKG önerilir (I- C).
- Transtorasik ekokardiyografi önerilir (I- C).
- Göğüs röntgeni (röntgen) önerilir (I- C).
- Tam kan sayımı, üre, kreatinin ve elektrolitler, tiroid fonksiyonu, lipitler ve demir durumu (ferritin ve transferin saturasyonu [TSAT]) dahil olmak üzere eşlik eden hastalıklar için rutin kan testleri önerilir (I- C).

KYdEF (NYHA sınıf II-IV) ve diyabetli hastalarda endike olan farmakolojik tedavi

- KY'den hastaneye yatış ve KV ölüm riskini azaltmak için düşük ejeksiyon fraksiyonlu (KYKYdEF) ve T2DM'li tüm hastalarda SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin veya sotagliflozin) önerilmektedir (I- A).
- Kanıta dayalı tedavinin (SGLT2 inhibitörleri, ARNI/ACE-I'ler, beta-blokerler ve MRA'lar) erken başlatılmasına yönelik yoğun bir strateji, yeniden kabulleri veya ölüm oranlarını azaltmak için; taburculuktan önce başlayarak çalışma tarafından belirlenen hedef dozlara hızla yükseltilmesi ve sık takip ziyaretleri KY hastanesine yatışını takip eden ilk 6 hafta içinde tavsiye edilir (I- B).

Seçilmiş KYdEF (NYHA sınıf II-IV) ve diyabetli hastalarda belirtilen diğer tedaviler

- Kendini siyahi olarak tanımlayan diyabetli ,ve KY nedeniyle hastaneye kaldırılma ve ölüm riskini azaltmak için ACE-I (veya ARNI), beta bloker ve MRA tedavisine rağmen SVEF $\leq$ %35 veya SVEF $<$ %45 ile birlikte NYHA sınıf III-IV dilate SV'li hastalarda Hidralazin ve İzosorbit dinitrat düşünülmelidir (IIa- B).
- hastaneye yatma riskini azaltmak için, Sakubitril/valsartan veya ACE-I, beta-bloker ve MRA tedavisine rağmen sinüs ritminde semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda Digoksin düşünülebilir (IIb- B).

Diyabetli ve SVEF $>$ %40 olan hastalarda kalp yetersizliği tedavileri

- KY nedeniyle hastaneye kaldırılma veya KV ölüm riskini azaltmak için, T2DM ve SVEF $>$ %40 (KYhdEF ve KYkef) olan hastalarda Empagliflozin veya Dapagliflozin önerilmektedir (I- A).

KY olan ve olmayan T2DM hastalarında glukoz düşürücü ilaçlara ilişkin özel hususlar,

- Kan şekeri düşürücü tedavide, KV faydası kanıtlanmış veya güvenliği kanıtlanmış olmayan ajanlardan, KV faydası kanıtlanmış ajanlara geçilmesi önerilir (I- C).

Atrial fibrilasyon ve diyabet

- Diyabetli hastalar daha genç yaşlarda daha yüksek AF sıklığı sergilediğinden, <65 yaş diyabetli hastalarda (özellikle diğer risk faktörleri mevcut olduğunda) nabız ölçümü veya EKG yoluyla AF için fırsatçı tarama yapılması önerilmektedir (I- C).
- ≥75 yaş veya yüksek inme riski taşıyan hastalarda AF'yi tespit etmek için sistematik EKG taraması düşünülmelidir (IIa- B).

Kronik böbrek hastalığı ve diyabet

- Statinler veya statin/ezetimib kombinasyonu ile yoğun LDL-K düşürülmesi önerilir (I- A).
- Bir SGLT2 inhibitörü (Canagliflozin, Empagliflozin veya Dapagliflozin), eGFR'si ≥20 mL/dak/1,73 m2 olan T2DM ve kronik böbrek hastalarında (KBH) KVVH ve böbrek yetmezliği riskini azaltmak için önerilir (I- A).
- KV olayları ve böbrek yetmezliğini azaltmak için, T2DM ve eGFR >60 mL/dak/1,73 m2 ile UACR [urinary albumin-to-creatinine ratio] ≥30mg/mmol (≥300 mg/g), veya eGFR 25–60 mL/dak/1,73 m2 ve UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) olan hastalarda ACE-I veya ARB'ye ek olarak Finerenone önerilir (I- A).
- KBH ve ASKBH hastalarında düşük doz ASA (75-100 mg günde bir defa) önerilir (I- A).
- Benzer sonuçlara bağlı olarak kronik böbrek hastalığı, diyabet ve stabil orta veya şiddetli KAH hastalarında yoğun tıbbi tedavi veya başlangıçta invaziv stratejisi önerilmektedir (I- B).
- Yüksek serum fosfatı, KBH-MKB (*Chronic kidney disease–mineral bone disorder* [kronik böbrek hastalığı- mineral kemik bozukluğu])'nin diğer kanıtları ve böbrek anemisinin tedavisi için böbrek uzmanı tavsiyesi dikkate alınabilir (IIb- C).
- Bir ARB'nin bir ACE-I ile kombine kullanımı önerilmez (III- B).

Aortik ve periferik arter hastalığı

- Diyabeti ve aort anevrizması olan hastalarda, diyabeti olmayan hastalarda olduğu gibi aynı tanısal incelemelerin ve tedavi stratejilerinin (medikal, cerrahi veya endovasküler) uygulanması önerilir (I- C).

Tip 1 diyabet ve kardiyovasküler hastalık

- diyabet multidisipliner sağlık ekibinin rehberliğinde, Tip 1 DM'li hastalarda glukoz düşürücü ilaçların ayarlanması hastanın kendi kendine yönetim ilkelerine uygun şekilde ayarlanması önerilir (I- C).
- Özellikle yerleşik KVVH'si olanlarda, Hipoglisemik ataklardan kaçınılması önerilir (I- C) .
- KVVH riskini azaltmak amacıyla KVVH öyküsü olmayan 40 yaş üstü T1DM'li yetişkinlerde LDL-K'yi düşürmek için statinler düşünülmelidir (IIa- B).
- Statinlerin, T1DM ve diğer KVVH risk faktörleri veya mikrovasküler uç organ hasarı veya 10 yıllık KVVH riski ≥%10 olan 40 yaş altı yetişkinlerde KVVH riskini azaltmak için kullanılması düşünülmelidir (IIa- B).
- T1DM'li hastalarda 10 yıllık KVVH riskini tahmin etmek için İskoç/İsveç risk tahmin modelinin kullanılması düşünülebilir (IIb- B).

ESC-Tablo 4. (2019'dan 2023'e) Revize edilen öneriler

2019- (Öneri sınıfı –Kanıt-düzeyi)

2023- (Öneri sınıfı –Kanıt-düzeyi)

Diyabetli hastalarda diyet ve beslenmede değişiklik

- **2019-** Çoklu doymamış ve tekli doymamış yağlar açısından zengin bir Akdeniz diyetinin KV olayları azaltması için düşünülmelidir (IIa- B).
- **2023-** KV riski azaltmak için yüksek doymamış yağ içeriğine sahip Akdeniz veya bitki bazlı bir diyetin benimsenmesi önerilir (I- A).

Diyabette glikoz düşürücü ilaçlarla aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması

- **2019-** KV olaylarını azaltmak için T2DM ve KVH olan veya çok yüksek/yüksek KV risk taşıyan hastalarda Empagliflozin, Canagliflozin veya Dapagliflozin önerilir (I- A).
- **2019-** Liraglutid, Semaglutid veya Dulaglutid, T2DM ve KVH olan veya çok yüksek/yüksek KV risk taşıyan hastalarda KV olayları azaltmak için önerilmektedir (I- A).
- **2023-** Başlangıç veya hedef HbA1c'den bağımsız olarak ve eş zamanlı glukoz düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak, T2DM ve ASKVH hastalarında KV olayları azaltmak için KV faydası kanıtlanmış SGLT2 inhibitörleri önerilmektedir (I- A).
- **2023-** ASKVH veya şiddetli TOD olmayan ancak hesaplanan 10 yıllık KVH riski $\geq 10\%$ olan T2DM hastalarında, bir SGLT2 inhibitörü veya GLP-1 RA ile tedavinin KV riski azalttığı düşünülebilir (IIb- C).
- **2023-** Başlangıç veya hedef HbA1c'den bağımsız ve eş zamanlı glukoz düşürücü ilaçlardan bağımsız, KV olayları azaltmak için T2DM ve ASKVH hastalarında KV faydası kanıtlanmış GLP-1 RA'lar önerilmektedir (I- A).
- **2023-** ASKVH veya şiddetli TOD olmayan ancak hesaplanan 10 yıllık KVH riski $\geq 10\%$ olan T2DM hastalarında, Bir SGLT2 inhibitörü veya GLP-1 RA ile tedavinin KV riski azalttığı düşünülebilir (IIb- C).

Diyabetli hastalarda antitrombotik tedavi

- **2019-** Düşük dozda Aspirin kullanıldığında mide-bağırsak kanamasını önlemek için proton pompası inhibitörleri düşünülmelidir (IIa- A).
- **2023-** Antitrombotik ilaçlar kombinasyon halinde kullanıldığında mide-bağırsak kanamasını önlemek için proton pompası inhibitörleri önerilmektedir (I- A).
- **2023-** Tek bir antitrombotik veya antikoagülan ilaç kullanıldığında, her hastanın kanama riski göz önünde bulundurularak gastrointestinal kanamayı önlemek için proton pompası inhibitörleri düşünülmelidir (IIa- A).

Diyabetli hastalarda risk faktörü yönetimine çok faktörlü yaklaşım

- **2019-** Diyabetli ve KVH'lı hastalarda tedavi hedefleriyle birlikte diyabet yönetimine çok- faktörlü bir yaklaşım düşünülmelidir (IIa- B).
- **2023-** T2DM'yi tedavi hedefleriyle yönetmek için çok- faktörlü bir yaklaşım önerilmektedir (I- B).

Kalp yetersizliği ve diyabet

2019- GLP-1 RA'ların (liksisenatid, liraglutid, semaglutid, eksenatid, dulaglutid) KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riski üzerinde nötr bir etkisi vardır, KY hastalarında diyabet tedavisi için düşünülebilir (IIb- A).

- **2019-** İleri sistolik KYdEF hastalarında insülin düşünülebilir (IIb- C).
- **2023-** GLP-1 RA'lar (liksisenatid, liraglutid, semaglutid, eksenatid ER, dulaglutid, efpeglenatid) kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye kaldırılma riski üzerinde nötr bir etkiye sahiptir, KY riski taşıyan veya KY bulunan T2DM hastalarında glukoz düşürücü tedavi için düşünülmelidir (IIa- A).
- **2023-** Bazal insülinlerin (glarjin ve degludek) KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riski üzerinde nötr etkisi vardır: KY riski taşıyan veya KY bulunan T2DM hastalarında glukoz düşürücü tedavi için düşünülmelidir (IIa- B).

Atriyal fibrilasyon ve diyabet

2019- Diyabetli hastalarda AF morbidite ve mortaliteyi artırdığından, 65 yaş üstü diyabetli hastalarda nabız palpasyonu ile AF taraması düşünülmeli ve AF şüphesi varsa EKG ile doğrulanmalıdır (IIa- C).

- - **2023-** 65 yaş ve üzeri hastalarda nabız ölçümü veya EKG yoluyla AF için fırsatçı tarama yapılması önerilmektedir (I- B).

Diyabet ve kronik böbrek hastalığı

- **2019-** GLP-1 RA'lar liraglutid ve semaglutid ile tedavi, daha düşük renal sonlanım noktası riskiyle ilişkilidir ve eGFR >30 mL/dak/1,73 m² ise diyabet tedavisi için düşünülmelidir (IIa- B).
- **2023-** Düşük hipoglisemi riski ve kilo, KV risk ve albüminüri üzerindeki faydalı etkileri nedeniyle yeterli glisemik kontrolü sağlamak için eGFR >15 mL/dak/1,73 m² düzeyinde bir GLP-1 RA önerilir (I- A).

ESC-Tablo 5. 2023 Kılavuzlarında Revize edilen kavramlar

Kılavuzun odak noktası diyabette kardiyovasküler hastalığın önlenmesi ve yönetimidir.

- Pre-diyabet konusu artık mevcut Kılavuzda yer almamaktadır.

Diyabette kardiyovasküler risk değerlendirmesi

- ASKVH veya ciddi hedef organ hasarı olmayan hastalar için yeni bir T2DM'ye özgü risk skoru (SCORE2-Diyabet) uygulamaya konmuştur.

- T2DM'deki KV risk kategorileri artık ASKVH veya ciddi hedef organ hasarının varlığına veya SCORE2-Diyabet kullanılarak 10 yıllık KVH riskine göre tanımlanıyor.

Diyabette glikoz düşürücü ilaçlarla aterosklerotik kardiyovasküler riskin azaltılması

- SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'ları olan KVSÇ'lardan elde edilen veriler de dahil olmak üzere çeşitli meta-analizlere dayanarak, mevcut Kılavuzlar ASKVH/ciddi hedef organ hasarı olan ve olmayan hastalar için ayrı öneriler vermektedir.
- Kanıtlanmış KV fayda ve/veya glukoz düşürücü ilaçların güvenliği konusuna özel önem verilmektedir.

Kalp yetersizliği ve diyabet

- Diyabetli hastalarda KY taraması ve tanısına ilişkin ayrıntılı öneriler verilmektedir.
- Diyabetli ve diyabetsiz KY (KYdEF, KYhdEF, KYkEF) hastalarında yapılan sonuç araştırmalarından elde edilen verilere dayanarak, mevcut Kılavuz, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun tüm spektrumunu kapsayan diyabetli hastalarda KY'nin tedavisi için öneriler sunmaktadır.
- Kalp yetersizliği ve diyabet hastalarında glikoz düşürücü ilaçların kullanımına ilişkin ayrıntılı öneriler verilmektedir.

Aritmiler ve diyabet

- Diyabetli hastaların daha genç yaşta daha yüksek bir AF sıklığı sergilediği göz önüne alındığında, 65 yaş altı diyabetli hastalarda (özellikle diğer risk faktörleri ilişkili olduğunda) nabız ölçümü veya EKG yoluyla AF için fırsatçı AF taraması kavramı ortaya atılmıştır.

Kronik böbrek hastalığı ve diyabet

- KBH ve diyabetli hastalarda KV riskin yönetilmesine yönelik, tarama (eGFR ve UACR ile düzenli tarama dahil) ve tedavi hususlarını kapsayan özel bir bölüm tanıtılmıştır.

Kısaltmalar: AF, atriyal fibrilasyon; ASKH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KBH-kronik böbrek hastalığı; KV- kardiyovasküler;KVH- kardiyovasküler hastalık; KVSÇ-kardiyovasküler sonuçlar çalışması; EKG- elektrokardiyogram; eGFR-tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GLP-1 RA-glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti; KY- kalp yetmezliği; KYhdEF- ejeksiyon fraksiyonunun hafif azaldığı kalp yetmezliği; KYkEF- korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; KYdEF, azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte kalp yetmezliği; SCORE2-Diyabet-tip 2 diyabete özgü 10 yıllık KVH risk skoru; SGLT2-sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2; T2DM- tip 2 diyabet; UACR, -idrar albümin-kreatinin oranı.

3. Diyabetin teşhisi

Yaygın bir metabolik rahatsızlık olan Diabetes Mellitus, 2021 yılında dünya çapında 537 milyon kişiyi etkiledi (%10,5 prevalans), ve bunun 2045 yılına kadar 783 milyon vakaya çıkması bekleniyor (%12,2 yaygınlık)².

- Poliüri, polidipsi, yorgunluk, bulanık görme, kilo kaybı, zayıf yara iyileşmesi ve tekrarlayan enfeksiyonlar dahil spesifik semptomların varlığında diyabetten şüpheleniliyor. Bununla birlikte, durum asemptomatik olabilir ve bu nedenle dünya çapındaki yetişkinlerin %40'ından fazlasında tanı konulamamaktadır (bölgeler arasında %24 ile %75 arasında değişmektedir)³.

- Anormal glukoz metabolizması iki klinik kategoriye ayrılmıştır: Biyokimyasal tanımlar olan diyabet ve pre-diyabet (ön-diyabet) (aşağıda tartışılmıştır).

3.1. Diyabet ve ön- diyabet tanısı için laboratuvar kriterleri

Diyabeti teşhis etmek için açlık glikozu, 2 saatlik glikoz (glikoz tolerans testi sırasında), rastgele glikoz ve glikolize hemoglobin (HbA1c) dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal testler kullanılır⁴⁻⁷.

3.1.1. Açlık glikozu

- Açlık glukoz düzeylerinin $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL) olması diyabet tanısıdır, ancak hiperglisemik semptomların yokluğunda tanı koymak için genellikle iki test önerilir.

Tipik semptomlarla seyrediyorsa tek test yeterlidir, Açlığın en az 8 saat boyunca kalori alımının olmaması olarak tanımlandığı unutulmamalıdır.

Uluslararası kılavuzlar diyabet tanısı için eşik değer konusunda hemfikir olsa da, diyabet öncesi teşhis kriterlerine göre bölünmüşlerdir.

- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) pre-diyabeti şu şekilde tanımlamaktadır: Açlık şekeri düzeyleri 6,1–6,9 mmol/L (110–125 mg/dL) ve $< 6,1$ mmol/L (< 110 mg/dL) düzeyleri normal kabul edilir⁵.
- Bununla birlikte, ADA'nın daha katı kriterleri vardır: Glikoz düzeyleri 5,6–6,9 mmol/L (100–125 mg/dL) diyabet öncesi aralığa düşer ve yalnızca glikozu $< 5,6$ mmol/L (< 100 mg/dL) olanlar normal glikoz metabolizmasına sahip olarak sınıflandırılır^{7,8}.

3.1.2. İki saatlik oral glikoz tolerans testi ve rastgele glikoz

- 75 g glukozla eşdeğer bir oral glukoz yüklemesinin ardından, 2 saatlik glukozun $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) olması diyabet tanısıdır.

İki saatlik glikozun 7,8–11,0 mmol/L (140–199 mg/dL) olması, bozulmuş glikoz toleransını gösterir ve kişiye prediyabet tanısı konur.

Ancak oral glukoz tolerans testi (OGTT), zaman alıcı ve zahmetli olduğundan rutin olarak yapılmaz ve bu nedenle genellikle belirsiz vakalara ayrılır.

Test sırasında egzersiz sonuçları geçersiz kılabilceğinden, OGTT'nin dinlenme koşulları altında yapılması gerektiğini unutulmamalı.

- Daha sonra, semptomların varlığında rastgele kan şekerinin $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) olması da diyabet tanısı koydurur. Semptomların yokluğunda da

diyabet tanısı koymak için $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) iki rastgele glikoz seviyesi gerekir.

- Bir saatlik OGTT $\geq 8,6$ mmol/L'nin (≥ 155 mg/dL), 2 saatlik OGTT $\geq 11,1$ mmol/L'den (≥ 200 mg/dL) daha iyi bir diyabet belirleyicisi olduğu ileri sürülmüştür ve vasküler komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkilidir. Ancak bu yeni önlemin geniş çapta benimsenmesi için daha fazla doğrulama yapılması gerekiyor.

Kılavuzlar, HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$) değerinin diyabet için tanısall olduğunu konusunda hemfikirdir. Pre-diyabet tanısında ise iki farklı eşik değeri kullanılmaktadır:

- ADA 39–47 mmol/mol (%5,7–6,4) gibi daha geniş bir aralık önerirken; WHO kriterleri pre-diyabeti HbA1c 42–47 mmol/mol (%6,0–6,4) olarak tanımlar.

3.1.3. Glikasyonlu hemoglobin

Yüksek kaliteli epidemiyolojik çalışmaların ardından HbA1c'nin diyabet teşhisinde kullanılabileceği öne sürüldü HbA1c ayrıca genç bireylerde tanı testi olarak da kullanılmaktadır¹¹ ve bu daha sonra uluslararası kılavuzlar tarafından onaylandı¹⁰. HbA1c'nin avantajları arasında ölçüm kolaylığı, bireysel değişkenliğin sınırlı olması ve açlığa veya zahmetli bir OGTT'ye gerek kalmadan her zaman test yapılabilmesinin kolaylığı yer alır. Ancak HbA1c ile glikoz düzeyleri arasındaki ilişkinin herhangi bir nedenle değiştiği belirli gruplarda HbA1c doğru değildir (*Online, Çevrimiçi ek veriler, ekTablo S1*)^{12,13}.

ESC- ekTablo S1. Diyabet tanısı ve glisemi yönetimi için glikolize hemoglobinin doğruluğunun azalmasıyla ilişkili durumlar

↑ HbA1c <i>Fizyolojik ve/veya değiştirilemeyen durumlar:</i> ○ Yaş, etnik köken, hemoglobin varyantları <i>Patolojik ve/veya değiştirilebilir durumlar:</i> ○ Demir eksikliği anemisi, folik asit eksikliği, kronik alkolizm	Klinik anlamı • Yanlış diyabet tanısı (sadece HbA1c kullanılıyorsa). • Yüksek HbA1c'nin aşırı tedavisi ve hipogliseminin ortaya çıkması
↓ HbA1c <i>Fizyolojik ve/veya değiştirilemeyen durumlar:</i> ○ Hamilelik, hemoglobin varyantları <i>Patolojik ve/veya değiştirilebilir durumlar:</i> ○ Hemolitik anemi veya kronik hastalık anemisi, akut kan kaybı ○ (ve transfüzyon), böbrek yetmezliği.	Klinik anlamı • Diyabet tanısının atlanması (sadece HbA1c kullanılıyorsa). • Gliseminin yetersiz tedavisi bireyleri diyabet komplikasyonları riskine sokar.

↑- yükselmiş; ↓ - düşük; HbA1c, glycated haemoglobin.

- Ayrıca erken tip 1 diyabet (T1DM) veya akut pankreas hasarı gibi diyabet süresinin kısa olduğu durumlarda, HbA1c yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Diğer bir pratik sınırlama ise dünyanın bazı yerlerinde mali kısıtlamalar nedeniyle testlerin mevcut olmamasıdır.

Kılavuzlar, HbA1c ≥ 48 mmol/mol'ün ($\geq 6,5$) diyabet tanısı olduğunu kabul ederken, prediyabet tanısında iki farklı kesme değeri kullanılır. WHO kriterleri prediyabeti HbA1c 42–47 mmol/mol ($6,0-6,4$) olarak tanımlarken, ADA 39–47 mmol/mol ($5,7-6,4$) şeklinde daha geniş bir aralık önermektedir^{5,7}.

Özellikle HbA1c ve açlık glikoz düzeyinin diyabet aralığındaki kombinasyonu diyabet tanısı koydurur ve kişi asemptomatik olsa bile ikinci bir teste gerek kalmaz. Bununla birlikte, eğer ikisi uyumsuzsa, diyabet aralığındaki sayı tekrarlanmalı veya tercihen, belirsiz vakalarda diyabetin teşhisinde “altın standart” olmaya devam eden OGTT yapılmalıdır.

Diyabet ve prediyabet tanısı için kullanılan kriterler (aşağıda **ESC-Tablo 6**)'da özetlenmiştir.

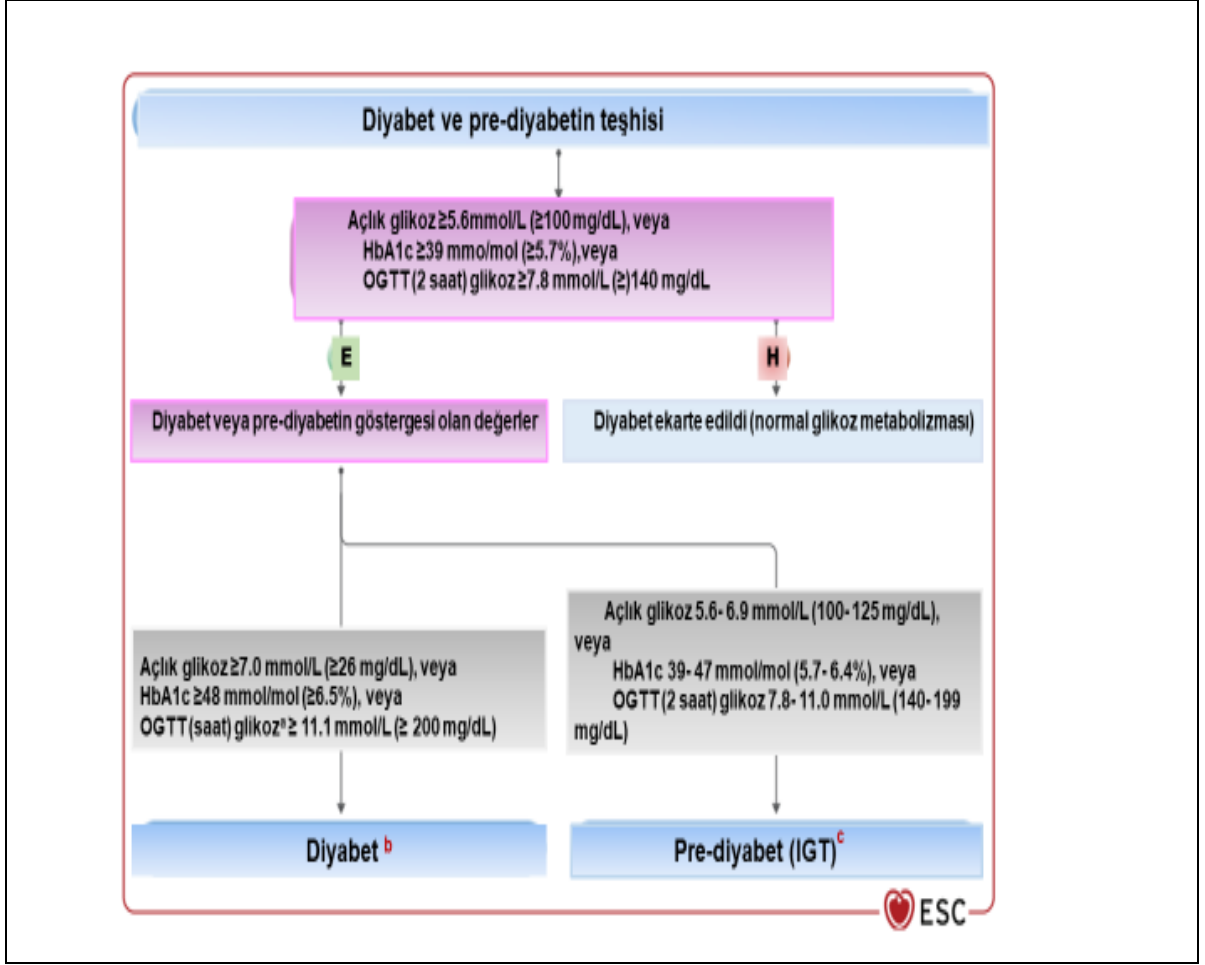
ESC- Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Derneği'ne göre diyabet ve pre-diyabet için biyokimyasal tanı kriterleri

Glisemik marker	WHO kriteri (2011, 2019) ^{5,6}	ADA kriteri (2021) ⁷
	Diyabet	
FPG	≥7.0 mmol/L (≥126 mg/dL)	
2hPG (OGTT)	≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)	
HbA1c	≥6.5% (≥48 mmol/mol)	
RPG	≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)	
	Pre-diyabet	
FPG	6.1–6.9 mmol/L (110–125 mg/dL)	5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)
2hPG (OGTT)	7.8–11.0 mmol/L (140–199 mg/dL)	
HbA1c	6.0–6.4% (42–47 mmol/mol)	5.7–6.4% (39–47 mmol/mol)

Kısaltmalar: ADA- American Diabetes Association; 2hPG- 2 h plasma glucose (2 saat plazma glikoz); FPG- fasting plasma glucose (açlık plazma glikoz); HbA1c-1 glycated haemoglobin; RPG- random plasma glucose (Gelişigüzel plazma glikoz); OGTT- oral glucose tolerance test (oral glikoz tolerans testi); WHO- World Health Organization

- Bilinen diyabeti olmayan 294.998 kişi üzerinde yapılan 73 çalışmadan elde edilen verilerin, HbA1c'nin KV riski öngörmeye açlık, rastgele veya yükleme sonrası glikoz seviyeleri kadar veya onlardan daha iyi olduğunu öne sürdüğü dikkate alınmalıdır ¹⁴.

Diyabet tanısına yönelik bir diyagram (**ESC-Figür 2**)'de gösterilmektedir.



ESC- Figür 2. Diyabet ve Pre-diyabet tanısı

Kısaltma: HbA1c- glycated haemoglobin; IGT impaired glucose tolerance (*bozulmuş glikoz toleransı*); OGTT- oral glucose tolerance test. E- evet; H- hayır

- a-** Stres hiperglisemisini (çoğunlukla yüksek glukoz ve normal HbA1c olarak kendini gösterir) dışlayın.
- b-** Semptomların varlığında tek test yeterlidir; Semptomların yokluğunda tanıyı koymak için iki anormal test gerekir.
- c-** Bu şemada pre-diyabet tanısı için Amerikan Diyabet Birliği kriterleri kullanılmaktadır.

3.2. Diyabetin sınıflandırılması

Anormal glukoz metabolizması tanısı konulduktan sonraki adım, uygun tedavilere başlamak için diyabetin tipinin belirlenmesidir (*Çevrimiçi ek veriler*, **ekTablo S2**).

3.2.1. Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet, diyabetli bireylerin %5-10'unu oluşturur ve otoimmün bir süreç tarafından pankreatik β hücrelerinin tahrip olmasına ve ardından insülin eksikliğine sekonder olarak ortaya çıkar ¹³. Kısaca

diyabet tanısıyla başvuran 35 yaş altı bireylerin T1DM olduğundan şüpheleniliyor, ancak bu durum her yaşta ortaya çıkabilir. Genç bir bireyde kilo kaybı ve yüksek glikoz seviyelerinin eşlik ettiği kısa bir ozmotik semptom öyküsü, T1DM'yi yüksek oranda düşündürür. Antikor testi tanıyı doğrulamaya yardımcı olur, ancak T1DM'li bireylerin %5-10'unda bu negatif olabilir; C-peptid ise belirsiz vakalarda endojen insülin üretimini değerlendirmeye yardımcı olur (*Çevrimiçi ek veriler, ekTablo S2*).

ESC- ekTablo S2. Diyabetin sınıflandırılması

Diyabetin tipi	Patojenik mekanizma ve klinik prezentasyon	Tęhis yardımcıları
Tip I Diyabet	Pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı. Sunum genellikle genç yaş grubundadır (her ne kadar her yaşta ortaya çıkabilir) kısa bir ozmotik geçmişli olan semptomlar (poliüri, polidipsi) ve önemli kilo kaybı. Diyabetik ketoasidoz ilk başvuru olabilir	Pozitif antikorlar (GAD, IA-2 ve ZnT8), düşük C-peptid seviyeleri
Tip II diyabet	İnsülin direnci ve göreceli insülin eksikliği, bireylerde genellikle aşırı kilolu veya obezdir. Prezentasyon yaşlı yetişkinlerde olmasına rağmen çocuklar çocukluk çağı obesitesinin artan prevalansından etkilenebilir. Bazı bireylerde ozmotik semptomlar görülürken diğerleri asemptomatik olabilir ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ortaya çıktığında diyabet tanısı konulabilir.	Tanı genellikle klinikdir. Negatif antikorlar ve yüksek normal veya yükseltilmiş C-peptid seviyeleri belirsiz vakalarda tanıya yardımcı olur
Monojenik diyabet	İnsülin sekresyonu ve glukoz metabolizmasında rol oynayan genlerdeki çeşitli mutasyonlar. Ozmotik semptomlarla ortaya çıkabilir veya rutin testler sırasında keşfedilebilir. Birkaç nesil boyunca ailede diyabet öyküsü (otozomal dominant tip) bu durumdan şüphelenilmelidir.	Negatif antikorlar ve saptanabilir C-peptid düzeylerinin ardından yaygın mutasyonlarla başlayan genetik testler
Sekonder diyabet	Pankreas harabiyeti (pankreatit, kistik fibroz, pankreas kanseri), endokrin nedenler (büyüme hormonu ve aşırı steroid salgılanması), terapötik ajanlar (steroid, anti-retroviral ve kanser tedavileri)	İlaç tedavilerinin geçmişi, fizik muayenesi ve gözden geçirilmesi
Stres hiperglisemi	Hastaneye kabul sırasında taburcu olduktan sonra normale dönen hiperglisemi. Yeni teşhis edilen diyabetle karıştırılmamalı	Hastanede glukoz düzeyi yüksek ve normal HbA1c. Teşhis, hastaneden taburcu olduktan sonraki haftalar içinde tekrarlanan glukoz testiyle (tercihen OGTT kullanılarak) doğrulanır.
Gebelik Diyabeti	Patofizyoloji insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile ilişkilidir (bireyler genellikle fazla kilolu veya obezdir). Bununla birlikte, insülin salgılama bozukluğunun baskın olduğu zayıf kadınlarda da ortaya çıkabilir. Gebelikte aşikar diyabeti olmayanlarda hiperglisemi tanısı gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde konulur.	24-28. gebelik haftalarında OGTT

Kısaltmalar: GAD- glutamik asit dekarboksilaz; HbA1c-glise edilmiş hemoglobin; IA-2-tirozinfosfataz adacık antijeni-2; OGTT-oral glukoz tolerans testi; ZnT8- çinko taşıyıcı-8.

Pankreas β hücre fonksiyonu, T1DM tanısı konulduktan sonra kısmen iyileşebilir ve bu, genellikle 'Balayı Dönemi' olarak adlandırılan birkaç yıl sürebilir. Ancak bu durum 5 yıldan fazla sürerse diyabetin alternatif bir türünün değerlendirilmesi gerekir¹⁵.

- “Çift diyabet” (DD [*double diabetes*]) olarak adlandırılacak T1DM ile insülin direncinin birleşimi, DD'nin kesin tanımı henüz belirlenmemiş olmasına rağmen, vasküler komplikasyon riskini artırmaktadır¹⁶.

3.2.2. Tip 2 diyabet

Tip 2 diyabet, diyabetin en yaygın nedenidir (diyabet popülasyonunun %90'ı) ve genellikle insülin direncine bağlı 'rölatif' insülin eksikliği ile birleştiğinde glikoz düzeylerinde artışa neden olmasından kaynaklanır.

T2DM'li bireyler asemptomatik olabilir ve kardiyovasküler KV komplikasyonlarla başvurduktan sonra tanı konulabilir (*Çevrimiçi ek veriler, ekTablo S2*). Bu nedenle kardiyovasküler hastalık (KVH)'li tüm hastaların diyabet varlığı açısından taranması zorunludur.

3.2.3. Monogenic diabetes

Bu, glikozun yanlış kullanılmasına neden olan birçok mutasyonu içerir¹⁷. Tam bir açıklaması başka bir yerde bulunabilir.

- Kısaca, ailede otozomal dominant anormal glukoz metabolizması öyküsü (örn. genç yaşta müteakip/ peşpeşe nesiller boyunca diyabet) varlığında monogenik diyabetten şüphelenilmelidir ¹⁷.
- 6 aydan önce diyabet tanısı konulan hastalar ve T1DM veya T2DM profillerine uymayanlarda monogenik diyabet olduğundan şüphelenilmelidir.

3.2.4. Sekonder diyabet ve stres hiperglisemisi

Diyabet çeşitli durumlara ve tedavilere bağlı olarak ortaya çıkabilir (*Çevrimiçi ek veriler, ekTablo S2*).

Hastanede yatan hastalarda stres hiperglisemisi nadir değildir ve akut koroner sendrom (AKS) veya KY hastalarında da ortaya çıkabilir¹⁸.

- Diyabetsiz stres hiperglisemisi, hastane içi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir ve başvuru sırasında glikoz düzeyleri yüksek olan ve HbA1c'si normal olanlarda bundan şüphelenilmelidir. Bu tür bireylerde en iyi şekilde, diyabet veya bozulmuş glukoz toleransını dışlamak için taburcu olduktan birkaç hafta sonra OGTT kullanılarak araştırılır.

Bazı çalışmalar hastaneden taburcu olmadan önce OGTT yapılmasını önermektedir ancak bu yaklaşımı destekleyen sağlam veriler eksiktir ^{20,21}.

3.2.5. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelik öncesinde aşikar diyabet olmayan, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen diyabet olarak tanımlanır⁷. En iyi test stratejisi konusunda hâlâ dünya çapında bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, dünya sağlık örgütü (DSÖ [WHO]) tarafından da önerilen 'tek adımlı' 75 g OGTT birçok ülkede tercih edilen testtir.

Diyabet gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle GDM'li kadınların ömür boyu yıllık diyabet taramasına ihtiyaçları olacaktır^{23- 25}. Ayrıca kanıtlar, GDM öyküsü olan kadınların doğum sonrası glikoz düzeyleri normal olsa bile artmış KV risk altında olduklarını göstermektedir.

GDM'nin gelecekteki kardiyometabolik komplikasyonların önemli bir habercisi olduğu göz önüne alındığında, GDM öyküsü olan kadınların

sadece diyabet açısından değil aynı zamanda KV sağlık açısından da düzenli olarak taranması gerekir^{26- 29}.

3.2.6. Tip 2 diyabetin daha ileri alt grup sınıflandırması

T2DM'nin daha ileri alt grup sınıflandırmasına ilişkin bilgi için, bkz. (*Çevrimiçi ek veriler, Bölüm 1.1.1*).

(Ek-Bölüm 1.1.1). Alternatif diyabet sınıflandırması

Diyabet popülasyonunun büyük heterojenliği ve komplikasyon gelişme riskinin değişkenliği göz önüne alındığında, altı değişken ((β hücre fonksiyonu ve insülin direnci için GAD [(glutamic acid decarboxylase] antikorları, yaş, VKİ [vücut kilo indeksi], HbA1c ve homeostatik model değerlendirmesi-2)) kullanan veriye dayalı kümeleme analizi komplikasyon riskini öngören beş kümeye ayırmanın temelini oluşturdu.

Bu kümeler diyabet sınıflandırmasının iyileştirilmesine yardımcı olurken, bu yaklaşım oldukça heterojen bir durumu aşırı basitleştirme riski taşır. Üstelik kümeler bir dizi değişkene göre oluşturuldu ve inflamatuvar belirteçler ve lipid profili gibi temel vasküler parametreler dahil edilmedi. Daha da önemlisi, KV patolojisi bağlamında, beş küme koroner arter ve serebrovasküler hastalık sonuçlarında farklılık göstermede başarısız oldu ve bu durum bunların vasküler hastalığın öngörülmesinde pratik kullanımları konusunda şüphe uyandırdı. Ek çalışmalar, fenotipik ölçümlerin belirli sonuçları tahmin etmek için kümeler oluşturduğunu ve bu nedenle şu anda bireysel düzeyde risk değerlendirmesinin en iyi klinik faydaya sahip olduğunu göstermiştir.

3.3. Diyabetin taranması

Diyabet testi kriterleri bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir ve kapsamlı bir küresel tarama programı henüz geliştirilmemiştir.

- Ancak genel olarak yüksek risk grubundaki bireylerin (fazla kilolu veya obeziteyle yaşayanlar veya akantozis nigricans veya yağlı karaciğer hastalığı gibi insülin direnci belirtileri taşıyanlar) Özellikle 45 yaşından sonra düzenli olarak tarama yapılmalı.
- ADA yaş, cinsiyet, kilo, fiziksel aktivite (PA[physical activity]), GDM öyküsü, hipertansiyon varlığı ve ailede diyabet öyküsüne dayalı nispeten basit bir 7 puanlık puanlama sistemi geliştirdi; ≥ 5 puan alan kişilerin diyabet açısından taranması önerilir⁷.

Diyabet prevalansı KVH hastalarında artmaktadır; AKS hastalarının %23-37'sine ve KY hastalarının %10-47'sine diyabet tanısı konulmuştur^{30- 33}. Bu, normal glukoz metabolizması olan bireylerle karşılaştırıldığında daha kötü klinik sonuçlara yol açar.

Bu nedenle ASKVH ve/veya KY ve/veya AF'li bireyler, özellikle akut bir olayla hastaneye başvuranlar, diyabet açısından test edilmelidir.

- Stres hiperglisemisinden şüphelenilenler (normal HbA1c ile kabul sırasında artan glikoz) kalıcı anormal glikoz metabolizmasını dışlamak

için taburculuk sonrası tercihen OGTT ile glikoz testine tabi tutulmalıdır.

Her ne kadar OGTT daha önce KVH'li bireylerde diyabet taraması için savunulmuş olsa da, testin pratikliği ve tekrarlanabilirliğinin düşük olması yaygın kullanımını sınırlamaktadır^{34,35}.

- Daha da önemlisi, kanıtlar HbA1c'nin veya açlık glikozunun vasküler komplikasyonların 2 saatlik OGTT'ye göre daha güçlü belirleyicileri olduğunu göstermektedir ve bu nedenle, özellikle yüksek tekrarlanabilirlikleri göz önüne alındığında, genel tarama için bu basit önlemlerin benimsenmesi en iyisidir³⁵⁻³⁸.

T2DM'li bireyler yaşamları boyunca KAH, inme, KY ve AF'nin yanı sıra periferik arter hastalıkları (PAD) belirtilerinin yanı sıra KVH geliştirme riski iki ila dört kat daha yüksektir. Ayrıca KVH'li birçok hastada tanı konulamamış T2DM vardır. Özellikle genç yaşta diyabet ve KVH'ye sahip olmanın prognoz üzerinde büyük etkisi olduğu göz önüne alındığında, KVH'li hastaların diyabet açısından taranması ve diyabetli bireylerde KV riskin değerlendirilmesi, KV ve böbrek hastalığı açısından değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

ESC-Öneri Tablosu 1 – Diyabet tanısına yönelik öneriler

[Öneri (öneri sınıfı ^a – Kanıt düzeyi ^b)]

- KVH'li^c tüm bireylerde açlık glukozu ve/HbA1c kullanılarak diyabet taraması yapılması önerilmektedir^{5-7,36,37,39}. (I- A).
- Diyabet tanısının HbA1c ve/veya açlık plazma glukozuna veya hala şüphe varsa OGTT'ye dayandırılması önerilir^{d, 5-8,10,11}.

Kısaltmalar: KVH- kardiyovasküler hastalık; HbA1c,-glise edilmiş hemoglobin; OGTT-oral glukoz tolerans testi.

c- Kardiyovasküler hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı, atriyal fibrilasyonu ve kalp yetmezliğini içerir.

d- Yüksek glukoz düzeyi ve normal HbA1c varlığında stres hiperglisemisinden şüphelenilmelidir.

4. Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk değerlendirmesi

T2DM'li bireyler yaşamları boyunca KAH, inme, KY ve AF'nin yanı sıra periferik arter hastalıkları (PAH) belirtilerinin yanı sıra KVH geliştirme riski iki ila dört kat daha yüksektir^{40,41}. Ayrıca KVH'li birçok hastada tanı konmamış T2DM vardır. Özellikle genç yaşta diyabet ve KVH geçirmenin prognoz üzerinde büyük etkisi olduğu göz önüne alındığında, KVH'li hastaların diyabet açısından taranması ve diyabetli bireylerde KV riskin değerlendirilmesi, KV ve böbrek hastalığı açısından değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır⁴².

(ESC-ek) SCORE2-Diyabet Risk Tahmincisi

(European Heart Journal, ehab309, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>)

Yeni ESC kılavuz revizyonundaki bir diğer önemli değişiklik, tip 2 diyabeti olan ancak yerleşik KVVH, kalp yetersizliği veya KBH olmayan kişiler arasındaki riski tahmin etmeyi amaçlayan bir KVVH risk hesaplayıcısının getirilmesidir.

SCORE2-Diyabet risk tahmincisi olarak adlandırılan bu araç, kişinin 10 yıllık KVVH riskini hesaplar ve kişinin yaşadığı Avrupa bölgesine dayalı ayarlamaları içerir; aynı zamanda kadınlar ve erkekler için farklı risk seviyelerini de hesaplıyor.

SCORE2-Diyabet hesaplayıcısını geliştiren araştırmacılar, aracı geliştirmek için yaklaşık 230.000 kişiden elde edilen verileri kullandı ve ardından bunu, tip 2 diyabetli ilave 217.000 Avrupalının verileriyle doğruladı.

- Hesaplayıcının temel özellikleri arasında yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, sigara içme durumu, serum kolesterol düzeyleri, diyabet tanısı yaşı, hemoglobin A1c düzeyi ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı gibi rutin olarak toplanan klinik değerlerin kullanılması yer alır. Böylece Tip 2 diyabetli kişilerde riski kategorize etmek için ilk kez net bir puana sahip olundu ve KVVH gelişimini önlemek için kimlerin daha agresif tedaviye ihtiyacı olduğu belirlendi.

Kılavuzlar, 10 yıllık KVVH riski düşük (<%5) veya orta (%5-%9) olan kişilerin Metformin tedavisi için olası adaylar olduğunu söylüyor.

Riski yüksek (%10-%19) veya çok yüksek (≥%20) olanlar Metformin ve/veya bir SGLT-2 inhibitörü ve/veya bir GLP-1 reseptör agonisti ile tedavi için olası adaylardır.

Bu Risk puanı iyi bir katkıdır çünkü gelecekteki KVVH riskini genel olarak hiçbir sistematik araca dayanmayan olağan uygulamalara göre daha iyi ve daha sistematik bir şekilde tahmin eder. Yeni risk puanı, KVVH olmayan ancak SGLT-2 inhibitörü gibi nispeten pahalı bir ilaçla tedaviden fayda görebilecek yüksek risk altındaki kişileri belirlemenin makul bir yoludur. Herhangi bir biyomarker veya görüntülemeye dayanmıyor ve hesaplanması yaklaşık 30 saniye sürüyor. Mükemmel olmasa da işin yapılmasını sağlıyor ve SGLT-2 inhibitörü alacak tip 2 diyabetli kişilerin sayısını artıracığını tahmin ediliyor.

(Ek-Bölüm 2)- *Tip 2'de kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi*

SCORE2-Diabetes algoritmasına ESC KVVH Risk uygulamasından erişilebilir (uygulama mağazalarından ücretsiz olarak edinilebilir).

SCORE2-Diyabet algoritması, belgelenmiş aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) veya ciddi hedef organ hasarı veya diğer genetik veya nadir lipid veya kan basıncı (KB) bozuklukları, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler veya hamile kadınlar için geçerli değildir.

Doğru çizelge bireyin cinsiyetine ve yaşına göre seçilmelidir:

- (i) Diyabetli ve mevcut yaşı 40 ile 54 arasında olan erkeklerde 10 yıllık KVVH riskini tahmin etmek için SCORE2-Diyabet risk tablosu (*Bölüm 2.1*).
- (ii) Diyabetli ve mevcut yaşı 55 ile 69 arasında olan erkeklerde 10 yıllık KVVH riskini tahmin etmeye yönelik SCORE2-Diyabet risk tablosu (*Bölüm 2.2*).
- (iii) Diyabetli ve mevcut yaşı 40 ile 54 arasında olan kadınlarda 10 yıllık KVVH riskini tahmin etmeye yönelik SCORE2-Diyabet risk tablosu (*Bölüm 2.3*).
- (iv) Diyabetli ve mevcut yaşı 55 ile 69 arasında olan kadınlarda 10 yıllık KVVH riskini tahmin etmek için SCORE2-Diyabet risk tablosu (*Bölüm 2.4*).

İlgili çizelgede ADIM i-iv takip edilmelidir. ADIM iv, bireyin ikamet ettiği ilçeye ilişkin risk bölgesinin bilinmesini gerektirir (ek **Tablo S3**).

ESC-Tablo S3. Dört ülke kümesi (düşük, orta, yüksek ve çok yüksek kardiyovasküler hastalık riski)

Küme	Ülkeler
Düşük riskli ülkeler	Belçika, Danimarka, Fransa, İsrail, Lüksemburg, Norveç, İspanya, İsviçre, Hollanda ve Birleşik Krallık
Orta riskli ülkeler	Avusturya, Kıbrıs, Finlandiya, Almanya, Yunanistan, İzlanda, İrlanda, İtalya, Malta, Portekiz, San Marino Cumhuriyeti, Slovenya ve İsveç
Yüksek riskli ülkeler	Arnavutluk, Bosna Hersek, Hırvatistan, Çek Cumhuriyeti, Estonya, Macaristan, Kazakistan, Polonya, Slovakya ve Türkiye
Çok yüksek riskli ülkeler	Cezayir, Ermenistan, Azerbaycan, Belarus, Bulgaristan, Mısır, Gürcistan, Kırgızistan, Letonya, Lübnan, Libya, Litvanya, Karadağ, Fas, Moldova Cumhuriyeti, Romanya, Rusya Federasyonu, Sırbistan, Suriye, Eski Yugoslav Cumhuriyeti (Kuzey Makedonya), Tunus, Ukrayna ve Özbekistan

(Ek-Bölüm 2.1). SCORE2-Diyabetli erkeklerde ve mevcut yaşı 40 ile 54 arasında olan erkeklerde 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için Diyabet risk tablosu

ADIM 1: mevcut yaşı (yıl) belirleyin ve (**Puan Tablosu S4**)'te ilgili sütunu seçin.

ADIM 2: Bu sütunda her bir risk öngörücüsü için doğru kategoriye bulun ve 'Mevcut hasta için puanlar' başlıklı sütunda listelenen puanları kaydedin.

ADIM 3: Son sütuna kaydettiğiniz puanları toplayın ve puan toplamını sütunun altındaki kutuya kaydedin.

ADIM 4: İkamet edilen ülkenin risk bölgesi için değeri seçerek puan toplamını (**Risk Tablosu S6**)'daki karşılık gelen riskle eşleştirin.

(Ek-Bölüm 2.2). **SCORE2-Şu anki yaşı 55 ila 69 arasında olan diyabetli erkeklerde 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için Diyabet risk tablosu**

ADIM 1: Mevcut yaşı (yıl) belirleyin ve (**Puan Tablosu S4**)'te ilgili sütunu seçin.

ADIM 2: Bu sütunda her bir risk öngörücüsü için doğru kategoriyi bulun ve 'Mevcut hasta için puanlar' başlıklı sütunda listelenen puanları kaydedin.

ADIM 3: Son sütuna kaydettiğiniz puanları toplayın ve puan toplamını sütunun altındaki kutuya kaydedin.

ADIM 4: ikamet edilen ülkenin risk bölgesi için değeri seçerek puan toplamını (**Risk Tablosu S6**)'daki karşılık gelen riskle eşleştirin.

ESC- ekTablo S4. Diyabetli erkekler için puan tablosu

Diyabetli ve şu anki yaşı 469 olan erkekler için puan tablosu								Yaş sütununa göre bildirilen puanlar
Risk Öngörenleri	Risk öngörenleri kategorisi	Age 40-44	Yaş 45-49	Yaş 50-54	Yaş 55-59	Yaş 60-64	Yaş 65-69	
Diyabet teşhisinin Yaşı (yıllar)	30-34	3	3	3	3	3	3	→
	35-39	2	2	2	2	2	2	
	40-44	1	1	1	1	1	1	
	45-49	N/A	0	0	0	0	0	
	50-54	N/A	N/A	0	0	0	0	
	55-59	N/A	N/A	N/A	-1	-1	-1	
	60-64	N/A	N/A	N/A	N/A	-2	-2	
	65-69	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-3	
sigara içme durumu	Sigara içmeyen Halen sigara içen	-9	-5	0	4	9	13	→
		-2	2	6	9	13	17	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100-119	-1	-1	-1	-1	-1	0	→
	120-139	1	1	1	1	1	0	
	140-159	3	3	3	2	2	1	
	≥160	6	5	4	4	3	2	
Total kolesterol (mmol/L)	3.0-3.9	-4	-4	-3	-3	-3	-2	→
	4.0-4.9	-3	-2	-2	-2	-2	-1	
	5.0-5.9	-1	-1	-1	-1	-1	0	
	6.0-6.9	1	1	1	1	1	0	
	≥7.0	3	3	2	2	2	1	
HDL kolesterol (mmol/L)	0.5-0.9	2	1	1	1	1	1	→
	1.0-1.4	0	0	0	0	0	0	
	≥1.5	-1	-1	-1	-1	-1	-1	
HbA1c (mmol/mol)	30-39	1	1	0	0	0	0	→
	40-49	2	2	2	2	1	1	
	50-59	4	3	3	3	2	2	
	60-69	5	5	4	4	3	3	
	≥70	7	6	5	5	4	4	
eGFR (ml/dk/1.73m²)	30-44	8	7	6	6	5	4	→
	45-59	4	4	3	3	3	2	
	60-89	1	1	1	1	1	1	
	≥90	-1	-1	-1	0	0	0	
Toplam puanlar:								

(Ek- Bölüm 2.3). SCORE2-Diyabetli kadınlarda ve mevcut yaşı 40 ila 54 arasında olan kadınlarda 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için Diyabet risk tablosu

ADIM 1: mevcut yaşı (yıl) belirleyin ve Puan Tablosu S5'te ilgili sütunu seçin.

ADIM 2: Bu sütunda her bir risk belirleyicisi için doğru kategoriyi bulun ve 'Mevcut hasta için puanlar' başlıklı sütunda listelenen puanları kaydedin.

ADIM 3: Son sütuna kaydettiğiniz puanları toplayın ve puan toplamını sütunun altındaki kutuya kaydedin.

ADIM 4: İkamet edilen ülkenin risk bölgesi için değeri seçerek puan toplamını (**Risk Tablosu S6**)'daki ilgili riskle eşleştirin.

(Ek- Bölüm 2.4). SCORE2-Şu anki yaşı 55 ila 69 arasında olan diyabetli kadınlarda 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için Diyabet risk tablosu

ADIM 1: mevcut yaşı (yıl) belirleyin ve **(Puan Tablosu S5)**'de ilgili sütunu seçin.

ADIM 2: Bu sütunda her bir risk öngörücüsü için doğru kategoriyi bulun ve 'Mevcut hasta için puanlar' başlıklı sütunda listelenen puanları kaydedin.

ADIM 3: Son sütuna kaydettiğiniz puanları toplayın ve puan toplamını sütunun altındaki kutuya kaydedin.

ADIM 4: ikamet edilen ülkenin risk bölgesi için değeri seçerek puan toplamını (**Risk Tablosu S6**)'daki karşılık gelen riskle eşleştirin.

ESC-ekTablo S5. Diyabetli kadınlar için puan tablosu

Diyabetli ve şu anki yaşı 40-69 olan kadınlar için puan tablosu								Yaş sütununa göre bildirilen puanlar
Risk öngörünleri	Risk öngörünleri kategorisi	Yaş 40-44	Yaş 45-49	Yaş 50-54	Yaş 55-59	Yaş 60-64	Yaş 65-69	
Diyabet teşhisinin Yaşı (yıllar)	30-34	4	4	4	4	4	4	→
	35-39	3	3	3	3	3	3	
	40-44	2	2	2	2	2	2	
	45-49	N/A	1	1	1	1	1	
	50-54	N/A	N/A	-1	-1	-1	-1	
	55-59	N/A	N/A	N/A	-2	-2	-2	
	60-64	N/A	N/A	N/A	N/A	-3	-3	
Sigara içme durumu	75-79	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	→
	80-84	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
Sistolik kan Basıncı (mmHg)	Sigara içmeyen	-11	-6	0	5	11	16	→
	Halen sigara içen	-1	3	8	12	16	21	
	100-119	-1	-1	-1	-1	-1	-1	
	120-139	1	1	1	1	1	1	
Total kolesterol (mmol/L)	140-159	3	3	3	2	2	2	→
	≥160	5	5	4	4	3	3	
	3.0-3.9	-5	-4	-4	-3	-3	-2	
	4.0-4.9	-3	-2	-2	-2	-2	-1	
	5.0-5.9	-1	-1	-1	-1	-1	0	
HDL kolesterol (mmol/L)	6.0-6.9	1	1	1	1	1	0	→
	≥7.0	3	3	3	2	2	1	
	0.5-0.9	2	2	2	2	2	1	
	1.0-1.4	0	0	0	0	0	0	
HbA1c (mmol/L)	≥1.5	-2	-2	-2	-1	-1	-1	→
	30-39	1	1	1	1	0	0	
	40-49	3	2	2	2	2	1	
	50-59	5	4	4	3	3	2	
	60-69	7	6	5	5	4	3	
eGFR (ml/dk/ 1.73 m ²)	≥70	9	8	7	6	5	4	→
	30-44	9	8	7	6	5	4	
	45-59	5	5	4	3	3	2	
	60-89	2	1	1	1	1	1	
Toplam puanlar:		≥90	-1	-1	-1	0	0	0

ESC-ekTablo S6. Diyabetli kadın ve erkekler için risk tablosu

- | | |
|-------|--|
| (i) | Albüminüriden bağımsız olarak, Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <45 mL/dak/1,73 m ² , veya |
| (ii) | eGFR 45–59 mL/dak/1,73 m ² ve mikroalbüminüri (idrar albümin/kreatinin oranı [UACR] 30–300 mg/g; evre A2), veya |
| (iii) | Proteinüri (UACR >300 mg/g; evre A3) veya |
| (iv) | En az üç farklı bölgede mikrovasküler hastalık varlığı (örn. mikroalbüminüri (evre A2) artı retinopati artı nöropati) ⁴³⁻⁴⁵ . |

4.1.1. Tip 2 diyabette kardiyovasküler risk kategorileri

Aşağıdaki kriterlere göre T2DM'li bireyler farklı KV risk gruplarına kategorize edilmelidir (*ESC-Tablo 7*).

ESC-Tablo 7. Tip 2 diyabette kardiyovasküler risk kategorileri

Çok Yüksek KVH risk	T2DM'li hastalar: • Klinik olarak kanıtlanmış ASKVH veya • Şiddetli TOD veya • SCORE2-Diabetes kullanılarak 10 yıllık KVH riski ≥%20
Yüksek KV risk	Çok yüksek risk kriterlerini karşılamayan T2DM hastaları ve: • SCORE2-Diabetes kullanılarak 10 yıllık KVH riski %10 ila <20
Orta KV risk	Çok yüksek risk kriterlerini karşılamayan T2DM hastaları ve: • SCORE2-Diabetes kullanılarak 10 yıllık KVH riski %5 ila <10
Düşük KV risk	Çok yüksek risk kriterlerini karşılamayan T2DM hastaları ve: • SCORE2-Diabetes kullanılarak 10 yıllık KVH riski <%5

Kısaltma: ASKVH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KV, kardiyovasküler; KVH- kardiyovasküler hastalık ; eGFR- estimated glomerular filtration rate (tahmini glomerüler filtrasyon hızı); “SCORE2- Diabetes, type 2 diabetes-specific 10-year CVD risk score” (Tip 2 diyabete özel 10 yıllık KVH hastalık skoru); T2DM, type 2 diabetes mellitus; TOD- target organ danmage (hedef organ hasarı); UACR- urinary albumin-to-creatinine ratio (idrar albümin-kreatinin oranı).

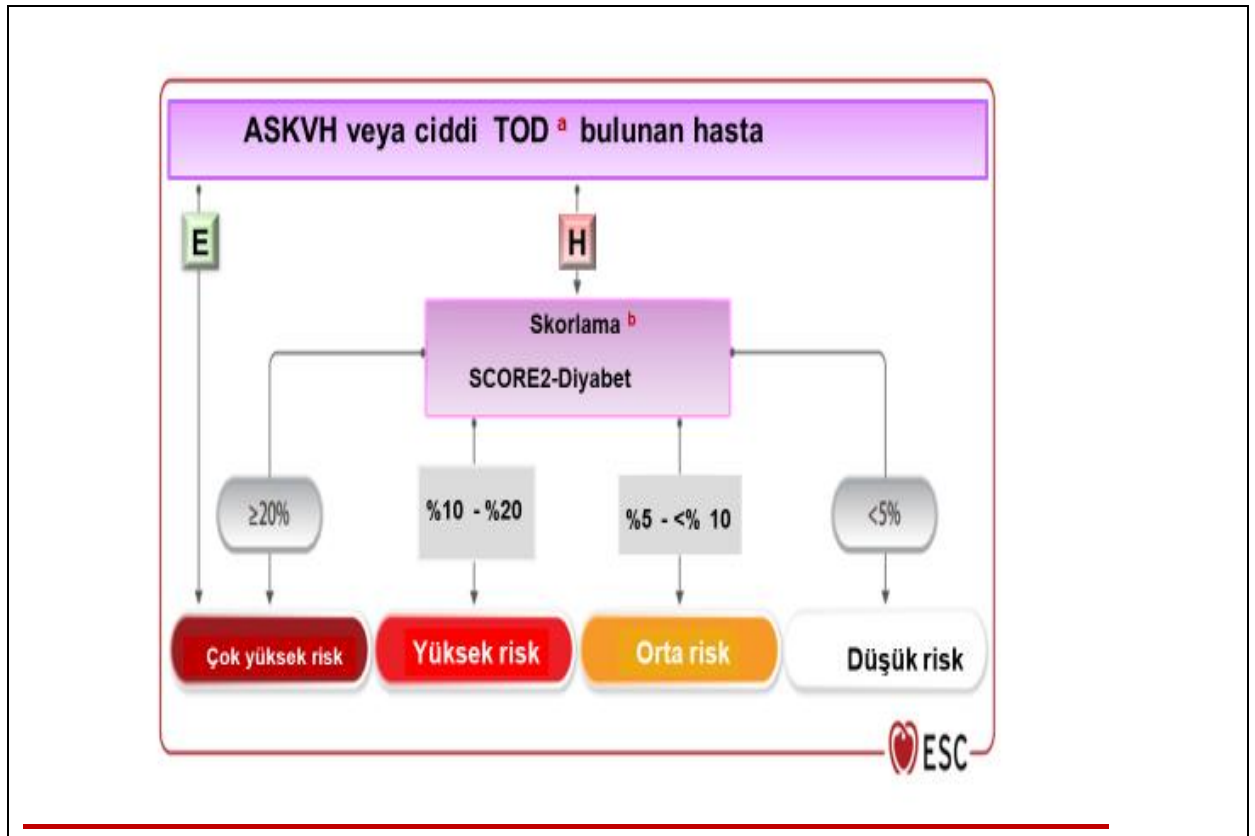
Ciddi TOD Albüminüriden bağımsız olarak eGFR <45 mL/dak/1,73 m² ; veya eGFR 45–59 mL/dak/1,73 m² ve mikroalbüminüri (UACR 30–300 mg/g; evre A2); veya proteinüri (UACR >300 mg/g; evre A3); veya en az üç farklı bölgede mikrovasküler hastalığın varlığı [örn. mikroalbüminüri (evre A2) artı retinopati artı nöropati] olarak tanımlanır⁴³⁻⁴⁵.

4.1.2. SCORE2-Diyabet: 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskinin tahmini

ASKVH veya ciddi hedef organ hasarı [HOH (TOD)] olmayan ≥ 40 yaş T2DM hastalarında, SCORE2-Diyabet algoritmasını kullanarak 10 yıllık KVH riskinin tahmin edilmesi önerilir (**ESC-Figür 3**). Bu hastalarda ASKVH için risk faktörleri bireysel olarak değerlendirilmelidir. Klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine ilişkin 2021 ESC Kılavuzunda, diyabetli hastalarda KVH riskin tahmin edilmesi için ADVANCE veya DIAL (Diabetes lifetime perspective prediction) modelleri önerilmiştir ⁴⁶⁻⁴⁸.

Bununla birlikte, bu modellerin Avrupa'da kullanım açısından bazı kısıtlamaları vardır, çünkü ülkeler arasında önemli risk farklılıklarına izin vermezler bu, bu durumlarda riski yanlış tahmin edebilecekleri anlamına gelir. Ayrıca, bu modeller dar bir dizi çalışmadan geliştirilmiştir ve çağdaş KVH oranlarına sistematik olarak 'yeniden kalibre edilmemiştir' (yani istatistiksel olarak uyarlanmamıştır); bu da bunların çağdaş Avrupa popülasyonlarında kullanım için ideal olmadığı anlamına gelmektedir.

Mevcut Kılavuzlar, ASKVH veya şiddetli HOH olmayan 40-69 yaş arası T2DM'li bireylerde kullanımı mümkün kılmak ve bir bireyin 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KVH olayların (MI, inme) riskini tahmin etmek bölgesel olarak yeniden kalibre edilen Avrupa SCORE2 10 yıllık risk modelini genişleten SCORE2-Diyabet modelinin kullanılmasını önermektedir ⁴⁹



ESC- Figür 3. Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk kategorileri

Kısaltma: ASKVH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KVH- kardiyovasküler hastalık riski; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TOD, target-organ damage(HOH- hedef organ hasarı); UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio (idrar albümin kreatinin oranı).

- a-** Albüminüriden bağımsız olarak eGFR <45 mL/dak/1,73 m² olarak; veya eGFR 45–59 mL/dak/1,73 m² ve mikroalbüminüri (UACR 30–300 mg/g; evre A2); veya proteinüri (UACR >300 mg/g; evre A3), veya en az üç farklı bölgede mikrovasküler hastalığın varlığı [örn. mikroalbüminüri (evre A2) artı retinopati artı nöropati tanımlanan ciddi TOD].

b- Önerilen eşikler (10 yıllık KVVH riski) kesin olmayıp, hastalarla tedavinin yoğunluğu ve ek müdahaleler hakkında ortak karar alma görüşmelerini teşvik etmek için tasarlanmıştır. SCORE2-Diyabet ≥ 40 yaş arası hastaları ifade eder

- Bu model, SCORE2 ve SCORE2-Yaşlı Kişiler (SCORE2-OP) algoritmalarının benzer SCORE2-Diyabet, geleneksel KVVH risk faktörleri (yani yaş, sigara içme durumu, sistolik kan basıncı [SBP] ve toplam ve yüksek yoğunluklu lipoprotein [HDL]-kolesterol) ile diyabete özgü bilgiler içeren (örn. diyabet tanısı yaşı, HbA1c ve eGFR) hakkındaki bilgileri birleştirir⁵⁰.

Bu model, SCORE2 ve SCORE2-Yaşlı Kişiler (SCORE2-OP) algoritmalarının benzer metodolojisi kullanılarak dört ülke kümesine (düşük, orta, yüksek ve çok yüksek KVVH riski) göre kalibre edilmiştir(*Çevrimiçi ek veriler, Bölüm 2,yukarıda Ek-Tablo S3*)^{49,51}. ESC KVVH Risk Hesaplama Uygulaması, sağlık profesyonelleri ile T2DM'li bireyler arasındaki risk tahminini ve iletişimi kolaylaştırmak için SCORE2-Diabetes'i içerir(*Çevrimiçi ek veriler,yukarıda Ek-Tablolar S4-6*).

Diyabetli bireylerde yaşam boyu riski tahmin etmeye çalışan ek risk puanları (farklı Avrupa ülkelerine göre kalibre edilmiş DIAL2 [DIAbetes Lifetime] modeli gibi) tedavi kararlarına yardımcı olmak için de kullanılabilir⁵². Ancak, yaşam boyu risk tahmini, gelecekte yeni yöntemler kullanıma sunuldukça uyarlanmalıdır. Farklı risk kategorilerine ilişkin eşikler (*ESC-Tablo 7*) ve (*ESC-Figür 3*)'de gösterilmektedir.

- Genel olarak evrensel olarak uygulanabilir bir risk eşiği yoktur ve SCORE2-Diyabet ile kullanım için bu Kılavuzlarda önerilen risk eşikleri, klinisyenlere ve hastalara, tedavi yoğunluğunu ve ASKVH'yi önlemeye yönelik ek müdahaleleri (lipit düşürücü tedaviler veya SGLT2 inhibitörleri ve/veya GLP-1 RA'lar gibi) değerlendirmek üzere ortak karar verme görüşmelerini teşvik etme konusunda rehberlik etmek için kullanılmalıdır.
- Bununla birlikte, 10 yıllık risk eşikleri yalnızca rehberlik amaçlıdır ve diğer hasta özellikleri, bu eşiğe bakılmaksızın tedavi etme veya tedavi etmeme kararlarına yol açabilir.

ESC-Öneri Tablosu 2 - Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler riskin değerlendirilmesine yönelik öneriler

[Öneri (öneri sınıfı ^a - kanıt düzeyi ^b)]

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler riski değerlendirmeye yönelik öneriler

- Diyabetli hastaların ciddi HOH varlığı açısından taranması önerilir (I- A)^{c, 43,44}.
- Diyabetli hastalarda tıbbi öykünün ve ASKVH'yi düşündüren semptomların varlığının değerlendirilmesi önerilir (I- B)⁵³⁻⁵⁵.
- Semptomatik ASKVH veya şiddetli HOH olmayan T2DM hastalarında,^c 10 yıllık KVVH riskinin SCORE2Diabetes aracılığıyla tahmin edilmesi önerilir(I- B)^{d, 50}.

c- Albüminüriden bağımsız olarak eGFR <45 mL/dak/1,73 m2 olarak tanımlanan Şiddetli HOH; veya eGFR 45–59 mL/dak/1,73 m2 ve mikroalbuminüri (UACR 30–300 mg/g; evre A2); veya proteinüri

(UACR >300 mg/g; evre A3); veya en az üç farklı bölgede mikrovasküler hastalık varlığı (örn. mikroalbuminüri (evre A2) artı retinopati artı nöropati).

- d-** SCORE2-Diyabet ≥ 40 yaşındaki hastaları ifade eder. ASKVH'si olmayan ve/veya ciddi TOD'u olmayan, yaşı <40 olan T2DM'li hastalarda ASKVH için risk faktörleri bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Kısaltmalar: ASKVH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; eGFR-tahmini glomerüler filtrasyon hızı; SCORE2-Diyabet-tip 2 diyabete özgü 10 yıllık ASKVH risk skoru; T2DM, tip 2 diyabet; TOD- hedef organ hasarı; UACR-idrar albümin/kreatinin oranı.

5. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler riskin azaltılması: hedefler ve tedaviler

5.1. Yaşam tarzı ve diyabet

T2DM'nin önlenmesi ve yönetilmesinde temel önlem olarak yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir⁴⁸. Tavsiye, hastanın sağlık durumuna ve sağlık okuryazarlığına göre uyarlanmış hasta merkezli iletişim ile çok faktörlü bir yaklaşımla ele alınmalıdır (*Bölüm 5.7*).

Diyabette Sağlık için Eylem çalışmasında (the Action for Health in Diabetes trial) araştırıldığı gibi T2DM'de (Look AHEAD; 5145 T2DM hastası, %59 kadın, ortalama yaş 58, ortalama vücut kitle indeksi [BMI] 36 kg/m²), beslenme danışmanlığı yoluyla yaşam tarzı müdahalesi, yemek değişimi egzersiz ortalama %8,6 kilo kaybına neden oldu ve bu da HbA1c ve kan basıncında önemli bir azalmayla ilişkilendirildi⁵⁶. Yaşam tarzı programına uyumu düşük olanlarda kilo ve risk faktörü kontrolü üzerindeki etkiler 5 yıl sonra azaldı⁵⁶. 10 yıl sonra, KV olaylar (yani KV ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme ve anjina nedeniyle hastaneye kaldırılmadan oluşan birleşik son nokta) olağan bakımdan farklı değildi⁵⁶. Bununla birlikte, mikrovasküler hastalık komplikasyonları (yani KBH gelişimi) yaşam tarzı müdahalesi ile önemli ölçüde azaldı (hazard ratio [HR] 0,69; %95 güven aralığı [CI], 0,55-0,87; P = 0,002), bu etki KV risk faktörlerindeki iyileşmelerle ilişkilidir⁵⁷. Ek analizler çalışmanın başlamasından 16,7 yıl sonra (9,6 yıl)

- Müdahale ve ardından gözlem), 1 yıllık müdahalede ≥ 10 kilo veren katılımcılarda riskin %21 azaldığını ortaya çıkardı mortalite (HR 0,79; %95 GA, 0,67–0,94; P = 0,007)⁵⁸.
- Vücut yağ kütleindeki azalma, azalmış ejeksiyon fraksiyonu (KYdEF) ile daha düşük KY riski ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (KYKEF) ile HF riski ile önemli ölçüde ilişkiliyken, bel çevresinde azalma yalnızca daha düşük KYKEF riski ile anlamlı şekilde ilişkililiydi⁵⁹.
- Ek olarak, başlangıçtaki kardiyopulmoner kondisyon, 9,2 yıllık takip sırasında mortalite ve KV olay risklerinin azalmasıyla ilişkilendirildi⁶⁰.

T2DM'li hastalarda yapılan açık etiketli, kümelenmiş randomize bir çalışma olan DiRECT (*Diabetes Remission Clinical Trial*), egzersizi içeren bir kilo yönetimi programı (müdahale grubu) veya kılavuzlara göre en iyi uygulamalı bakımı (kontrol grubu) sağlayacak uygulamalara atadı.

- 12 ayda, müdahale grubundaki katılımcıların neredeyse yarısı diyabet dışı bir duruma gerileme sağladı ve glikoz düşürücü ilaçları bıraktı⁶¹.

KAH ve T2DM hastalarına evde egzersiz müdahalesi (ARTEMIS çalışması; Fin randomize kontrollü çalışması [RKÇ]; n = 127; 2 yıllık kontrollü, evde egzersiz eğitimi ile olağan bakıma kıyasla), Egzersiz kapasitesinde önemli düzelmelere rağmen KV risk faktörlerini anlamlı derecede düzeltmedi (P = 0.030)⁶².

5.1.1. Ağırlık azaltma

Obezite ve T2DM hastalarında kilo vermek tedavinin temel taşlarından biridir⁶³.

- >%5'lik kilo kaybı, T2DM'li aşırı kilolu ve obez yetişkinlerde glisemik kontrolü, lipid düzeylerini ve kan basıncını iyileştirir^{64,65}.
Bu etkiler, enerji dengesinin iyileştirilmesi ve/veya obezite ilaçlarının kullanılmasıyla elde edilebilir. Orlistat, naltrekson/bupropion ve fentermin/topiramatin her biri, plaseboya kıyasla 52 haftada >%5 kilo kaybı elde etmeyle ilişkilidir⁶⁶. Ancak GLP-1 RA (*glucagon-like peptide-1 receptor agonist*.)'lar, ikili agonist tirzepatid ve SGLT2 inhibitörleri gibi glikoz düşürücü ajanlar da vücut ağırlığını önemli ölçüde azaltır^{67,68}. GLP-1 RA'ya (liraglutid) egzersizin eklenmesi, kilo verme ve koruma üzerinde daha büyük bir etkiye sahiptir⁶⁹.
- GLP-1 RA'lar ve SGLT2 inhibitörleri arasındaki kilo kaybı üzerindeki etkiler karşılaştırıldığında, ilkinin daha üstün olduğu görülmektedir. GLP-1 RA'ların ve SGLT2 inhibitörlerinin T2DM'de KV sonuçlar üzerindeki ek yararlı etkileri göz önüne alındığında (Bölüm 5.3), Obezite ilaçlarının bugüne kadar KVH olaylarını azalttığı gösterilmediğinden, bu ajanlar aşırı kilolu ve obez KVH ve T2DM hastalarında tercih edilen glukoz düşürücü ilaç olmalıdır⁷⁰⁻⁷².
- Kilo, yaşam tarzı müdahaleleri ile etkili bir şekilde yönetilemiyorsa ve ilaç tedavisinden sonra, uzun süreli kilo kaybı sağlamak, kan şekerini azaltmak ve KV risk faktörlerini iyileştirmek için T2DM ve VKİ ≥ 35 kg/m² ($\geq$ Sınıf II; WHO sınıflandırması) olan hastalarda bariatrik cerrahi düşünülmelidir.
İsveç Obezite Hastaları (SOS [Swedish Obesity Subjects]) çalışmasından elde edilen veriler, 24 yıllık takip sonrasında obezite cerrahisinin tek başına yaşam tarzı ve yoğun tıbbi tedaviye kıyasla daha uzun bir yaşam beklentisiyle ilişkiliydi^{73,74}. İlgili HR = KV ölüm için 0,70 (%95 GA, 0,57-0,85) ve kanserden ölüm için 0,77 (%95 GA, 0,61-0,96) idi^{75,76}. Büyük bir vaka kontrol çalışması (n = 2638) bariatrik cerrahinin aynı zamanda bu hastalarda daha düşük majör kardiyovasküler olay (MACE) insidansı ile ilişkili olduğunu ortaya çıkardığından, bu kanıt KVH ve obezitesi olan hastaları da kapsayacak şekilde genişletilmiştir⁷⁷. Yine de bariatrik cerrahi sonrası olası olumsuz olaylar da dikkate alınmalıdır⁷⁸.

ESC-Öneri Tablosu 3 — Kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan tip 2 diyabetli hastalarda kilo vermeye yönelik öneriler

[Öneri (Öneri sınıfı ^a- kanıt düzeyi ^b)]

- Aşırı kilolu veya obeziteyle yaşayan bireylerin, metabolik kontrolü ve genel KVH risk profilini iyileştirmek için kilo vermeyi ve fiziksel egzersizi artırmayı hedeflemesi önerilir^{56,79} (I- A).
- Aşırı kilolu veya obezitesi olan hastalarda kilo vermek için kilo kaybına etkisi olan glikoz düşürücü ilaçlar (örn. GLP-1 RA'lar) düşünülmelidir (IIa- B)⁶⁷.
- Vücut kitle indeksi ≥ 35 kg/m² ($\geq$ Sınıf IIc) olan yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda, kilo azaltıcı ilaçlarla birlikte tekrarlayan ve yapılandırılmış yaşam tarzı değişiklikleri çabaları kilo kaybının sürdürülmesiyle sonuçlanmadığında obezite cerrahisi düşünülmelidir (IIa- b)⁷³⁻⁷⁷.

Kısaltmalar: BMI, body mass index; KVH- kardiyovasküler hastalık; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

5.1.2. Diyet veya beslenmede değişiklik

Genel olarak, T2DM'li hastalar vücut ağırlığını azaltan, metabolik kontrolü ve sonuçları iyileştiren beslenme önerilerine uymalıdır⁴⁸. Akdeniz tarzı beslenme düzeni glisemik kontrolü, lipitleri ve kan basıncını düzeltir^{80,81}.

- Yüksek KV risk altındaki (%49 T2DM) bireylerde yapılan randomize olmayan PREDIMED (*PREvencion con Dieta MEDiterranea*) çalışmasında olduğu gibi, bu diyet zeytinyağı veya kuruyemişlerle desteklenirse, ASKVH riski %28-31 oranında azalmıştır⁸².

CORDIOPREV (*Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention*) çalışmasından elde edilen son veriler, yerleşik KAH'lı erkek hastaların 7 yıllık takip sonrasında Akdeniz diyetinden, düşük yağlı diyet müdahalesine göre daha fazla fayda sağladığını göstererek Akdeniz diyetinin faydasını doğruladı. Daha hayvan bazlı bir gıda düzeninden bitki bazlı bir gıda düzenine geçiş de ASKH riskini azaltabilir⁸³⁻⁸⁵.

n-3 yağ asitleri takviyesine ilişkin çalışmalardan elde edilen veriler

T2DM'de KVH'nin ikincil önlenmesi için n-3 yağ asidi takviyesinin önerilmesini destekler^{86,87}.

- Şeker, şekerle tatlandırılmış meşrubat ve meyve sularının tüketiminden kaçınılmalıdır^{88,89}.
- Ayrıca, herhangi bir miktardaki alkol kan basıncını ve vücut kitle indeksini eşit şekilde artırdığından, alkol alımı genellikle orta düzeyde olmalıdır⁹⁰⁻⁹².

Yüksek proteinli bir diyet (%30 protein, %40 karbonhidrat ve %30 yağ), aşırı kilolu ve obez (ortalama ağırlık 107,8 ± 20,8 kg) KY hastalarında; standart proteinli bir diyetten (%15 protein, %55 karbonhidrat ve %30 yağ) daha üstün görünmektedir. her iki diyet de vücut ağırlığını (sırasıyla 3,6'ya karşı 2,9 kg) ve bel çevresini (sırasıyla 1,9'a karşı 1,3 cm) azaltma açısından eşitti, ancak yüksek proteinli diyet, neğün, HbA1c, kolesterol, trigliseritler ve kan basıncı KV risk faktörlerinde daha büyük azalmalarla sonuçlandı⁹³.

Hipertansif hastalarda sistolik kan basıncını ortalama 5,8 mmHg ve normotansif hastalarda 1,9 mmHg azaltabileceğinden, KVH ve T2DM'li kişilerin sodyum alımını azaltmaları teşvik edilmektedir^{94,9}. Hipertansif ve normotansif kişilerde yapılan bir meta-analizde, Tuz alımının günde 2,5 g azaltılması, ASKVH olaylarında %20 oranında gölatif bir azalmayla sonuçlandı⁹⁵. Ek olarak, azaltılmış sodyum seviyeleri ve artırılmış potasyum seviyeleri ile tuz ikamesinin yüksek KV riski olan hastalarda inme, KVH ve genel mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir⁹⁶.

ESC-Öneri Tablosu 4 – Kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan tip 2 diyabetli hastalarda beslenme önerileri

[Öneri (Öneri sınıfı ^a- kanıt düzeyi ^b)]

- o Kardiyovasküler riski azaltmak için doymamış yağ içeriği yüksek olan Akdeniz veya bitki bazlı bir diyetin benimsenmesi önerilir (I- A)^{82,85}.

Fiziksel aktiviteyi ve egzersizi arttırmak

Düzenli orta ila şiddetli iziksel aktivite (FA)'nın T2DM'de metabolik kontrol ve KV risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri vardır⁹⁷⁻¹⁰⁰.

- Müdahale programları, T2DM'li hastalarda HbA1c'yi %0,6 oranında azaltır; dayanıklılık ve direnç egzersizi kombinasyonu en faydalı etkilere sahiptir¹⁰¹. Ayrıca, düşük toplam FA ile karşılaştırıldığında, yüksek toplam FA, daha düşük KV mortalite riskiyle ve aynı zamanda tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmayla ilişkilidir (tüm nedenlere bağlı mortalite: HR 0,60 [%95 GA, 0,49-0,73]; düşük toplam FA)⁹⁷.
- KVH saptanmış T2DM hastalarında da yapılandırılmış egzersiz müdahalesi önerilmektedir (örn. KAH, AF, KYKEF; hafif düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği [KYhDEF]; KYdEF)¹⁰²⁻¹⁰⁴.
- Daha şiddetli yoğunluktaki aralıklı dayanıklılık egzersiz eğitimi (örneğin, orta ila şiddetli yoğunluklar arasında değişen aralıklı yürüyüş); vücut ağırlığı, bel çevresi ve glikoz kontrolü açısından orta yoğunluktaki sürekli yürüyüşe kıyasla daha üstün etkilere sahiptir¹⁰⁵.
- T2DM'li ve KVH'li hastalarda yapılandırılmış bir egzersiz programına başlamadan önce, KV patolojilerini değerlendirmek için maksimum egzersiz stres testinin yapılması düşünülmelidir.
- Ayrıca, aerobik ve anaerobik eşiklerin spiroergometri ile değerlendirilmesi, egzersiz yoğunluğunu da içeren kişiselleştirilmiş bir dayanıklılık egzersiz reçetesi sağlamak için özellikle yararlıdır¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Optimum yoğunluk, kişinin spiroergometri sırasındaki maksimum (en yüksek) eforuna göre belirlenir; kardiyorespiratuar kondisyon yüzdesi (% zirve oksijen tüketimi), maksimum (tepe) kalp atış hızı yüzdesi (% HRmax) veya *Borg* ölçeğine göre algılanan efor oranı¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.
- Müdahaleler, küçük miktarların bile yararlı etkilere sahip olduğu gösterildiğinden, herhangi bir FA'da artışın teşvik edilmesine dayanmaktadır; Günde fazladan 1000 adım yürümek bile avantajlıdır ve birçok hasta için iyi bir başlangıç noktası olabilir^{98,100}. Ayrıca aktivite seviyesinin kademeli olarak artırılması tavsiye edilir. Aktiviteyi artırmak için başlangıçta veya ilk başarılarından sonra ek olarak yapılandırılmış egzersiz yapılmalıdır. Hastalar haftada ≥ 2 seans dayanıklılık egzersizi yapmalıdır. 10 dakikadan kısa sürelerde bile biriken FA, mortalitenin azalması da dahil olmak üzere olumlu sonuçlarla ilişkilidir^{110,111}.

PA düzeyini artırdığı veya hareketsiz davranışı azalttığı gösterilen müdahaleler arasında hedef belirleme, hedeflerin yeniden değerlendirilmesi, kendini izleme ve geri bildirim gibi davranış teorisine dayalı müdahaleler yer alır^{112,113}. Giyilebilir bir aktivite izleyicinin (örneğin akıllı telefonlar) kullanılması PA'nın artmasına yardımcı olabilir¹¹⁴.

En önemlisi, insanların keyif aldığı ve/veya günlük rutinlerine dahil edebilecekleri PA'yı teşvik etmektir; çünkü bu tür aktivitelerin uygulanabilir ve sürdürülebilir olma olasılığı daha yüksektir.

ESC- Öneri Tablosu 5 — Kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan tip 2 diyabetli hastalarda fiziksel aktivite/egzersiz önerileri

[Öneri (Öneri sınıfı ^a- kanıt düzeyi ^b)]

- KVH olan ve olmayan tüm T2DM hastalarında herhangi bir fiziksel aktivitenin (örn. günde 10 dakika yürüyüş) artırılması önerilir. İdeal olanı, haftalık 150 dakika orta şiddette veya 75 dakika şiddetli dayanıklılık yoğunluğundan oluşan bir aktivitedir(I- A)^{97,98}.
- Egzersiz müdahalelerinin T2DM ile ilişkili komorbiditelere uyarlanması tavsiye edilir; kırılgnlık, nöropati veya retinopati gibi (I- B)^{108,115}.
- T2DM'li ve yerleşik KVH'li KAH, KYkef, KYhdeF, KYdeF veya AF hastalarında; Metabolik kontrolü, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirmek ve KV olayları azaltmak için Yapılandırılmış egzersiz eğitiminin tanıtılması,başlatılması tavsiye edilir(I- B)^{108,115,116}.
- Haftada en az iki kez dayanıklılık egzersizlerine ek olarak direnç egzersizlerinin de yapılması önerilmektedir (I- B)^{115,117}.
- Hedef belirleme, hedeflerin yeniden değerlendirilmesi, kendikendini izleme ve geri bildirim (feedback) gibi davranışsal teoriye dayalı müdahalelerin kullanılması, fiziksel aktivite davranışını teşvik ettiği düşünülmelidir (IIa- B)^{112,113}.
- Yapılandırılmış bir egzersiz programına başlamadan önce T2DM'li ve KVH'si kanıtlanmış hastalarda maksimum tolere edilebilir egzersiz stres testinin yapılması düşünülmelidir (IIa- C).
- Fiziksel aktivite davranışını artırmak için giyilebilir aktivite takip cihazlarının kullanılması düşünülebilir (IIb- B)¹¹⁴.

Kısaltmalar: AF-atriyal fibrilasyon; KAH-koroner arter hastalığı; KV- kardiyovasküler; KVH- kardiyovasküler hastalık; KYkef- korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; KYhdeF- ejeksiyon fraksiyonunun hafif azaldığı kalp yetmezliği; KYdeF- azaltılmış kalp yetmezliği ejeksiyon fraksiyonu; T2DM- tip 2 diyabet.

5.1.4. Sigara bırakma

Sigarayı bırakmak, KVH olan veya olmayan T2DM'li hastalarda önemli bir yaşam tarzı müdahalesidir ve KVH hastalarında mortalitede %36'lık bir azalma olduğunu gösteren kanıtlar vardır¹¹⁸⁻¹²⁰.

- Tavsiye, teşvik ve motivasyon yetersizse, nikotin replasman tedavisi (sakız, transdermal nikotin bantları, burun spreyi, inhaler, dil altı tabletleri) ve ardından bupropion dahil olmak üzere ilaç tedavileri erken düşünülmelidir¹²¹ ASKVH hastalarında vareniklin, bupropion, telefon terapisi ve bireysel danışmanlık başarı oranlarını artırır¹²².
- Elektronik sigaralar (e-sigaralar), sigaradan uzak durmaya geçişte köprü oluşturmak için potansiyel bir sigara bırakma yardımı olarak ele alınmıştır, ancak - eğer kullanılıyorsa - kısa bir süre için sınırlandırılmalıdır. Bu yaklaşımın etkinliği ve güvenliği konusunda henüz bir fikir birliğine varılamamıştır^{123,124}.

Genel olarak sigarayı bırakma programlarının 12 ayda etkinliği düşüktür; yine de sigarayı bırakmanın başarılı olması için sigarayı bırakma tedbirlerinin tekrar tekrar ele alınması gerekir¹²⁵. KVH ve diyabetli hastalarda yaşam tarzı risk faktörü bileşenlerinin değerlendirilmesi ve aşamalı yaşam tarzı önerileri (Bölüm 5.7)'de daha ayrıntılı olarak özetlenmiştir.

ESC- Öneri Tablosu 6 — Kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan tip 2 diyabetli hastalarda sigarayı bırakmaya yönelik öneriler

[Öneri (Öneri sınıfı ^a- kanıt düzeyi ^b)]

- Kardiyovasküler riski azaltmak için sigaranın bırakılması önerilir (I- A)¹¹⁸⁻¹²⁰.
- Sigarayı bırakma başarı oranını artırmak için nikotin replasman tedavisi, vareniklin ve bupropionun yanı sıra bireysel veya telefonla danışmanlık da düşünülmelidir (IIa- B)¹²¹.

5.2. Glisemik hedefler

5.2.1. Glikasyonlu hemoglobinin rolü

HbA1c'nin azaltılması, özellikle normale yakın düzeylere ulaşıldığında (HbA1c <%7, <53 mmol/mol) mikrovasküler komplikasyonları azaltır, ancak makrovasküler hastalık üzerindeki etkileri daha komplekstir¹²⁶⁻¹²⁹. Tip 1 DM'de DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) ve yeni teşhis edilen T2 DM'de UKPDS (*United Kindom Prospective Diabetes Study*), HbA1c'nin azaltılmasının, 6,5-10,0 yıllık orta vadede anlamlı bir etki yaratmadan uzun vadeli makrovasküler olayları azalttığını göstermiştir¹³⁰⁻¹³². ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*), ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) ve VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) gibi yüksek riskli T2DM kohortlarını içeren diğer çalışmalar da benzer şekilde yoğun glisemik kontrolün kısa/orta vadeli makrovasküler risk (3,5-5,6 yıldan fazla) üzerinde bir etkisini göstermede başarısız olmuştur.

27.049 katılımcıyı kapsayan UKPDS, ADVANCE, ACCORD ve VADT çalışmalarının meta-analizleri, HbA1c'yi düşürmenin, MI'daki azalmaya bağlı olarak MACE (*Major adverse cardiovascular events [önemli olumsuz kardiyovasküler olaylar]*)'yi azalttığını (KY ve ine riski etkilenmedi) ve mikrovasküler komplikasyonları (böbrek ve retina) azalttığını göstermiştir. ancak nöropati değil^{133,134}. İlgili çekici olan, katılımcıların %35'inin daha önce KV olay yaşadığı ACCORD çalışmasının; yoğun glisemik kolda (HbA1c %6,5, 48 mmol/mol) kontrollerle karşılaştırıldığında mortalitede artış göstermesiydi (HR 1,22; %95 GA, 1,01–1,46; P = 0,04)¹²⁹.

- Ayrıca gözlemsel çalışmalar HbA1c ile klinik sonuç arasında 'U' şeklinde bir ilişki olduğunu göstermiştir; bu da düşük HbA1c'nin her zaman daha iyi olmadığını düşündürmektedir.^{135,136}

5.2.2. Ek glisemik hedefler

Hipogliseminin vasküler olay riskinde artış ile ilişkili olması, yüksek KV risk altındaki bireylerde hipoglisemik maruziyetin <%1 (yani <15 dakika/gün) düzeyinde olmasını savunan güncel fikir birliğini açıklamaktadır.^{137,138}. Hipoglisemi ile olumsuz sonuçlar arasındaki nedensel ilişki her zaman açık değildir çünkü düşük glikoz seviyeleri sağlık durumunun bir göstergesi olabilir^{139,140}. Hipoglisemiye ek olarak glisemik değişkenlik de ortaya çıkmaktadır.

potansiyel vasküler risk faktörüdür ancak çalışmalar sınırlıdır ve bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yemek sonrası glikozun, önceden diyabet geçmişi olmayan bireylerde bile damar hastalığını bağımsız olarak öngördüğü ileri sürülmüştür¹⁴¹. Bununla birlikte, prandiyal glikoz seviyelerinin manipüle edilmesi klinik sonucu etkilemedi ve bu nedenle bu konu çözümlenmemiş bir alan olarak kaldı^{142,143}.

5.2.3.Vasküler olayları takiben glisemik kontrol

AKS sonrası hiperglisemi daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir¹⁴⁴. DIGAMI (*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) 1 çalışması, AKS sonrası yoğun glikoz kontrolü ile mortalitenin azaldığını gösterdi, ancak yeterince güçlü olmayan DIGAMI 2 bu bulguları doğrulamada başarısız oldu^{145,146}. Beklenmedik bir şekilde, DIGAMI 2 müdahale kolunda, özellikle de insülinle tedavi edilen hastalarda mortalitede sayısal bir artış gösterdi; bu da bu popülasyonda hipogliseminin olumsuz bir rol oynadığını ortaya koydu¹⁴⁷. Bu nedenle, KVH ve diyabet hastalarında gliseminin optimize edilmesinin klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmedini belirlemek için glikoz seviyelerini değerlendirmek üzere sürekli glikoz izleme (CGM [*continuous glucose monitoring*]) kullanan geniş ölçekli glisemik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özetle yüksek KV'ye sahip diyabetli bireylerde glukoz kontrolü risk kompleks bir alandır ve HbA1c hedeflerinin kişiselleştirilmesi, hipoglisemik maruziyetin en aza indirilmesi ve glikoz değişkenliğinin sınırlandırılması dahil mevcut kanıtlar birden fazla glisemik önlemin ele alınması gerektiğini göstermektedir. **ESC-Figür 4** T2DM ve KVH ile hastalarda glisemik kontrol için basit bir kılavuz sunmaktadır.

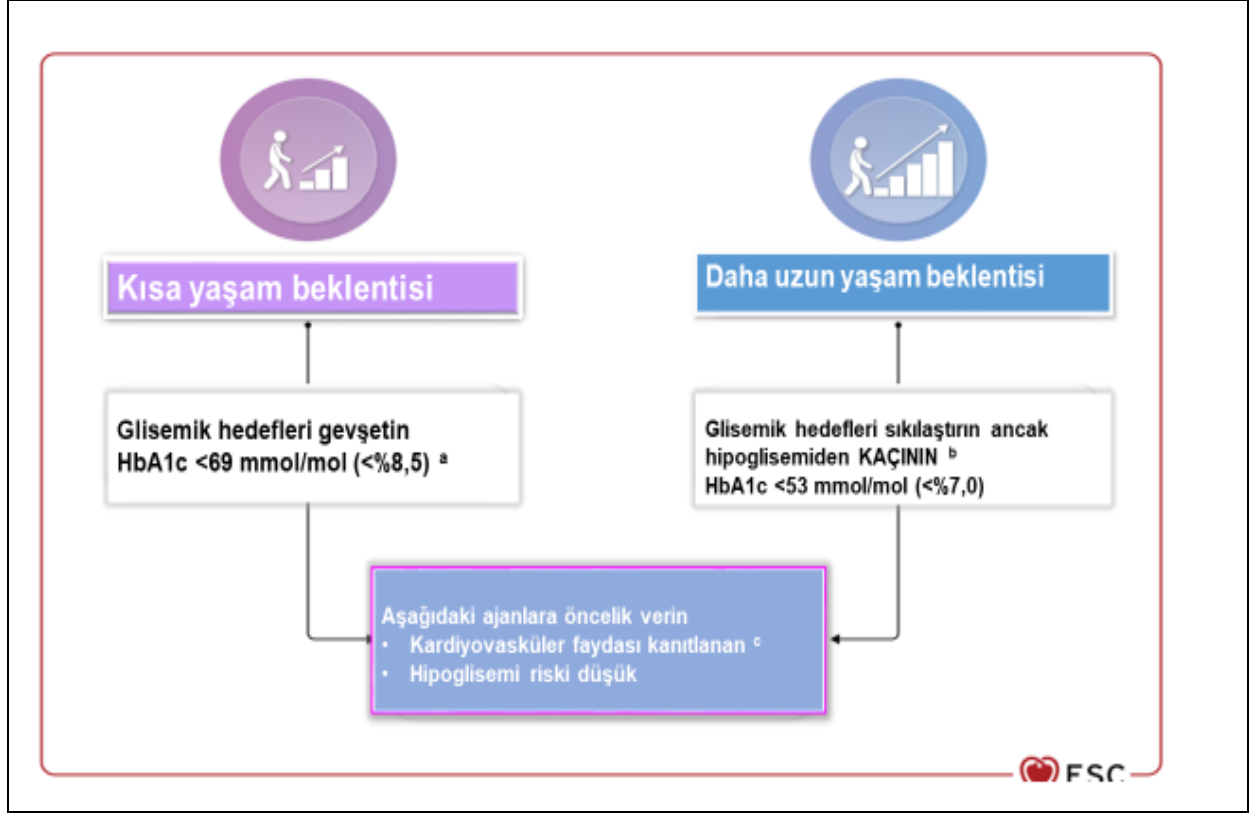
ESC- Öneri Tablosu 7 – Diyabetli hastalarda glisemik hedeflere ilişkin öneriler

[Öneri (Öneri sınıfı ^a- kanıt düzeyi ^b)]

- Mikrovasküler komplikasyonları azaltmak için sıkı glisemik kontrol (HbA1c <7%) uygulanması önerilmektedir (I-A) ^{126-128,133}.
- Özellikle KVH hastalarında hipoglisemiden kaçınılması önerilir (I- B) ^{134-137,147}.
- HbA1c hedeflerinin komorbiditelere, diyabet süresine ve yaşam beklentisine göre bireyselleştirilmesi önerilir (I- C) ^{134,137}.
- Uzun vadede KAH'ı azaltmak için tercihen KV faydası kanıtlanmış ajanlar ^c kullanılarak sıkı glisemik kontrol düşünülmelidir (IIa- B) ¹²⁹⁻¹³².

d- SGLT2 inhibitörleri (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin) veya GLP-1 RA'lar (liraglutid, semaglutid sk, dulaglutid, efpeglenatid).

Kısaltmalar: KAH- Koroner arter hastalığı; KVH- kardiyovasküler hastalık; GLP-1 RA-glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti (*glucagon-likepeptide-1 receptor agonist*); HbA1c-glise edilmiş hemoglobin; s.k deri altı; SGLT2- sodyum-glikoz yardımcı taşıyıcı-2 (*sodium-glucose co-transporter-2*).



ESC-Figür 4. Tip 2 diyabetli ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda glisemik hedeflere yönelik basit kılavuz.

- a- Hiperglisemik semptomların (poliüri ve polidipsi) varlığında hedefi ayarlayın.
- b- Hipoglisemi genellikle yalnızca sülfonilüre ve/veya insülin kullananlarda endişe vericidir.
- c- SGLT2 inhibitörleri (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin) veya GLP-1 RA'lar (liraglutide, semaglutide s.k., dulaglutide, efpeglenatide).

5.3. Diyabette glikoz düşürücü ilaçlarla aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması

T2DM, ASKVH'li veya en yüksek KVH riski taşıyan hastalar arasında yaygındır. Bunun tersi de doğrudur: ASKVH, T2DM'li hastalarda yaygındır¹⁴⁸. Bu ilişkiler göz önüne alındığında, KV riskini azaltmaya yönelik stratejilere karar verirken T2DM'nin varlığını dikkate almak çok önemlidir.

- Bu süreçteki ilk adımın KVH'li tüm hastaları T2DM açısından taramak olması zorunludur.

Kararların çoğu glikoz yönetiminden bağımsızdır, bu nedenle mevcut Kılavuzlarda diğer birçok müdahalede tartışıldığı gibi T2DM durumu, KV riskin azaltılmasına yönelik klinik karar verme sürecine bilgi verebilir¹⁴⁹.

Diyabetli ve ASKVH'li veya yüksek KV risk altındaki hastalarda glikoz düşürücü ilaçlara yönelik çok sayıda özel kardiyovasküler sonuç çalışmaları (KVSÇ)'nin sonuçlarından yararlanılarak, artık tercihli tedaviyi bilgilendirecek çok sayıda veri bulunmaktadır. Glikoz düşürücü ilaçlar iki paralel ve birbirini dışlayan amaçlarla reçete edilebilir: (i) KV sonuçlarını ve güvenliğini düzeltmek; ve (ii) glikozu kontrol etmek. Bu temelde, mevcut Kılavuzlarda reçeteleme önerilerini KV sonuçları düzeltmeyi amaçlayanlar

ve glukozu kontrol etmeyi amaçlayanlar olarak ayrıldı. Bu önerilerin temelini, T2DM tedavisinde glikoz düşürücü tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini ve bunların KV sonuçları üzerindeki etkisini tanımlayan temel KVSÇ'lerden elde edilen sonuçlar oluşturmaktadır.

5.3.1. Özel kardiyovasküler sonuç araştırmalarında kardiyovasküler etkinliği kanıtlanmış glikoz düşürücü ilaçlar

5.3.1.1. Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors

(Sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörleri)

SGLT2 inhibitörleriyle yapılan altı KVSÇ'nin ve ikili SGLT1/2 inhibitörünün kullanıldığı bir çalışmanın sonuçları yayınlandı: EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients–Removing Excess Glucose*) çalışmasını, CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) programını (analizler için birleştirilmiş iki çalışma), DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis In Myocardial Infarction 58*) çalışmasını, CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) çalışmasını, VERTIS CV (*eValuation of Ertugliflozin efficacy and Safety CardioVascular Outcomes*) çalışmasını ve SCORED (*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*) çalışmasını içermektedir ([çevrimiçi ek veriler](#), [Tablo S7](#))^{71,150–154}.

- Altı SGLT2 inhibitör çalışmasının meta-analizi, ilk KV ölümü, MI veya inme (MACE) olayına kadar geçen sürenin birincil ASKVH bazlı bileşiminde bir azalma olduğunu gösterdi. Bu durum en çok ASKVH tanısı almış hastalarda belirgindi ([bkz. Orijinal klvz.ehj Figur 15](#))¹⁵⁵. Ne dapagliflozin ne de ertugliflozinin MACE riskini azaltmadığı, ancak her ikisinin de KY'ye yönelik hastaneye yatış riskini azalttığı ve KY yararları açısından sınıf genelinde tutarlılık sağladığı dikkate alınmalıdır (Bölüm 7).
- Bu toplu sonuçlara dayanarak, GLP-1RA'larla (aşağıya bakın) birlikte SGLT2 inhibitörleri tercih edilen glikoz düşürücü ilaçlardır. ASKVH'li T2DM hastalarında glukozdan bağımsız tedavi

kontrol hususları ve arka planda metformin kullanımından bağımsızdır.

Meta-analizden elde edilen sonuçlar, ASKVH'si olmayan ancak birden fazla ASKVH risk faktörü olan hasta alt gruplarında MACE riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fayda göstermedi; ancak ASKVH durumuna göre anlamlı bir etkileşim olmaksızın nokta tahmini bu alt kümede olumlu olmaya devam ediyor (P = 0,63; Şekil 5).

ASCVD veya şiddetli TOD olmayan ancak SCORE2-Diyabet algoritmasında (Bölüm 4.1) hesaplanan 10 yıllık KVH riski ≥ 10 olan T2DM hastalarında, SGLT2 inhibitörleri ve/veya GLP-1 RA'larla tedavinin glikoz kontrolü durumlarından bağımsız olarak KV riski azalttığı düşünülebilir.

Bu öneri, tahmin edilen KVH riskinin belirli bir seviyesinin 'ciddi TOD riskine' eşdeğerdir ve bunun bir C Düzeyi tavsiyesi olduğu kabul edilir. Bunun EASD ve ADA (Avrupa ve Amerika diyabet cemiyetleri)'nin tavsiyeleriyle uyumlu olduğu dikkate alınmalıdır^{1,156,157}.

5.3.1.2. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

(Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri)

Sekiz randomize, plasebo kontrollü KVSÇ, ASKVH'li veya yüksek ASKVH riski taşıyan T2DM'li hastalarda GLP-1 RA'ların CVgüvenliğini ve etkinliğini inceledi. Bu çalışmalar ELIXA (*Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*) çalışmasını, LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) çalışmasını, SUSTAIN 6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*) çalışmasını, EXSCEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*) çalışmasını, HARMONY Outcomes (*Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus*) çalışmasını, REWIND (*Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes*) çalışmasını, PIONEER 6 (*Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*) çalışmasını ve AMPLITUDE-O (*Effect of Efpeglenatide on Cardiovascular Outcomes*) çalışmasını içermektedir. (online [Çevrimiçi ek veriler, Tablo S8](#))^{70,72,158-163}.

- Test edilen sekiz GLP-1 RA'dan beşi, ilk KV ölümü, MI ve inme olayına kadar geçen sürenin primer bileşiminde plaseboya kıyasla üstün KV sonuçları gösterdi. ELIXA çalışma sonuçları ((günde bir kez [od.] lixisenatide'in çok kısa farmakodinamik yarılanma ömrü [3 saat] nedeniyle ve bunu diğerlerinden ayıran AKS sonrası çok yüksek riskli popülasyon nedeniyle) hariç, tamamlanan sekiz GLP-1 RA çalışmasından yedisinin meta-analizi; birincil sonuç için GLP-1 RA'ya karşı plaseboya ilişkin birleştirilmiş tahminin %15 oranında azaldığını gösterdi (HR 0,85; %95 GA, 0,80–0,90; bkz. [ehj figür 6](#))¹⁶⁴.
- GLP-1 RA'ya karşı plasebonun bireysel KV sonuçları üzerindeki etkilerinin birleştirilmiş analizlerinden elde edilen sonuçlar CV ölümü (HR 0,85; %95 GA, 0,78–0,93), MI (HR 0,88; %95 GA, 0,81–0,96), inme (HR 0,81; %95 GA, 0,74–0,90) ve KY nedeniyle hastaneye yatış (HR 0,88) ; %95 GA, 0,79–0,98) dahil edilmiştir.
- Özellikle, yedi denemede ki nokta tahmini, yerleşik ASKVH'si olanlarda olmayanlara (HR = 0,94) göre daha düşüktü (HR = 0,85), Pint = 0,068; GLP-1 RA'ların yerleşik ASKVH'si olanlarda riskleri daha fazla azaltabileceğini öne sürüyor ancak kesin olarak kanıtlamıyor. Kesinleşmiş KV hastalığı olanlarda mutlak riskler daha fazla olduğundan, mutlak faydaların da daha büyük olması beklenmektedir.

Bu toplu sonuçlara dayanarak, SGLT2 inhibitörleriyle (yukarı bakın) birlikte GLP-1 RA'lar, glikoz kontrolü hususlarından bağımsız olarak ve arka planda metformin kullanımından bağımsız olarak T2DM ve ASKVH'li hastalar için tercih edilen bir glikoz düşürücü tedavidir.

- ASKVH veya şiddetli hedef organ hasarı (HOH) olmayan ancak SCORE2-Diyabet algoritmasında hesaplanan 10 yıllık KVH riski $\geq$ %10 olan T2DM hastalarında (*Bölüm 4*), GLP-1 RA'lar ve/veya SGLT2 inhibitörleriyle tedavinin, glukoz kontrolü durumlarından bağımsız olarak KV riski azalttığı düşünülebilir.
- Bu öneri, Öngörülen KVH riskinin belirli bir düzeyinin 'ciddi HOH riskine' eşdeğer görüldüğü varsayımına dayanan, bunun bir C kamıt düzeyinde öneri olduğunu kabul eden, Görev Gücü içindeki bir fikir birliğidir. Bunun EASD ve ADA'nın tavsiyeleriyle uyumlu olduğu dikkate alınmalıdır^{1,156,157}.

5.3.1.3. Pioglitazone

PROaktif) randomize KVSÇ'leri, T2DM ve ASKVH'li hastalarda tiazolidindion (TZD) pioglitazonun kardiyovasküler etkilerini glikoz kontrolünden bağımsız olarak plaseboya karşı değerlendirdi.

- Tüm nedenlere bağlı ölüm, MI, inme, kararsız anjina, koroner veya periferik revaskülarizasyon ve amputasyondan oluşan birincil bileşik sonuç açısından istatistiksel anlamlılık elde edilemedi (HR 0,90; %95 GA, 0,80–1,02)¹⁶⁵. bununla birlikte, altın standardı değerlendiren temel sekondersonuç, KV ölüm, MI ve inmeden oluşan üç noktalı bileşik sonuç için, nominal olarak anlamlı %16 bağıl risk (RR) azalması vardı (HR 0,84; %95 GA, 0,72–0,98)¹⁶⁵.

Daha sonraki meta-analizlerden ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen sonuçlar ASKVH'li kişilerde pioglitazonun ima edilen etkinliğini desteklemiştir¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. Özellikle, bu çalışmalardaki pioglitazonun tahmini tedavi faydasının büyüklüğü, SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'ların aynı bileşik MACE sonucu üzerindeki etkilerine ilişkin çağdaş meta-analiz tahminleriyle uyumludur^{155,164}.

- TZD'ler, özellikle eş zamanlı insülin kullanımında ve böbrek fonksiyon bozukluğu bağlamında sıvı tutulumunu ve periferik ödem riskini artırır. Ek olarak, TZD'ler KY riskini artırır ve pioglitazon ile KY riskindeki artış yıllık bazda tahmini %0,4 mutlak artış gösterir¹⁷⁰. TZD'lerle ilişkili KY'nin, miyokardiyal toksisiteye dair bir kanıt olmaksızın, genişlemiş plazma hacmine atfedilebileceği görülmektedir¹⁷¹.
- TZD'ler yağ dokusunun genişlemesine bağlı olarak kilo alımına neden olur, ancak ağırlık, ağırlıklı olarak metabolik açıdan daha az aktif olan yağ dokusuna yeniden dağıtılır; kilo alımı, TZD sınıfına sahip hastaların ve klinisyenlerin en büyük endişesi olabilir.
- Verilere ve net fayda-risk değerlendirmesine dayanarak, T2DM'li ve yaygın ASKVH'li hastalarda ASKVH riskini azaltmak için pioglitazon kullanmayı düşünmek mantıklı olacaktır.

5.3.2. Kardiyovasküler güvenliği olan, ancak özel kardiyovasküler sonuç araştırmalarında artan etkinliği kanıtlanmayan glikoz düşürücü ilaçlar

5.3.2.1. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri)

T2DM'li popülasyonlarda beş randomize CV güvenlik çalışması yüksek ASKVH riski, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin KV etkilerini değerlendirmiştir ([Çevrimiçi ek veriler, Tablo S9](#)). saksagliptin, alogliptin, sitagliptin ve linagliptin'in her biri, plaseboya karşı ve linagliptin, glimepirid'e karşı¹⁷²⁻¹⁷⁵. Plasebo kontrollü çalışmaların dördü de primer MACE son noktasında DPP-4 inhibitörleri için istatistiksel olarak aşağı olmama durumunu gösterdi ancak üstünlük göstermedi. SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus—Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*) çalışmasında saksagliptin, plaseboya kıyasla KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdı¹⁷⁶. Sayısal olarak, EXAMINE çalışmasında alogliptin ile plaseboya kıyasla daha fazla KY olayı meydana geldi, ancak bu fark nominal olarak anlamlı değildi¹⁷⁷. Bu gözlemler, TECOS ((*Trial*

Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) ve CARMELINA (*Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*) araştırmaları için prospektif KY analiz planlarının geliştirilmesine ve düzenleyici olarak dosyalanmasına yol açmıştır; bu planların her biri, plaseboya kıyasla sitagliptin veya linagliptin ile KY riskinde herhangi bir artış olmadığını ortaya koymuştur^{178,179}.

CAROLINA çalışmasında linagliptin, aktif karşılaştırıcı glimepirid ile karşılaştırıldı ve glimepirid ile hipoglisemi riskinin daha yüksek olduğu belirtilmesine rağmen, değerlendirilen KV veya böbrek sonuçlarında herhangi bir fark görülmedi¹⁸⁰.

5.3.2.2. Lixisenatide and exenatide

KVSÇ'lerde değerlendirilen sekiz GLP-1 RA'dan ikisi güvenlik gösterdi ancak artan etkinlik göstermedi. ELIXA çalışmasında liksisenatid 10 veya 20 µg günde bir defa plasebodan daha aşağı (*non-inferior*) değildi ancak AKS sonrası T2DM hastalarında dört noktalı [KV ölüm, ölümcül olmayan MI veya ölümcül olmayan inme] MACE'yi (üç noktalı MACE artı kararsız anjina için hastaneye yatış) anlamlı düzeyde etkilemedi¹⁵⁸. %73'ünün daha önce bir KV olay yaşadığı T2DM'li hastalarla yapılan EXSCEL çalışmasında, haftada bir kez uzatılmış salınımlı 2 mg ekstenatid, KV ölümün birincil sonucu açısından plaseboya göre aşağı olmamakla (*non-inferiority*) birlikte üstünlük göstermedi.

5.3.2.3. Insulin

İki bazal insülin, özel CVOT'larda resmi olarak değerlendirilmiştir. ORIGIN (*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*) çalışmasında, bozulmuş açlık glukozu (IFG [*impaired fasting glucose*]), bozulmuş glukoz toleransı (IGT [*impaired glucose tolerance*]) veya T2DM ile yüksek KVH riski taşıyan 12.537 hasta (ortalama yaş 63,5), açlık kan glukoz düzeyi ≤5,3 olacak şekilde titre edilen insülin glarjin tedavisine mmol/L (≤95 mg/dL) veya standart bakıma randomize edilmiştir⁸⁶. Ortalama 6,2 yıllık takip sonrasında KV sonuçların insidansı iki grup arasında farklılık göstermedi.

DEVOTE çalışması, ultra- uzun etkili günde bir defa randomize, çift-kör insülin degludek ve insülin glarjin U100 karşılaştıran bir karşılaştırma, ASKVH'li veya yüksek KV risk taşıyan T2DM'li 7637 hastayı kaydetti¹⁸¹. Ortalama 1,8 yıllık takip süresi boyunca gruplar arasında KV ölüm, ölümcül olmayan MI veya ölümcül olmayan inmeden oluşan primer bileşik sonuç açısından anlamlı bir fark yoktu. Glarjin koluyla karşılaştırıldığında degludek kolunda anlamlı derecede daha düşük hipoglisemi sıklığı gözlemlendi¹⁸¹.

5.3.2.4. Glimepiride

CARMELINA'da linagliptin'in plaseboya karşı istatistiksel olarak daha üstün olmadığı bulgularına ve CAROLINA'da gösterilen linagliptin'e karşı glimepirid'in daha aşağı olmadığı yönündeki bulgulara dayanarak, glimepirid'in KV güvenlik açısından büyük olasılıkla plasebodan farklı olmadığı sonucuna varılabilir¹⁸⁰. Bu nedenle, sülfonilürelerin KV güvenliğine ilişkin uzun süredir devam eden belirsizlik, en azından CAROLINA çalışmasına katılanlar gibi daha kısa diyabet süresine sahip hastalarda (ortalama T2DM süresi ~6 yıl) glimepirid için artık klinik olarak anlamlı olmayabilir¹⁸².

5.3.3. Özel kardiyovasküler sonuç çalışmalarında test edilmeyen eski glikoz düşürücü ilaçlarla ilgili kardiyovasküler düşünceler

5.3.3.1. Metformin

Önerilen birinci basamak tedavi olarak uzun geçmişine rağmen T2DM'li hastalarda hiperglisemi nedeniyle metforminin KV güvenliğini veya etkinliğini titizlikle değerlendirecek özel randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Metformin ile KV sonuçları bildiren randomize çalışmalar çoğunlukla küçük örnek boyutları ve analiz için az sayıda KV olayı ile sınırlıdır, bu da tahminlerin düşük istatistiksel gücüne ve büyük ölçüde belirsiz istatistiksel kesinliğine neden olur.

En cesaret verici KV sonuçlarına sahip en büyük randomize çalışma metformin için, UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)'de çalışmaya girişte aşırı kilolu veya obez olan 753 hastayı içeren, geleneksel glukoz hedeflerini metformin ile yoğun glukoz düşürme politikasıyla karşılaştıran bir iç içe randomize çalışmaydı¹⁸³. Daha önce KVH geçirmeyen, yeni teşhis edilmiş T2DM'li aşırı kilolu ve obez hastalarda metformin, 10,7 yıllık medyan bir süre boyunca MI'yi %39, koroner ölümü %50 ve inmeyi %41 oranında azalttı. Bununla birlikte, UKPDS'nin themetformin kolunda yalnızca 39 MI ve 16 koroner ölüm göz önüne alındığında, bu etkililik tahminlerinin kesinliği büyük ölçüde belirsizdir.

- UKPDS'de metformin için ilk randomizasyon aynı zamanda daha düşük MI insidansı ve ilave 8-10 yıllık pasif takip sırasında daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilmiştir¹³².

UKPDS verileri de dahil olmak üzere, metforminin plasebo veya aktif kontrole karşı KV etkilerini değerlendiren 13 randomize klinik çalışmanın meta-analizinde, değerlendirilen KV sonuçlardaki farklılıkların hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildi¹⁸⁴. Birleştirilmiş HR'ler (%95 GA'lar) şöyleydi: tüm nedenlere bağlı mortalite 0,96 (0,84-1,09); KV ölüm 0,97 (0,80-1,16); MI 0,89 (0,75-1,06); inme 1,04 (0,73-1,48); ve periferik damar hastalığı 0,81 (0,50-1,31). Analiz edilen sonuçların her birinin üst güven sınırları, KV etkinliğini göstermede başarısız olsa da, metforminin KV güvenliği konusunda güvence sağlar.

- Metforminin KV etkilerine ilişkin kesin olmayan sonuçlar göz önüne alındığında yukarıda ana hatlarıyla belirtildiği üzere metformin, SGLT2 inhibitörü veya GLP-1 RA tedavisinin KV faydalar açısından değerlendirilmesi için bir ön koşul olmamalıdır. Ancak SGLT2 inhibitörleri veya GLP-1 RA'ları olan KVSÇ'lerdeki hastaların çoğu metformin ile tedavi edildi.
- Bu nedenle, halihazırda metformin reçete edilen hastalarda, ek glukoz kontrolü ihtiyacından bağımsız olarak SGLT2 inhibitörleri ve/veya GLP-1 RA'lar eklenmelidir.
- Metformin ile tedavi edilmeyen T2DM ve ASKVH hastalarına ilk basamakta bir SGLT2 inhibitörü ve/veya GLP-1 RA verilmeli ve daha sonra ek glukoz kontrolü gerektiren hastalarda metformin düşünülmalıdır.

Metformin için bu Sınıf IIa önerisi kanıtların ağırlığından ziyade görüşlerin ağırlığına dayanmaktadır; gözlemsel çalışmaların meta-analizlerinden elde edilen sonuçlar daha iyi KV sonuçlarla ilişkileri göstermektedir, ancak bu, metforminin herhangi bir majör KV sonuç üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin gözlemlenmediği T2DM ve ASKVH'li yatan hastalarla sınırlı olan randomize çalışmalar sınırlı olan meta-analizlerden elde edilen sonuçlarla desteklenmemektedir^{184,185}.

- ASKVH'si olmayan veya düşük ya da orta düzeyde KV risk taşıyan şiddetli HOH hastalarında, metformin tedavisi, UKPDS'den aşırı kilolu orobeziteli randomize alt gruptan alınan metformin verilerine dayanarak düşünülmalıdır¹⁸³.
- ASKVH'si olmayan veya şiddetli HOH'u olmayan, yüksek veya çok yüksek KV risk altındaki hastalar için, Görev Grubunun uzman görüş birliğine dayanarak metformin tedavisi düşünülebilir.

5.3.3.2. Sulphonylureas (Sülfanilüreler)

CAROLINA başa-baş çalışmasında linagliptine karşı KV güvenliği ve etkinliği açısından değerlendirilen glimepirid hariç, ve olağan bakımla karşılaştırılan gliklazid değiştirilmiş salım ADVANCE çalışmasında (buna gliklazid dışında bir sülfonilüre tedavisi de dahil olabilir, diğer sülfonilüreler için özel KV güvenlik değerlendirmeleri yapılmamıştır^{132,173,174,184}). Yeni teşhis edilen T2DM hastalarını kaydeden UKPDS'de, sülfonilüre grubu klorpropamid ve glibenklamid (aynı zamanda gliburid olarak da bilinir) KV sonuçlar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip değildi, ancak daha da önemlisi, KV riskle ilgili herhangi bir sinyal gözlemlenmedi¹²⁷. Benzer şekilde, olağan hedeflere kıyasla daha yoğun glikoz kontrolünün değerlendirildiği ADVANCE çalışmasında, daha yoğun kola randomize edilen hastalar, gliklazidle değiştirilmiş salınım tedavisine randomize edildi¹²⁸. Gliklazid bazlı daha yoğun kontrol stratejisi KV sonuçları anlamlı düzeyde düzeltmezken, KV güvenlik konusunda önemli bir endişe gözlenmedi. Gliklazid ve glimepirid'in rölatif KV güvenliği, çağdaş gerçek dünya veri analizlerinin sonuçlarıyla bir şekilde desteklenmektedir¹⁸⁶.

5.3.4. Özel Düşünceler

5.3.4.1. Hipoglisemi ve kardiyovasküler risk

Çok sayıda çalışmadan elde edilen sonuçlar, hipoglisemi ile KV olaylar arasındaki ilişkileri ortaya koymuştur; ancak bu ilişkilerin nedensel mi yoksa basit bir ilişki mi olduğu konusunda önemli bir belirsizlik bulunmaktadır. Randomize çalışmalardan elde edilen sonuçlar, hipoglisemi ile olumsuz KV sonuçlar arasındaki nedensel ilişkiyi sorgulamaktadır. Örneğin DEVOTE çalışmasında insülin degludek glarjin ile karşılaştırıldığında hipoglisemi riskini azalttı, ancak bu durum KV riskte herhangi bir fark yaratmadı¹⁸¹. Benzer şekilde, CAROLINA randomize çalışmasında, glimepirid, DPP-4 inhibitörü linagliptin'e göre önemli ölçüde daha fazla hipoglisemi ile ilişkiliyken, MACE, iki randomize grup arasında farklılık göstermedi¹⁸⁰. Bu iki çalışmanın sonuçları, hipoglisemiden kaçınmanın KV riski artırabileceği önermesine bir dereceye kadar meydan okuyor.

- Sitagliptini plaseboyla karşılaştıran TECOS randomize çalışmasından elde edilen verilerin analizinde, hipoglisemi olayları sonraki KV olaylarla bağımsız olarak ilişkiliydi ancak daha da önemlisi bunun tersi de doğrudu¹³⁹. Ölümcül olmayan bir KV olay bağımsız olarak sonraki hipoglisemiyle ilişkilendirildi. Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da doğrulandı^{140,187,188}.
- Bu nedenle veriler, hipoglisemi olayları ile KV olay riski (ve tersi) arasındaki ilişkinin büyük ihtimalle nedensellik yerine ilişki ilişkisi olduğunu, her riskin yüksek KV riskli hastaların kırılganlığını ve zayıflığını işaret ettiğini göstermektedir. Yine de bazı hastalarda hipoglisemi doğrudan KV riske katkıda bulunabilir. Ek olarak, hoş olmayan hasta deneyimi ve ciddi olaylarda, üçüncü taraf yardımının mevcut olmaması halinde yaşamı tehdit eden doğa göz önüne alındığında, hipoglisemiden kaçınmak hala önemini korumaktadır.

5.3.4.2. Ağırlık üzerindeki etkiler

Kilo vermenin veya kilo alımından kaçınmanın öncelikli olduğu durumlarda, glikoz düşürücü tedavinin seçimi sıklıkla kilo üzerindeki etkilerden etkilenir.

- İnsülinler, sülfonilüreler ve pioglitazonun tümü kilo alımına neden olur; metformin, akarboz ve DPP-4 inhibitörleri ağırlık açısından nötrdür veya az miktarda kilo kaybına neden olabilir; ve SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'lar, klinik olarak anlamlı kilo kaybı ile ilişkilidir; GLP-1 RA'ların ağırlık etkileri, SGLT2 inhibitörlerinininkinden daha belirgindir.

5.3.5. Glikoz düşürücü ilaçlarla ilgili kardiyovasküler sonuç çalışmalarıdan elde edilen sonuçların etkileri

2015'teki EMPA-REG OUTCOME çalışmasının sonuçlarından başlayarak, T2DM'li hastalara yönelik glikoz düşürücü ilaçların birçok KVSÇ'lerinden, ASKVH'li hastalarda seçilmiş SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'ların kullanılmasının KV yararlarını gösteren giderek artan sayıda kanıt birikmiştir.

GLP-1 RA'ları ve SGLT2 inhibitörlerini kullanan KVSÇ'lerinden elde edilen birleşik sonuçlar, yaygın ASCVD'si olan tüm T2DM'li hastalar için önerilerinin önceliğini desteklemektedir; bu tür değerlendirmeler, glisemik yönetim hakkındaki kararlardan bağımsız olarak yapılmaktadır (**ESC-Figür 7 ve 8**)..

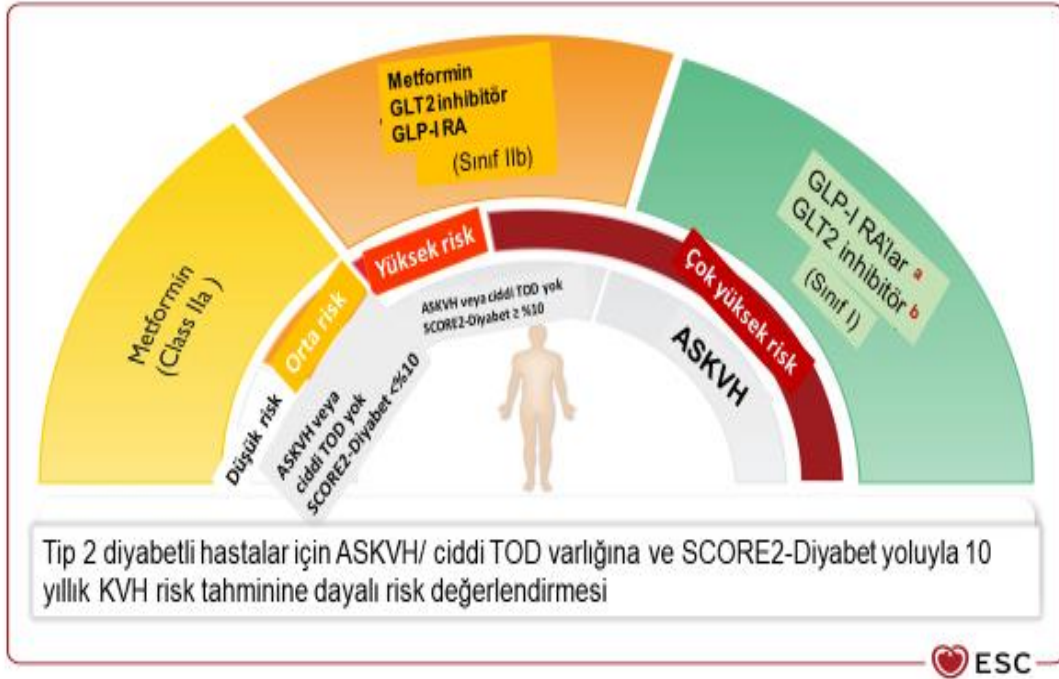
- Tıpkı T2DM'nin statinlerin, antitrombotik tedaviler, ACE-I'ler/ARB'ler ve glisemik değerlendirmelerden bağımsız olarak diğer KV risk azaltıcı tedavilerin reçetelenmesinde bilgi sağlaması gibi, aynı durum artık SGLT2 inhibitörleri ve/veya GLP-1 RA'ların reçetelenmesi için de geçerli olmalıdır.

Etkinliği kanıtlanmış yeni glukoz düşürücü ilaçların KV fayda mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. GLP-1 RA'lar için KV etkinliği, ASKVH ile ilişkili olayların azaltılmış riskinden kaynaklanmaktadır¹⁶⁴.

- Empagliflozin ve kanagliflozin KV ölüm, MI ve inme bileşimini düzeltirken, SGLT2 inhibitörlerinin tamamı KY ile ilişkili sonlanım noktalarını (*Bölüm 7*) ve böbrek hastalığının ilerlemesini (*Bölüm 9*) azaltır^{155,190}.

Bu nedenle, KY olan veya KY riski taşıyan T2DM'li veya KBH olan hastalarda KY nedeniyle hastaneye kaldırılmayı azaltmak için SGLT2 inhibitörleri önerilmektedir.

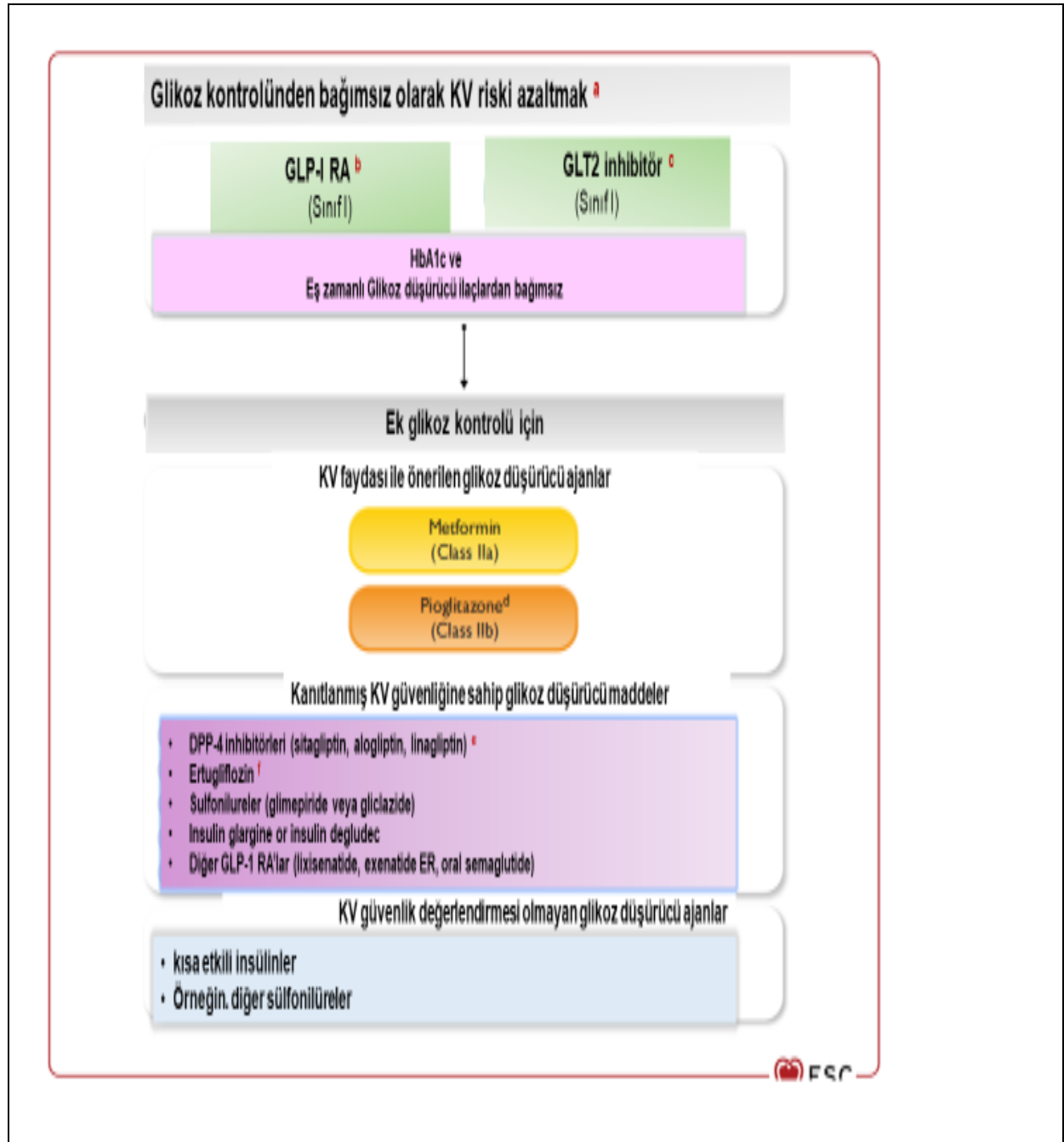
- KVH veya diğer majör KV risk faktörleri olmayan, düşük veya orta düzeyde KV risk taşıyan yeni tanı almış T2DM hastalarında, KV riski ve böbrek riskini hafifletmek dışındaki faktörler; uygun fiyat, erişilebilirlik, yan etkiler, ağırlık avantajı, tolere edilebilirlik ve kullanım kolaylığı gibi glikoz düşürücü ilaçların seçiminde daha büyük bir rol oynayabilir.



ESC- Figür 7. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık/ciddi hedef organ hasarının varlığına ve SCORE2-Diyabet yoluyla 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk tahminine dayalı olarak, tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler riski azaltmak için glikoz düşürücü tedavi. T2DM ve şiddetli TOD hastalarına yönelik tedavi önerileri Bölüm 9'da anlatılmıştır. Şiddetli TOD albüminüriden bağımsız olarak eGFR <45 mL/dak/1,73 m² olarak; veya eGFR 45–59 mL/dak/1,73 m² ve mikroalbuminüri (UACR 30–300 mg/g; evre A2); veya proteinüri (UACR >300 mg/g; evre A3); veya en az üç farklı bölgede mikrovasküler hastalığın varlığı [örn. mikroalbuminüri (evre A2) artı retinopati artı nöropati] olarak tanımlandı.

Kısaltmalar: TOD- Hedef organ harabiyeti; UACR- İdrar albümin kreatinin oranı.

- a-** KV faydası kanıtlanmış SGLT2 inhibitörleri: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin.
- b-** CV faydası kanıtlanmış GLP-1 RA'lar: liraglutide, semaglutide s.k., dulaglutide, efpeglenatide.



ESC- figür 8. Tip 2 diyabetli ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler riski azaltmak için glikoz düşürücü tedavi.

Kısaltmalar: ASKVH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KBH- kronik böbrek hastalığı; KV- kardiyovasküler; DPP-4-dipeptidil peptidaz-4; eGFR-tahmini glomerüler filtrasyon hızı; ER-uzatılmış sürüm; GLP-1 RA-glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti; HbA1c-glise edilmiş hemoglobin; MACE- majör olumsuz kardiyovasküler olaylar; s.k. - deri altı; SGLT2-sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2; T2DM-tip 2 diyabet.

- a-** ASKVH ve T2DM hastalarında HbA1c ve eşlik eden glukoz düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak KV riski azaltmada faydası kanıtlanmış GLP-1 RA ve/veya SGLT2 inhibitörü ile tedavi edilmesi önerilir. Ek glukoz kontrolü gerekiyorsa metformin tedavisi düşünülmeli, ve pioglitazon tedavisi düşünülebilir.
- b-** CV faydası kanıtlanmış GLP-1 RA'lar: liraglutid, semaglutid s.c., dulaglutid, efpeglenatid.
- c-** KV faydası kanıtlanmış SGLT2 inhibitörleri: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin
- d-** Pioglitazon kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır; Düşük eGFR'de intravasküler hacim genişlemesi ve kalp yetmezliği yaygın olduğundan KBH'de kullanım dikkatli olmalıdır.

- e- DPP-4 inhibitörleri GLP-1 RA kullanan hastalarda kullanılmamalıdır.
- f- VERTIS KV çalışmasında Ertugliflozin, üç noktalı MACE'e göre güvenli olduğunu gösterdi ancak fayda sağlamadı.

ESC-Öneri Tablosu 8 - Tip 2 diyabetli ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler riski azaltmak amacıyla glukoz düşürücü tedavi önerileri

[Öneri (öneri sınıfı ^a – kanıt düzeyi ^b)]

- Kanıtlanmış KV yararları ^{c,d} olan glikoz düşürücü ajanların kullanımına, kanıtlanmış KV faydası veya kanıtlanmış KV güvenliği olmayan ajanlara göre kanıtlanmış KV güvenliği ^e olan ajanların kullanımına öncelik verilmesi önerilir (I- C).

Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors (Sodyum–glukoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörleri)

- Başlangıç veya hedef HbA1c'den bağımsız olarak ve eş zamanlı glukoz düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak, T2DM ve ASKVH hastalarında KV olayları azaltmak için KV faydası kanıtlanmış ^e SGLT2 inhibitörleri önerilmektedir ^{71,150-152,155,189} (I- A).

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri)

- KV'den fayda sağladığı kanıtlanmış ^d GLP-1 RA'lar, T2DM ve ASKVH hastalarında, başlangıçtan veya hedef HbA1c'den bağımsız olarak ve eş zamanlı glukoz düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak KV olaylarını azaltmak için önerilmektedir ^{70,72,161,163,164} (I- A).

Kardiyovasküler riski azaltmak için diğer glukoz düşürücü ilaçlar

- Ek glukoz kontrolü gerekiyorsa, T2DM ve ASKVH hastalarında metformin düşünülmelidir (IIa- C).
- Ek glukoz kontrolü gerekiyorsa, T2DM ve KY olmayan ASKVH hastalarında pioglitazon düşünülebilir (IIb- B) ¹⁶⁵.

Kısaltmalar: ASKVH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KV- kardiyovasküler; KVHC, kardiyovasküler hastalık; DPP-4-dipeptidil peptidaz-4; GLP-1 RA,-glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti; HbA1c-glise edilmiş hemoglobin; HF- kalp yetmezliği; s.k., deri altı; SGLT2-sodyum-glukoz ortak taşıyıcı-2; T2DM-tip 2 diyabet.

c- Empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin.

d- Liraglutide, semaglutide s.c., dulaglutide, efpeglenatide.

e- Metformin, pioglitazone, DPP-4 inhibitor (sitagliptin, alogliptin, linagliptin), glimepiride, glizlazide, insulin glargine, insulin degludec, ertugliflozin, lixisenatide, exenatide (extended release), oral semaglutide.

ESC-Öneri Tablosu 9 — Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya şiddetli hedef organ hasarı olmayan tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler riski azaltmak için glukoz düşürücü tedavi önerisi

[Öneri (öneri sınıfı ^a – kanıt düzeyi ^b)]

- ASKVH'si olmayan veya düşük veya orta riskli ciddi HOH ^c'si olmayan T2DM'li hastalarda, metformin tedavisinin KV riski azalttığı düşünülmelidir (IIa- C) ¹⁸³.

- ASKVH'si olmayan veya yüksek ya da çok yüksek risk altındaki şiddetli HOH^c'si olmayan T2DM'li hastalarda, metformin tedavisinin KV riski azalttığı düşünülebilir (IIb- C).
- ASKVH olmayan veya şiddetli HOH ^c olmayan ancak hesaplanan 10 yıllık KVH riski ^d ≥%10 olan T2DM hastalarında, bir SGLT2 inhibitörü veya GLP-1RA ile tedavinin KV riski azalttığı düşünülebilir (IIb- C)^{155,164}.

c- Albüminüriden bağımsız olarak eGFR <45 mL/dak/1,73 m² olarak tanımlanan şiddetli HOH; veya eGFR 45–59 mL/dak/1,73 m² ve mikroalbuminüri (UACR 30–300 mg/g; evre A2); veya proteinüri (UACR (urinary albumin-to-creatinine ratio) >300 mg/g; evre A3); veya en az üç farklı bölgede mikrovasküler hastalığın varlığı [örn. mikroalbuminüri (evre A2) artiretinopati artı nöropati].

d- SCORE2-Diyabet Kullanımı.

5.4. Kan basıncı ve diyabet

En son EORP EUROASPIRE araştırmalarında (*ESC/EURObservational Research Programme (EORP) EUROASPIRE surveys*), bilinen diyabeti olan erkeklerin %80'inde ve kadınların %87'sinde, koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü olan yeni tanı konmuş diyabeti olan erkeklerin %74'ünde ve kadınların %81'inde hipertansiyon öyküsü mevcuttu¹⁹¹.

5.4.1. Tarama ve teşhis

Diyabetli tüm hastalarda standart koşullar altında düzenli kan basıncı (KB) ölçümleri zorunludur (*ESC-Figür 9; ESC-Tablo 8*).

- Hipertansiyon, ayrı günlerde yapılan ölçümler de dahil olmak üzere birden fazla ölçüm kullanılarak her iki kolda da doğrulanmalıdır^{48,157}.
- KVH olan ve değerleri >180/110 mmHg olan hastalarda tek muayenede hipertansiyon tanısı koymak mantıklı olabilir¹⁹².

KB ölçümlerine ilişkin ayrıntılar, arteriyel hipertansiyonun yönetimine yönelik 2018 ESC/Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) Kılavuzlarında ve (*çevrimiçi Ek veriler,aşağıda Bölüm 2.6.1*)'te kapsamlı bir şekilde özetlenmiştir¹⁹³.

(*Ek-Bölüm.2.6.1*). Tarama ve teşhis

Diyabetli hastalarda, onaylanmış oskültatuar veya osilometrik, yarı otomatik veya otomatik tansiyon aletiyle geleneksel ofis kan basıncı ölçümleri önerilir. Ayrıca, gözetimsiz, otomatik, çoklu okumalar, KB ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini iyileştirerek olası bir 'beyaz önlük etkisini' azaltabilir. Ev (HBPM) veya ayaktan (ABPM) kan basıncı izlemeyle ofis dışında yapılan kan basıncı ölçümleri, 24 saat boyunca daha fazla kan basıncı değeri sağlar; bu, günlük yaşamı daha iyi temsil edebilir. Ayrıca, tedavi edilmeyen diyabet hastalarında çok yaygın olan (yaklaşık %30) ve KV ve renal olay riskini arttırdığı tespit edilen 'maskeli hipertansiyon'un saptanmasına da yardımcı olabilirler. HBPM veya ABPM ayrıca otonom fonksiyon bozukluğu riski taşıyan hastalarda ve kan basıncında düşme olmayan, hatta gece yükselişini tespit etmek için de önerilmektedir.

5.4.2. Tedavi hedefleri

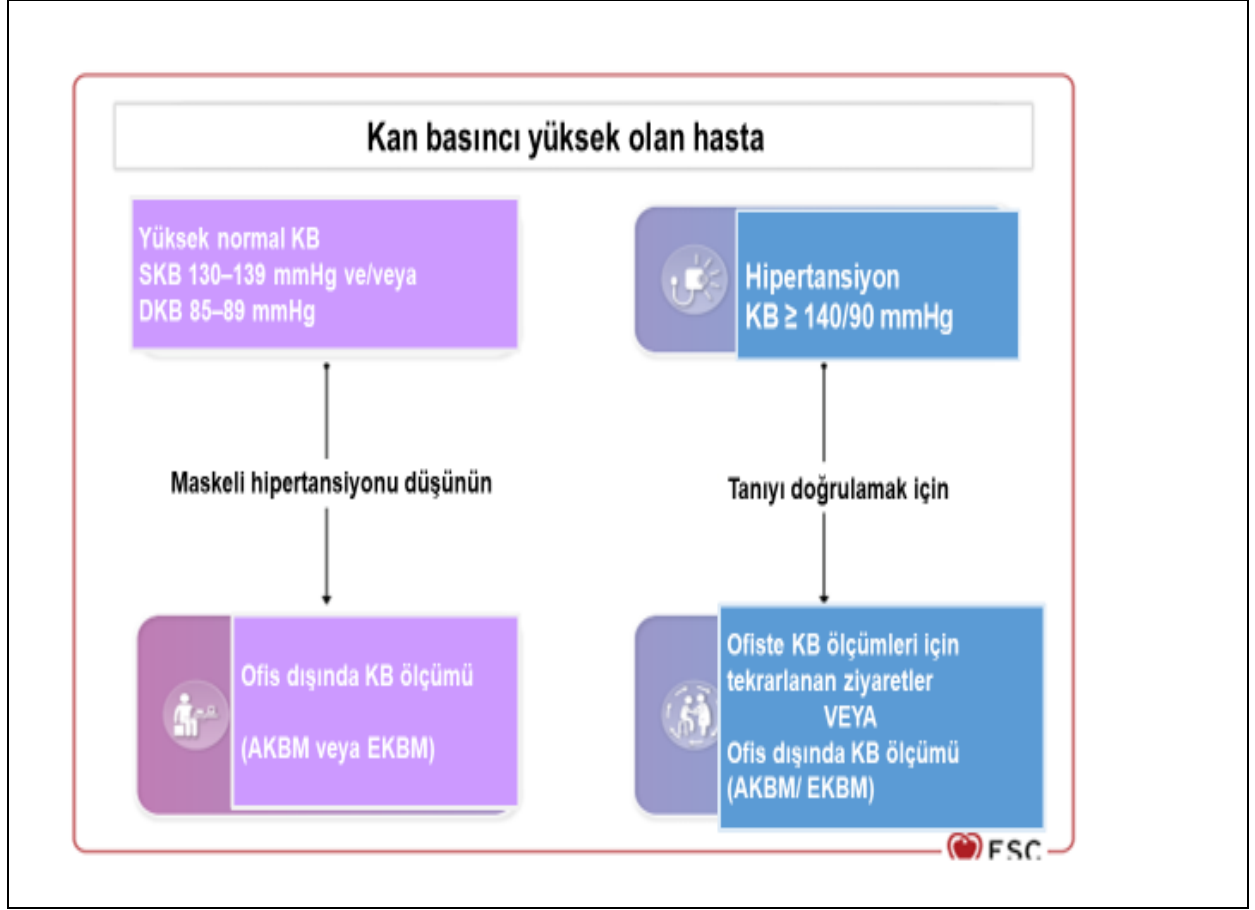
Randomize kontrollü çalışmalar, diyabetli hastalarda sistolik kanbasıncı (SKB)'yi <140 mmHg'ye ve diyastolik kan basıncını (DKB) <90 mmHg'ye düşürmenin faydasını (felç, koroner olaylar ve böbrek hastalığının azaltılması) göstermiştir. Ancak diyabetli hastalarda optimal KB hedefi hala tartışma konusudur. UKPDS çalışması sonrası, 10 yıllık takip çalışması, makrovasküler olaylar, ölüm ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından daha önceki sıkı KB kontrolünden devam eden herhangi bir fayda bildirmezken, gruplar arası başlangıçtaki KB farklılıkları artık korunmadı¹³². Diyabetli hastalarda standart hipertansiyon tedavi stratejileriyle karşılaştırıldığında daha yoğun tedavi stratejilerinin yararlarını ve risklerini değerlendiren randomize kontrollü çalışma(RKÇ)'ler (*çevrimiçi Ek veriler, Tablo S10*)'da özetlenmiştir. Diyabetli veya prediyabetli hastaları içeren RKÇ'lerin meta-analizinde, daha az yoğun bir kontrole karşılaştırıldığında SBP'nin ≤135 mmHg'ye düşürülmesi, tüm nedenlere bağlı mortalitenin RR'sini %10 azalttı (olasılık oranı [OR] 0,90;%95 GA, 0,83-0,98), oysa daha yoğun KB kontrolü (≤130 mmHg) felçte daha büyük bir azalmayla ilişkiliydi ancak diğer olayları azaltmadı^{194,195}. Benzer şekilde, anti-hipertansif tedavi, T2DM, KAH, KY ve inme hastalarında ortalama SKB'si 138 mmHg'ye ulaşarak mortaliteyi önemli ölçüde azaltırken, daha yüksek KB değerleriyle karşılaştırıldığında ortalama 122 mmHg SKB ile yalnızca felçte anlamlı azalma görüldü¹⁹⁶.

- Bu nedenle, SBP'nin <130 mmHg'ye düşürülmesi, inme öyküsü olanlar gibi özellikle serebrovasküler olay riski yüksek olan hastalara fayda sağlayabilir^{193,194,196-200}.
- Ancak SKB'nin >140 mmHg veya <120 mmHg olması, diyabeti olmayan ve yüksek KV risk taşıyan hastalarla karşılaştırıldığında diyabetli hastalarda olumsuz böbrek sonuçları açısından daha yüksek riskle ilişkiliydi¹⁹⁹⁻²⁰².

- *Arteriyel hipertansiyonun yönetimine yönelik 2018 ESC/ESH Kılavuzu*, diyabetli tüm hastalarda ofis KB'sinin 130 mmHg'lik bir SKB'ye hedeflenmesi gerektiğini ve tolere ediliyorsa daha düşük ancak <120 mmHg olmamasını önermektedir; diyastolik kan basıncı (DKB) <80 mmHg'ye düşürülmeli ancak <70 mmHg olmamalıdır¹⁹³.
- Yaşlı hastalarda (yaş ≥65), tolere edilebiliyorsa SKB hedef aralığı 130–140 mmHg olmalıdır¹⁹³.

Ancak daha yeni veriler, tüm diyabetli hastalar için bu önerilere karşı çıkıyor ve daha kişiselleştirilmiş hedef seviyelere yönelik potansiyel bir ihtiyacın altını çiziyor^{157,203,204}.

- *2021 ESC Korunma Kılavuzu*, diyabetli hastalarda ofis SKB tedavi hedefi aralıklarının 120-130 mmHg olmasını önermektedir; daha düşük SKB, 69 yaşına kadar tolere edilirse kabul edilebilir⁴⁸. ≥70 yaş hastalarda SKB değerleri <140 mmHg, Tolere ediliyorsa 130 mmHg önerilir. Tedavi edilen tüm hastalar için DKB tedavi hedefi <80 mmHg önerilir.



ESC- Figür 9. Diyabetli hastalarda hipertansiyonun taranması ve tanısı.

Kısaltmalar: AKBM- ayakta kan basıncının izlenmesi; KB- kan basıncı; DKB- diyastolik kan basıncı; EKBM-evde tansiyon takibi; SKB-sistolik kan basıncı.

ESC- Tablo 8. Kan basıncı ölçümü

İlk ve her takip muayenesinde (her rutin klinik muayenede) KB ölçümleri.

- o Hastalar KB ölçümlerine başlamadan önce 5 dakika boyunca sessiz bir ortamda rahatça oturmalıdır.
- o Üç KB ölçümü 1-2 dakika arayla kaydedilmeli ve ilk iki okuma arasında >10 mmHg fark varsa ek ölçümler yapın.
- o KB, son iki KB okumasının ortalaması olarak kaydedilir.

Ortostatik hipotansiyonu dışlamak için tüm hastaların ilk ziyaretinde oturur pozisyondan ayağa kalktıktan 1 dakika ve 3 dakika sonra KB'yi ölçün; Sonraki ziyaretlerde yatarken ve ayakta KB ölçümleri de dikkate alınmalıdır.

- o Mümkün olduğunda ambulator ve/veya evde KB takibi ile birlikte ofis dışında KB ölçümü uygulanmalıdır.
- o Normal ve yüksek-normal ofis KB'si olan ancak HMOD- hipertansiyonun aracılık ettiği organ hasarı olan veya yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda maskeli hipertansiyon düşünülmelidir¹⁹³.

5.4.3. Hipertansiyon yönetimi

5.4.3.1. Yaşam tarzı müdahalesinin ve kilo kaybının etkileri

Sebzeler, meyveler ve az yağlı süt ürünleri açısından zengin diyetler Akdeniz diyetleri ve Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Diyet Yaklaşımları [*Approaches to Stop Hypertension-style*

eating patterns] ; (sodyumu 100 mmol/gün'ün altına düşürmek ve potasyum alımını artırmak dahil) kan basıncı kontrolünü iyileştirir ²⁰⁵⁻²⁰⁷.

- Uzun süreli egzersiz eğitimi müdahalesi orta derecede ancak önemli ölçüde sistolik kan basıncı (SKB)'yi (-7 mmHg kadar) ve diyastolik kan basıncı (DKB)'yi (-5 mmHg kadar) azaltır.
- Bariatrik cerrahi sonrasında belirgin kilo kaybıyla ilişkili KV risk faktörlerinde (hipertansiyon, dislipidemi, diyabet) belirgin bir düzelme gözlemlendi²⁰⁹.

Look AHEAD çalışmasında, vücut ağırlığının %5 ila <%10'unu kaybedenlerin, >%10 veya <%5'i kaybedenlere kıyasla SKB ve DKB'de 5 mmHg'lik bir düşüş elde etme olasılıkları daha yüksekti²¹⁰. KV komplikasyon sıklığının etnik köken veya ırksal kimliğe göre değiştiği görülmektedir^{193,211,212}.

5.4.3.2. Diyabetli hastalarda farmakolojik tedaviler

- Ofis SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg ise ilaç tedavisinin farmakolojik olmayan tedaviyle birlikte uygulanması gerekir. Kombinasyon tedavisiyle başlanması tavsiye edilir⁴⁸.

- Mevcut tüm kan basıncını düşürücü ilaçlar kullanılabilir, ancak kanıtlar, özellikle uç organ hasarı (albüminüri ve sol ventriküler [SV] hipertrofi) kanıtı olan hastalarda, bir renin-anjiyotensin sistemi (RAS) inhibitörünün (ACE-I, ARB) kullanılmasını güçlü bir şekilde desteklemektedir ²¹³⁻²¹⁶. Ancak yakın tarihli bir meta-analizde RAS inhibitörleri, toplam veya KV mortaliteyi ve böbrek olaylarını azaltma açısından diğer antihipertansif ilaç sınıflarına göre üstün değildi²¹⁷

KB'nin kontrol altına alınması sıklıkla bir RAS inhibitörü ve bir kalsiyum kanal blokeri (KKB) veya diüretik ile çoklu ilaç tedavisini gerektirirken, ACE-I'nin bir ARB ile kombinasyonu önerilmez²¹⁸.

Spesifik olarak endike olduğunda herhangi bir tedavi basamağında örneğin KY, anjina, MI sonrası, AF veya hamileliği olan veya hamileliği planlayan genç kadınlarda beta blokerleri düşünün¹⁹³.

Uyumu artırmak ve kan basıncının daha erken kontrol altına alınmasını sağlamak için iki veya daha fazla ilacın sabit dozlarda tek bir haftada kombinasyonu düşünülmelidir^{48,219}.

EF'si korunmuş KY (KYKEF) (%61 diyabet) hastalarında belirgin dirençli (%61 diyabetliler dahil) hipertansiyonda; PARAGON-HF'nin post-hoc analizi [Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu Olan Kalp Yetersizliği Hastalarında Morbidite ve Mortalitede Valsartan ile LCZ696'nın Etkinliği ve Güvenliği] karşılaştıran çalışma; sakubitril/valsartan, valsartanla karşılaştırıldığında kan basıncının daha iyi kontrol edilmesine yardımcı oldu²²⁰.

5.4.3.3. Glikoz düşürücü ajanlarla kan basıncı değişiklikleri

GLP-1 RA'ları test eden çalışmalar, bu ilaçlarla kısmen kilo kaybına bağlı olarak kan basıncında bir düşüş olduğunu göstermiştir. Semaglutid tedavisiyle (SKB dozuna bağlı: -1,3 ila -2,6 mmHg) KB'de sürekli bir düşüş ve kalp hızında hafif bir artış (dakikada +2 ila 2,5/dk.) gözlemlendi⁷². Benzer etkiler GLP-1 RA ile ilgili diğer çalışmalarda da görüldü ve meta-analizden elde edildi^{161,221,222}.

- SGLT2 inhibitörleri, kalp atış hızını değiştirmeden, GLP-1 RA'lara göre daha büyük bir kan basıncı düşüşüne neden oldu²²³⁻²²⁵.

Yedi RKÇ'yi içeren yeni bir meta-analiz, SGLT2 inhibitörlerinin 24 saatlik ambulatuvar KB'de ortalama 3,6/1,7 mmHg (sistolik/diyastolik) azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi; bu da düşük doz hidroklorotiyazidin etkinliği ile birbirine yakın düzeydedir²²⁴⁻²²⁶.

5.4.4. Cinsiyete özgü yönler

Genel olarak hipertansiyonun tanı ve tedavisi, (- çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar veya renin anjiyotensin sistemi(RAS) blokerleri gibi bazı ilaçların özellikle erken gebelikte fetüs üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceği hamilelik sırasındaki durumlar -) dışında cinsiyetler arasında birbirine yakındır²²⁷.

Oral kontraseptiflerin kan basıncı üzerindeki olası etkisi de dikkate alınmalıdır⁴⁸. RKÇ'larda hamilelik sırasında KB hedeflerinin SKB için 110 ila 135 mmHg ve DKB için 80 ila 85 mmHg arasında değişmesi gerektiğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır²²⁸.

Bu aynı zamanda, hamile kadınların %16'sının diyabet hastası olduğu, gebelikte hafif kronik hipertansiyona ilişkin yakın zamanda yapılan CHAP (*Chronic Hypertension and Pregnancy*) çalışmasıyla da desteklenmektedir²²⁹.

Kan basıncının <140/90 mmHg olmasını hedefleyen strateji, Gebelik Yaşına Göre Küçük Bebeklerin sayısında artış olmaksızın daha iyi gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir.

- Kadınlar, T2DM olmayan kadın ve erkeklerle karşılaştırıldığında, halihazırda T2DM tanısı alan erkeklere kıyasla kan basıncında daha büyük farklılıklar ve daha yüksek hipertansiyon oranları gösterir ve daha sonra kan basıncı kontrolü daha kötü olur^{191,230}.
- Ayrıca cinsiyete özgü, hipertansiyonun aracılık ettiği organ hasarının kadınlarda, özellikle diyabet varlığında çok yüksek KYKEF riskiyle birlikte olduğu kanıtlanmıştır²³¹.

ESC-Öneri Tablosu 10 – Diyabetli hastalarda kan basıncı yönetimine ilişkin öneriler

[Öneri (öneri sıfı ^a – kanıt düzeyi ^b)]

Hipertansiyon taraması

- o KV riski azaltmak amacıyla hipertansiyonu saptamak ve tedavi etmek için tüm diyabet hastalarında düzenli kan basıncı ölçümleri ^c yapılması önerilir (I- A)^{193,232,233}.

Tedavi hedefleri

- o Diyabetli bireylerde ofis kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olduğunda antihipertansif ilaç tedavisi önerilmektedir (I- A)^{196,202,234,235}.
- o Diyabetli hastalarda hipertansiyonun kişiye özel olarak tedavi edilmesi önerilir. KB hedefi, SKB'yi 130 mmHg'ye ve tolere edilirse <130 mmHg'ye hedeflemek, ancak <120 mmHg'yi hedeflememektir. Yaşlı kişilerde (65 yaş üstü) SKB'nin 130–139 mmHg'ye hedeflenmesi önerilir (I- A)^{196,236–238}.
- o Özellikle serebrovasküler olay açısından yüksek risk taşıyan diyabetli hastalarda inme riskini daha da azaltmak için tedavi sırasında <130 mmHg SKB hedefi düşünülebilir (IIb- B)^{194-198,239,240}.

Tedavi ve değerlendirme

- o Diyabet ve hipertansiyon hastalarında yaşam tarzı değişiklikleri (fazla kiloluysa kilo verme, fiziksel aktivite, alkol kısıtlaması, sodyum kısıtlaması, sebze tüketiminin artması, az yağlı süt ürünleri kullanımı) önerilmektedir (I- A)^{205–207,210}.
- o Tedaviye bir RAS inhibitörü ve bir KKB veya tiazid/tiazid benzeri diüretik kombinasyonu ile başlanması önerilir (I- A)^{196,213–216,218,241}.
- o Anti-hipertansif tedavi gören diyabetli hastalarda, KB'nin uygun şekilde kontrol edildiğini kontrol etmek için evde KB'nin kendi kendine izlenmesi düşünülmelidir (IIa- B)²⁴².
- o Gece hipertansiyonu ve azalmış veya tersine çevrilmiş gece kan basıncı düşüşü dahil anormal 24 saatlik kan basıncı paternlerini değerlendirmek ve antihipertansif tedaviyi ayarlamak için 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemesi düşünülmelidir (IIa- B)²⁴³.

c- İdeal olarak her karşılaşmada.

Kısaltmalar: KB-kan basıncı; KKB- kalsiyum kanal blokeri; KBH- kronik böbrek hastalığı; KV- kardiyovasküler; KVH- kardiyovasküler hastalık; RAS-renin-anjiyotensin sistemi; SKB-sistolik kan basıncı.

5.5. Lipidler ve diyabet

Diyabete bir dizi lipid ve apolipoprotein anormalliği eşlik eder. Temel bileşenler orta derecede yükselmiş plazma trigliserid (TG), TG açısından zengin lipoprotein (TRL) ve TRL kolesterol seviyeleri, normal ila orta derecede yükselmiş düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesteroldür. HDL-K). Diğer özellikler, örneğin küçük yoğun LDL ve HDL parçacıkları gibi lipoproteinlerin yapısı ve fonksiyonunu içerir.

Aynı anormallikler, dislipidemiye uzun süreli maruz kalmanın ergenlik döneminde bile ateroskleroza tetikleyebileceği T1DM hastalarında da rapor edilmektedir.

Tip1 DM'de, glisemisi kontrol edilemeyen hastalarda yüksek LDL-K değerleri görülürken, yüksek HDL-K düzeyleri koruyucu olmak yerine proinflamatuvar ve dolayısıyla aterojenik olabilir²⁴⁴. İyi kontrol edilen T1DM'de HDL-K düzeyleri, serum TG'leri gibi normal (hatta hafifçe yükselmiş) olma eğilimindedir²⁴⁵.

5.5.1. Tedavi hedefleri

Epidemiyolojik çalışmalar yüksek düzeyde LDL-K ve HDL- olmayan kolesterol ve düşük HDL-K seviyeleri, diyabetli ve diyabetsiz hastalarda artan KV olaylar ve mortalite riskiyle ilişkilidir²⁴⁶. Bunun tersine, KV olay riski taşıyan hastalarda (T2DM hastaları dahil) lipid düşürücü ajanlarla yapılan RKÇ'lar, LDL-K'deki her 1 mmol azalma için KV olaylarda ve mortalitede log-doğrusal orantılı bir azalma olduğunu göstermiştir²⁴⁷. LDL-K, lipid düşürücü tedavilerin primer hedefidir. Girişimsel çalışmalardan elde edilen veriler sınırlı olmasına rağmen, diyabetli ve kombine dislipidemili hastalarda HDL- olmayan kolesterolün ikincil hedefi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi hedefleri diyabetli hastalar arasında KV risklerine göre farklılık gösterir (*Bölüm 4; ESC-Figür 10*)⁴⁸. Kanıt yetersizliğinden dolayı düşük KV riske sahip T2DM hastalarına yönelik net öneriler verilememektedir.

5.5.2. Lipid düşürücü ajanlar

5.5.2.1. Statinler

Statinler, diyabet ve dislipidemi hastalarında LDL-K düzeylerini düşürmek için cinsiyet farklılıklarına ilişkin herhangi bir kanıt olmaksızın KV olayları önleme ve KV mortaliteyi azaltmadaki etkinlikleri nedeniyle birinci basamak tedavi olmayı sürdürüyor^{248,249}.

- Yüksek yoğunluklu statinler (rosuvastatin ve atorvastatin), LDL-K'yi %40-63 oranında düşürdüğü ve majör serebral ve koroner komplikasyon insidansını önemli ölçüde azalttığı için, yüksek veya çok yüksek KV risk taşıyan diyabetli hastalarda endikedir²⁵⁰.

Bu faydalı etki, özellikle yaşlı hastalarda ve hali hazırda diyabet geliştirme riski altında olan hastalarda %9 oranında artan diyabet riski olarak tahmin edilen, bu ilaçların potansiyel diyabetojenik etkisinden daha ağır basmaktadır^{251,252}. Hem T1DM hem de T2DM'de benzer faydalar görülmüştür²⁵³⁻²⁵⁵.

Statinler güvenlidir ve genellikle iyi tolere edilir. Cebo etkisinin olmaması nedeniyle subjektif olumsuz olaylar (yorgunluk, kas ağrıları ve sinir sistemi semptomları gibi) objektif olumsuz olaylardan daha sık görülür ve kadınlarda olumsuz olaylar erkeklerden daha sık görülür²⁵⁶.

Çoğu miyopati veya rabdomiyoliz vakasında standarttan yüksek statin dozu veya gemfibrozil kombinasyonu ile ilaç etkileşimleri vardır²⁰⁰. Kanıtlar, statin intoleransı

bildiren hastaların %70-90'ının, yeniden statin uygulandığında statin alabildiğini göstermektedir²⁵⁷.

5.5.2.2. Ezetimibe

İleumdan kolesterol emilimini azaltan bir statine ezetimib eklenmesiyle LDL-K'nin düşürülmesi daha da artırılabilir²⁵⁸. IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) çalışması MACE (KV ölüm, ölümcül olmayan MI, yeniden hastaneye kaldırılmayı gerektiren kararsız anjina, randomizasyondan ≥30 gün sonra koroner revaskülarizasyon veya ölümcül olmayan inmeden oluşan bileşik; HR 0,94; %95 GA, 0,89-0,99)'nin önemli ölçüde azaldığını gösterdi. AKS sonrası simvastatin artı ezetimib alan hastalarda, diyabetli hasta alt grubunda daha güçlü bir fayda görüldü (HR 0,85; %95 GA, 0,78-0,94; P <0,001)^{259,260}.

- Bu nedenle, diyabetli ve yakın zamanda AKS geçiren hastalarda, özellikle <1,4 mmol/L (55 mg/dL) LDL-K hedefinin gerekli olduğu ve tek başına statinle ulaşılamadığı durumlarda ezetimibin bir statin ile kombinasyonu önerilmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi, T1DM'li genç yetişkinlerde kolesterol emilimi artmıştır; bu durum ezetimibin bu popülasyonda daha fazla etkili olduğunu düşündürmektedir ve bunun özel RKÇ'lerle değerlendirilmesi gerekmektedir²⁶¹.

5.5.2.3. Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9 inhibitörleri

Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri evolocumab ve alirocumab, hepatosit üzerindeki LDL reseptörünün düzenlenmesinde görev alan proteini hedef alarak plazma LDL-K'yi güçlü bir şekilde azaltan monoklonal antikordur²⁶². Yüksek yoğunluklu statin tedavisinin (ezetimib ile birlikte veya ezetimib olmadan) yanında uygulanan PCSK9 inhibitörleri, sırasıyla FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) çalışmasına ve ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*) çalışmasına kayıtlı ASKVH'li diyabetli hasta alt gruplarında MACE'yi önemli ölçüde azalttı^{263,264}.

FOURIER çalışmasına dahil edilen diyabe anjina veya koroner revaskülarizasyonlu hastalarda (HR 0,83; %95 GA, 0,75-0,93; P = 0,0008); Evolocumab özellikle KV ölüm, MI, inme ve stabil olmayan nedenlerle hastaneye kaldırılma gibi bileşik primer sonlanım noktalarında RR'de %17'lik bir azalma gösterdi²⁶³. Plaseboyla karşılaştırıldığında evolokumab ayrıca BANTING (*Evaluation of Evolocumab Efficacy in Diabetic Adults With Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia*) ve BERSON (*Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination With Statin Therapy in Adults With Diabetes and Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia*) çalışmalarına kayıtlı diyabetli ve karışık dislipidemili hastalarda diğer aterojenik lipitleri de (yani TG'ler, HDL-C olmayan, apolipoprotein B içeren parçacıklar) önemli ölçüde azaltmıştır^{265,266}.

Alirocumab, ODYSSEY OUTCOMES çalışmasının T2DM'li AKS hasta alt grubunda (n = 5444) KV ölüm, MI, inme veya stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye kaldırılmadan oluşan bileşik oranını önemli ölçüde azalttı²⁶⁷. Tolere edilen maksimum statin dozunun yanı sıra Alirocumab, ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA (*Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia*) çalışmasına katılan diyabetli hastalarda HDL olmayan kolesterolü ve diğer aterojenik lipidleri azaltmada ezetimib, fenofibrat veya lipid düşürücü olmayan tedaviden daha etkili olmuştur²⁶⁸.

Khan ve diğerleri tarafından yapılan bir meta-analiz. PCSK9 inhibitörleri ile yeni başlayan diyabet arasında anlamlı bir ilişki göstermedi (HR 1.00; %95 CI, 0.93-1.07; P = 0.96; I² = %0), ancak yalnızca

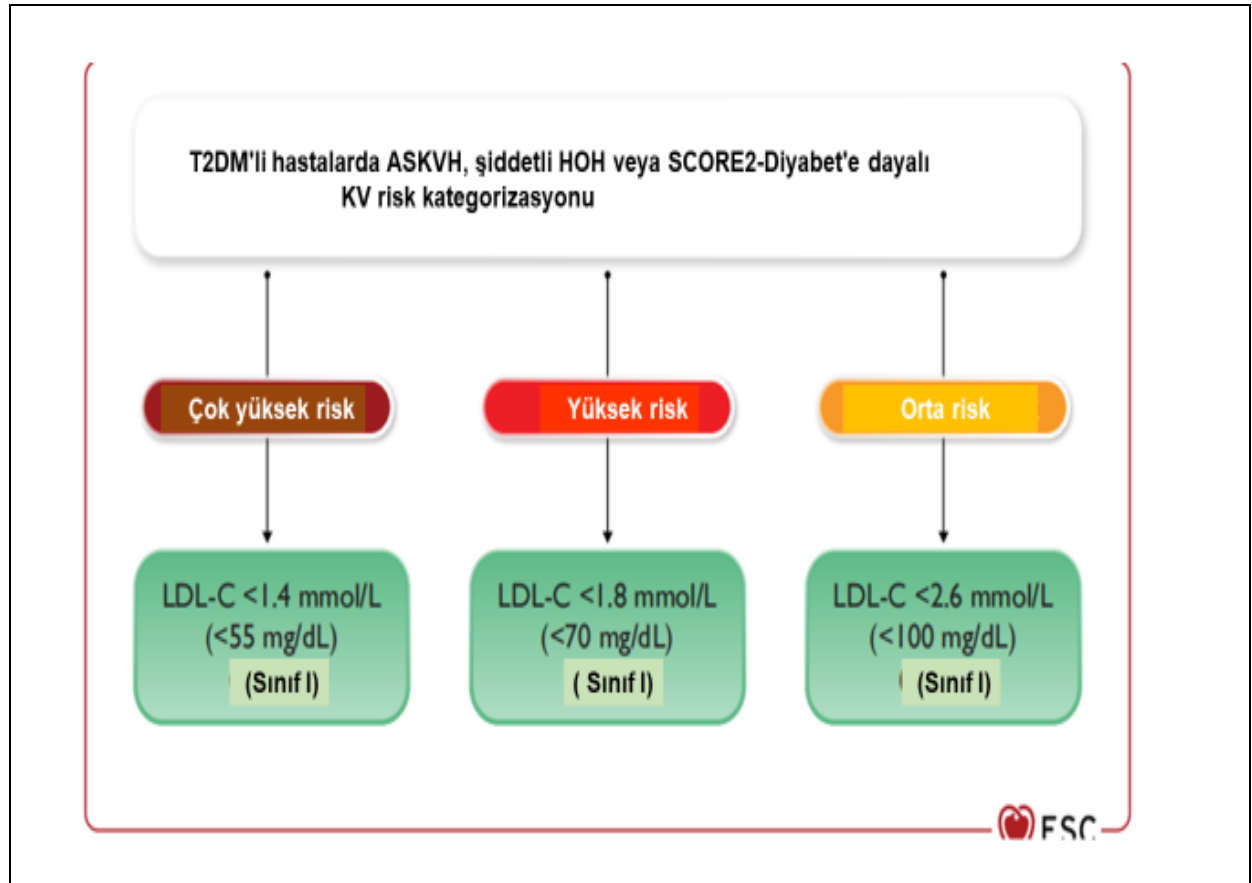
statinlerle diyabet görülme riskinin orta düzeyde olduğunu doğruladı (HR 1.10; %95 GA, 1,05–1,15; P <0,001; I² = %0269.

5.5.2.4. Fibratlar ve diğer Trigliserit- düşüren ilaçlar

Statinlerle birlikte verildiğinde miyopati riski nedeniyle fibratların TG seviyelerini düşürmek için potansiyel kullanımı oldukça sınırlıdır ve ve çok yüksek TG seviyelerine sahip deneklerin dahil olduğu alt grup analizi dışında, randomize kontrollü çalışmalarda çok az faydası gösterildi^{200,270,271}.

Pemafibrat, geleneksel fibratlarla karşılaştırıldığında üstün bir fayda-risk dengesine sahip yeni bir seçici peroksizom proliferatörüyle aktiveleştirilen reseptör-α modülatörüdür²⁷². Pemafibratın diyabetli hastalarda MACE'i önlemedeki etkinliğini belirleyen bir faz 3 çalışması, sonuçsuz kalması üzere erken sonlandırılmıştır²⁷³.

TG'ler, statin bazlı bir rejimle eikosapentaenoik asidin stabil bir esteri olan *ikosapent etil* ile bile yüksek kalır; günde iki kez 2 g dozunda diğer omega-3 yağ asitlerine tercih edilebilir, REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial*) çalışmasında bildirilen KV sonuçlar üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle diyabetli (%58) ve diyabetsiz hastalarda (Pint = 0,29) faydanın tutarlı olduğu görülmüştür²⁷⁴. Plasebo kolunda mineral yağın etkisine bağlı olarak LDL-K ve yüksek hassasiyetli C-reaktif proteinde hafif bir artış göz önüne alındığında bile bu fayda anlamlı kalmıştır^{275,276}.



ESC-Figür 10. Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk kategorilerine göre önerilen düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol hedefleri

Kısaltmalar: ASKVH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KV- kardiyovasküler; LDL-K, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; HOH- hedef organ hasarı; T2DM-tip 2 diyabet.

5.5.3. Yeni kolesterol düşürücü ilaçlar

5.5.3.1. Inclisiran

Inclisiran, PCSK9'un hepatik sentezini uzun süreli etkiyle inhibe eder²⁷⁷. Yüksek LDL-K düzeyleri ve ASCVD veya en az bir ASKVH risk eşdeğeri olan statin kullanan hastalar ORION-10 ve ORION-11 (*Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density*

Lipoprotein Cholesterol) adlı iki faz 3 çalışmaya dahil edilmişler ve inclisiran ile LDL-K'de %50'lik ilave bir azalma elde edilmiştir²⁷⁸. Bu fayda her iki çalışmada da diyabetli hastalarda tutarlıydı ve KV sonuç son noktaları şu anda ASKV'li hastaların kaydedildiği bir faz 3 çalışmada (ORION-4 çalışması) test ediliyor²⁷⁹.

5.5.3.2. Bempedoic acid

Bempedoik asit, adenosin trifosfat (ATP) sitrat liyazını inhibe ederek kolesterol sentezini azaltan ve kas-iskelet sistemiyle ilişkili yan etkileri çok sınırlı olan bir ön ilaçtır²⁸⁰. CLEAR (*Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen*) Harmony çalışmasında, statinlere bempedoik asit eklenmesi, ASKVH veya ailesel hiperkolesterolemili hastalarda LDL-K düzeylerini önemli ölçüde azalttı (-%16,5), diyabetli hasta alt grubunda ise tutarlı sonuçlar elde edildi (-%19,1)²⁶⁷.

- Bempedoik asit, daha sonraki bir meta-analizin gösterdiği gibi, yeni başlayan diyabete neden olmadı veya diyabeti kötüleştirmedir²⁸¹.

Statin alamayan veya almak istemeyen yüksek KV riskli hastalar CLEAR Outcomes çalışmasına dahil edilmiş ve bempedoik asit veya plaseboya randomize edilmiştir. Araştırmanın aktif koluna atanan 6992 hastanın %45'inde T2DM vardı. Bempedoik asit, KV ölümü, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme veya koroner revaskülarizasyondan oluşan dört bileşenli bileşik birincil sonlanım noktasının önemli ölçüde daha düşük insidansı ile ilişkilendirilmiştir ve 40,6 aylık takipte bazı yan etkilerin (gut ve kolelitiazis) görülme sıklığının daha yüksek olduğu görüldü.

Verilerin yalnızca bu Kılavuza son şekli verilmeden hemen önce yayınlandığı ve bu nedenle dahil edilemediği dikkate alınmalıdır²⁸².

ESC-Öneri Tablosu 11 - Diyabetli hastalarda dislipideminin tedavisine yönelik öneriler

[Öneri (öneri sınıfı^a – kanıt düzey^b)]

Lipid hedefleri

- o Orta düzeyde KV risk taşıyan T2DM hastalarında, <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) düzeyinde bir LDL-K hedefi önerilir (I-A)^{248,249}.
- o Yüksek KV risk altındaki T2DM hastalarında, <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) LDL-K hedefi ve LDL-K'nin en az %50 azaltılması tavsiye edilir (I- A)^{248,249}.
- o Çok yüksek KV risk taşıyan T2DM hastalarında, <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) LDL-K hedefi ve LDL-K'nin en az %50 azaltılması tavsiye edilir (I- B)^{248,249}.
- o T2DM hastalarında, çok yüksek KV riskli hastalarda <2,2 mmol/L (<85 mg/dL) ve yüksek KV riskli hastalarda <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) olan HDL olmayan kolesterol hedefinin sekonder hedefi olarak KV riskli hastalara tavsiye edilir (I- B)²⁸³⁻²⁸⁵.

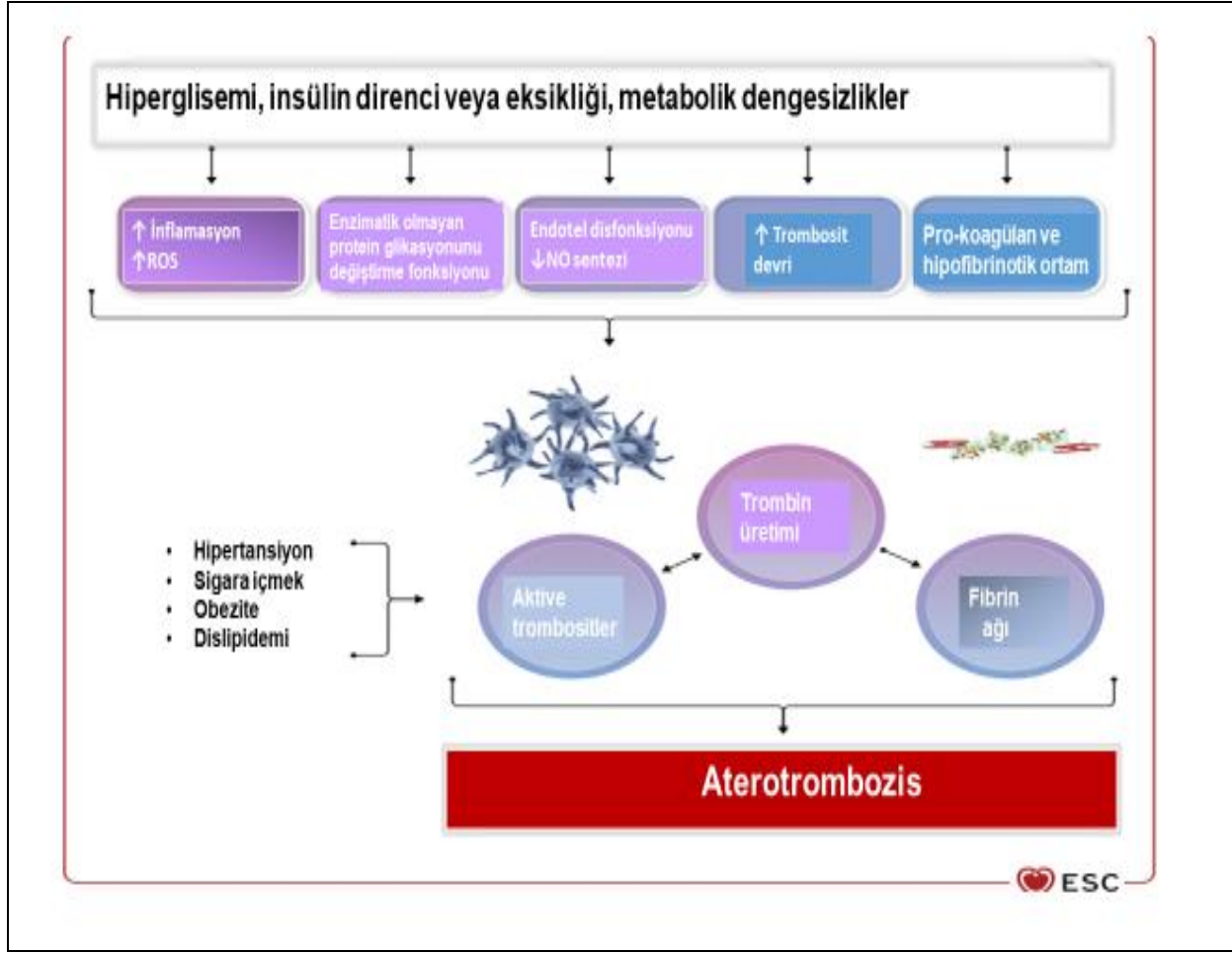
Lipid düşüren tedavi

- Statinler, diyabetli ve LDL-K düzeyi hedefin üzerinde olan hastalarda LDL-K düşürücü tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir. Statinlerin uygulanması, hastaların KV risk profiline ve önerilen LDL-K (veya HDL olmayan) hedef seviyelerine göre tanımlanır(I- A)²⁴⁷⁻²⁴⁹.
- Ezetimib ile kombinasyon halinde tolere edilen maksimum statin dozuyla tedaviye rağmen LDL-K düzeyleri hedefin üzerinde ısrarla yüksek olan, KV riski çok yüksek olan hastalarda veya statin intoleransı olan hastalarda bir PCSK9 inhibitörü önerilmektedir (I- A)^{267,286}.
- Statinlerle hedef LDL-K'ye ulaşamıyorsa ezetimib ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir (I- B)^{259,260}.
- Statin bazlı bir rejim herhangi bir dozajda (yeniden uygulamadan sonra bile) tolere edilemiyorsa ezetimibe PCSK9 inhibitörünün eklenmesi düşünülmelidir (IIa- B)^{287,288}.
- Statin bazlı bir rejim herhangi bir dozajda tolere edilemiyorsa (yeniden uygulamadan sonra bile) ezetimib düşünülmelidir (IIa- C)^{259,260}.
- Hipertrigliseridemi^c olan hastalarda yüksek dozda ikosapent etil (günde iki kez 2 g) statin ile kombinasyon halinde düşünülebilir (IIb- B)²⁷⁴.

c- Hipertrigliseridemi: REDUCE-IT çalışmasına göre trigliseritler 150–499 mg/dL.

5.6. Antitrombotik tedavi ve diyabet

Diyabette trombosit aktivasyonuna ve pıhtılaşmaya çeşitli mekanizmalar katkıda bulunur (**ESC-Figür 11**). Farklı antitrombotik ajanların farmakolojisi, (*çevrimiçi Ek veriler, Bölüm 2.7 ve Figür S1-5, aşağıda m Makalenin sonunda Ek-destek veriler bölümünde verilmiştir*)^{te} bulunabilir.



ESC- Figür 11. Diyabetli hastalarda değişen trombosit aktivasyonu ve aterotromboza katkıda bulunan mekanizmalar.

Figür diyabetli hastalarda aterotromboza yol açan trombosit aktivasyonuna katkıda bulunan ana belirleyicileri göstermektedir. İnflamatuvar bir ortam, metabolik değişiklikler, endotel disfonksiyonu ve değişen trombosit döngüsü, artan aktivasyon, artan trombin üretimi ve fibrinolitik sistemin baskılanmasıyla karakterize edilen bir trombosit popülasyonu ile sonuçlanır. Trombositlerden trombin salınımı ve pıhtılaşma yolunun aktivasyonu yoluyla yeni nesil oluşumu, trombosit aktivasyonunu daha da güçlendirir ve fibrin ağı oluşumuyla sonuçlanır, böylece diyabetli bireylerde artan tromboz riskinde önemli bir rol oynar.

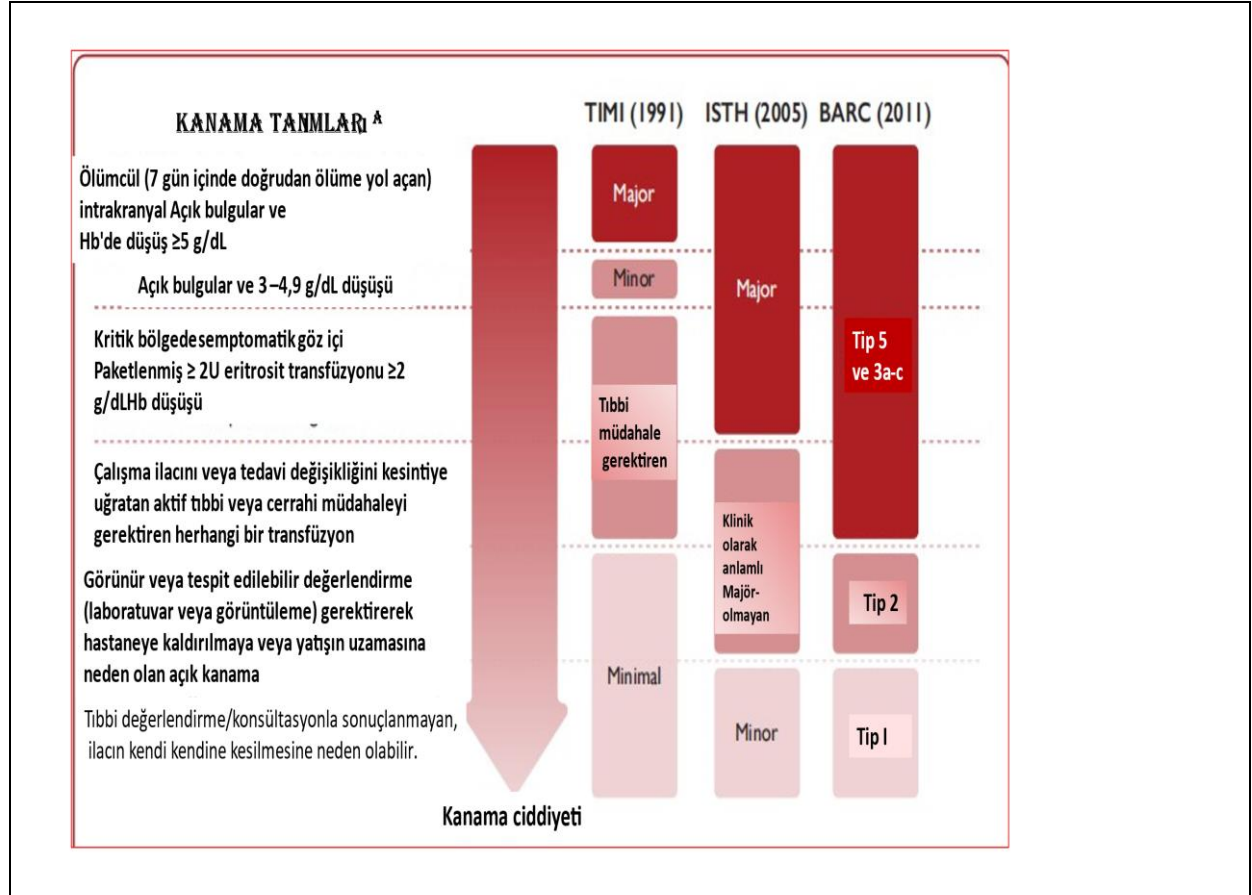
ROS- reactive oxygen species; NO-nitric oxide.

5.6.1. Semptomatik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya revaskülarizasyon öyküsü olmayan hastalar

Altı RKÇ'de ortalama KV risk altındaki (%0,57 MACE/yıl) 95.000 IPD (*individual participant data [bireysel katılımcı verileri]*) hastası üzerine yapılan en büyük meta-analiz, 3818 (%4) diyabetli hastayı içeriyordu. Tüm kohortta, düşük dozda asetilsalisilik asit (ASA), MACE'yi kontrole kıyasla önemli ölçüde azalttı (mutlak risk azalması [ARR] %0,06/yıl; $P = 0,0001$), majör ekstrakraniyal kanamayı artırırken (%0,10 vs. %0,07/yıl; mutlak risk artışı %0,03/yıl; $P < 0,0001$; [çevrimiçi ek veriler, Tablo S11](#))²⁹¹. Benzer orantısız fayda-risk profili diyabet alt grubunda da gözlemlendi. ([çevrimiçi ek veriler, Tablo S11](#)).

ASCEND (*Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) çalışması, belirgin KVVH'si olmayan T1DM veya T2DM hastalarında (n = 15.480) düşük doz ASA'yı test eden en büyük, yeterince güçlü, plasebo kontrollü RCT'dir²⁹². 7,4 yıl boyunca ASA ciddi vasküler olayları plaseboya kıyasla önemli ölçüde azalttı (sırasıyla %8,5 ve %9,6; RR 0,88; %95 GA, 0,79-0,90; P = 0,01; tedavi için gereken sayı [NNT(number needed to treat)] = 91; Önceki meta-analize benzer rölatif fayda sağlayan *çevrimiçi ek veriler, Tablo S11*)²⁹¹. BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) tip 3-5 kanama (çevrimiçi ek veriler, *ESC-ekFigür- S6*), ASA ve plasebo kollarındaki hastaların sırasıyla %4,1'ine karşılık %3,2'sinde meydana geldi (RR 1,29; %95 GA, 1,09-1,52; P = 0,003; zarar vermek için gereken sayı [NNH (number needed to harm)] =111).

- ASA ile ilişkili majör kanama fazlalığı, ölümcül, intrakraniyal ve oküler kanamada farklılık olmaksızın, büyük ölçüde gastrointestinaldir. NNT/NNH oranı 0,8 idi.



ESC-ekFigürS6. Klinik araştırmalardaki kanama tanımları.

BARC- Bleeding Academic Research Consortium (*Kanama Akademik Araştırma Konsorsiyumu*); Hb- haemoglobin; ISTH- International Society on Thrombosis and Haemostasis (*Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği*); TIMI- Thrombolysis in Myocardial Infarction (*Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz*).

Figürde TIMI grubu, ISTH ve BARC'ye göre antitrombotik ilaçlarla ilgili randomize kontrollü çalışmalarda en yaygın olarak kullanılan cerrahi olmayan kanamanın tanımları ve sınıflandırmalarının bir özeti gösterilmektedir^{49-51a}. Kanamanın şiddeti figürün yukarıdan aşağıya doğru azalmakta ve kırmızı rengin azalan koyuluğuna yansımaktadır.

Başlangıçtaki vasküler risk skoruna dayanan önceden belirlenmiş alt grup analizi genel popülasyonla tutarlıydı (online *Çevrimiçi ek veriler*, aşağıda sunulan *ESC-ekFigür- S7*).

- ASCEND çalışmasında ASA'nın faydası, statinlere (hastaların %75'i) ve/veya antihipertansiflere (hastaların yaklaşık %60'ı) ek olarak gözlemlendi.
- Tutarlı bir şekilde, birden fazla KV risk faktörü olan ve daha önce ASKVH geçirmemiş (risk %1,7/yıl) 18.162 hastayı kapsayan yeni bir bireysel katılımcı verileri (IPD) meta-analizi, lipit ve kan basıncı düşürücü ilaçlara ek olarak düşük dozda ASA'nın önemli bir faydasını gösterdi. Bu aynı zamanda bir diyabet alt grubunda da gözlemlendi (*Çevrimiçi ek veriler, Tablo S11*)²⁹³.

ASCEND çalışmasının 9,2 yıllık takip analizi, ASA'nın demans vakalarına verdiği zararı dışladı; azalma yönünde bir eğilim (HR 0,89; %95 GA, 0,75-1,06) üç büyük primer korunma RKÇ'sinin meta-analizi ile doğrulandı (HR 0,92; %95 GA, 0,84-1,01; P = 0,09)²⁹⁴.

Büyük, gözlemsel, ileriye dönük veriler, CAC (*Coronary artery calcium* [koroner arter kalsiyum])'nin, ASKVH veya revaskülarizasyon riski en yüksek olan, diyabetli veya diyabetsiz, ASA'dan büyük ölçüde fayda görebilecek asemptomatik hastaları belirlemek için invaziv olmayan bir biyomarker olduğunu ileri sürmektedir²⁹⁵.

Devam eden çalışmalar, diyabetli asemptomatik hastalar da dahil olmak üzere, birincil korunmanın iyileştirilmesinde CAC skorunun ve ilgili eşik değerlerin uygunluğunu test etmektedir²⁹⁶⁻²⁹⁸.

Özetle, Diyabetli ve semptomatik ASKVH veya revaskülarizasyon öyküsü olmayan hastalarda, ilk ciddi vasküler olayı önlemek için ASA (günde 75-100 mg) düşünülebilir. Bununla birlikte, asemptomatik ASKVH'li (görüntülemeye doğrulanan belgelenmiş KAH dahil) ve KV riski daha yüksek olan diyabetli hastalarda, ASA tarafından trombosit inhibisyonunun net faydası daha yüksek olabilir ve bu nedenle tedavinin bireyselleştirilmesi gerekir.

ESC-Öneri Tablosu 12 — Semptomatik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya revaskülarizasyon öyküsü olmayan diyabetli hastalar için öneriler

[Öneri (öneri sınıfı ^a – kanıt düzey ^b)]

- Semptomatik ASKVH veya revaskülarizasyon öyküsü olmayan T2DM'li yetişkinlerde, açık kontrendikasyon olmadığında, ilk ciddi vasküler olayı önlemek için ASA (günde bir defa 75-100 mg) düşünülebilir ^c (IIb- A)^{292,293}.
- c-** Son 6 ay içerisinde mide-bağırsak kanaması veya peptik ülserle bağlı kanama riskinin yüksek olması, aktif karaciğer hastalığı (siroz, aktif hepatit gibi) veya ASA alerjisi öyküsü.

5.6.2. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan ve/veya uzun süreli oral antikoagülasyon endikasyonu olmaksızın revaskülarizasyonu olan hastalar

5.6.2.1. Kronik koroner sendromlar

Diyabetli ve ciddi KAH'ı belgelenmiş veya daha önce revaskülarizasyon geçirmiş hastalar çok yüksek KV risk altındadır ve özel RKÇ'lar olmamasına rağmen düşük dozda ASA (günde 75-100 mg) önerilir^{48,299}. Hem ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term) hem de CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS) çalışmaları, hem kronik koroner sendrom (KKS) hem de akut koroner sendrom (AKS)'de daha düşük bir dozun (75-100 mg günde bir) ve üç ila dört kat daha yüksek (300-325 mg günde bir) ASA dozunun birbirine yakın etkinliğini gösterdi^{300,301}.

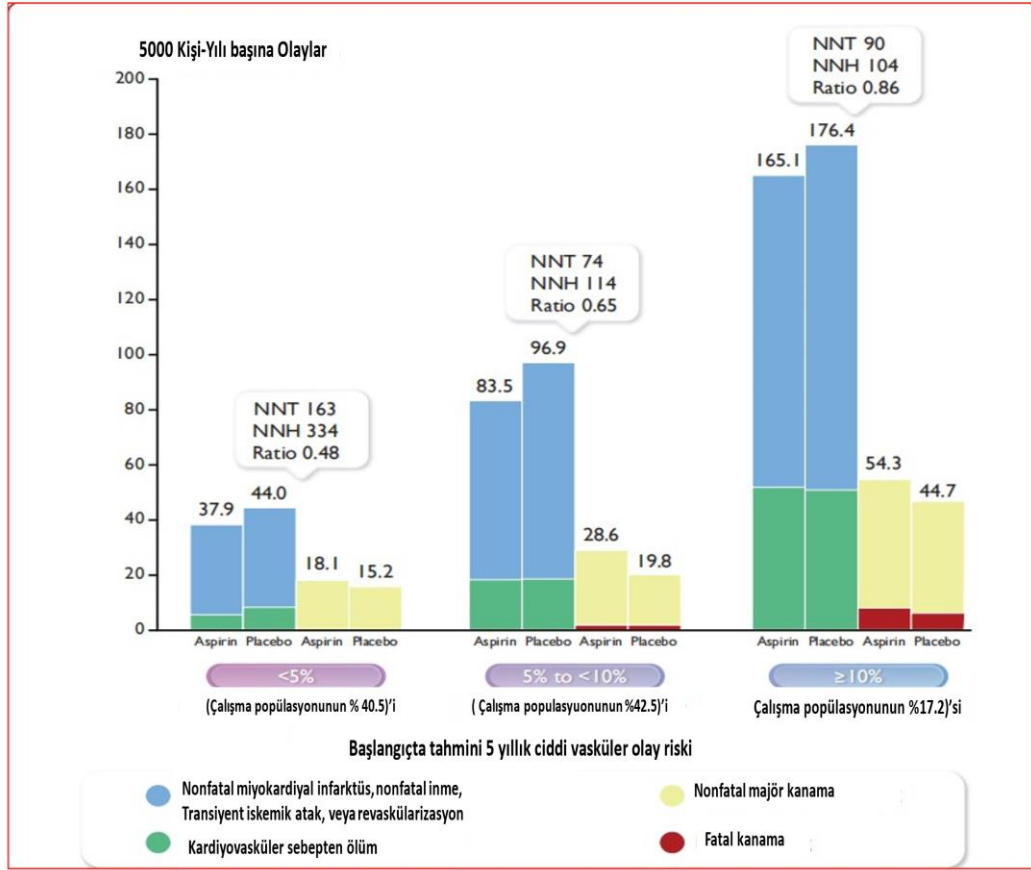
- Klopidoğrel ASA intoleransı olan hastalarda bir alternatif sağlar veya Perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan KKS hastalarında ikili antitrombosit tedavi (İATT) olarak düşük doz ASA (klopidoğrel 75 mg günde bir ve ASA 75-100 mg günde) ile kombine edilebilir. THEMIS (Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study) çalışması, Diyabetli ve PKG veya koroner bypass greft (KABG) öyküsü olan veya en az bir koroner arterde belgelenmiş darlığı ($\geq 50\%$) olan ve daha önce MI veya inme geçirmeyen 19.220 hastada ASA'ya (75-150 mg günde iki kez) P2Y12 inhibitörü tikagrelor (60 mg günde iki kez) veya plasebo eklemenin etkinliğini ve güvenliğini test etti ([çevrimiçi ek veriler, Tablo S11](#))³⁰². Ortalama 3,3 yıllık bir takip boyunca, KV ölüm, MI veya inmenin birincil etkililik sonucu, plaseboya kıyasla tikagrelor ile RR'de marjinal %10'luk bir azalma gösterirken, hem TIMI majör hem de intrakraniyal kanama anlamlı derecede arttı.
- Önceden belirlenmiş KABG veya önceki PKG alt grupları, tüm çalışmayla tutarlı bir fayda-risk profili gösterdi^{302,303}. NNT/NNH oranı 1,5 idi. Dolayısıyla, bu ortamda ASA'ya tikagrelor eklenmesiyle olumsuz bir fayda-risk profili ilişkilendirilmektedir.

COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) çalışmasına stabil ASKVH'li (geçmişte MI, semptomatik KAH ve/veya PAH) 27.395 hasta dahil edildi. Çok düşük doz rivaroksaban (günde iki kez 2,5 mg) ile kombine edilen düşük doz ASA, MACE'yi önlemede ASA ve plasebodan üstündü (sırasıyla %4,1 ve %5,4; HR 0,76; %95 GA, 0,66-0,86; $P < 0,001$; NNT) 77)³⁰⁴. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından tanımlanan majör kanama arttı, ancak ölümcül veya intrakraniyal kanama değil (sırasıyla %1,9 ve %3,1; HR 1,70; %95 GA, 1,40–2,05; $P < 0,001$; NNH 83). 0,9'luk bir NNT/NNH oranı ([çevrimiçi ek veriler, ESC-ekFigür S7, aşağıda](#)).

Diyabet alt grubunun orantısız fayda-risk profili (tüm hastaların %38'i) genel nüfusa benzerdi.

Bu verilere dayanarak, diyabet ve KKS veya yüksek kanama riski olmayan semptomatik PAH hastalarında ciddi vasküler olayların uzun süreli önlenmesi için düşük doz ASA'ya çok düşük dozda rivaroksaban eklenmesi düşünülmelidir^{304,305}.

47 aya kadar ASA artı çok düşük dozda rivaroksaban maruziyetine kadar veriler mevcuttur; Bu sürenin ötesinde, devam etme kararı bireysel olarak ve trombotik ve kanama risklerinin düzenli olarak değerlendirilmesiyle belirlenmelidir.



ESC-ekFigür S7. Majör kanama veya revaskülarizasyon dahil ciddi vasküler olaylar için aspirin ve plasebo gruplarında gözlemlenen mutlak etki.

Kısaltmalar: ASCEND-*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*; ; NNH- zarar vermek için gereken sayı; NNT- tedavi için gereken sayı.Figür etkinliği ve güvenliği göstermektedir.

Başlangıçtaki ciddi vasküler olayların tahmini riskine göre sınıflandırılmış üç hasta alt grubundaki sonuçlar. Tedavi edilmesi gereken sayı (NNT) ve zarar verilmesi gereken sayı (NNH) her grupta gösterilmektedir ve temel risk sınıflandırmasına göre fayda-risk dengesinde belirgin bir fark yoktur. Her gruptaki net fayda, NNH'ye göre NNT'yi tercih etmektedir (NNT:NNH oranı <1).

Şekil, The ASCEND Study Collaborative Group'tan değiştirilmiştir⁴⁷.

5.6.2.2. Akut koroner sendrom

5.6.2.2.1. Prosedür öncesi yönetim. AKS'li veya PKG uygulanan hastaların, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerini, kangreloru, heparinleri veya bivalirudini içerebilen prosedür öncesi yönetimi, miyokardiyal revaskülarizasyona ilişkin 2018 ESC/EACTS (*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) Kılavuzunda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

5.6.2.2.2. İşlem sonrası yönetim. PKG uygulanan AKS hastalarında, düşük doz ASA ve prasugrel veya tikagrelor ile 12 aylık İATT, ilgili RKÇ'lerin diyabet alt grubunda klopidoğrel ile DAPT'den üstündü ve genel çalışma popülasyonuna benzer bir fayda-risk profili vardı (*Çevrimiçi ek veriler, Tablo S12-13*)³⁰⁹⁻³¹². Alt grup analizinin sınırlamaları nedeniyle, düşük doz ASA ve prasugrel ile İATT tedavisi alan diyabetli hastalar daha olumlu bir fayda-risk profiline sahip olma eğilimindeydi³¹².

Açık etiketli ISAR-REACT5 (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment*) çalışmasında AKS'li 4018 hasta, ASA'ya eklenen prasugrel veya tikagrelor ile randomize edilmiştir³¹³.

- Prasugrel, diyabetli hasta alt grubunda benzer etkilerle, majör kanamayı artırmadan MACE'yi azaltmada tikagrelordan üstündü(n = 892; %22; *Çevrimiçi ek veriler, Tablo S12*)³¹³.
- Bu nedenle diyabet ve AKS hastalarında İATT, yani prasugrel veya tikagrelorlu düşük doz ASA, hastanın kanama riskinin çok yüksek olduğu kabul edilmediği sürece klopidoğrelli İATT'ye tercih edilir. (Online *Çevrimiçi ek veriler, Tablo S12*)³⁰⁹⁻³¹².
- Dikkat edilmesi gereken nokta, diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, T2DM'li hastalarda klopidoğrel'in aktif metabolitinin üretiminin azaldığıdır(*Çevrimiçi ek veriler, Bölüm 2.7*)^{323,324}
- Özellikle, geçirilmiş kafa içi kanama hastaların hem prasugrel hem de tikagrelor için kontrendikedir.
- Kardiyak revaskülarizasyon yapılmayan diyabet ve AKS hastalarında, ASA (günde 75-100 mg) ve bir P2Y12 reseptör inhibitörü, tercihen klopidoğrel yerine tikagrelor ile DAPT 12 ay süreyle önerilmektedir^{314,315}.

5.6.2.2.3. AKS sonrası İATT'nin uzatılması. GLOBAL-LEADERS (*A Clinical Study Comparing Two Forms of Antiplatelet Therapy After Stent Implantation*) çalışması genel ve diyabet (tüm hastaların %25'i) kohortlarında ACS sonrası 24 aylık tikagrelor monoterapisinin, standart 12 aylık İATT ve ardından 12 aylık düşük doz ASA monoterapisine kıyasla üstün etkililiğini veya güvenliğini göstermede başarısız oldu³¹⁶.

PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin*) çalışması, çalışmaya başlamadan 1-3 yıl önce MI geçiren ve ek KV risk faktörleriyle hastalarda uzun süreli tikagrelor tedavisini (günde iki kez 60 veya 90 mg), düşük doz ASA'ya eklenen plasebo karşılaştırdı³¹⁷.

Azaltılmış dozda tikagrelor (60 mg), plaseboya kıyasla MACE'yi azalttı (sırasıyla %7,77 ve %9,04; HR 0,84; %95 CI,0,74-0,95; P = 0,004; NNT 79), diyabet alt grubuna göre heterojenite göstermezken, TIMI majör kanamayı (sırasıyla %2,3 ve %1,06; HR 2,32; %95 GA, 1,68-3,21; NNH 81), dispneyi, ciddi yan etkileri, ve ilacı bırakma oranları anlamlı derecede artırdı³¹⁷.

Bu verilere dayanarak, İATT'yi majör kanama olmadan tolere edebilen diyabetli hastalarda 12 aydan uzun süren İATT'nin 3 yıla kadar düşünülmesi gerekmektedir^{63,317,318}. Tam doz İATT'nin uzatılmasına ilişkin tüm araştırmalardaki ortalama takip süresi 18 aydı (çeyrekler arası(*interquartile*) aralık 12-24 ay), maksimum İATT maruziyeti ise 36 aydan uzun değildi³¹⁸.

5.6.2.2.4. Diyabette ACS sonrası İATT'nin kısaltılması veya azaltılması. Daha kısa İATT süresi ve ardından ASA veya P2Y12 inhibitör monoterapisi ile ilgili RKÇ'ler nispeten küçük olduğundan, özellikle diyabetli hastalarda AKS sonrası İATT'nin kısaltılmasını veya azaltılmasını destekleyen hiçbir kanıt yoktur, genellikle etkinlik açısından daha aşağı- olmayan (*non-inferiority*) bir tasarıma sahiptir, nispeten düşük güçtedir ve geniş aşağı-olmama sınırları vardır. Ek olarak, bu RKÇ'lerde minör kanamayı geleneksel etkililik sonuçlarıyla birleştiren birincil sonlanım noktaları, yalnızca MACE'i içermeyen etkililik sonuçları ve özellikle majör zor sonlanım noktalarında az sayıda hasta ve olay içeren diyabet alt grupları vardı (*Çevrimiçi ek veriler, Tablo S13*)^{320,321}.

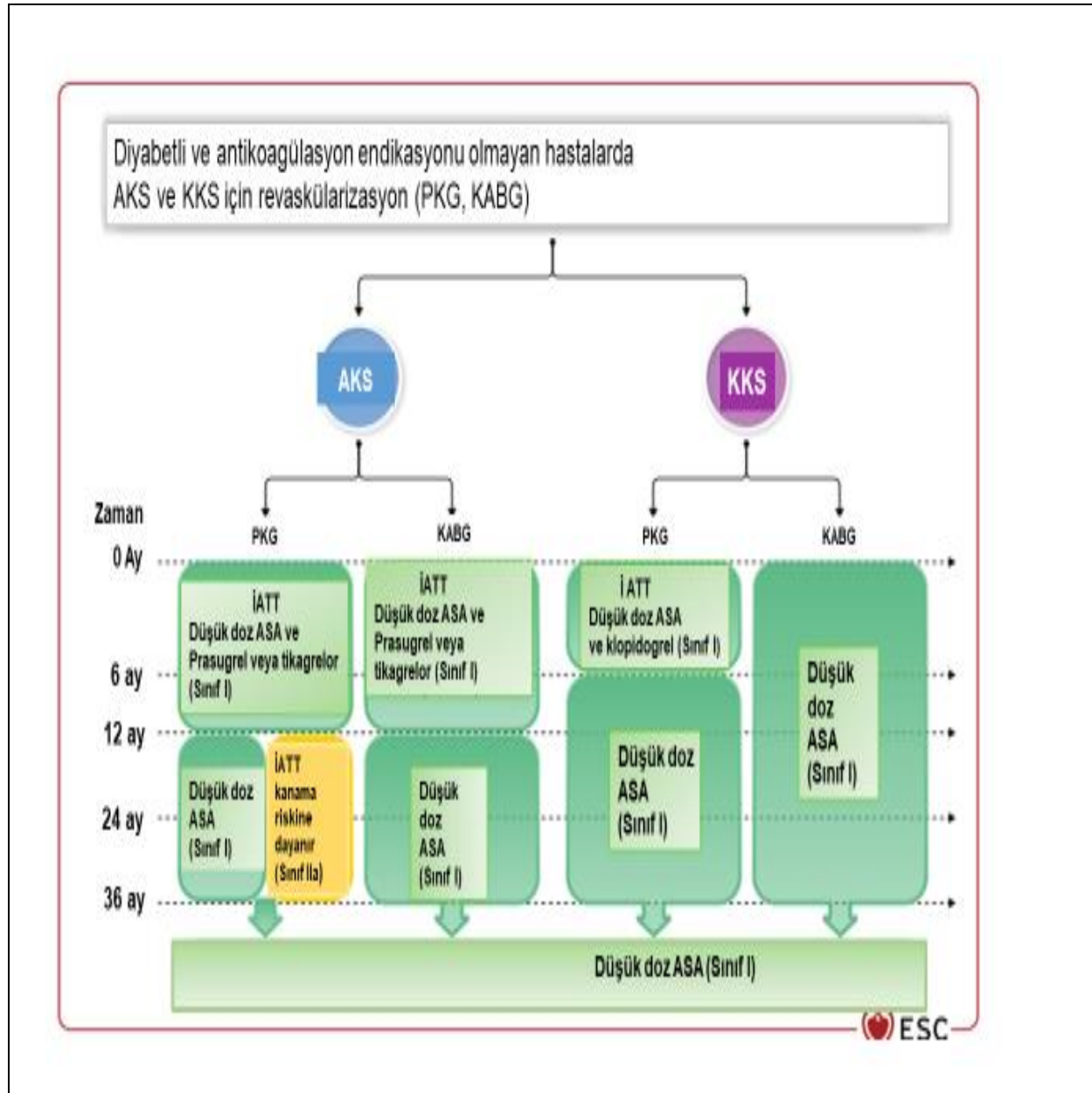
Üdtelik, büyük, üstünlük (*superiority*) RKÇ'leri, PKG sonrası antitrombosit tedaviyi yönlendirmede rutin trombosit fonksiyon testinin daha yüksek etkinliğini göstermede başarısız olmuştur^{322,322a}.

Dikkat çekici bir şekilde, trombosit fonksiyon testine dayalı olarak 2 haftalık İATT sonrasında prasugrel'den klopidoğrelle P2Y12 inhibisyonunu 'azaltan(*de-escalating*)' TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes*) çalışması, diyabet alt grubunda MACE için 1,93'lük bir üst HR limiti gösterdi (HR 1,17; %95 CI, 0,71–1,93).

Ayrıca, 'giderek azaltan ' kolunda diyabetli alt gruplarda ile diyabeti olmayanlara karşı diyabetiklerde KV ölüm anlamlı düzeyde arttı (HR 2,42; %95 GA, 0,61–9,67; Pint = 0,04), Ek olarak, diyabetli hastalar klopidoğrel aktif metabolitini daha az oluşturur ve bu da daha az trombosit inhibisyonu sağlar (*çevrimiçiek veriler, Bölüm 2.7*)^{323,324}.

Bu nedenle, AKS sonrası 12 ay içinde diyabetli hastalarda İATT'nin 12 ayın altına kısaltılması veya azaltılması önerilmez. Mevcut kanıtlar DAPT'yi ayarlamak için trombosit fonksiyon testini desteklemiyor.

(*ESC-Figür 12*), PCI veya CABG uygulanan diyabetli ve ACS veya CCS hastalarındaki önerileri özetlemektedir.



ESC-Figür 12. Uzun süreli oral antikoagülasyon endikasyonu olmaksızın perkütan koroner girişim veya koroner arter bypass ameliyatı geçiren akut veya kronik koroner sendromu olan diyabetli hastalarda antitrombotik tedavi önerileri.

AKS- akut koroner sendrom; ASA-asetilsalisilik asit; KABG- koroner arter bypass grefti; KKS-kronik koroner sendrom; İATT- ikili antitrombotik tedavi; PKG- perkütan koroner girişim.

ESC-Öneri Tablosu 13 - Uzun süreli oral antikoagülasyon endikasyonu olmayan diyabetli ve akut veya kronik koroner sendromlu hastalarda antitrombotik tedaviye ilişkin öneriler

[Öneri (öneri sınıfı ^a – kanıt düzey ^b)]

- Günde 75-100 mg dozda ASA diyabeti olan ve geçirilmiş MI veya revaskülarizasyon (KABG veya stentleme) olan hastalarda önerilir (I- A) ^{291,325,326}.
- PKG uygulanan AKS ve diyabet hastalarında, 12 ay boyunca sürdürülen ASA'ya (günde 75-100 mg) ek olarak bir P2Y12 reseptör inhibitörü (tikagrelor veya prasugrel) önerilir (I- A) ^{310-312,314}.
- Klopidoğrel 75 mg o.d. Stent tipine bakılmaksızın, KKS'li hastalarda koroner stent takıldıktan sonra, Hayatı tehdit eden kanama riski veya ortaya çıkması nedeniyle daha kısa bir süre belirtilmediği sürece 6 ay boyunca ASA'ya ek olarak uygun yüklemenin ardından (örn. 600 mg veya en az 5 gün idame tedavisi) önerilir (I- A) ³²⁷⁻³³².
- ASA intoleransı durumunda alternatif olarak klopidoğrel önerilmektedir (I- B) ³³³.
- İATT ile tedavi edilen, KABG uygulanan ve uzun süreli oral antikoagülan (OAK) tedavisi gerektirmeyen diyabet ve AKS hastalarında, ameliyattan sonra güvenli kabul edilir edilmez P2Y12 reseptör inhibitörüne yeniden başlanması ve 12 aya kadar sürdürülmesi önerilir (I- C) ^{315,334,335}.
- DAPT'yi majör kanama komplikasyonları olmaksızın tolere eden diyabetli hastalarda AKS'den sonra İATT'nin 12 aydan daha uzun süre uzatılması 3 yıla kadar düşünülmelidir. ^c, (IIa- A) ^{317,318,336}.
- Ciddi vasküler olayların uzun süreli önlenmesi için düşük doz ASA'ya çok düşük dozda rivaroksaban ^d eklenmesi, diyabet ve kronik koroner sendrom (KKS) veya yüksek kanama riski olmayan semptomatik periferik arter hastalığı (PAH) hastalarında düşünülmelidir (IIa- B) ^{304,305}.

^c-Ticagrelorun bu durumda dozu azaltılmış (60 mg günde iki defa) kullanılmalıdır ³¹⁷.

^d- Rivaroxaban 2.5 mg günde iki defa.

5.6.3. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı ve/veya revaskülarizasyonu olan uzun süreli oral antikoagülasyon gerektiren hastalar

Uzun süreli oral antikoagülanlara (OAK'lar; örn. AKS veya KKS için PKG uygulanan AF'li hastalar için, klopidoğrelli İATT, tam doz OAK'lar (üçlü antitrombotik tedavi [ÜAT]) ile birleştirilir. Kombine antitrombotik ilaçlar etkili olmakla birlikte majör kanama riskini artırır ^{337,338}.

RKÇ'lar AF ve AKS hastalarında veya PKG sonrası hastalarda ÜAT'ı OAK'yi çoğunlukla klopidoğrel ile birleştiren ikili antitrombotik tedavi (İAT) ile karşılaştırmıştır (*çevrimiçi ek veriler, Tablo S14*). Bu RKÇ'lerin bazı ortak özellikleri vardır: Orta ila majör, sıklıkla BARC tanımlı kanamayı içeren primer bir güvenlik sonucu (*Online çevrimiçi ek veriler, Şekil S7*); sekonder son nokta olarak etkinlik (KV ölüm, MI, inmenin yanı sıra revaskülarizasyon ve/veya stent trombozu dahil), sıklıkla aşağı-olmayan bir karşılaştırmayla; nispeten kısa takip (6-14 ay); ve az sayıda diyabetli hastayla sınırlı örnekleme büyüklüğü (RKÇ'lerde %28-37; *çevrimiçi ek veriler, Tablo S14*) ³³⁹⁻³⁴². Bu nedenle, bu RKÇ'ler hem İAT'ın etkinliğini ve diyabetli hastalarda ÜAT'ın majör kanamasının güvenliğini değerlendirme konusunda yeterli güce sahip değildir. Ayrıca, iki meta-analiz, ÜAT'a kıyasla İAT ile anlamlı derecede daha yüksek MI ve stent trombozu oranları önermektedir (*çevrimiçi ek veriler, Tablo S14*) ^{343,344}.

- Etkinliğine ilişkin yüksek kalitede kanıt bulunmaması, meta-analizlerin bir miktar zarara işaret etmesi ve diyabetli hastalarda altta yatan yüksek KV ve stent trombozu riskinin bulunması, diyabetli bireysel hastada TAT süresinin hem trombotik hem de kanama riskleri açısından dikkatli ve sistematik olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

ESC-Öneri Tablosu 14 - Diyabetli, akut veya kronik koroner sendromlu ve/veya uzun süreli oral antikoagülasyon gerektiren perkütanöz koroner girişimli hastalarda antitrombotik tedaviye ilişkin öneriler

(öneri sınıfı ^a – kanıt düzey ^b)

- AF'si olan ve antiplatelet tedavi alan, antikoagülasyona uygun ve kontrendikasyonu olmayan ^c hastalarda, VKA yerine NOAK'lar önerilir (I- A) ^{339,340,343}.
- Koroner stent implantasyonuna giden ve antikoagülasyon endikasyonu olan AKS veya KKS ve diyabet hastalarında en az 1 hafta boyunca düşük doz ASA, klopidoğrel ve OAK ile üçlü tedavi önerilmektedir ardından bir OAK ve tek bir oral antitrombotik ajanla ikili tedavi uygulanır (I- A) ^{339-342,344,345}.
- Koroner stent implantasyonu yapılan ve antikoagülasyon endikasyonu olan AKS veya KKS ve diyabet hastalarında düşük doz ASA, klopidoğrel ile üçlü tedavinin uzatılması ve bireysel hastada trombotik riskin kanama riskinden fazla olması durumunda 1 aya kadar OAK düşünülmelidir (IIa- C) ³⁴¹⁻³⁴⁴.
- Koroner stent implantasyonu yapılan ve antikoagülasyon endikasyonu olan AKS veya KKS ve diyabet hastalarında, trombotik risk, bireysel hastadaki kanama riskinden daha ağır basıyorsa düşük doz ASA, klopidoğrel ve OAK ile üçlü tedavinin 3 aya kadar uzatılması düşünülebilir. IIb- C() ³⁴¹⁻³⁴⁴.

Kısaltmalar: AKS- akut koroner sendrom; AF- atriyal fibrilasyon; KKS-kronik koroner sendrom; NOAK- K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülan; OAK- -oral antikoagülan; PKG- perkütan koroner girişim; VKA, K vitamini antagonisti

c- NOAK'lara kontrendikasyonlar; protez mekanik kalp kapağı, mitral darlığı ve kreatinin klerensinin spesifik NOAK için onaylanmış eşik altında olmasıdır.

5.6.4. Gastrointestinal kanamanın önlenmesi

Büyük gözlemsel çalışmalar veya birebir RKÇ'lar, düşük doz ASA veya P2Y12 inhibitörü (klopidoğrel veya tikagrelor) ile tekli antitrombotik tedavi TATT için benzer gastrointestinal ve gastrointestinal olmayan majör kanama oranları göstermektedir ^{337,338,346-350}.

- Bu nedenle, gastrointestinal mukozal kanamanın, spesifik bir antitrombotik ilaçtan ziyade, trombosit inhibisyonuna sekonder kusurlu primer hemostazla ilişkili önceden var olan mukozal lezyonlara bağlı olduğu görülmektedir.
- Bir meta-analiz, mide koruyucu ilaçların, tek veya kombine antitrombotik ilaç kullanan hastalarda mide-bağırsak kanaması riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir ³⁵¹.

Bu fayda aynı zamanda COMPASS çalışmasında diyabetli 6732 hastadan oluşan önceden belirlenmiş alt grupta da gözlemlenmiştir; bu, proton pompası inhibitörleri ve OAK'lar (K vitamini antagonisti [VKA] antikoagülan) veya K vitamini olmayan antagonist oral antikoagülan [NOAK'lar] üzerine yapılan geniş popülasyon çalışmaları ile de tutarlıdır ³⁵². KV güvenlik açısından MI, inme, KV ölüm, KKH ve akut ekstremitte iskemisinin bileşimi pantoprazol ve plasebo arasında benzerdi; yeni başlayan diyabet oranı da benzerdi ^{337,351-355}.

ESC-Öneri Tablosu 15 – Antitrombotik ilaç kullanan diyabetli hastalarda midenin korunmasına yönelik öneriler

(öneri sınıfı ^a – kanıt düzey ^b)]

- Antitrombotik ilaçlar kombinasyon halinde kullanıldığında gastrointestinal kanamayı önlemek için proton pompa inhibitörleri önerilmektedir (I- A)^{337,347,348,351-353,355}.
- Tek bir antiplatelet veya antikoagülan ilaç kullanıldığında, her hastanın kanama riski göz önünde bulundurularak gastrointestinal kanamayı önlemek için proton pompası inhibitörleri düşünülmelidir (IIa- A)^{338,347,348,351,352}.
- Klopidoğrel kullanıldığında mide koruması için omeprazol ve esomeprazol önerilmemektedir (III- B)³⁵⁶.

5.7. Diyabette risk faktörü yönetimine çok faktörlü yaklaşım

Optimum risk faktörü ve yaşam tarzı yönetiminin yanı sıra komorbiditelerin erken tespiti ve tedavisi T2DM tedavisinin temel taşıdır³⁵⁷⁻³⁵⁹.

İsveç Ulusal Diyabet Kaydı (*Swedish National Diabetes Registry*), hedef aralık dahilindeki her risk faktörüne göre klinik sonuçlarda net bir düzelme olduğunu ortaya koydu (HbA1c, LDL-K, albüminüri, sigara içme ve SKB)³⁶⁰. İlerlemiş hastalığı olan hastalarda, ör. T2DM ve yerleşik mikroalbüminüri, yoğun, hedefe yönelik, çok faktörlü bir tedavi (Steno-2 çalışması; hedefler: HbA1c <%6,5, toplam kolesterol <4,5 mmol/L [175 mg/dL] ve KB <130/80 mmHg) 7,8 yıllık takip sonrasında %50 daha az mikrovasküler ve makrovasküler olayla sonuçlandı³⁶¹.

- Uzun vadeli takip (başlangıçtan itibaren 21 yıl), ölümle birlikte son dönem böbrek hastalığının anlamlı derecede azaldığını (HR 0,53; %95CI, 0,35-0,80) ve KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskinin %70 oranında azaldığını gösterdi³⁶². Genel olarak, bu yaşam beklentisinde 7,9 yıllık bir artışla

Bu olumlu etkiler, birinci basamakta ve hastalığın erken döneminde T2DM'ye yönelik yoğunlaştırılmış, çok faktörlü tedavinin klinik müdahale çalışmalarında gözlemlenmedi. The ADDITION (*Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care*) çalışması, mikrovasküler veya makrovasküler olayların 5 veya 10 yıl sonra anlamlı düzeyde azalmadığını (sırasıyla %17 ve %13 azalma), ancak müdahalenin HbA1c'yi yalnızca biraz iyileştirdiğini gösterdi^{364,365}.

Buna uygun olarak, 45-69 yaşları arasındaki T2DM hastalarında yapılan yoğun terapi ile geleneksel terapinin karşılaştırılması J-DOIT3 (*Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment*

Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases) çalışması, birincil bileşik sonuçların (ölümcül olmayan MI, felç, revaskülarizasyon veya tüm nedenlere bağlı ölüm; HR 0,81; %95 GA, 0,63) azalmasına yönelik anlamlı olmayan bir eğilim ortaya çıkardı. -1,04; P = 0,094)³⁶⁶. Post-hoc analizler yalnızca serebrovasküler olayların azaldığını gösterdi (HR 0,42; %95 CI, 0,24-0,74; P = 0,002), ancak tüm nedenlere bağlı ölüm ve koroner olaylarda hiçbir fark görülmedi. Ek olarak, obezite ve T2DM hastalarına 10 yıllık takiple yaşam tarzı müdahalesini tanıtan Look AHEAD çalışması, bileşik CV sonuçlarında bir azalma göstermedi⁵⁶.

- T2DM ve KVVH'li hastaların optimal tedavisindeki temel sorunlar, KVVH'li hastalarda T2DM'nin düşük tespit oranı, diyabet uzmanlarına sevk oranının düşük olması ve Bu hasta grubunda ilaç veya yaşam tarzı müdahaleleri ile tedaviye uzun süreli uyumun zorluğudur. EUROASPIRE V araştırmasında KVVH'li hastaların çoğunun (%29,7) diyabeti olduğu, bilinmeyen T2DM'li hastaların ise %41,1'inin disglisemik olduğu rapor edilmiştir³⁶⁷. Bilinen diyabetli hastaların %31'ine diyabet kliniğine gitmeleri önerilmiş, ancak yalnızca %24'ü başvurmuştur.
- Disglisemik hastaların yalnızca %58'ine tüm kardiyο-koruyucu ilaçlar reçete edildi ve SGLT2 inhibitörleri veya GLP-1 RA'ların kullanımı sınırlıydı (sırasıyla %3 ve %1)³⁶⁷.
- Yeni tespit edilen T2DM'li hastaların yalnızca %61'inde, önceden bilinen T2DM'li hastaların ise %54'ünde <140/90 mmHg KB hedefine ulaşıldı³⁴. <1,8 mmol/L LDL-K hedefine hastaların sırasıyla yalnızca %18 ve %28'inde ulaşıldı. Bu, yeni tespit edilen T2DM'li hastaların yalnızca %55'inde ve önceden bilinen T2DM'li hastaların %60'ında tüm kardiyoprotektif ilaçların (antitrombotik tedavi, beta-blokerler, RAS inhibitörleri ve statinler) kombinasyonunun düşük reçetelenme oranlarıyla açıklandı³⁴.
- Bir polipil kavramı, örneğin aspirin, ramipril ve atorvastatin içeren sekonder kardiyovasküler korunmada klinik olayları bile düzeltebilir³⁶⁸.

Üstelik, yaşam tarzı müdahalelerine bağlılık zamanla azalır ve 1 yıl sonra vücut ağırlığı sürekli olarak artar⁵⁶. Uyum başarısızlıklarının üstesinden gelmek için, klinik uygulamada *kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine ilişkin 2021 ESC Kılavuzu*, hasta profillerini ve tercihlerini dikkate alarak, hedeflerin tedavinin bir parçası olmasını sağlayarak doktorların ve hastaların risk faktörü hedeflerini takip etmelerine yardımcı olmak için risk faktörlerini tedavi etmeye ve tedaviyi yoğunlaştırmaya yönelik adım adım bir yaklaşımın ana hatlarını çizmektedir, bu sağlık çalışanlarını ve hastaları kapsayan ortak bir karar alma sürecidir⁴⁸.

Bu adım adım yaklaşım, tüm diyabetli hastalarda glisemik durum ve yaşam tarzı risk faktörü profili de dahil olmak üzere KVVH riskinin değerlendirilmesiyle başlar (**ESC-Figür 13**). KVVH risk sınıflandırması Örneğin KAH, KY, AF veya PAH'in yanı sıra yaş, kırılabilirlik ve cinsiyet komorbiditelerine göre bireysel olarak uyarlanmalıdır. Bu, özellikle yaşam tarzı stratejileri ve potansiyel tedavi yararları konusunda hastayla bireysel tercihlerin tartışılmasını içerir.

- Özellikle T2DM alanında yapılan çalışmalar, tedaviyi yoğunlaştırmaya yönelik adım adım yaklaşımın faydalarını göstermiştir; Böyle bir yaklaşımla tedavi hedeflerine ulaşmanın benzer olduğu, yan etkilerin daha az olduğu ve hasta memnuniyetinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmektedir^{369,370}. Destekleyici kanıtlar, standart bakımla karşılaştırıldığında davranışsal müdahale stratejisinin T2DM hastalarında fiziksel aktivitede sürekli bir artışa ve hareketsiz geçirilen sürenin azalmasına yol açtığını gösteren İtalyan Diyabet ve Egzersiz Çalışması (*Italian Diabetes and Exercise Study*) 2'den gelmektedir³⁷¹. Hedeflenen hedeflere yüksek düzeyde bağlılık ve optimizasyon sağlamak için klinisyen-hasta iletişimi çok önemlidir ve anlayışı geliştirmek ve yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisine uyumu teşvik etmek için arka plan ve hedefleri açıklayan kişiselleştirilmiş bir yaklaşım içermelidir. Semptomlar da dahil olmak üzere hastalık varlığının yanı sıra, hastanın sağlıklı bir yaşam tarzı benimseme yeteneği, bireysel bilişsel ve duygusal faktörlere, eğitim düzeyine, sosyoekonomik faktörlere ve zihinsel sağlığa bağlıdır. Algılanan yatkınlık zorluğu ve sonuçların öngörülen ciddiyeti de hastaların motivasyonunun öne çıkan bileşenleridir³⁷².
- Hastalar, OARS (*Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, and Summarizing* [Açık uçlu sorular, Onaylama, Yansıtıcı dinleme ve Özetleme]) ve SMART (Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely [Spesifik, Ölçülebilir, Ulaşılabilir, Gerçekçi, Zamanında]) ilkelerini içeren motivasyonel görüşme yoluyla motive edilebilir³⁷²⁻³⁷⁴.

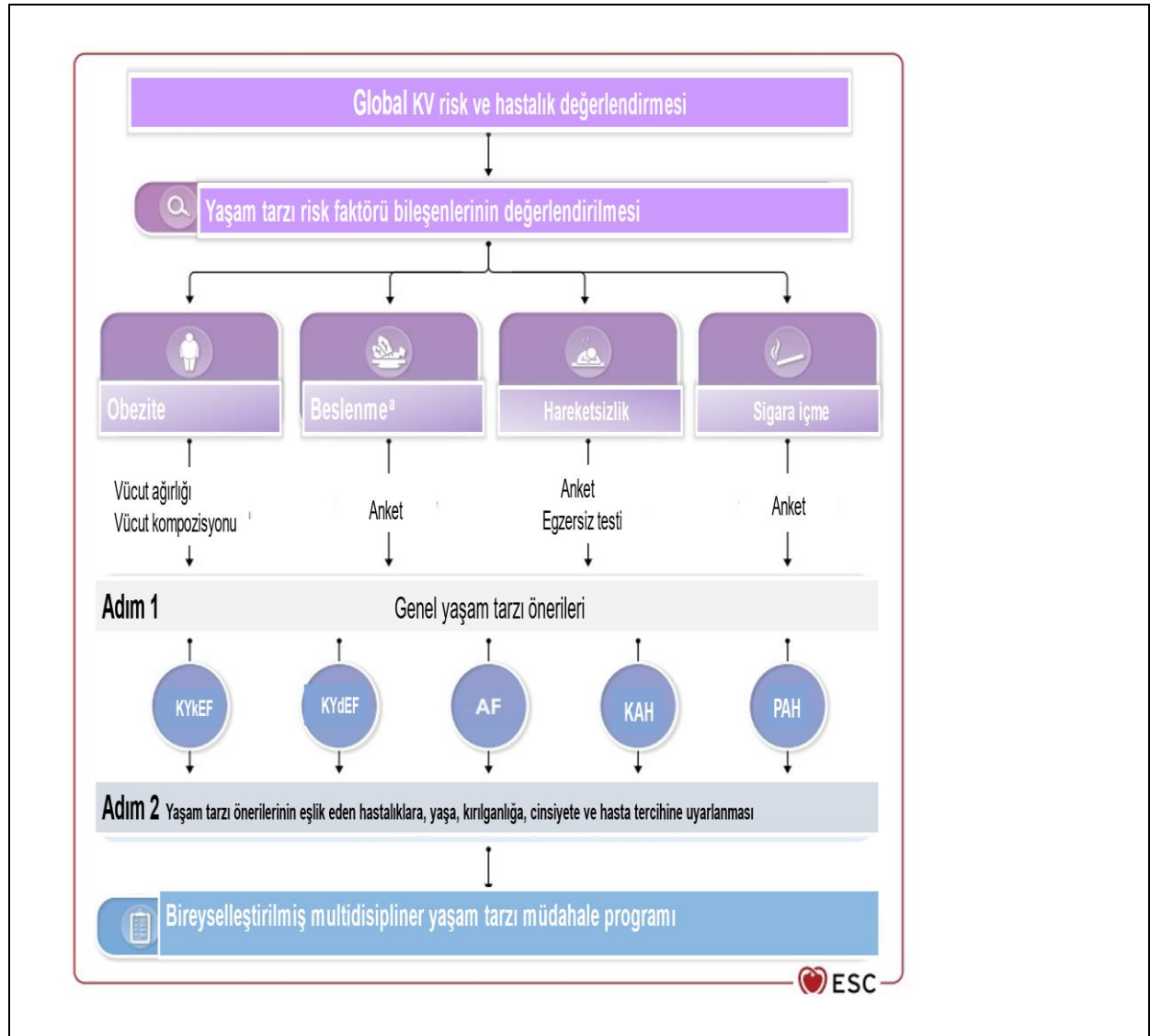
Farklı bakım verenlerin bilgi ve becerilerini birleştiren multidisipliner davranışsal yaklaşımlar önerilmektedir¹⁰⁴.

- Diyet önerilerine psikolojik destekle birlikte egzersiz müdahalesini eklemek, diyet eğitiminden daha etkilidir³⁷⁵. Yeterli tedavi uyumu düzelttiğinden, KVH ve T2DM hastalarında depresyon ve depresif semptomların değerlendirilmesi önemlidir^{376,377}.

Cep telefonu uygulamaları hem ilaç tedavisine hem de davranış değişikliklerine uyumu arttırabilir ancak özellikle KVH ve T2DM hastalarında daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır³⁷⁸. Eğitim yöntemi açısından bireysel eğitim, yüz yüze veya web ve cep telefonu eğitimine göre daha etkilidir³⁷⁵. Kişiye özel ve otomatikleştirilmiş bir kısa mesaj (SMS) destek programının, diyabeti yeterince kontrol edilemeyen yetişkinlerde glisemik kontrolü düzeltip düzeltmeyeceği belirsizdir³⁷⁹.

ESC-Öneri Tablosu 16 — Kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan tip 2 diyabet hastalarına çok faktörlü bir yaklaşım için öneriler
(öneri sınıfı ^a – kanıt düzey ^b)

- Risk faktörlerinin ve komorbiditelerin erken tespit edilmesi ve tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir (I- A)^{357,358}.
- T2DM'yi tedavi hedefleri ile yönetmek için çok faktörlü bir yaklaşım önerilmektedir(I- B)³⁶¹.
- Farklı bakım verenlerin bilgi ve becerilerini birleştiren multidisipliner davranışsal yaklaşımlar önerilmektedir (I- C)^{104,380}.
- Motivasyonel görüşmenin ilkelerinin davranış değişikliklerini tetikleyeceği düşünülmelidir (IIa- C)³⁷²⁻³⁷⁴.
- Telesağlığın risk profilini iyileştirdiği düşünülebilir(IIb- B)^{378,379}.



ESC-Figür 13. Diyabetli hastalarda yaşam tarzı risk faktörü bileşenlerinin değerlendirilmesi ve aşamalı yaşam tarzı önerileri

Kısaltmalar: AF- atriyal fibrilasyon; KAH-koroner arter hastalığı; KV- kardiyovasküler; KYkEF- korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KYdEF- ejeksiyon fraksiyonunun azalmasıyla birlikte kalp yetersizliği; PAH- periferik arter hastalığı

a- Beslenme, besin öğelerinin nitelik ve niceliği ile alkol tüketimine ilişkin bileşenleri içerir.

6. Koroner arter hastalığı ve diyabetin yönetimi

6.1. Kronik koroner sendromlar ve diyabet

6.1.1. Klinik prezentasyon

Diyabet iskemik kalp hastalığı için iyi bilinen bir risk faktörüdür

(İKH) ve KAH, T2DM hastalarındaki ölümlerin %40–80'inden sorumludur^{148,359,381}. KKS'li hastalarda T2DM ayrıca 1,28'lik düzeltilmiş HR ile kombine sonuç (KV ölüm, MI veya inme) riskinin artmasıyla

ilişkilidir³⁹. Çalışmalar, diyabetli hastalarda KAH'nın klinik semptomlarının genellikle daha az şiddetli ve atipik bir görünümde olduğunu göstermektedir. Anjiyografik olarak doğrulanmış KAH olan ve ortalama diyabet süresi 10,4 yıl olan hastalarda yapılan BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*) çalışmasında, tipik anjina, anjinal eşdeğer veya her ikisinin kombinasyonu hastaların sırasıyla %19, %21 ve %42'sinde gözlemlendi. %'si asemptomatik kaldı^{382,383}. Daha önce KAH geçirmemiş asemptomatik 510 diyabetli hastada, bilgisayarlı tomografi (BT) hastaların %46'sında koroner ateroskleroz varlığına işaret eden kalsifikasyonları ortaya çıkardı³⁸⁴. Asemptomatik diyabetli ölen kişiler üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında KAH prevalansının daha da yüksek olduğu bulunmuştur³⁸⁵.

6.1.2. Tarama ve tanı

KKH değerlendirmesinde her prosedürün duyarlılığı, özgüllüğü ve test öncesi olasılığı hakkındaki ayrıntılar için kronik koroner sendromlara ilişkin 2019 ESC Kılavuzuna bakınız²⁹⁹. Asemptomatik diyabetli ve KAH öyküsü olmayan hastalarda KAH için rutin taramanın etkisini değerlendiren çeşitli RKÇ'ler göstermiştir ki standart önerilerle karşılaştırıldığında rutin tarama yapılanlarda takip sırasında KV sonuçlarda farklılık görülmedi.³⁸⁶⁻³⁸⁸

Diyabette asemptomatik KAH taraması tartışmalıdır. Asemptomatik diyabetli ve KAH öyküsü olmayan hastalarda KAH için rutin taramanın etkisini değerlendiren çeşitli RKÇ'ler göstermiştir ki standart önerilerle karşılaştırıldığında rutin tarama yapılanlarda takip sırasında KV sonuçlarda farklılık görülmedi.³⁸⁶⁻³⁸⁸.

Asemptomatik 3299 diyabet hastasının yer aldığı beş RKÇ'nin meta-analizinden elde edilen veriler, invazif olmayan KAH taramasının herhangi bir kardiyak olay oranını %27 oranında ölümcül olmayan MI vakalarında anlamlı olmayan bir azalma (RR 0,65; P = 0,062) ve KY nedeniyle hastaneye yatış (RR 0,61; P = 0,1) sayesinde önemli ölçüde azalttığını gösterdi (RR 0,73; %95 GA, 0,55-0,97; P = 0,028).

- Yine de bu analizin sınırlamaları göz önüne alındığında (örn. farklı tarama yöntemleri, heterojen hasta popülasyonları), asemptomatik hastalarda KAH için invazif olmayan, rutin tarama önerilmemektedir³⁸⁹.

Ayrıca, yakın zamanda yayınlanmış, 65-74 yaş arası erkekleri kapsayan bir RKÇ'de, rutin KAH taraması, önceden belirlenmiş bir diyabet alt grubunda da ortalama 5,6 yıllık takip sonrasında herhangi bir nedene bağlı ölüm vakasını önemli ölçüde azaltmamıştır²⁹⁶.

6.1.3. Yönetmek

Diyabetli ve yerleşik KAH'lı hastaların kapsamlı yönetimi, sağlıklı bir yaşam tarzıyla başlamalı ve obezite, hipertansiyon veya dislipidemi gibi değiştirilebilir risk faktörlerini azaltmak veya ortadan kaldırmakla başlamalıdır. Farmakoterapinin amacı ciddi KV olayları önemli ölçüde azaltmak olmalıdır. Glisemi, kan basıncı ve LDL-K düzeylerine yönelik hedefler ve farmakoterapi ilgili bölümlerde ele alınmaktadır (*Bölüm 5.2, 5.4 ve 5.5*).

6.1.3.1. Farmakoterapi

6.1.3.1.1. Glikoz düşürücü ilaç. Çeşitli CVOT (*Cardiovascular outcomes trial [kardiyovasküler sonuç çalışmaları (KVSÇ)]*)'ların sonuçlarına dayanarak, T2DM ve KAH hastalarında KV olayları azaltmak için SGLT2 inhibitörleri ve/veya GLP-1 RA'lar önerilmektedir (*Bölüm 5.3*).

6.1.3.1.2. Diğer ilaçlar. KAH'nın yaygın doğası nedeniyle, diyabetli bazı hastalar revaskülarizasyona uygun değildir.

- Uzun etkili nitratlar veya KKB'ler ile miyokardın oksijen arzını artırarak veya beta-blokerler, dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri (KKB'ler), ranolazin veya ivabradin yardımıyla oksijen talebini azaltarak semptomların hafifletilmesi sağlanabilir. Bu ilaçların hiçbirinin mortaliteyi veya iskemik olayların oranını düzeltmediğini unutmayın.
- Eş zamanlı vazodilatör etkiye sahip beta blokerler (örn. karvedilol, nebivolol, labetalol) nötr veya pozitif metabolik etkileri nedeniyle tercih edilebilir³⁹⁰⁻³⁹².

Hücrese düzeyde miyokard iskemisini azaltan bir ilaç olan Ranolazin, özellikle zayıf metabolik kontrolü olan hastalarda HbA1c'yi azaltan benzersiz bir etkiye de sahiptir^{393,394}.

- Diyabeti ve KAH'ı olan normotansif hastalarda, özellikle KY veya KBH'li yatan hastalarda KV olay riskini azaltmak için ACE-I'ler veya ARB'ler de önerilmektedir³⁹⁵⁻³⁹⁷.

6.1.3.2. Revaskularizasyon

Diyabetli hastalarda miyokardiyal revaskülarizasyon endikasyonları, diyabeti olmayan hastalardakilerle aynıdır ve bunların temel yönleri miyokardiyal revaskülarizasyona ilişkin 2018 ESC/EACTS

Kılavuzunda ve kronik koroner sendromlara ilişkin 2019 ESC Kılavuzunda rapor edilmiştir^{299,308}.

Diyabetli hastalarda revaskülarizasyona ilişkin sonuç araştırmalarından elde edilen kanıtların ayrıntılı bir açıklaması (*Cevrimiçi Ek veriler, Bölüm 3.1.1*)'de bulunabilir.

- Özetle, mevcut bilgiler göz önüne alındığında, diyabet ve çok damar hastalığı olan hastalarda, hasta özellikleri (örneğin kırılabilirlik, serebrovasküler hastalık) dikkate alındığında, kompleks PKG yerine arteriyel greftli KABG tercih edilmektedir³⁹⁸.
- Daha az yaygın hastalığı olan hastalar için mümkün olan her durumda yeni nesil ilaç salınlı stentlerle (DES[*drug eluting stent*]) PKG kabul edilebilir (yani sol anterior inen damarı içermeyen tek damar hastalığı veya iki damar hastalığı ve SYNTAX Skoru ≤ 22 olanlar).
- Böylece KAH'nın boyutu, lezyonun karmaşıklığı ve majör cerrahi riski
- Karar verme sürecindeki kilit noktalarıdır.

Revaskülarizasyonla ilgili çalışmaların çoğu T2DM'li hastaları kapsadığından, mevcut Kılavuzlar T1DM'li hastalara kolaylıkla uygulanamamaktadır. Artık T1DM ve çok damar KAH hastalarında da KABG'nin PKG'den üstün olduğu gösterilmiştir^{399,308}. KAH'nın yaygınlığına göre revaskülarizasyon önerileri için miyokardiyal revaskülarizasyona ilişkin 2018 ESC/EACTS Kılavuzuna ve kronik koroner sendromlara ilişkin 2019 ESC Kılavuzuna bakın^{399,308}.

6.2. Akut koroner sendromlar ve diyabet

6.2.1. Klinik sunum ve tanı

Diyabet, AKS nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda sık görülen bir komorbiditedir; prevalansı son on yılda artan ve mortalite oranı yüksektir⁴⁰⁹. ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) ile başvuran hastaların %25'inde diyabet öyküsü vardır ve %40'ından fazlasında daha önce tanı konmamış T2DM veya pre-diyabet vardır⁴¹⁰. Diyabetli hastalar daha sıklıkla tipik olmayan semptomlarla başvurur

diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında bu durum hızlı teşhis ve tedaviyi etkiler⁴¹¹. Dahası, diyabetli hastalarda sıklıkla çoklu damar hastalığı ve çoklu koroner lezyonlar bulunur; mikrovasküler vazodilatasyonun bozulmasıyla ilişkili yüksek oranda hassas aterosklerotik plakların yüzdesi daha yüksektir^{412,413}.

6.2.2. Yönetim

6.2.2.1. Farmakolojik tedavi

Kötü prognoz ve yüksek oranlara rağmen diyabet ve AKS hastaları eşlik eden hastalıkların yaygınlığı nedeniyle revaskülarizasyon, reperfüzyon veya yeterli İATT gibi uygun tedaviyi alma olasılıkları daha düşüktür^{414,415}. Sebeplerden biri tipik belirtilerin olmaması olabilir⁴¹⁶. Az sayıda çalışma yalnızca diyabetli hastalara odaklanmış olsa da, çalışmaların analizleri kılavuza yönelik farmakoterapinin diyabetli hastalara diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında benzer veya daha iyi mutlak faydalar sağladığını, ancak olayların görülmeye sıklığının diyabeti olanlara karşı olmayanlarda sürekli olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir^{309,312,417}.

6.2.2.2. Akut koroner sendromlu hastalarda glukoz kontrolü

Hastaneye kaldırıldığında AKS ve hiperglisemisi olan hastaların ölüm riski, diyabet durumu ne olursa olsun, hiperglisemisi olmayan AKS hastalarına göre daha yüksektir⁴¹⁸.

- Ölüm oranı, diyabet varlığından ziyade kan şekeri seviyesiyle daha güçlü bir şekilde ilişkilidir^{419,420}. Bu nedenle, yoğun glisemik kontrolün prognozu iyileştirdiğine dair yeterli kanıt olmamasına rağmen, tüm deneklerde kan şekeri düzeyinin erken değerlendirilmesi şiddetle tavsiye edilir.

DIGAMI 1 çalışması, intravenöz (i.v.) insülin-glikoz infüzyonu ve ardından deri altı enjeksiyonlarla erken, sıkı glisemik kontrolün, geleneksel glukoz düşürücü tedaviye kıyasla 1 yıllık mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını gösterdi⁴²¹. Tersine, DIGAMI 2 çalışması ve daha sonra insülin-glikoz infüzyonları üzerine yapılan çalışmaların birleştirilmiş analizleri bu gözlemi doğrulamamıştır^{146,422}.

Diğer çalışmalar, yeterli glisemik kontrolün AKS'li hastaların prognozunu düzelttiğini gösterirken aynı zamanda daha kötü sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olan hipoglisemiden kaçınmanın önemini de ortaya koymaktadır^{423,424}. Önceki çalışmalara yönelik bir eleştiri, gliseminin yetersiz karakterizasyonudur; çoğu çalışma HbA1c'yi glisemik marker olarak analiz eder; hem hipoglisemi hem de glisemik değişkenliğin KV patolojisinde potansiyel olarak bir rolü vardır.

- Tüm kanıtlar göz önüne alındığında, AKS'nin erken saatlerinde hipoglisemiden kaçınırken orta düzeyde sıkı bir glisemik kontrol sağlamaya çalışmak en iyisidir.
- Sürekli insülin infüzyonu, optimal glisemik kontrolün başka türlü sağlanamadığı durumlarla sınırlı olmalıdır; Bazı önerilere göre kan şekeri düzeyi <11,1 mmol/L (<200 mg/dL) veya <10,0 mmol/L (<180 mg/dL) tutulmalıdır⁴²⁵⁻⁴²⁷.
- Akut ACS fazında tercihen saatlik olmak üzere sık sık kan şekeri testi yapılması hipogliseminin önlenmesine yardımcı olacaktır.

CGM, kan şekeri testinden daha kullanışlı olmakla birlikte kapsamlı glikoz verileri sağlar ve insülin veya sülfonilüre ile tedavi edilen T2DM ve AKS'li 141 hastada yapılan LIBERATES (*Improving Glucose Control in Patients with Diabetes Following Myocardial Infarction: The Role of a Novel Glycaemia Monitoring Strategy*) RKC, CGM'nin 3 ay boyunca geleneksel kılcal glikoz testiyle karşılaştırıldığında hipoglisemik maruziyeti önemli ölçüde azalttığını, aynı zamanda eşit derecede etkili olduğunu gösterdi, aynı zamanda HbA1c'yi azaltmada etkilidir⁴²⁸. EMMY (*Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction*) çalışmasında 467 hasta, akut MI için PKG'den sonraki 72 saat içinde 10 mg empagliflozin veya plaseboya randomize edildi⁴²⁹.

Çalışma ilacı, 26 hafta boyunca NT-proBNP'de önemli ölçüde daha fazla bir azalma (birincil sonuç) ve ekokardiyografik LV parametrelerinde anlamlı bir iyileşme ile ilişkilendirildi; ancak metabolik asidoz ve diyabetik ketoasidoz gibi özel ilgi duyulan advers olaylarda herhangi bir fark gösterilmedi⁴²⁹.

- AKS'nin akut fazındaki hipergliseminin stres hiperglisemisini yansıtabileceği ve diyabet tanısı için yeterli olmadığı unutulmamalıdır. Bu hastalar taburcu olduktan sonra daha detaylı değerlendirilmelidir (*Bölüm 3*).

AKS hastalarında antitrombotik tedavi *Bölüm 5.6'da* ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

ESC-Öneri Tablosu 18 – Diyabetli ve akut koroner sendromu olan hastalarda glisemik kontrole yönelik öneriler

(öneri sınıfı ^a – kanıt düzey ^b)

- o AKS'li tüm hastalarda başlangıçtaki değerlendirmede glisemik durumun değerlendirilmesi önerilir (I- B)^{141,367,430}.
- o Bilinen diyabet veya hiperglisemi (glikoz düzeyi $\geq 11,1$ mmol/L veya ≥ 200 mg/dL olarak tanımlanır) olan hastalarda kan şekeri düzeylerinin sıklıkla izlenmesi önerilir (I- C).
- o Kalıcı hiperglisemisi olan AKS hastalarında hipoglisemi ataklarından kaçınılırken glukoz düşürücü tedavi düşünülmeli, (IIa- C)^{423,424}.

6.2.2.3. ST yükselmeli miyokard enfarktüsünde reperfüzyon stratejileri

STEMI ile başvuran diyabetli hastalardaki tedavi stratejisi, diyabeti olmayan hastalarinkinden farklı olmamalıdır. Genel popülasyonda ise prognozu erken ve etkili reperfüzyon belirler. Diyabetli hastaların atipik semptomlarla başvurma olasılığı daha yüksek olduğundan, reperfüzyona sıklıkla geç başlanır⁴³¹.

Her ne kadar diyabetli ve STEMI'li hastalar, diyabeti olmayanlara göre daha yaşlı, daha sık çoklu damar hastalığı ve eşlik eden durumlara sahipler ve reperfüzyon tedavisi alma olasılıkları daha düşüktür.

Diyabet, erken ve geç mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir⁴³²⁻⁴³⁶. Zamanında yapılan primer anjiyoplasti diyabet hastalarında da en iyi klinik sonuçları sağlar⁴³⁷.

Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, NSTE-AKS'li hastalarda erken, tek aşamalı, tam revaskülarizasyonun ve STEMI ve çok damar hastalığı olanlarda erken tam revaskülarizasyonun klinik faydasını göstermektedir^{403-407,432-435}.

- Kariyojenik şok istisna prosedürün enfarktüsle ilişkili arterle sınırlandırılması önerilir⁴⁰⁸.
- Proton pompası inhibitörlerinin eklenmesi, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımının sınırlandırılması ve INR $>2,5$ tavsiye ediliyorsa OAK kullanan hastalarda heparinden kaçınılması³⁰⁸.

6.2.2.4. ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromda invaziv stratejinin optimal zamanlaması

Diyabetli ve NSTE-AKS (ST- segment yükselmesiz akut koroner sendrom)'li hastalarda revaskülarizasyonun endikasyonları ve zamanlaması diyabeti olmayan hastalardan farklı

olmamalıdır⁴³⁸ ⁴³⁸ Çok sayıda çalışma, yüksek riskli alt gruplarda erken invaziv stratejinin faydalı olduğunu göstermiştir⁴³⁹⁻⁴⁴². Diyabet kötü prognoz risk faktörlerinden biri olduğundan, diyabetli hastalar erken invaziv yaklaşımdan diyabeti olmayanlara göre önemli ölçüde daha fazla yararlanabilirler. 417,443 NSTE-AKS hastalarında erken ve gecikmiş invazif stratejiyi karşılaştıran sekiz RKÇ'nin meta-analizinde, diyabet, yüksek troponin ve GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) risk skoru >140, erken invazif kolda daha düşük mortalite öngörüyordu⁴⁴⁴.

- Güncel kılavuzlara göre, çoğunlukla elektriksel veya hemodinamik instabilitesi olan çok yüksek riskli hastalara *acil invaziv strateji* (başvurudan sonraki 2 saat içinde) uygulanmalıdır⁴²⁶.

Bu hastalar tüm büyük randomize AKS araştırmalarının dışında tutuldu.

- Ayrıca ciddi semptomları olan, medikal tedaviye dirençli veya sorumlu damarın sol ana damar olduğunu düşündüren EKG bulguları olan hastalar derhal koroner anjiyografiye yönlendirilmelidir.
- Yüksek riskli hastalara, özellikle de troponin düzeyleri belirgin derecede yüksek olanlara, dinamik ST/T-segment değişikliklerine, geçici ST-segment yükselmesine veya GRACE risk skoru >140 olanlara *erken invazif* bir strateji (24 saat içinde) uygulanmalıdır.

6.3. Diyabette obstrüktif- olmayan koroner arter hastalığı iskemi

Obstrüktif KAH olmayan iskeminin rolüne ilişkin ayrıntılar (*Çevrimiçi Ek Veriler, Bölüm 3.2*)'de özetlenmiştir.

(*Ek Bölüm 3.2*). Diyabette obstrüktif olmayan koroner arter hastalığı ile iskemi

Her ne kadar iskemi ve anjinin en yaygın nedeni koroner arter darlıkları olsa da, iskemisi doğrulanmış semptomatik hastaların çoğunda obstrüktif KAH yoktur⁹⁶.

Bu fenomen, koroner anjiyografide hafif veya orta dereceli lezyonlar, epikardiyal damarlarda dinamik darlıklar veya koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğu (KMD) olarak ortaya çıkan yaygın hastalık ile açıklanabilir⁹⁷.

Tüm bu vakalarda hastalarda egzersiz sırasında tipik anjina semptomları ve invazif olmayan fonksiyonel testlerde iskemi görülebilir.

Bu fenomenin ayrıntıları, kronik koroner sendromların tanı ve tedavisine yönelik 2019 ESC Kılavuzunda açıklanmıştır⁹⁸. Hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres, insülin direnci, inflamasyon ve nitrik oksit üretiminin azalması ve sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengesizlik gibi diyabetin KMD riskini artırdığı çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür⁹⁹⁻¹⁰³. Albüminüri ile korelasyon da rapor edilmiştir¹⁰⁴. Son olarak T2DM'nin kendisi endotel hücrelerine zarar verebilir ve kapiller yüzey alanını azaltabilir^{99-103,105} (*ESC-ekFigür- S8*).

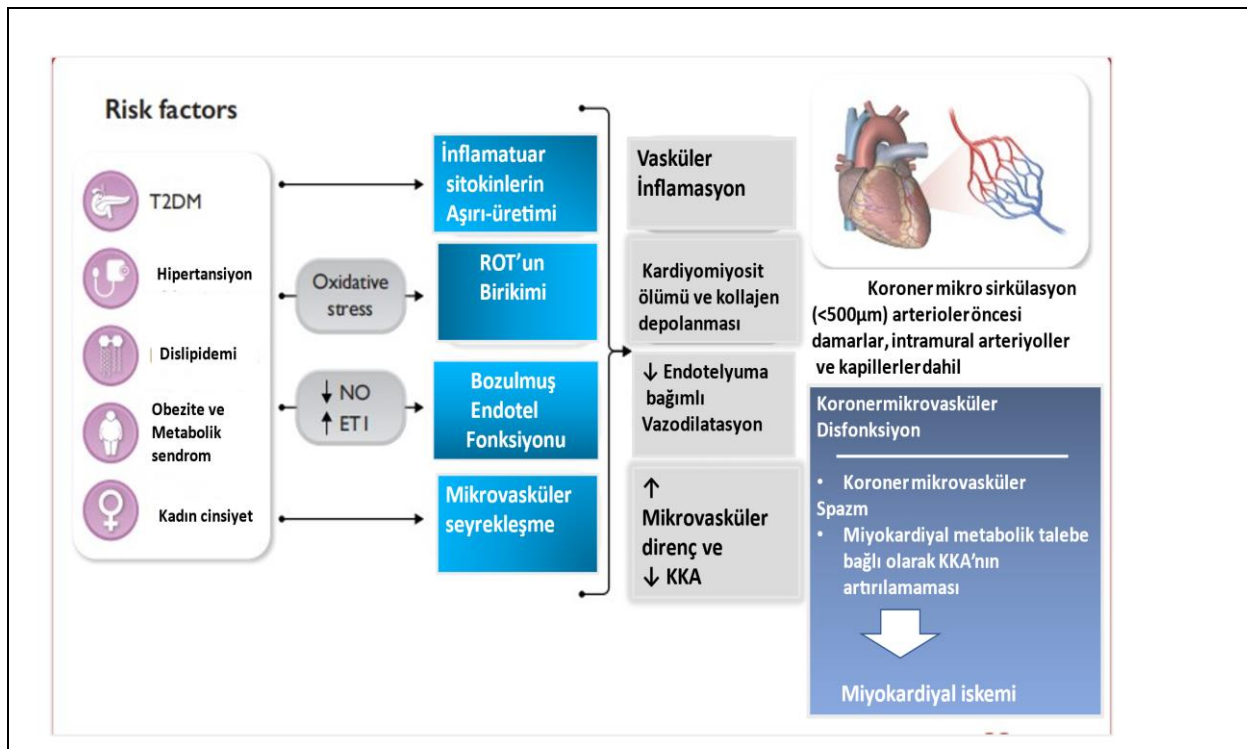
Her ne kadar bazı çalışmalar diyabetli hastalarda diyabeti olmayan hastalara kıyasla koroner damarların anjiyografik olarak daha küçük görüldüğünü gösterse de, yakın zamanda yapılan bir analiz, ateroskleroz olmadığında T2DM'nin koroner arterlerin boyutlarını etkilemediğini

göstermiştir¹⁰⁶. T2DM genellikle obstrüktif KAH için bir risk faktörü olarak kabul edilir, ancak önemli koroner lezyonları olmayan diyabet ve anjinalı hastaların çoğunda KMD tanısı konulabilir¹⁰⁰.

Mikrovasküler anjin tanısı için standartlaştırılmış kriterler yakın zamanda COVADIS (*Coronary Vasomotion Disorders International Study*) Grubu tarafından önerilmiştir¹⁰⁷. T2DM, dislipidemi, obezite ve metabolik sendromun yanı sıra ana risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Diyabetli hastalarda, yaşam tarzı değişikliği ve uygun metabolik kontrol (glikoz ve lipidler) dışında, obstrüktif KAH olmayan iskemik tedavisi (INOCA [*ischemic obstructive coronary artery disease*]), diyabeti olmayan hastalardan farklı olmamalıdır ve başka bir yerde yayınlanmıştır¹⁰⁸. INOCA hastalarında T2DM'nin kötü prognoz açısından bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır¹⁰⁹.

INOCA'nın aksine MINOCA (*MI with non-obstructive coronary arteries*), diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara göre daha az görülmektedir¹¹⁰⁻¹¹². MINOCA, altta yatan kardiyak ve kardiyak olmayan nedenleri olan karmaşık, homojen olmayan bir durumdur¹¹³⁻¹¹⁵. MINOCA ile başvuran hastaların hayatta kalma oranı, eşleştirilmiş sağlıklı bireylere göre daha düşüktür^{116,117}. Tip2 DM'nin yanı sıra diyabet varlığından bağımsız olarak yüksek kan şekeri düzeylerinin de erken ve geç mortalite açısından önemli risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir^{113,118,119}.

MINOCA tanısı alan diyabetli hastaların tedavisi diyabeti olmayanlardan farklı olmamalıdır. Her akut koroner sendromlu hastada olduğu gibi glukoz düzeyinin erken dönemde değerlendirilmesi ve kontrol edilmesi önerilir (*Ana metin Bölüm 6.2.2.2*).



ESC-ekFigür S8. Koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisi.

↑- arttı; ↓- azaldı; KKA-koroner kan akışı; ET1-endotelin-I; NO- nitrik oksit; ROT- reaktif oksijen türleri; T2DM- tip 2 diyabet.

Kalp yetersizliği ve diyabet

7.1. Tanım ve patofizyoloji

Kalp yetmezliği tek bir patolojik hastalık değil, yapısal ve/veya fonksiyonel bir kalp anormalliğinin neden olduğu mevcut veya önceki semptom ve/veya bulguların eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Bu durum, yüksek natriüretik peptidler ve/veya görüntüleme veya invazif hemodinamik ölçümler gibi tanısal yöntemlerden elde edilen kardiyojenik pulmoner veya sistemik konjesyonun objektif kanıtlarıyla desteklenmektedir⁴⁴⁵.

Kalp yetmezliği, T2DM'li hastalarda KVH'nin en yaygın başlangıç belirtilerinden biridir ve HFkef, hafif düşmüş ejeksiyon fraksiyonu (KYhdEF) ile kalp yetersizliği veya KYdEF olarak ortaya çıkabilir (**ESC-Tablo 9**)⁴⁴⁶.

Diyabette KY'nin başlıca nedenleri İKH (Bölüm 6), hipertansiyon (Bölüm 5.3), hipergliseminin doğrudan veya dolaylı etkileri ve obezite ve miyokard ile ilgili faktörlerdir^{447,448}. İskemik kalp hastalığı (İKH) genellikle hızlandırılmış, şiddetli, yaygın ve sessizdir ve MI ve iskemik miyokard fonksiyon bozukluğu riskini artırır⁴⁴⁹⁻⁴⁵². Gözlemsel veriler aynı zamanda KLEAD (*Lower-extremity artery disease*) de tespit etmiştir, daha uzun diyabet süresi, yaşlanma, artmış VKİ (vücut kilo indeksi) ve KBH (Bölüm 9), yatan diyabetli KY hastaları ile ilişkilidir (**ESC-Tablo 10**)⁴⁴⁹⁻⁴⁵². Kompleks patofizyolojik mekanizmalar, İKH veya hipertansiyon olmasa bile miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun gelişmesinden sorumlu olabilir⁴⁵³. Onlarca yıldır diyabetik kardiyomiyopati kavramı tartışılıyor ve çoğunlukla deneysel ve daha küçük gözlemsel çalışmalar bu kavramın varlığını öne sürüyor;

ancak varlığı şu ana kadar doğrulanmadı^{447,454-458}.

ESC-Tablo 9. Ejeksiyon fraksiyonu dağılımına göre kalp yetmezliği fenotipleri⁴⁴⁵

KY fenotipleri	KYkef	KYhdEF	KYdEF
Kriter 1	Semptomlar ve/veya bulgular ^a	Semptomlar ve/veya bulgular ^a	Semptomlar ve/veya bulgular ^a
Kriter 2	SVEF $\geq 50\%$	SVEF 41–49%	SVEF $\leq 40\%$
Kriter 3	Artmış natriüretik peptidler de dahil olmak üzere, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu veya artmış dolum basınçları ile uyumlu kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerin objektif kanıtı	Hiçbiri	Hiçbiri

Kısaltmalar: KY- kalp yetmezliği; KYhdEF- ejeksiyon fraksiyonunun hafif azaldığı kalp yetmezliği; KYkEF- korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; KYdEF- azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; SV- sol ventriküler; SVEF-sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu.

- a-** Semptomlar örneğin nefes darlığı, ayak bileği şişmesi ve yorgunluğu içerir. Erken dönemde veya diüretik alan hastalarda belirtiler mevcut olmayabilir.

ESC-Tablo 10. Kalp yetersizliği gelişimi için risk faktörleri diyabetli hastalar

Kardiyak risk faktörleri	• İskemik kalp hastalığı • Miyokardiyal enfarktüs • Hipertansiyon • Kalp kapak hastalığı • Aritmiler
Non-kardiyak risk faktörleri	• Yaş • Kronik böbrek hastalığı • Artan vücut kitle indeksi • Daha uzun diyabet süresi • Sigara içmek • Alkol fazlası

7.2. Epidemiyoloji ve prognoz

Diyabet, KY için önemli bir risk faktörüdür⁴⁵⁹. Gözlemsel çalışmalar, diyabetli bireylerde diyabeti olmayanlara kıyasla KY riskinin iki ila dört kat arttığını tutarlı bir şekilde ortaya koymuştur⁴⁶⁰⁻⁴⁶³. Diyabetli ve diyabetsiz hastalarda kronik KY prevalansı yaşla birlikte istikrarlı bir şekilde artmaktadır. T2DM'li hastalarda kronik KYH, T2DM'si olmayanlara göre daha sık ve daha erken yaşta gelişir; artan risk, yaşla ters orantılıdır; örneğin bir çalışmada, olay oranı oranı <45 yaş için 11,0 (%95 GA, 5,6-21,8) iken, 75-84 yaş arası için 1,8'e (%95 GA, 1,6-2,2) düşmüştür, bu da diyabeti olmayan yaşlı hastalarda mutlak KY riskinin daha yüksek olduğunu yansıtmaktadır⁴⁶³.

- Tanımlanamayan KY, T2DM'de sık görülür: bilinen KY'si olmayan T2DM'li ≥ 60 yaş hastalarda tıbbi öykü, fizik muayene, EKG, ve ekokardiyografi, hastaların %28'inde KY'nin mevcut olduğunu göstermiştir (~%25 KYdEF ve ~%75 KYkef)⁴⁶⁰⁻⁴⁶⁴. Tersine, KY, KY nedeniyle hastaneye kaldırıldıktan sonraki ilk 5 yılda 1000 kişi-yıl başına 20-30 diyabet insidansı ile ilişkilidir; bu oran, genel popülasyondaki yetişkinlere göre önemli ölçüde daha yüksektir (1000 kişi-yıl başına 10,1)^{465,466}. Avrupa çapında (geniş bir kayıt (*panEuropean registry*) çalışması, stabil KY'li ayakta tedavi gören tüm hastaların yaklaşık %36'sının diyabetli olduğunu, akut KY nedeniyle hastaneye yatırılan ve i.v. tedavi (inotroplar, vazodilatörler veya diüretikler) gerekenlerin %50'ye varan oranlarda diyabet mevcuttu^{467,468}. Ayrıca gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler göstermektedir ki
- KY hastalarında diyabet prevalansının SVEF kategorisine bakılmaksızın benzer olduğu görülmüştür^{469,470}.
- KY hastalarında diyabet ile daha yüksek olumsuz sonuç riski arasında anlamlı bir ilişki vardır. Diyabetle ilişkili en büyük risk artışı KYdEF'li hastalarda gözleniyor^{467,471-475}.

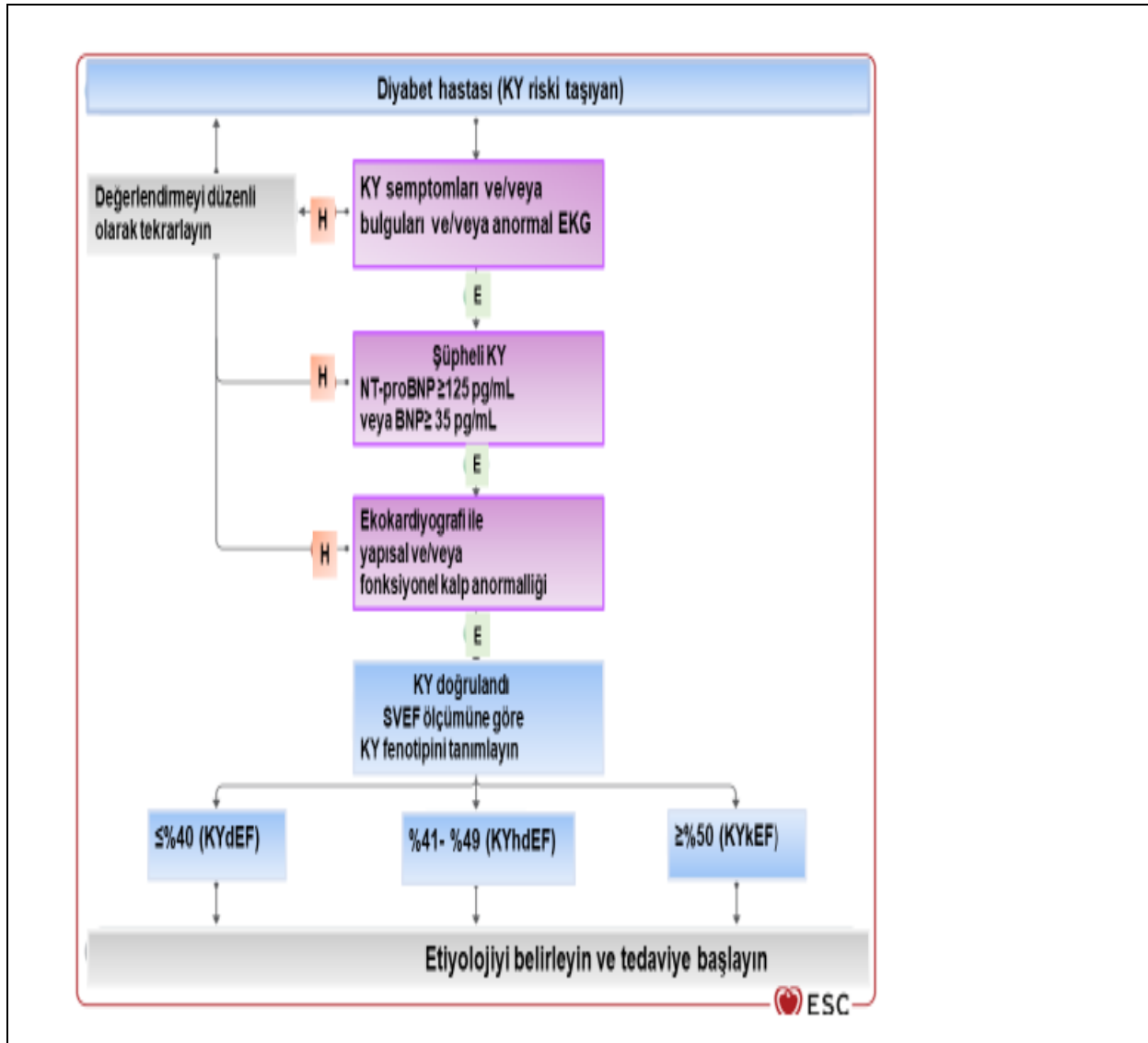
Bununla birlikte, KY fenotipinden bağımsız olarak, KY ve diyabetli hastalarda, diyabeti olmayan KY hastalarına kıyasla, KY'nin kötüleşmesinin neden olduğu ölüm de dahil olmak üzere KV mortalite de %50-90 daha yüksektir^{471,475-477}. Akut KY hastalarında i.v. tedaviye (inotroplar, vazodilatörler veya diüretikler) ihtiyaç duyulduğunda, diyabet daha yüksek hastanede ölüm riski, 1 yıl boyunca tüm nedenlere bağlı ölüm ve 1 yıl boyunca KY'nin yeniden hastaneye yatırılmasıyla ilişkilendirildi^{468,478}.

7.3. Tarama ve teşhis

Diyabetli hastalar KY riski altındadır ancak diyabetli hastaların hepsinde KY gelişmez⁴⁷⁹. Her iki komorbiditeye sahip hastaların prognozunun daha kötü olduğu göz önüne alındığında, hayat kurtarıcı tedavilerin erken uygulanabilmesi için tüm diyabetli hastaların KY açısından taranması büyük önem taşımaktadır.

- Ayaktan tedavi gören T2DM hastalarında KY riskini tahmin etmek için WATCH-DM (= Ağırlık [VKİ], Yaş, Hipertansiyon, Kreatinin, HDL-K, Diyabet kontrolü[açlık plazma glukozu], QRS süresi, MI ve KABG) risk skoru geliştirilmiştir⁴⁸⁰. Risk skorundaki her 1 birimlik artış, 5 yıl içinde %24 daha yüksek KY riskiyle ilişkilidir.
- Ek olarak, yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T ≥ 6 ng/L, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, yüksek hassasiyetli C-reaktif protein ≥ 3 mg/L ve EKG ile SV hipertrofisini içeren biyomarker bazlı bir risk skoru (her anormal parametre için bir puan ile) diyabetli hastalarda 5 ve 10 yıllık KY riskini tahmin etmede iyi bir ayırım ve kalibrasyon göstermiştir. En yüksek 5 yıllık KY riski skoru ≥ 3 olanlarda kaydedildi⁴⁸¹. ESC'nin Kalp Yetersizliği Derneği, klinik kanıtları ve daha fazla biyomarker testinin değerini gözden geçirdi ve şu anda daha fazla test yapılmasını önermemektedir⁴⁸².

Diyabetli hastalarda KY riskinden KY gelişimine geçişi tespit etmek için aşağıdaki düzenli değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir (*ESC-Figür 14*):



ESC-Figür 14. Diyabetli hastalarda kalp yetersizliği için tanısal algoritma.

Kısaltmalar: BNP-B tipi natriüretik peptid; EKG-elektrokardiyogram; KY- kalp yetmezliği; KYhdEF- ejeksiyon fraksiyonunun hafif azaldığı kalp yetmezliği; KYkef, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; KYdEF- ejeksiyon fraksiyonunun azalmasıyla birlikte kalp yetmezliği; SVEF, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; NT-proBNP,-N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid

- Düzenli olarak KY semptomları (nefes darlığı, efor sırasında dispne, ortopne, paroksizmal gece dispnesi, noktüri, yorgunluk, yorgunluk, egzersiz sonrası düzelme/toparlama süresinin uzaması) veya bulguları (kilo alımı, periferik ödem, şahda venöz nabızda artış, raller, hepato-jugular) için sistematik bir araştırma reflü, üçüncü kalp sesi veya yana doğru yer değiştirmiş apikal dürtü'nün sorgulanması önerilir. Daha fazla ayrıntı için akut ve kronik kalp yetersizliğinin tanı ve tedavisine ilişkin 2021 ESC Kılavuzuna bakın⁴⁴⁵. Yukarıdaki semptom veya bulgulardan bir veya daha fazlası mevcutsa, KY'den şüphelenilebilir ve aşağıdaki teşhis testleri önerilir:
- Natriüretik peptidlerin ölçümü varsa önerilir. Aşağıdaki sınır değerlerinin altındaki değerler KY tanısını olası kılmaz ve diğer tanımlar dikkate alınmalıdır⁴⁸³⁻⁴⁸⁵:

- o B tipi natriüretik peptid (BNP) <35 pg/mL (AF'de eşik:<105 pg/mL).
- o NT-proBNP <125 pg/mL (AF'de eşik: <365 pg/mL).

Bununla birlikte, natriüretik peptit konsantrasyonları obezitesi olan hastalarda veya kadınlarda orantısız derecede düşük olabilir ve ilerlemiş KBH, ileri yaş veya AF hastalarında orantısız olarak yüksek olabilir^{486,487}.

- Her biri KY bulgusu olabilecek AF, SV hipertrofisi bulguları, Q dalgaları veya genişlemiş QRS gibi anormalliklerin saptanması için EKG önerilir⁴⁸⁹.
- Sol ventrikül fonksiyonu, boşluk boyutu, sol ventrikül hipertrofisi, bölgesel duvar hareket anormallikleri (KAH'ı düşündürülebilir), sağ ventriküler fonksiyon, tahmini pulmoner basınç, kapak fonksiyonu ve diyastolik fonksiyon bozukluğu markerleri dahil olmak üzere kalp fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografi önerilir. Diyabetli hastalarda başka risk faktörlerinin ortaya çıkması durumunda KY'yi saptamak için transtorasik ekokardiyografi düşünülebilir.
- Nefes darlığının diğer nedenlerini (örn. akciğer hastalığı) araştırmak için göğüs röntgeni çekilmesi önerilir. KY için destekleyici kanıtlar sağlayabilir (örn. kardiyomegali, pulmoner konjesyon, plevral efüzyon).
- Rutin kan testleri (tam kan sayımı, üre, kreatinin ve KY'yi diğer durumlardan ayırmak, prognostik bilgi elde etmek ve Potansiyel tedaviye rehberlik eder. Diğer spesifik tanılarından şüpheleniliyorsa (örn. amiloidoz) ek tanısal testler düşünülmelidir.
- KY doğrulanırsa, akut ve kronik kalp yetersizliğinin tanı ve tedavisine ilişkin 2021 ESC Kılavuzunda özetlenen ek tanısal testlerin yapılması önerilmektedir⁴⁴⁵.

ESC-Öneri Tablosu 19 - Diyabetli hastalarda kalp yetersizliği taraması ve tanısına yönelik öneriler

öneri sınıfı ^a – kanıt düzey ^b]]

Kalp yetersizliğinin değerlendirilmesi

- o KY'den şüpheleniliyorsa BNP/NT-proBNP'nin ölçülmesi önerilir (I- B)⁴⁸⁵.
- o Diyabetli tüm hastalarda her klinik karşılaşmada KY semptomları ve/veya KY bulgularının sistematik olarak araştırılması önerilmektedir (I- C).

Kalp yetersizliği şüphesi olan tüm hastalarda tanı testleri

- o 12 derivasyonlu EKG önerilir (I- C).
- o Transtorasik ekokardiyografi önerilir (I- C).
- o Göğüs radyografisi (röntgen) önerilir (I- C).
- o Tam kan sayımı, üre, kreatinin ve elektrolitler, tiroid fonksiyonu, lipitler ve demir durumu (ferritin ve TSAT[*transferin saturasyonu*]) dahil olmak üzere komorbidler için rutin kan testleri önerilir (I- C).

7.4. Diyabetli hastalarda kalp yetersizliğinin tedavisi

7.4.1. düşük ejeksiyon fraksiyonlu Kalp yetersizliğinin tedavisi

KYdEF tedavisi, terapötik yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra, hastaların %30-40'ının diyabet hastası olduğu RKK'lerde faydaları doğrulanmış farmakolojik ve cihaz tedavilerini de kapsar. İlaçların ve cihazların KYdEF'ye yönelik tedavi etkilerinin, diyabeti olan ve olmayan hastalarda farklılık göstermediği tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Önemli olarak, diyabetli ve diyabetsiz kişiler için RR

düşüşleri tutarlı bir şekilde benzer olsa da, diyabetle ilişkili daha yüksek mutlak KYdEF klinik riski göz önüne alındığında, diyabetli hastalarda ARR tipik olarak daha yüksektir ve diyabetli hastalarda fayda için daha düşük bir NNT (tedavi olması gereken hastası) sağlar.

- KYdEF tedavisinin temel taşı, cihaz tedavisini düşünmeden önce uygulanması gereken yaşam tarzı müdahalelerinin yanı sıra farmakolojik tedavidir.
- Akut ve kronik kalp yetmezliğinin tanı ve tedavisine yönelik güncel 2021 ESC Kılavuzu, dörtlü tedaviye (anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü [ARNI]/ACE-I, MRA, beta-bloker, SGLT2 inhibitörü) başlanmasını önermektedir⁴⁴⁵.
- Diyabetli hastalara özgü özellikler aşağıdaki bölümlerde sunulmaktadır.

7.4.1.1. Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitörleri

İki randomize plasebo kontrollü çalışma, diyabetli ve diyabetsiz KYdEF'li hastalarda optimal tıbbi tedaviye (OTT) eklenen plaseboyla karşılaştırıldığında bir SGLT2 inhibitörünün etkisini araştırdı. DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*) çalışmasına NYHA (New York Heart Association) sınıf II-IV olan, OTT'ye rağmen SVEF değeri $\leq$ %40 olan ve NT-proBNP'si yüksek olan hastalar (sinüs ritminde $\geq$ 600 pg/mL, AF'de $\geq$ 900 mg/mL, veya son 12 ay içinde KY nedeniyle hastaneye yatırılmışsa $\geq$ 400 pg/mL) dahil edildi. T1DM'li veya eGFR $<$ 30 mL/dak/1,73 m2 olan hastalar hariç tutuldu.

Dapagliflozin 10 mg o.d. ile tedavi Plaseboya kıyasla, kötüleşen KY (hastaneye yatış veya acil ziyaret sonucu KY için iv tedaviyle sonuçlanan) veya V ölümü kombinasyonundan oluşan birincil sonuç riskini %26 oranında azalttı (HR 0,74; %95 GA, 0,65-0,85). Ayrıca dapagliflozin, KYdEF'li hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttı (HR 0,83; %95 GA, 0,71-0,97) ve semptomları, fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesini düzeltti^{491,492}.

- Gözlemlenen tüm klinik faydalar başlangıçtaki diyabet durumundan ve arka plandaki glikoz düşürücü tedaviden bağımsızdı ve HbA1c spektrumu boyunca tutarlıydı^{491,493}.

EMPEROR (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) Reduced çalışması ile plaseboya karşı empagliflozin değerlendirdi ve diyabetli ve diyabetsiz, NYHA sınıf II-IV ve OMT'ye rağmen LVEF $\leq$ %40, eGFR $\geq$ 20 mL/dak/1,73 m2 ve yüksek NT-proBNP (EF $\leq$ %30 veya EF $\leq$ %40 ve 12 ay içinde KY nedeniyle hastaneye yatış: NT-proBNP $\geq$ 600 pg/mL; EF %31–35: NT-proBNP $\geq$ 1000 pg/mL; EF %36–40: NT-proBNP $\geq$ 2500 pg/mL) olan KYdEF'li hastaları içeriyordu.

KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılmadan oluşan primer sonuç riskini plaseboya kıyasla %25 azalttı (HR 0,75; %95 GA, 0,65-0,86)⁴⁹⁴.

- Bu etki başlangıçta diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında tutarlıydı⁴⁹⁵.

Empagliflozin tedavisi yaşam kalitesini artırdı⁴⁹⁶.

- DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarının bir meta-analizi, çalışmalar arasında anlamlı bir heterojenlik olmaksızın, SGLT2 inhibitörü tedavisiyle KY nedeniyle hastaneye yatış veya KV ölüm, KV ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde tutarlı bir azalma olduğunu gösterdi⁴⁹⁷.

Kombine SGLT1 ve -2 inhibitörü sotagliflozin, yakın zamanda kötüleşme nedeniyle hastaneye yatırılan T2DM hastalarında araştırıldı. eGFR'si $<$ 30 mL/dak/1,73 m2 olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sotagliflozin, bileşik birincil sonucun (KV ölüm, KY nedeniyle hastaneye yatış veya KY için acil ziyaret)

RR'sini, plaseboyla karşılaştırıldığında %33 oranında önemli ölçüde azalttı (HR 0,67; %95 GA, 0,52-0,85).

- Tedavi etkisi SVEF spektrumu genelinde tutarlıydı¹⁸⁹.

Bu nedenle, KYdEF ve diyabet hastalarında KV ölümü ve KY nedeniyle hastaneye kaldırılmayı azaltmak için OTT (optimal tıpsal tedavi)'ye (ARNI/ACE-I, beta bloker ve MRA ile birlikte) ek olarak SGLT inhibitörleri dapagliflozin, empagliflozin ve sotagliflozin önerilmektedir.

Akut KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin güvenli bir şekilde başlatılıp başlatılamayacağını üç çalışma araştırmıştır. EMPA-RESPONSE-AHF çalışması, diyabeti olan (yaklaşık üçte biri) ve diyabeti olmayan akutKY'li 80 hastayı 30 gün boyunca empagliflozin veya plaseboya randomize etti⁴⁹⁸. Empagliflozin tedavisi görsel analog skaladaki dispneyi, diüretik yanıtı, NT-proBNP düzeylerini veya hastanede kalış süresini etkilemedi ancak güvenliydi, plaseboya kıyasla 60 günde idrar çıkışını artırmış ve KY'nin kötüleşmesi, yeniden hastaneye kaldırılma KY veya ölümden oluşan birleşik son noktayı azaltmıştır. Yukarıda bahsedilen SOLOIST-WHF [*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure*] çalışmasında, T2DM'li 1222 hastaya sotagliflozin veya plasebo verildi ve ortalama 9 aylık takip süresi vardı (çalışma zamanından önce durduruldu)¹⁸⁹.

Bu nedenle, KYdEF ve diyabet hastalarında KV ölümü ve KY nedeniyle hastaneye kaldırılmayı azaltmak için OMT'ye (ARNI/ACE-I, betabloker ve MRA ile birlikte) ek olarak SGLT inhibitörleri dapagliflozin, empagliflozin ve sotagliflozin önerilmektedir.

Akut KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin güvenli bir şekilde başlatılıp başlatılamayacağını üç çalışma araştırmıştır. EMPA-RESPONSE-AHF (*Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure*) çalışması, diyabeti olan (yaklaşık üçte biri) ve diyabeti olmayan akut KY'li 80 hastayı 30 gün boyunca empagliflozin veya plaseboya randomize etti⁴⁹⁸. Empagliflozin tedavisi görsel analog skala dispnesini, diüretik yanıtını, NT-proBNP düzeylerini veya hastanede kalış süresini etkilememiştir ancak güvenlidir, idrar çıkışını artırır ve plaseboya kıyasla 60 günde KY'nin kötüleşmesi, KY nedeniyle tekrar hastaneye kaldırılma veya ölümden oluşan birleşik sonlanım noktasını azalttı. Yukarıda bahsedilen SOLOIST-WHF çalışmasında, T2DM'li 1222 hastaya sotagliflozin veya plasebo verildi ve ortalama 9 aylık takip süresi vardı (deneme zamanından önce durduruldu)¹⁸⁹.

Bu çalışmalarda çok az sayıda öglisemik diyabetik ketoasidoz vakası rapor edilmiştir; yine de diyabetli hastaları bu ortamda SGLT2 inhibitörleriyle tedavi eden hekimlerin bu nadir fakat potansiyel olarak ciddi komplikasyonun farkında olması gerekir; eGFR değişikliklerinin yanlış yorumlanmasının, hastalık değiştirici ajanların uygun olmayan şekilde kesilmesine yol açabileceği ve bundan kaçınılması gerektiği dikkate alınmalıdır.

7.4.1.2. Anjiyotensin reseptör–neprilizin inhibitör ve

anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri

ARNI (sakubitril/valsartan)'ın, diyabetli veya diyabetsiz, KYdEF'li hastalarda KV ölümü ve KY nedeniyle hastaneye yatışı azaltmada enalapril'e göre daha üstün etkinlik gösterdiği gösterilmiştir⁴⁷¹. Hastalara sakubitril/valsartan günde iki kez 200 mg'a kadar 2-4 hafta içinde titre edildi⁴⁷¹.

Sakubitril/valsartanın enalapril üzerindeki yararlı etkisi, diyabeti olan ve olmayan hastalarda ve başlangıç HbA1c spektrumu boyunca tutarlıydı,uygundu.

ACE-I'ler, KYdEF'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı ve semptomları iyileştirdiği gösterilen ilk ilaç sınıfıydı⁵⁰⁰. Diyabetli ve diyabetsiz hastalarda etkinlik açısından fark yoktur⁵⁰¹⁻⁵⁰.

- RAS inhibitörleri hiperkalemi riskini arttırdığından ve akut olarak böbrek fonksiyonunu bozduğundan, serum kreatinin ve potasyum düzeylerinin rutin olarak izlenmesi tavsiye edilir^{504,505}.
- Ancak eGFR değişikliklerinin yanlış yorumlanması sıklıkla hastalık değiştirici ajanların uygunsuz şekilde kesilmesine yol açar ve bundan kaçınılmalıdır⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶.

7.4.1.3. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri

Steroida MRA'lar olan spironolakton veya eplerenon, KYdEF'li hastalarda ölümü ve KY'den hastaneye kaldırılmayı azaltır ve diyabetli veya diyabetsiz hastalarda tutarlı sonuçlar elde edilir^{507,508}. Eplerenon, aldosteronu bloke etme konusunda daha spesifiktir ve bu nedenle daha az jinekomastiye neden olur. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve serum potasyum konsantrasyonu >5,0 mmol/L olan hastalarda MRA'lar kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Steroid olmayan MRA finerenon, KYdEF'li hastalarda araştırılmamıştır (Bölüm 9).

7.4.1.4. Beta-blokerler

Beta-blokerler, diyabetli veya diyabetsiz, HFrEF hastalarında KY nedeniyle tüm nedenlere bağlı ölümleri ve hastaneye yatışları azaltmada etkilidir⁵⁰⁹⁻⁵¹². Tedavinin faydaları, KYdEF ve diyabet hastalarında beta blokerlerin kullanılmasını güçlü bir şekilde desteklemektedir.

7.4.1.5. Anjiyotensin-II reseptör blokerler

ARB'lerin KYdEF yönetimindeki yeri son birkaç yılda değişti.

Artık ciddi yan etkiler nedeniyle ARNI veya ACE-I'yi tolere edemeyen hastalara öneriliyorlar.

ARB'lerin diyabetli veya diyabetsiz KYdEF'li hastalarda benzer tedavi etkileri vardır⁵¹³⁻⁵¹⁵.

7.4.1.6. İvabradin

İvabradin, sinüs düğümündeki If kanalını inhibe ederek kalp atış hızını yavaşlatır ve bu nedenle yalnızca sinüs ritmindeki hastalarda etkilidir. İvabradin, diyabet durumundan bağımsız olarak KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılmanın birleşik son noktasını azalttı⁵¹⁶.

7.4.1.7. Hidralazin ve isosorbid dinitrat

Bu sabit doz kombinasyon tedavisinin KYdEF'li tüm hastalarda kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur, ancak ürün etiketine göre kendini Siyah olarak tanımlayan hastalarla sınırlıdır. Kendilerini HFrEF'li siyahi hastalar olarak tanımlayan bir RKÇ, hidralazin ve izosorbid dinitrat kombinasyonunun geleneksel tedaviye (ACE-I, beta-bloker, MRA) eklenmesinin, NYHA sınıf III-IV hastalarda KY'den hastaneye kaldırılma oranını ve mortaliteyi azalttığını gösterdi⁵¹⁷. Yararlı etkiler diyabeti olan veya olmayan hastalarda tutarlıydı⁵¹⁸.

7.4.1.8. Digoksin

Digoksin, diyabet durumuna bakılmaksızın ACE-I'lerle tedavi edilen KYdEF hastalarında KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini azaltabilir⁵¹.

7.4.1.9. Diüretikler

KY hastalarında KV sonuçların azaltılmasında tiazid veya kulp-diüretiklerin etkinliğine ilişkin kanıt bulunmamasına rağmen, diüretikler KY hastalarında sıvı konjesyonunun semptom ve bulgularını önler

ve tedavi eder⁵²⁰. Daha da önemlisi, diüretik tedavisinin zaman içinde değışen dozajlar da dahil olmak üzere akılcı bir şekilde kullanılması garanti edilmektedir⁵²¹.

7.4.1.10. Cihaz tedavisi ve cerrahi

Cihaz tedavileri (implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör [ICD], kardiyak resenkronizasyon tedavisi [CRT] ve implante edilebilir defibrilatörlü CRT [CRT-D]) diyabetli veya diyabetsiz KYdEF hastalarında benzer etkinlik ve risklere sahiptir⁵²²⁻⁵²⁵. Bu tedaviler, KYdEF popülasyonunda tedavi kılavuzlarına göre değeriendirilmelidir.

Son dönem KY'de kalp nakli düşünülebilir, ancak nakledilen hastalar üzerinde yapılan geniş kapsamlı, ileriye dönük bir çalışma, diyabetlilerde 10 yıllık sağkalım olasılığının azaldığını göstermiştir⁵²⁶.

ESC-Öneri Tablosu 20 – Düşük Ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ve diyabetli hastalarda kalp yetersizliği tedavilerine yönelik öneriler

[Öneri (öneri sınıfı ^a – kanıt düzeyi ^b)]

KYdEF (NYHA sınıf II-IV) ve diyabetli hastalarda endike olan farmakolojik tedaviye ilişkin öneriler

- KY hastanesine yatış ve KV ölüm riskini azaltmak için HFrEF ve T2DM'li tüm hastalarda SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin, orsotagliflozin ^c) önerilmektedir (I- A) ^{189,491,494,497}.
- Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için kalp yetersizliği ve diyabetli tüm hastalarda sakubitril/valsartan veya ACE-I önerilmektedir.471(I- A) ^{501,502,527}.
- Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye kaldırılma ve ölüm riskini azaltmak için, kalp yetersizliği ve diyabet hastalarına beta blokerler ^d önerilmektedir (I- A) ^{509-512,528}.
- KYdEF'li ve diyabetli hastalarda, KY'nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için MRA'lar ^e önerilmektedir (I- A) ^{507,529}.
- Kanıta dayalı tedavinin (SGLT2 inhibitörleri, ARNI/ACE-I'ler, beta-blokerler ve MRA'lar) erken başlatılmasına yönelik yoğun bir strateji;
- Tekrar başvuruları veya mortaliteyi azaltmak için, taburculuktan önce başlayarak ve KY nedeniyle hastaneye kaldırılmayı takip eden ilk 6 hafta içinde sık sık takip ziyaretleri yapılarak, çalışma tarafından belirlenen hedef dozlara yükseltilmesi tavsiye edilmektedir (I- B) ⁴⁹⁰.

Seçilmiş KYdEF (NYHA sınıf II-IV) ve diyabetli hastalarda endike olan diğer tedavilere ilişkin öneriler

- KYdEF'li genel popülasyonda olduğu gibi diyabetli hastalarda da ICD, CRT-P veya CRT-D ile cihaz tedavisi önerilmektedir (I- A) ⁵²²⁻⁵²⁵.
- KY nedeniyle hastaneye kaldırılma ve KV ölüm riskini azaltmak için sakubitril/valsartan veya ACE-I'leri tolere edemeyen KYdEF ve diyabetli semptomatik hastalarda ARB'ler önerilmektedir (I- A) ⁵¹³⁻⁵¹⁵.
- Semptomları, egzersiz kapasitesini ve KY'nin hastaneye yatırılmasını düzeltmek için sıvı tıkanıklıkonjesyonunun bulgu ve/veya semptomları olan KYdEF ve diyabetli hastalarda diüretikler önerilmektedir (I- C) ⁵²⁰.
- KYdHEF ve sinüs ritmindeki diyabeti olan, istirahat kalp hızı ≥ 70 /dk. olan ve beta-blokerler (tolere edilen maksimum doz), ACE-I'ler/ARB'ler ve MRA'lar ile tedaviye rağmen semptomatik kalan hastalarda KY nedeniyle hastaneye kaldırılma ve KV ölüm riskini azaltmak için ivabradin düşünölmelidir(IIa- B) ⁵¹⁶.

- Hidralazin ve izosorbid dinitrat, diyabeti olan ve SVEF $\leq$ %35 olan veya NYHA sınıf III-IV'de dilate sol ventrikül ile birlikte SVEF $<$ %45 olan siyahi hastalarda ACE-I (veya ARNI), beta-bloker ve MRA tedavisine rağmen KY'nin hastaneye yatırılması ve ölüm riskini azaltmak için düşünülmelidir (IIa- B)^{517,518}.
- Sakubitril/valsartan veya ACE-I, beta-bloker ve MRA tedavisine rağmen sinüs ritminde semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda hastaneye yatış riskini azaltmak için digoksin düşünülebilir (IIb- B)⁵¹⁹.

Kısaltmalar: ACE-I-anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB-anjiyotensin-II reseptör blokleri; ARNI-anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü; CRT-D- defibrilatörle kardiyak resenkronizasyon tedavisi; CRT-P-kardiyak resenkronizasyon tedavisi-pacemaker; KV-

kardiyovasküler; KY- kalp yetmezliği; KYdEF- ejeksiyon fraksiyonunun azalmasıyla birlikte kalp yetmezliği; ICD-implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör; SVEF- sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu; MRA-mineralokortikoid reseptör antagonist; NYHA- New York Kalp Derneği; SGLT2-sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2; T2DM-tip 2 diyabet.

c- Sotagliflozin ikili bir SGLT1/2 inhibitörüdür.

d- Sürekli salınan metoprolol süksinat, karvedilol, bisoprolol ve nebivolol.

e- Spironolakton veya eplerenon.

7.4.2. hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu Kalp yetersizliğinin tedavisi

Diğer KY formlarında olduğu gibi konjesyonu kontrol altına almak için diüretikler kullanılmalıdır⁵²⁰.

HFrEF veya KYkEF hastalarında yapılan RKÇ'lerin retrospektif analizlerinden elde edilen sonuçlar, SVEF'si %40-50 arasında olan hastaların, SVEF $\leq$ %40 olanlara benzer tedavilerden yararlandığını göstermektedir⁴⁴⁵.

Ancak bugüne kadar hiçbir kesin RKÇ KY hFrEF'li hastalarda tedavileri özel olarak değerlendirmemiştir. Şu ana kadarki en iyi kanıt SGLT2 inhibitörü çalışmalarından elde edilmiştir. EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*) çalışmasına NYHA sınıf II-IV, SVEF $>$ %40 ve yüksek NT-proBNP (sinüs ritminde $>$ 300 pg/mL; AF'de $>$ 900 pg/mL) olan hastalar dahil edilmiştir⁵³⁰. eGFR'si $<$ 20 mL/dak/1,73 m² olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Plasebo ile karşılaştırıldığında empagliflozin, KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılmadan oluşan bir bileşik olan birincil sonuç riskini %21 oranında azalttı; bu, temel olarak KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskinin %29 daha düşük olmasıyla ilişkiliydi⁵³⁰. Bu etki diyabet durumundan bağımsızdı ve başlangıçtaki HbA1c, birincil sonuç üzerindeki etkileri değiştirmedir⁵³¹. DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*) çalışmasına NYHA sınıf II-IV, SVEF $>$ %40, yüksek NT-proBNP (sinüs ritminde $>$ 300 pg/mL; AF'de $>$ 600 pg/mL) ve eGFR $\geq$ 25 mL/dak/1,73 m². olan 6263 hasta dahil edilmiştir.

Plaseboyla karşılaştırıldığında dapagliflozin, kötüleşen KY veya KV ölümün birleşiminden oluşan birincil sonucu %18 oranında azalttı; bu durumun temel nedeni, KY nedeniyle hastaneye kaldırılma oranındaki azalmaydı. Bu etki diyabet durumundan bağımsızdı⁵³².

KYhFrEF'li hastalarda ARNI'yi değerlendiren spesifik bir çalışma yoktur. EF $\geq$ %45 olan hastaları içeren PARAGON-HF çalışması, genel olarak primer sonlanım noktası eksik olmasına rağmen, tedavi yoluyla anlamlı EF etkileşimi gösterdi. Sakubitril/valsartan, valsartanla karşılaştırıldığında, SVEF değeri medyan %57'nin altında veya buna eşit olanlarda KV ölüm ve toplam KY nedeniyle hastaneye yatış gibi primer bileşik sonuç olasılığını %22 azalttı⁵³⁴.

7.4.3. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu Kalp yetersizliğinin tedavisi

Geçtiğimiz on yılda, aşağıdakiler de dahil olmak üzere, KYKEF'li hastalarda primer sonuçlar üzerindeki etkiler açısından birçok büyük RKÇ istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı: PEP-CHF (perindopril), CHARM-Preserved (kandesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolakton), DIG Yardımcı Deneme (digoksin) ve PARAGON-HF (sacubitril/valsartan)^{477,534-538}. Yukarıda bölüm 7.4.2'de sunulduğu gibi, SGLT2 inhibitörleri empagliflozin ve dapagliflozinin her ikisi de birincil bileşik sonuç olan KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılmanın RR'sini sırasıyla %21 ve %18 oranında azaltmıştır^{530,532}. Tedavinin primer sonuç insidansı üzerindeki etkisi, SVEF alt grupları arasında ya da diyabetli ve diyabetsiz hastalar arasında farklılık göstermedi⁵³¹⁻⁵³³. Kombine SGLT1 ve -2 inhibitörü sotagliflozin, yakın zamanda kötüleşen KY nedeniyle hastaneye yatırılan T2DM hastalarında, SVEF'lerine bakılmaksızın araştırıldı (SOLOIST-WHF çalışması); Hastaların %20,9'unun LVEF'si ≥ 50 idi. Sotagliflozin, başlangıçtaki SVEF spektrumu boyunca tutarlı bir etkiyle, KV ölüm, KY nedeniyle hastaneye kaldırılma ve KY için acil ziyaretten oluşan primer bileşik sonuç riskini %33 azalttı. Ancak KYKEF grubundaki olayların sayısı kesin bir sonuca varmak için çok azdı¹⁸⁹.

- Konjesyon semptomlarını azaltmak için diüretik tedavisi kullanılmalıdır⁵²⁰.
- Döngü diüretikleri tercih edilir, ancak düşük doz tiazid diüretikleri hipertansiyonun tedavisinde yararlı olabilir.

KYKEF'nin yanı sıra komorbiditelerin tedavisi için akut ve kronik kalp yetmezliği tanı ve tedavisine yönelik 2021 ESC Kılavuzuna bakın⁴⁴⁵.

ESC-Öneri Tablosu 21 — Diyabetli ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu %40'ın üzerinde olan hastalarda kalp yetersizliği tedavilerine yönelik öneriler

[Öneri (öneri sınıfı ^a – kanıt düzeyi ^b)]

- KY nedeniyle hastaneye kaldırılma veya KV ölüm riskini azaltmak için, T2DM ve SVEF >40 (KYhDEF ve KYKEF) olan hastalarda empagliflozin veya dapagliflozin önerilmektedir (I- A)⁵³⁰⁻⁵³³.
- KYKEF veya KYhDEF ve sıvı tıkanıklığı belirti ve/veya semptomları olan diyabet hastalarında semptomları, egzersiz kapasitesini ve KY nedeniyle hastaneye kaldırılmayı iyileştirmek için diüretikler önerilmektedir (I- C)⁵²⁰.

Kısaltmalar: KY- kalp yetmezliği; KYhDEF- hafif azalmış kalp yetmezliği ejeksiyon fraksiyonu; KYKEF- korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği.

7.5. Kalp yetmezliği ve diyabetli hastalarda glukoz düşürücü ajanların güvenlik profili

Diyabetli hastalarda glisemik hedefler için lütfen *Bölüm 5.2'ye bakınız*.

7.5.1. Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors

Sodyum–glukoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörleri (ayrıca bkz. *Bölüm 7.4.1.1*) ASKVH veya birden fazla ASKVH risk faktörü olan hastalardan, KY'nin kötüleşmesi nedeniyle yakın zamanda hastaneye yatırılan hastalara kadar değişen farklı diyabet popülasyonlarında, daha yüksek hasta riskine göre KY

ile ilişkili sonuçlar için mutlak rölâtif risk (MRR)'nin arttığı araştırılmıştır (**ESC-Figür 15**; [online Çevrimiçi ek veriler](#); [Tablo S15](#)).

- Yukarıda özetlendiği gibi, özel KY çalışmalarında dapagliflozin ve empagliflozin, Diyabetli veya diyabetsiz HFrEF, KV ölümleri ve KY hastalarında KY nedeniyle hastaneye kaldırılmayı azaltmıştır, sotagliflozin, T2DM hastalarında KV ölümü ve KY nedeniyle hastaneye kaldırılmayı ve herhangi bir etiyolojiden dolayı KY nedeniyle yakın zamanda hastaneye kaldırılmayı azalttı^{189,491,494}. Ayrıca empagliflozin ve dapagliflozin, KYhDEF veya KYKEF'li hastalarda KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini azalttı^{530,532}.

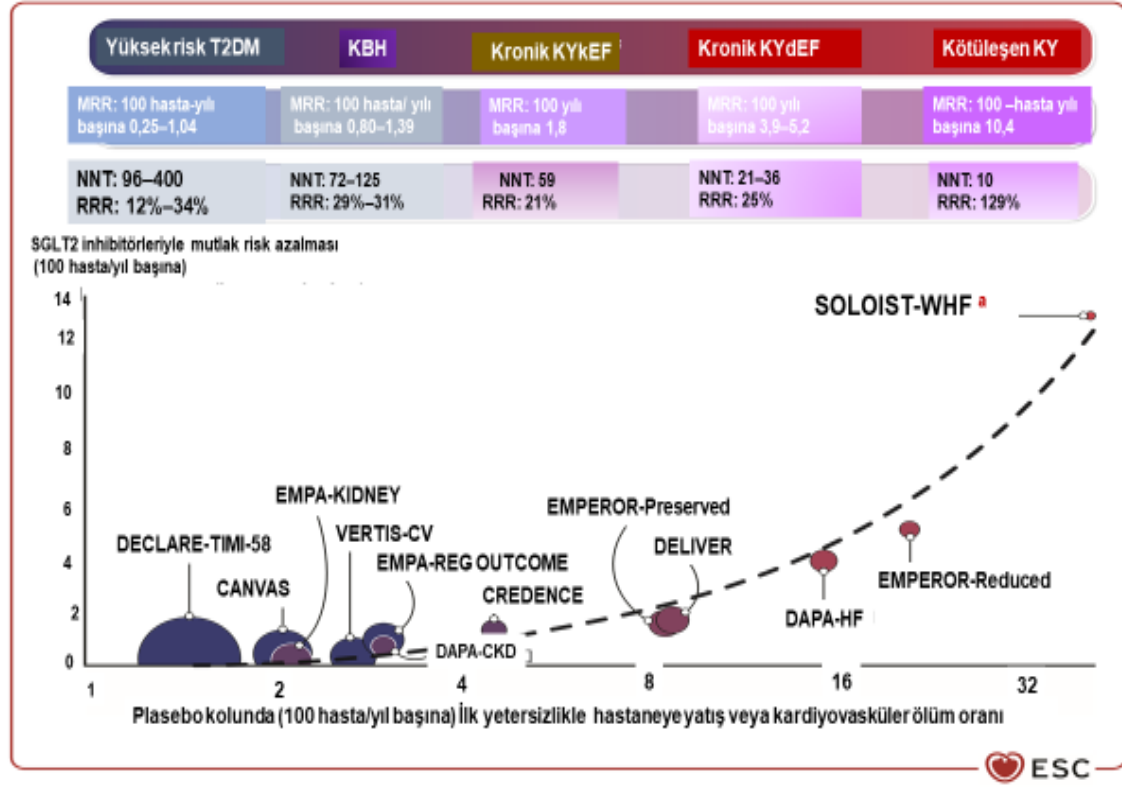
EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin) ve VERTIS CV (ertugliflozin) çalışmaları T2DM'li hastaları araştırdı ve ASCVD riski, CANVAS Programı (canagliflozin) ve DECLARE-TIMI 58 çalışması (dapagliflozin), yerleşik ASKVH veya çoklu ASKVH risk faktörleri olan hastaları içermiştir. SGLT2 inhibitörlerinin tüm bu plasebo kontrollü kardiyovasküler sonuç çalışma(KVSÇ)'lerinde, hastaların yalnızca küçük bir kısmında başlangıçta KY öyküsü vardı.

- Empagliflozin, daha önce KY geçirmiş olan ve olmayan hastalarda KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini %35 azaltmıştır⁷¹. Canagliflozin ayrıca KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini de %33 oranında önemli ölçüde azalttı¹⁵¹. Dapagliflozin, KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan birleşik son noktayı önemli ölçüde azalttı; bu sonuç, temel olarak KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarının daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır¹⁵². Bu etki önceden var olan KY'den bağımsızdı⁵⁴⁰. Ertugliflozin, KY nedeniyle hastaneye yatışlarda ve tekrarlayan hastaneye yatışlarda önemli bir azalma olmasına rağmen, KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan birleşik sonlanım noktasını azaltmadı^{154,541}.

Ayrıca dört çalışma, KBH hastalarında SGLT2 inhibisyonunun etkisini araştırdı: T2DM hastalarında CREDENCE (kanagliflozin ile) ve SCORED (sotagliflozin ile); Diyabetli ve diyabetsiz hastalarda DAPA-CKD (dapagliflozin ile) ve EMPA-KIDNEY (empagliflozin ile). Yüksek KY riski taşıyan bu hastalarda, KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskinde %23 ile %31 arasında değişen tutarlı bir azalma gözlemlendi^{150,153,542,543}.

T2DM'li hastalarda dört SGLT2 inhibitörünün altı sonuç çalışmasının meta-analizi (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Programı) [iki çalışma], DECLARE-TIMI-58, CREDENCE, VERTIS CV), çalışmalar arasında herhangi bir heterojenlik olmaksızın KY nedeniyle hastaneye kaldırılma oranında %32'lik bir azalma olduğunu gösterdi; KY nedeniyle hastaneye yatış üzerindeki etki ASKVH'den bağımsızdı¹⁵⁵.

- Bu nedenle, T2DM ve birden fazla ASKVH risk faktörü olan veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılmayı azaltmak için yerleşik ASKVH'si olan hastalar için SGLT2 inhibitörleri önerilmektedir.



ESC-Figür15. İlgili çalışmaların plasebo kolundaki kalp yetersizliği ile ilişkili sonuçları noktalarının oranına dayalı olarak hasta riskine ilişkin olarak sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörleriyle mutlak risk azalması.

Kısaltmalar: MRR- mutlak risk azalması; NNT- tedavi için gereken sayı; hasta-yıl, hasta-yıl; RRR- göreceli risk azalması; SGLT2-sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2; T2DM-tip 2 diyabet.

Kabarcık (baloncuk) grafikleri, tüm çalışmalarda SGLT2 inhibitörleriyle kardiyovasküler mortalite veya ilk KY nedeniyle hastaneye kaldırılma süresinde tutarlı azalmalar olduğunu ve daha yüksek risk altındaki hastalarda daha yüksek bir RR'yi ortaya koymaktadır. Balonun boyutu denemenin örneklem boyutunu temsil eder. NNT (tedavi için gereken sayı), ARR'den tahmin edilmektedir.

a- SOLOIST-WHF'de KY'ye ilk yatış veya kardiyovasküler mortalite olay oranları bildirilmemiştir.¹⁸⁹

Figür Butler ve ark.'dan uyarlanmıştır. 2021⁵³⁹.

7.5.2. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

T2DM'li hastalarda GLP-1 RA'larla sekiz KVSÇ tamamlanmıştır ve bu çalışmalarda yerleşmiş KY prevalansı %9 ile %24 arasında değişmektedir. ASCVD riski yüksek olan veya ASKVH riski yüksek olan T2DM'li hastalarda, kalp atış hızının dakikada 3-5 vuru artmasına rağmen glikoz düşürücü ilaçların CV güvenliğini değerlendiren plasebo kontrollü RKÇ'lerde GLP-1 RA'ların çoğunun KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riski üzerinde nötr bir etkisi vardı^{70,72,158-163,544}. Ek olarak, 60.080 hastayı kapsayan sekiz çalışmayı içeren iki meta-analiz, plaseboya kıyasla GLP-1 RA ile KY nedeniyle hastaneye kaldırılma oranının %10-11 oranında azaldığını buldu^{164,545}.

Efpeglenatid'i plaseboyla karşılaştıran AMPLITUDE-O çalışması, KY nedeniyle hastaneye yatışta nominal olarak anlamlı bir fayda gösterdi. Deneme, SGLT2 inhibitörlerinin başlangıç düzeyine veya öngörülen kullanımına göre katmanlı randomizasyonu içeriyordu ve GLP-1 RA çalışmaları arasında en yüksek SGLT2 inhibitörü kullanımı prevalansına (%15,2) sahipti.

AMPLITUDE-O çalışmasının araştırma amaçlı analizinden elde edilen veriler, efpeglenatidin etkililiği ve güvenliğinin, KY'nin hastaneye yatırılması da dahil olmak üzere eş zamanlı SGLT2 inhibitörü kullanımından bağımsız olduğunu göstermektedir⁵⁴⁶. KYdEF'li hastalarda GLP-1 RA'larla ilgili yalnızca üç küçük RKÇ yürütülmüştür⁵⁴⁷.

LIVE çalışmasında DM olan veya olmayan kronik, stabil KYdEF'li 241 hastayı rastgele olarak plasebo veya liraglutide atadı⁵⁴⁸. 24 haftalık tedaviden sonra LVEF, yaşam kalitesi veya fonksiyonel sınıfta herhangi bir değişiklik kaydedilmemesine rağmen, daha ciddi olumsuz kardiyak olaylar (sürekli ventriküler taşikardi, müdahale gerektiren AF ve İKH'nin alevlenmesi; 12 [%10] vs. 3 [3] Liraglutid ve plasebo için sırasıyla %; P = 0,04) liraglutid grubunda meydana geldi.

FIGHT (*Functional Impact of GLP1 for HF Treatment*) çalışması, DM'li ve DM'siz, KYdEF'li ve yakın zamanda KY nedeniyle hastaneye yatırılmış 300 hastayı liraglutid veya plaseboya rastgele atadı. 180 günlük tedaviyi takiben primer sonuç (ölümüne kadar geçen süre, KY nedeniyle yeniden hastaneye kaldırılincaya kadar geçen süre ve başlangıçtan 180 güne kadar NT-proBNP seviyesinde zamana göre ortalama orantısal değişim) gruplar arasında farklı değildi. Ek olarak, KY nedeniyle yeniden hastaneye yatış sayısında gruplar arasında anlamlı olmayan bir fark vardı (liraglutid grubunda 63 (%41), plasebo grubunda 50 (%34); HR 1,30, %95 GA, 0,89) –1,88; P = 0,17⁵⁴⁹.

Üçüncü çalışma, KYdEF'li hastalarda 12 haftalık albiglutid ve plasebo tedavisini değerlendiren küçük (n = 82) randomize bir çalışmaydı. SVEF, 6 dakika yürüme testi, miyokardiyal glukoz kullanımı veya oksijen kullanımında anlamlı bir fark görülmedi⁵⁵⁰. Çalışma klinik sonuçları değerlendirmek için çok küçük ve çok kısıydı.

7.5.3. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitörleri

Dört DPP-4 inhibitörü (sitagliptin, saksagliptin, alogliptin ve linagliptin), ASVH'li veya yüksek risk taşıyan T2DM'li hastalarda plaseboya atanmış kontrollü KV güvenlik çalışmalarında incelenmiştir.

- Saksagliptin, KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini önemli ölçüde artırmıştır ve KY bulunan veya KY riski yüksek olan DM hastalarında önerilmemektedir¹⁷². Alogliptin, KY nedeniyle hastaneye kaldırılma oranında anlamlı olmayan bir artış eğilimi ile ilişkilendirilmiştir¹⁷³. Sitagliptin ve linagliptin nötr bir etkiye sahipti^{174,178-180}. KVSÇ'de test edilmeyen Vildagliptinin SVEF üzerinde anlamlı bir etkisi olmadı ancak küçük bir çalışmada SV hacimlerinde artışa yol açtı⁵⁵¹.

7.5.4. İnsülin

Tip2 DM ve ilerlemiş KY hastalarında insülin kullanımı bağımsız olarak anlamlı derecede kötü prognozla ilişkilidir⁵⁵².

İki bazal insülin, özel KV sonuç çalışmalarında resmi olarak değerlendirilmiştir. ORIGIN çalışmasında, IFG (*Impaired fasting glucose* [bozuk açlık glikoz toleransı]), IGT (*Impaired glucose tolerance* [bozuk glikoz toleransı]) veya T2DM'li, yüksek KV risk altındaki 12.537 hasta (ortalama yaş 63,5), açlık kan şekeri düzeyi $\leq 5,3$ mmol/L (≤ 95 mg/dL) olacak şekilde ayarlanan insülin glargin tedavisine randomize edildi) veya standart bakıma randomize edildi. Ortalama 6,2 yıllık takip sonrasında insülin glarjinin kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlar üzerindeki etkisi nötrdü⁵⁵³. Ultra uzun etkili, günde bir kez kullanılan insülin degludek ile insülin glarjin U100'ün çift kör karşılaştırması olan DEVOTE randomize çalışmasına, ASKVH'li veya yüksek KV risk taşıyan T2DM'li 7637 hasta dahil edildi¹⁸¹. İnsülin degludec ve insülin glarjin tedavisi, KY'nin hastaneye yatırılma durumuna göre farklılık göstermedi; önceki KY, gelecekteki KY hastanesine yatışla bağımsız olarak ilişkilirdi⁵⁵⁴.

7.5.5. Metformin

Metforminin, korunmuş veya stabil, orta derecede azalmış böbrek fonksiyonuyla (örn. eGFR >30 mL/dak/1,73 m²) KY'nin tüm aşamalarında güvenli olduğu öne sürülmektedir.

Gözlemsel çalışmalarda insülin ve sülfonilürelerle karşılaştırıldığında daha düşük ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatış riski daha düşüktür, ancak metforminin güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren özel randomize, kontrollü KVSÇ'ler yapılmamıştır⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁷. Laktik asidoza ilişkin endişeler kanıtlanmamıştır^{558,559}.

7.5.6. Sülfonilüreler

Sülfonilürelerin KY üzerindeki etkilerine ilişkin veriler tutarsızdır. 111.971 diyabetli hastayı içeren iki retrospektif kohort çalışmasından elde edilen veriler, metformine kıyasla yaklaşık %20-60 daha yüksek ölüm oranı ve yaklaşık %20-30 daha yüksek KY riski gösteren olumsuz bir güvenlik profili ortaya koymaktadır^{560,561}.

Ancak UKPDS, NAVIGATOR (*Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*) ve ADOPT çalışmalarında artmış KY sinyalleri görülmemiştir^{127,562-564}.

Ek olarak, linagliptini karşılaştıran CAROLINA çalışmasından elde edilen veriler (CARMELINA çalışmasında plaseboya kıyasla KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini artırmadığı gösterilmiştir)

glimepirid ile karşılaştırıldığında bu sülfonilüre nedeniyle KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskinde artış görülmedi¹⁷⁹.

7.5.7. Tiazolidinedionlar

Tiazolidinedionlar birçok çalışmada KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini artırmıştır ve diyabetli ve semptomatik KY hastalarında önerilmemektedir^{165,565-567}.

7.5.8. Özel dikkat: hipoglisemi ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye kaldırılma riski

Her ne kadar tüm çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda şiddetli hipoglisemik olaylar daha yüksek KY nedeniyle hastaneye yatışla ilişkili olsa da, nedensellik konusunda açık bir kanıt yoktur^{139,140,554,568}.

Son analizler, hipoglisemi ile KY dahil KV sonuçlar arasında çift yönlü ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur; bu da bunun nedensel olmadığını, daha ziyade altta yatan kırılganlığı (*frailty*) ve olumsuz sonuç riskini yansıttığını düşündürmektedir^{139,140}. (**ESC-Figür 16**), KY ve T2DM hastalarının glikoz düşürücü tedavisini özetlemektedir.

ESC-Öneri Tablosu 22 — Kalp yetersizliği olan ve olmayan tip 2 diyabet hastalarında glukoz düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

[Öneri (öneri sınıfı ^a –kanıt düzeyi ^b)]

Kalp yetersizliği olan veya olmayan tip 2 diyabetli hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye kaldırılmayı azaltmak için glikoz düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

- Birden fazla ASKVH risk faktörü olan veya yerleşik ASCVD'si olan T2DM hastalarında KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini azaltmak için SGLT2 inhibitörleri (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin veya sotagliflozin ^c) önerilmektedir (I- A)^{71,150-153,541}.
- KY nedeniyle hastaneye yatış ve KV ölüm riskini azaltmak için T2DM ve HFrEF hastalarında SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin veya sotagliflozin ^c) önerilmektedir (I- A)^{189,491,494,497}.
- Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış veya KV ölüm riskini azaltmak için, T2DM ve LVEF >%40 (HFmrEF ve HFpEF) olan hastalarda empagliflozin veya dapagliflozin önerilmektedir (I- A)^{530,532,533}.

Tip 2 diyabetli hastaların ek glukoz kontrolüne ihtiyaç duyması halinde, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılmasında güvenliği kanıtlanmış ilave glukoz düşürücü ajanlara ilişkin öneriler

- GLP-1 RA'ların (liksisenatid, liraglutid, semaglutid, eksenatid ER, dulaglutid, efpeglenatid) HF'ye yatış riski üzerinde nötr bir etkisi vardır, ve KY riski taşıyan veya KY bulunan T2DM hastalarında glukoz düşürücü tedavi olarak düşünülmelidir (IIa- A)^{70,158-164,545}.
- DPP-4 inhibitörlerinin (sitagliptin ve linagliptin), KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riski üzerinde nötr bir etkisi vardır ve KY riski taşıyan veya KY olan T2DM hastalarında glukoz düşürücü tedavi olarak düşünülmelidir (IIa- A)^{174,179,180}.
- Bazal insülinlerin (glarjin ve degludek) KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riski üzerinde nötr bir etkisi vardır ve KY riski taşıyan veya KY olan T2DM hastalarında glukoz düşürücü tedavi olarak düşünülmelidir (IIa- B)^{553,554}.
- Tip2DM ve KY hastalarında glukoz düşürücü tedavi için metformin düşünülmelidir^d, (IIa- B)^{555,556,558}.

Tip 2 diyabetli hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye kaldırılma riskinin arttığı glikoz düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

- Pioglitazon, diyabetli hastalarda KY gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir ve KY riski olan (veya daha önce KY geçirmiş) hastalarda glukoz düşürücü tedavi için önerilmez (III- A)^{165,566}.
- DPP-4 inhibitörü saksagliptin, diyabetli hastalarda KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskinin artmasıyla ilişkilidir ve KY riski olan (veya daha önce KY geçirmiş) hastalarda glukoz düşürücü tedavi için önerilmez (III- B)¹⁷².

Özel olarak dikkate alınması gereken öneriler

- Kan şekeri düşürücü tedavide, KV faydası kanıtlanmış veya güvenliği kanıtlanmış olmayan ajanlardan, KV faydası kanıtlanmış ajanlara geçilmesi önerilir (I- C)^e.

Kısaltmalar: ASKVH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ; KV- kardiyovasküler; DPP-4- dipeptidyl peptidase-4; ER- extended release; GLP-1 RA- glucagon-like peptide-1 receptor agonist; KY- kalp yetersizliği;

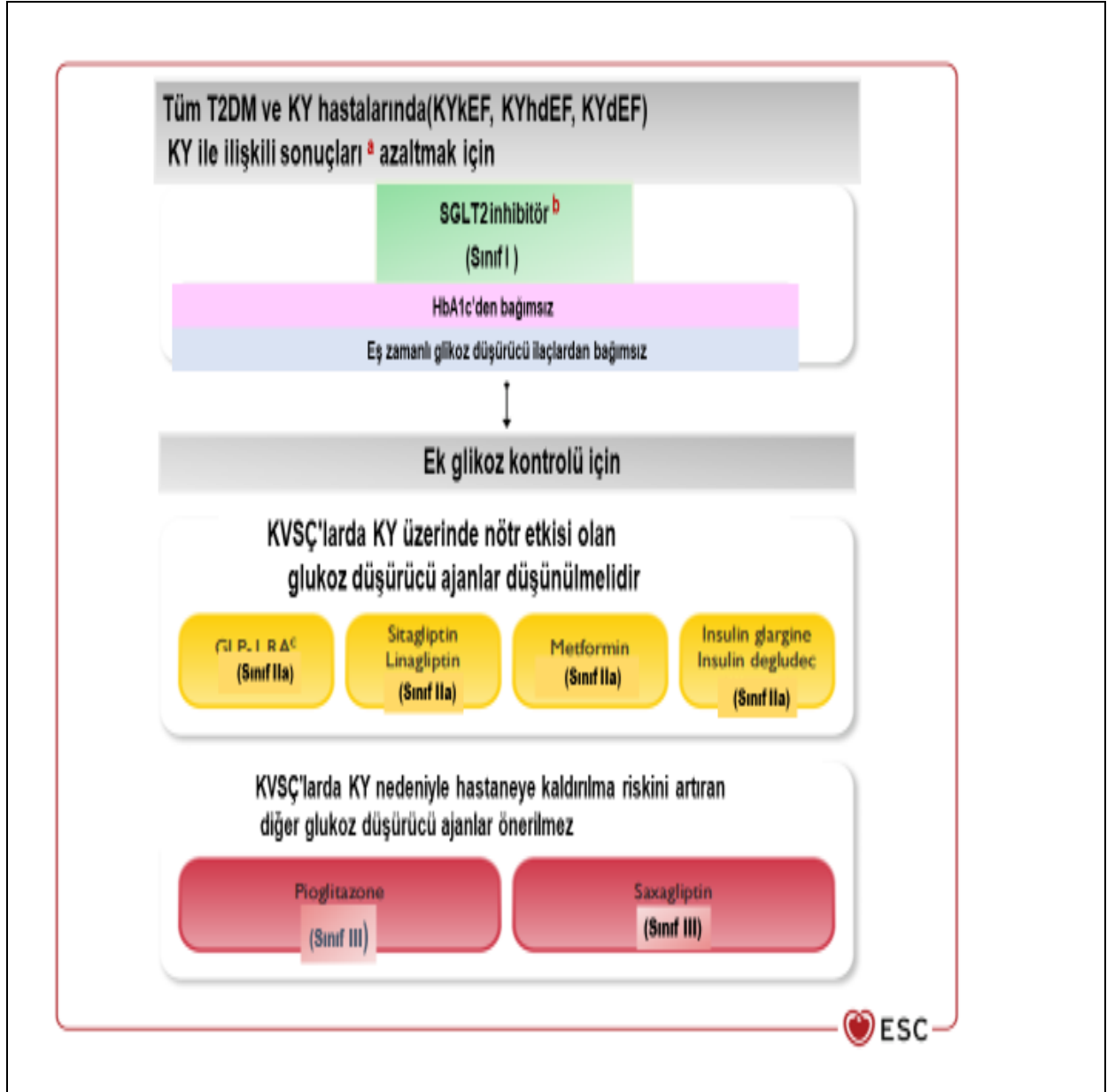
KYhdEF- hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY; HKYkEF- korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY; KYdEF- düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ; MACE- major adverse cardiovascular events (önemli KV olay); s.k.- subkutan; SGLT2- sodium-glucose co-transporter-2; T2DM- tip 2 diyabet mellitus.

c-Sotagliflozin ikili bir SGLT1/2 inhibitörüdür.

d-Kronik ve stabil KY.

e- Faydası kanıtlanmış ajanlar: SGLT2 inhibitörleri: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin ^c; GLP-1 RA'lar: liraglutid, semaglutid s.k.- dulaglutid, efpeglenatid. VERTIS CV çalışmasında ertugliflozin, birincil son noktayı (üç noktalı MACE) veya temel sekonder son noktayı

(KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış) azaltmamış, ancak ikincil araştırmacı son noktası olarak KY'ye yatışı azaltmıştır.



ESC- igür 16. Kalp yetersiliği ve tip 2 diyabetli hastaların glikoz düşürücü tedavisi.

Kısaltmalar: KVSC-kardiyovasküler sonuçlar çalışması; DPP-4-dipeptidil peptidaz-4; GLP-1 RA-glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti; Hb1Ac-glise edilmiş hemoglobin; KY- kalp yetmezliği; KYhDEF- ejeksiyon fraksiyonunun hafif azaldığı kalp yetmezliği; KYKEF- korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; HFrEF, ejeksiyon fraksiyonunun azalmasıyla birlikte kalp yetmezliği; SGLT2-sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2; T2DM-tip 2 diyabet.

- a-** Buna KY nedeniyle hastaneye kaldırılma veya KV ölümü de dahildir.
- b-** KYhDEF'li hastalarda empagliflozin, dapagliflozin veya sotagliflozin, KYKEF ve KYhDEF'li hastalarda empagliflozin veya dapagliflozin.
- c-** Aterosklerotik kalp-damar hastalığı olan hastalarda ve kilo kaybı gerekiyorsa tercih edilir; DPP-4 inhibitörleriyle birleştirmeyin

8. Aritmiler: atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler, ani kalp ölümü ve diyabet

Diyabet, KV risk faktörleri (örn. hipertansiyon), KVH (örn. KAH, geçirilmiş MI, HF veya inme) ve glukoz kontrolü veya diyabetik nöropati gibi diyabetle ilişkili faktörleri dahil çeşitli faktörler yoluyla kardiyak aritmi riskini artırabilir^{157,569-572}.

- Diyabetli hastalarda kardiyak aritmi veya ani kardiyak ölüm (AKÖ) riski çoğunlukla altta yatan KVH'nin varlığı ve ciddiyeti ile ilişkilidir, ancak diyabetle ilişkili faktörler KV komorbiditelerden bağımsız olarak aritmileri tetikleyebilir^{157,573-577}, iletim bozuklukları riski ve kalp pili tedavisi ihtiyacı da T2DM'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek olabilir, ancak bu sorunların genel yönetimi diğer hastalarinkinden farklı olmamalıdır^{578,579}.

8.1. Atriyal fibrilasyon ve diyabet

8.1.1. Atriyal fibrilasyonun epidemiyolojisi ve diyabetle ilişkisi

T1DM veya T2DM'li hastalar, AF'ye karşı artan duyarlılıkla ilişkili atriyal elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme sergileyebilir⁵⁸⁰⁻⁵⁸³.

Birçok epidemiyolojik çalışma, diyabet (özellikle T2DM) ile AF olayı arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir^{584,585}. Yakın zamanda yapılan geniş çaplı analizler, T1DM'nin bağımsız olarak daha yüksek AF insidansı ile ilişkili olduğunu doğruladı⁵⁸⁶⁻⁵⁸⁸.

- Diyabet süresi de AF ile ilişkilendirilmiştir; diyabetli her yıl AF riskinde %3'lük bir artışa yol açmaktadır⁵⁸⁹.

1.686.097 hastadaki 108.703 AF vakasını içeren 11 çalışmanın meta-analizi, diyabet varlığında AF riskinin %40 daha yüksek olduğunu gösterdi. Etki zayıfladı ancak diğer risk faktörleri için düzeltmeler yapıldıktan sonra hala anlamlıydı (RR 1,24; %95 GA, 1,06-1,44)⁵⁹⁰.

- Erkeklerde AF insidansı açısından mutlak oranlar daha yüksek olmasına rağmen, diyabetle ilişkili AF insidansının rölatif oranları, hem T1DM hem de T2DM için kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir⁵⁸⁶⁻⁵⁸⁸.

- Diyabet ve AF sıklıkla bir arada bulunur ve bu meydana geldiğinde diyabet tipine bakılmaksızın tüm nedenlere bağlı ölüm, KV ölüm, inme, böbrek hastalığı ve KY riski önemli ölçüde daha yüksektir^{541,577,591-596}.
- Yaygın olarak diyabet ve AF ile ilişkilendirilen (ve hipertansiyon ve obezite gibi tamamen ayrılamayan) risk faktörlerinin de prognozu kötüleştirme muhtemeldir.

Çeşitli gözlemsel çalışmalarda, diyabetin AF ile yaşa göre ayarlanmış ilişkisi, hipertansiyon, KV komorbidite, VKİ veya obezite için çoklu ayarlamalar yapıldıktan sonra artık anlamlı değildi.

Dolayısıyla diyabetli hastalarda AF'yi önlemeye yönelik stratejilerin, diyabetle ilişkili komorbiditelerin (özellikle kilo, uyku apnesi ve kan basıncı) kontrolüne odaklanması gerektiğini öne sürmektedir⁵⁹⁷⁻⁶⁰⁰.

- Yoğun glikoz düşürme (hedef HbA1c <%6,0), daha az katı bir yaklaşıma kıyasla benzer AF oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (HbA1c <%8,0)⁶⁰¹. Ancak yeni başlayan AF oranı diyabet tedavisinden etkilenebilir⁵⁷⁷.
- Anti-hiperglisemik ajanların AF riski üzerindeki etkisi halen tartışılmaktadır. Metformin ve pioglitazonun AF riskini azaltabileceği ileri sürülmüştür⁶⁰².

SGLT2 inhibitörleri, plaseboyla karşılaştırıldığında, EMPA-REG OUTCOME'da (plaseboya karşı empagliflozin) daha fazla yeni başlangıçlı AF vakası ile ilişkilendirilirken, CANVAS (plaseboya karşı canagliflozin) ve DECLARE-TIMI 58'de (plaseboya karşı dapagliflozin ile) daha az AF vakası ortaya çıktı. plasebo)^{71,151,153,603}.

- EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozin, plaseboyla karşılaştırıldığında AF'li veya AF'siz diyabetli hastalarda KV ölümü veya KY'den hastaneye kaldırılmayı tutarlı bir şekilde azalttı (Pint = 0,56)⁶⁰⁴.
- Yakın zamanda finerenonun T2DM ve KBH hastalarında yeni başlayan AF'yi azaltabileceği rapor edilmiştir⁶⁰⁵. Bu, KY'deki diğer MRA'larla elde edilen sonuçlarla tutarlıdır^{508,606}.

ADVANCE çalışmasında, diyabet ve AF'si olan hastalarda (~%8) tüm nedenlere bağlı ölüm, KV ölüm, majör serebrovasküler olaylar ve KY açısından AF olmayan diyabetli hastalara kıyasla daha yüksek riskler vardı.

- Kan basıncını düşürmek, tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve KV ölümlerde benzer RR azalmasıyla sonuçlandı, ancak bu olayların risklerinin daha yüksek olması nedeniyle, AF'li hastalarda KB kontrolünden elde edilen mutlak faydalar çok daha fazlaydı⁶⁰⁷.

VALUE çalışmasında, yeni başlayan diyabeti olan hipertansif hastalarda, diyabeti olmayan hastalara kıyasla daha yüksek yeni başlayan AF oranları vardı ve KY riski daha yüksekti⁶⁰⁸.

Bu nedenle diyabetli hastalarda AF bir marker olarak görülmelidir.

olumsuz sonuç, eşlik eden tüm risk faktörlerinin agresif bir şekilde yönetilmesini gerektirecektir⁶⁰⁹.

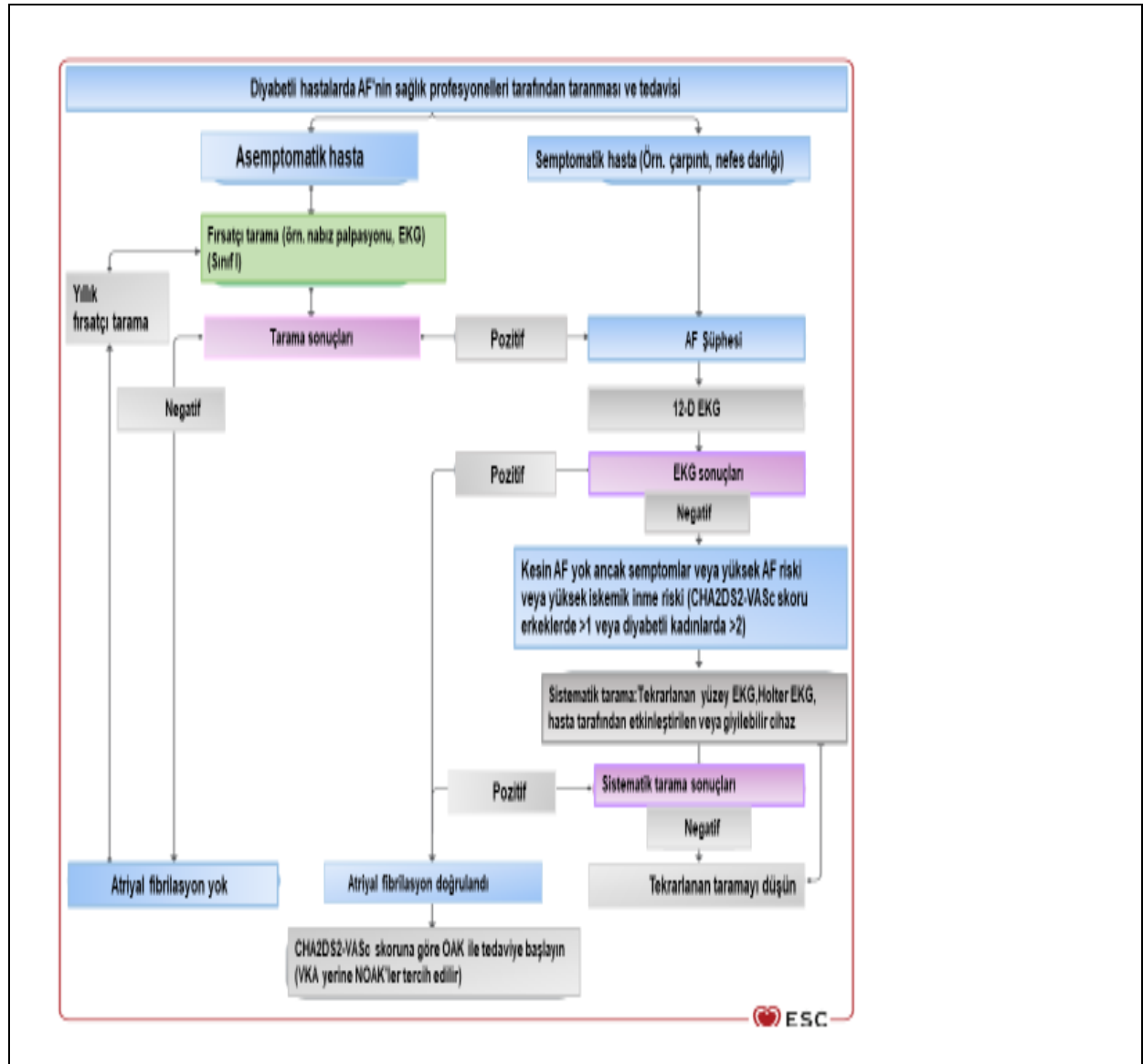
8.1.2. Diyabetli hastalarda atriyal fibrilasyonun taranması ve yönetimi

Diyabetli hastalarda AF'nin tespit edilmesinin klinik sonuçları vardır çünkü bu hastalarda inme riski belirgin şekilde daha yüksektir. Diğer eşlik eden hastalıkların yokluğunda, izole diyabette yıllık inme riskinin yıllık %2,2 olduğu tahmin edilebilir⁶¹⁰. Asemptomatik (sessiz) AF nadir olmadığından, diyabetli hastalar nabız palpe edilerek veya EKG ile fırsatçı bir şekilde (*opportunistically*) AF açısından taranmalıdır⁶¹¹.

Yüksek AF riski taşıyan diyabetli hastalar muhtemelen aktif bir AF taramasından faydalanacaktır ancak diyabetli hastalarda giyilebilir dijital cihazlar gibi modern ekipmanların da dahil olduğu optimal AF tarama stratejilerini tanımlamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. ([Çevrimiçi ek veriler](#), [Tablo S16](#))^{612,613}.

- Tedaviye başlamadan önce klinik AF, yüzey kablolu EKG ((Atrioventriküler iletim bozulmadığında fark edilebilir tekrarlayan P dalgaları ve düzensiz R-R aralıkları olmaksızın kalp ritmini gösteren ≥ 30 saniye ; **ESC-Figür 17**) kullanılarak iyi bir şekilde belgelenmelidir ^{600, 614}.
- Diyabetli ve AF'si yerleşik hastalarda semptomları azaltmak ve AF ile ilişkili komplikasyonları önlemek için ventriküler hızın kontrol edilmesi önerilirken, asemptomatik hastaların esas olarak tromboembolik önlemeye ihtiyacı vardır.
- Yeterli hız kontrolüne rağmen kalıcı semptomları olanlarda veya kötü kontrol edilen yüksek ventriküler hıza atfedilebilen Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda, diyabetin mevcut olup olmadığının belirlenmesine bakılmaksızın bu hastalığın genel yönetimi olan kardiyoversiyon, antiaritmik ilaç kullanımı ve kateter ablasyonunu içeren ritim kontrol stratejileri denenmelidir ^{600, 615-617}.

AF yönetimine ilişkin ayrıntılar için lütfen atriyal fibrilasyonun tanı ve yönetimine yönelik 2020 ESC/EACTS Kılavuzlarına ve Avrupa Kalp Ritmi Derneği (ESC/EACTS)'nin güncel bilimsel belgelerine bakın ^{577, 600, 613}.



ESC-Figür 17. Diyabetli hastalarda atriyal fibrilasyon taraması

CHA2DS2-VASc: Konjestif kalp yetmezliği, Hipertansiyon, Yaş ≥ 75 yıl (2 puan), Diabetes Mellitus, İnme veya geçici iskemik atak (2 puan), Damar hastalığı, Yaş 65-74, Cinsiyet kategorisi (kadın);

OAK- oral antikoagülan; NOAK- K vitamini olmayan antagonist oral antikoagülan; VKA- K vitamini antagonisti.

8.1.3. Atriyal fibrilasyon ve diyabetli hastalarda inmenin önlenmesi

Diyabetle AF inme riskinin katmanlandırılmasında yerleşik CHA2DS2-VASc (Konjestif KY, Hipertansiyon, Yaş ≥ 75 [2puan], Diabetes Mellitus, İnme/geçici iskemik atak [2 puan], Damar hastalığı, Yaş [65-74 yaş], Cinsiyet kategorisi [kadın]) skoru; sınıflandırmayı takiben >1 risk faktörü olan hastalarda inmenin korunması (örn. OAK) başlatılmalıdır^{600,618}. Arteriyel hipertansiyon, 65 veya 75 yaş üstü, ilişkili damar hastalığı veya KY gibi inme için diğer risk faktörleriyle ortak ilişki nedeniyle diyabetli hastalarda skor muhtemelen daha yüksektir.

- Birçok çalışma, AF'li hastalarda diyabetin bağımsız olarak inmeyi öngördüğünü buldu⁶¹⁹. Ancak diyabet yaşlılarda inme için önemli bir risk faktörü olmayabilir⁶²⁰.
- AF'de İnme Çalışma Grubu (*The Stroke in AF Working Group*), AF ve diyabetli hastalarda inme için 1,7'lik bir RR'yi (%95 CI, 1,4-2,0) ve aynı zamanda aynı popülasyonda antikoagüle olmayan hastalar için yıllık %2-3,5'lik mutlak inme riskini ilişkilendirmiştir⁶²¹.
- Diyabet, CHA2DS2-VASc skorundaki diğer maddelerle karşılaştırıldığında muhtemelen AF'de inme için en güçlü bağımsız risk faktörü değildir, ancak bu risk sınıflandırma aracına dahil edilmiştir ve diğer birçok maddenin yanında bir puan vermektedir^{600,618,622-624}.
- AF ve diyabetle ilişkili artmış inme riski, T1DM ve T2DM'de benzerdir, ancak belki de <65 yaş hastalarda T1DM ile karşılaştırıldığında T2DM'de hafif bir risk artışı söz konusudur.
- Diyabetli ve AF'li hastalarda inme riski, diyabet süresinin uzaması, HbA1c düzeylerinin artması ve nefropati ve retinopati gibi diyabetle ilişkili komorbiditelerin artmasıyla artabilir^{625,626}.

Bir oral antikoagülan OAK "HAS-BLED" gibi bir klinik kanama riski skoru (Hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu, İnme, Kanama öyküsü veya yatkınlık, labil INR [*international normalized ratio*], Yaşlı [>65 yaş], Eş zamanlı ilaç/alkol); kanama riski taşıyan hastaları belirlemek ve daha da önemlisi potansiyel olarak geri döndürülebilir kanama risk faktörlerini (HAS-BLED skoruna bakılmaksızın tüm hastalarda dikkate alınmalıdır) ele almak için kullanılmalıdır⁶⁰⁰.

Diyabetli hastalarda birçok KV olumsuz olay riskinin artması nedeniyle, OAK'larla benzer bir RR azalması, genellikle diyabet popülasyonunda daha büyük ARR anlamına gelir⁵⁷⁷.

Varfarin ile karşılaştırıldığında NOAK (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant* [vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülan])'ların faydalı etkinliği ve güvenliği, AF ve diyabet hastalarında, başlangıç inme riskine veya diğer KV risk faktörlerinin varlığına bakılmaksızın korunmuş görünmektedir^{577,627-629}.

ESC-Öneri Tablosu 23 — Diyabetli hastalarda atriyal fibrilasyona ilişkin öneriler

[Öneri (öneri sınıfı ^a –kanıt düzeyi ^b)]

Tarama

- 65 yaş ve üzeri hastalarda nabız ölçümü veya EKG yoluyla AF için fırsatçı (*Opportunistic*) tarama yapılması önerilmektedir (I- B)^{577,611,630,631}.
- 65 yaş altı diyabetli hastalarda (özellikle diğer risk faktörleri mevcut olduğunda) nabız ölçümü veya EKG yoluyla AF için fırsatçı tarama yapılması önerilmektedir, çünkü diyabetli hastalar daha genç yaşta daha yüksek bir AF sıklığı sergilemektedir (I- C)^{577,611,631,632}.
- ≥75 yaş veya yüksek inme riski taşıyan hastalarda AF'yi saptamak için sistematik EKG taraması düşünülmelidir (IIa- B)^{577,633-635}.

Antikoagülasyon

- AF ve diyabetli ve inme için en az bir ek risk faktörü (CHA2DS2-VASc) bulunan hastalarda inmenin önlenmesi için oral antikoagülasyon önerilmektedir (I- A)⁶³⁶.
- AF'de inmenin önlenmesi için, mekanik kapak protezi veya orta ila şiddetli mitral stenozu olan hastalar haricinde, VKA'lara tercih olarak NOAK'lar önerilmektedir (I- A)⁶³⁷.

- AF ve diyabeti olan ancak inme için başka CHA2DS2-VASc risk faktörü bulunmayan hastalarda felci önlemek için oral antikoagülasyon düşünülmelidir. Buna T1DM veya T2DM <65 yaş arası hastalar da dahildir⁶³⁸⁻⁶⁴⁰ (IIa- B).
- Diyabetli ve AF'li hastalarda kanamaya ilişkin değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerini belirlemek ve daha yakın takibe ihtiyaç duyan hastaları belirlemek için resmi, yapılandırılmış bir kanama riski skorunun (HAS-BLED skoru) kullanılması düşünülmelidir (IIa- B)⁶⁴¹⁻⁶⁴³.

CHA2DS2-VASc: Konjestif kalp yetmezliği, Hipertansiyon, Yaş ≥ 75 yıl (2 puan), Diabetes Mellitus, İnme veya geçici iskemik atak (2 puan), Damar hastalığı, Yaş 65-74 yaş, Cinsiyet kategorisi (kadın).

HAS-BLED: Hipertansiyon, Anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu, İnme, Kanama öyküsü veya yatkınlık, Kararsız INR, Yaşlı (>65 yaş), Eş zamanlı ilaç/alkol.

8.2. Ventriküler aritmiler ve ani kalp ölümü ve diyabet riski

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında diyabetli hastalarda hem ani kalp ölümü (AKÖ) hem de AKÖ-olmayan risk daha yüksektir^{575,615,644-646}.

346.356 katılımcı ve 5.647 AKÖ vakasını kapsayan 14 çalışmanın meta-analizinde, diyabetli hastalarda AKÖ riski, diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında iki kat daha yüksekti (düzeltilmiş HR 2,25; %95 GA, 1,70-2,97)⁶⁴⁷. Ancak diyabetli hastalarda, diyabeti olmayan hastalara göre AKÖ-olmayan riskin neredeyse üç kat daha fazla olduğu görüldü (düzeltilmiş HR 2,90; %95 GA, 1,89-4,46).⁶⁴⁶ Her yaştaki erkeklerde AKÖ riski kadınlara göre daha yüksektir, ancak diyabet varlığında AKÖ riski hem erkeklerde hem de kadınlarda daha yüksektir^{575,615,644-646,648}.

- Hem hiperglisemi hem de hipoglisemi bağımsız olarak artan ventriküler aritmi riskiyle ilişkilidir⁶⁴⁹. İnsülin kaynaklı hipoglisemi, T1DM'de gece ölümü ("*yataкта ölü sendromu*" [*dead-in-bed syndrome*] olarak da bilinir) ve aritmi ile ilişkilendirilmiştir ve çeşitli T2DM araştırmalarında aritmik ölümler rapor edilmiştir^{187,576,650-654}. Diyabetik böbrek hastalığı aynı zamanda bu durumda aritmi ile ani kalp ölümünün mekanizmalarında rol oynayabilir⁶⁵⁵.

Hipoglisemiyle ilişkili aritmilerin belgelenmesi zordur, ancak Küçük T2DM kohortlarında CGM ve Holter takibini kullanan gözlemsel çalışmalar, hipoglisemik atakların yaygın olduğunu, sıklıkla asemptomatik olduğunu ve çeşitli aritmilerle ilişkili olduğunu göstermiştir^{656,657}.

- Gündüz hipoglisemisi ile karşılaştırıldığında gece epizodları daha yaygın ve daha yüksek bradikardi veya atriyal ektopi riskiyle ilişkiliyken, ventriküler aritmiler de eşit derecede yaygındır^{656,657}.

Antiaritmik ilaçların kullanımında, kardiyak aritmilerin farmakolojik tedavisine ilişkin genel prensipler ve önlemler izlenmelidir^{600,658}. Diyabet ve ICD hastalarında, uygun tedavi görenlerde görmeyenlere göre ölüm riski daha yüksektir⁶⁵⁹. Bunun tersine, diyabetli hastalarda uygunsuz tedavi veya ICD şoku riski daha düşük olabilir, çünkü bu hastalar daha hareketsiz olabilirler, dolayısıyla egzersize bağlı sinüs taşikardisi daha az sıklıkta olabilir ve ayrıca kablo kırılması insidansı daha düşük olabilir^{600,658,659}.

Gözlemsel çalışmalar, diyabetli hastalarda muhtemelen mikrovasküler komplikasyonlar, atipik mikrovolt T dalgası alternans modelleri, değişen kalp hızı değişkenliği veya kalp hızı türbülansı ile ilişkili önemli QTc (corrected QT) interval uzamasını bildirmiştir. ancak bu testlerin hiçbirini klinik uygulamada ventriküler aritmi veya AKÖ riskini sınıflandırmak için rutin olarak kullanılmamalıdır^{658,660-668}. Ayrıca hem hiper hem de hipogliseminin QTc aralığı üzerinde doğrudan etkisi olabilir⁶⁶⁹⁻⁶⁷¹.

- Ayrıca hem hiper hem de hipogliseminin QTc aralığı üzerinde doğrudan etkisi olabilir⁶⁶⁹⁻⁶⁷¹. Hipergliseminin ventriküler instabiliteye yol açabileceği mekanizmalar sempatik aktivitenin artması, miyositlerdeki sitozolik kalsiyum içeriğinin artması veya her ikisi olabilir⁶⁷². Kardiyak olay riski genellikle ventriküler erken atımlardan ziyade altta yatan kalp hastalığına bağlıdır⁶⁶⁹⁻⁶⁷¹.

AKÖ taraması için diyabete özgü bir protokol yoktur, ancak diyabet tanısı alan tüm hastaların KV risk faktörleri veya yapısal kalp hastalığı açısından düzenli değerlendirmeye tabi tutulması gerekir^{48,576,658}. Diyabetli ve kardiyak aritmileri düşündüren semptomları (örn. çarpıntı, senkop öncesi veya senkop) olan hastalar daha ayrıntılı tanısız değerlendirmeye tabi tutulmalıdır⁵⁷⁶.

- Diyabetli ve sık ventriküler erken atımı, sürekli olmayan ventriküler taşikardi atakları veya KY'yi düşündüren semptomları olan hastalar, altta yatan bir yapısal kalp hastalığının varlığı açısından incelenmeli ve ICD'ye uygunlukları değerlendirilmelidir; bu, diyabet durumuna bakılmaksızın KY hastalarının tedavisinde genel bir prensiptir⁶⁵⁸.
- Sürekli ventriküler aritmiler durumunda, elektrolit dengesizliği gibi belirgin bir tetikleyici faktör tanımlanamıyorsa, altta yatan yapısal kalp hastalığının görüntüleme teknikleri ve koroner anjiyografi ile teşhis edilmesi genellikle gereklidir^{48,576,658}.

Her ne kadar LEADER veya EMPA-REG OUTCOME çalışmalarında kardiyak aritmiler özel olarak araştırılmamış olsa da, bu ilaçların antiaritmik etkisinin (belki de glukagon salınımı stimülasyonunun veya sempatiko-baskılayıcı etkilere sahip olabilen artan kan keton cisimlerinin aracılık ettiği) KV ölüm riskinin azalmasına katkıda bulunduğu varsayılmıştır^{71,72}.

- DAPA-HF çalışmasında dapagliflozin, ciddi ventriküler aritmi, resüsite edilmiş kalp durması veya ani ölüm gibi birleşik sonuç riskini, KYdEF'li hastalarda plaseboya kıyasla %21 azalttı⁶⁷³. Fayda esas olarak randomizasyondan >9 ay sonra gözlemlendi; bu da dapagliflozinin yararlı etkilerinin gelişmesi için zaman gerektiğini ve KYdEF'nin progresyonunu yavaşlatan hücremel mekanizmaları içerebileceğini düşündürmektedir⁶⁷⁴. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, SGLT2 inhibisyonunun, T2DM ve/veya KY ve/veya KBH hastalarında genel olarak daha düşük AKÖ veya ventriküler aritmi riski ile ilişkili olmadığını gösterdi; ancak nokta tahminleri potansiyel faydaları ima etti⁶⁷⁵.

9. Kronik böbrek hastalığı ve diyabet

9.1. Kronik böbrek hastalığı tanımları, evreleme ve tarama

Kronik böbrek hastalığının global morbidite ve mortalite üzerinde önemli bir etkisi vardır⁶⁷⁶.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), 3 aydan uzun süredir mevcut olan ve sağlık açısından olumsuz sonuçlar doğurabilecek böbrek yapısı veya fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanır.

Esas olarak glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve albüminüri kategorilerine göre evrelenir⁶⁷⁷.

CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration), kreatinin $\pm$ sistatin C ölçümlerine dayalı doğru eGFR denklemleri geliştirmiştir⁶⁷⁸.

- eGFR ≥ 60 mL/dak/1,73 m², albüminüri veya böbrek hastalığına dair başka bir kanıt olmadığı sürece KBH teşkil etmez (**ESC-Tablo 11**)⁶⁷⁷.
- Bununla birlikte, eGFR < 60 mL/dak/1,73 m²'de kalıcı bir düşüş (yani G3-5 aşamaları) KBH'yi doğrulamak için yeterlidir. Bu eGFR düzeyi, KBH progresyonu ve KVH riskinin artmasıyla ilişkilidir^{43,679,680}.
- KBH'nin en ileri evresi, eGFR < 15 mL/dak/1,73 m² ile karakterize edilir ve yakın zamanda uygulanan terminolojide bu durum 'böbrek yetmezliği' olarak ifade edilir⁶⁸¹. Bu kadar düşük eGFR seviyeleri, idame böbrek replasman tedavisine (KRT) başlama ihtiyacını gerektirebilir⁶⁷⁷.

ESC-Tablo 11. İdame böbrek replasman tedavisine başlama riski için glomerüler filtrasyon hızı ve idrar albümin-kreatinin oranı kategorilerine göre KDIGO evrelemesi ve renk şeması

	Albuminüri evre		
eGFR evre (mL/min/ 1.73 m ²)	A1 < 3 mg/ mmol (< 30 mg/g)	A2 3–30 mg/mmol (30– 300 mg/g)	A3 > 30 mg/ mmol (> 300 mg/g)
G1 (≥ 90)			
G2 (60–89)			
G3a (45–59)			
G3b (30–44)			
G4 (15–29)			
G5 (< 15)			

Kısaltmalar: KVH- kronik böbrek hastalığı; eGFR-tahmini glomerüler filtrasyon hızı; KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)- Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi.

Bu evrelemede idrar albümin-kreatinin oranını mg/mmol'den mg/g'ye dönüştürmek için 1:10 oranı kullanıldığına, ancak kesin oranın 1:8,84 olduğuna dikkat edin.

Yeşil düşük risklidir (ve böbrek hastalığının yapısal veya histolojik kanıtı yoksa KBH'yi temsil etmez).

Düşük riske göre (0,04/1000 hasta yılı olarak tahmin edilmektedir) *sarı* orta derecede artmış risk (en az ~5×), *turuncu* yüksek risklidir (en az ~20×) ve *kırmızı* çok yüksek risklidir (en az ~150×).

Kardiyovasküler ölüm riski yaklaşık olarak aynı modeli yansıtır.

Tablo, Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi ve Yönetimine ilişkin KDIGO 2012 Klinik Uygulama Kılavuzu'ndan uyarlanmıştır ⁶⁷⁷.

- Albüminüri, nefropatinin erken bir belirticidir ve eGFR'den bağımsız olarak hem böbrek yetmezliği hem de KVH riskini öngörür^{43,682}.
- Diyabetin neden olduğu nefropati, dünya çapında KBH'nin önde gelen nedenidir ve diyabetli hastaların KBH açısından en az yılda bir kez taranması önerilmektedir^{676,677}.
- UACR (*Urine albumin-to-creatinine ratio ...[idrar albümin-kreatinin oranı]*)'yi ölçen spot idrar örneği, albüminüriyi tanımlamak ve ölçmek için etkili bir yöntemdir^{677,683}.
- UACR veya GFR eğimindeki değişiklikler, nefroproteksiyon için yedek çalışma sonlanım noktaları olarak kullanılır, ancak diyabetli hastalarda böbrek yetmezliği riskinin azaltılmasına yönelik daha kesin kanıtlar genellikle GFR'de ≥ 40 'lık sürekli düşüşe dayalı kategorik sonlanım noktaları gerektirir^{684,685}.

9.2. Kronik böbrek hastalığı ve diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin ve böbrek yetmezliğinin yönetimi

Düşük eGFR seviyeleri ile KVH riski giderek artar ve ileri KBH'li kişilerde kalbin yapısal anormallikleri, KY ve ani ölüm belirli özelliklerdir ^{679,680,686-688}. KAH riskinin artması, sıklıkla aterosklerotik plakların kalsifikasyonu ile birlikte KBH'ye de eşlik eder^{679,689}. Artan damar sertliğiyle birlikte hızlanan vasküler media tabakası kalsifikasyonu da KBH'nin bir özelliğidir ve CKD-MBD (*CKD-mineral bone disorder [KBH- mineral kemik bozukluğu]*) olarak adlandırılan düzensiz kalsiyum-fosfat metabolizmasına atfedilir ^{690,691}. Bu nedenle, KBH ve diyabetli hastalarda KVH riskinin yönetilmesinde birden fazla müdahalenin ve hem geleneksel hem de KBH'ye özgü risk faktörlerinin dikkate alınması gerekebilir ^{361,692-694}.

- Diyabetli ve KBH'li tüm hastalara sigara içme, beslenme ve egzersiz konusunda standart öneriler sunulmalıdır⁴⁵. Yüksek VKİ (vücut-kilo indeksi), bağımsız olarak KBH riskiyle ilişkilidir ve T2DM'li kişilerde kilo kaybını teşvik etmeye yönelik davranışsal müdahaleler, uzun vadede çok yüksek riskli KBH gelişme riskini azaltır ^{57,695,696}.
- Diyabetli ve KBH'li kişilerin yönetimi, etkinliği kanıtlanmış farmakolojik müdahalelerin dozlarının sırayla başlatılmasına ve titre edilmesine dayanmaktadır (*ESC-Figür 18*).
- Statin bazlı tedavi, KBH hastalarında majör aterosklerotik olayların (örn. koroner ölüm, ölümcül olmayan MI, iskemik inme ve koroner revaskülarizasyon) riskini azaltır, ancak KBH'nin ilerlemesini anlamlı derecede yavaşlatmaz^{248,697-699}.

İşbirlikçi metaanalizlerle birleştirilen statin bazlı tedavi çalışmaları, eGFR düşüğe majör aterosklerotik olaylarda LDL-K'de mmol/L başına daha küçük rölative azalmalara

doğru bir eğilim gösterirken, diyaliz hastaları arasındaki faydalar konusunda belirsizlik vardır ⁶⁹⁷.

- KBH ve diyabetli hastalarda amaç, güvenli bir şekilde LDL-K'de mümkün olan en büyük mutlak azalmaya ulaşmak olmalıdır ^{697,700}.

Farklı tipte KBH hastalarını kapsayan dört büyük çalışma tek başına statinlerle (atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin) veya orta dozda simvastatini ezetimib ile kombine ederek yoğun LDL-K düşürmenin güvenliliği doğrulandı ^{698,701-704}.

KBH hastalarında bir PCSK9 inhibitörünün kullanıldığı özel, geniş ölçekli bir çalışma olmamasına rağmen, PCSK9 inhibitörü evolokumab'ın FOURIER çalışmasından KBH evresine göre yapılan alt grup analizleri, bunun LDL-K düşürücü etkisinin evre G3 olan hastalarda korunduğunu ortaya çıkardı. KBH ve aterosklerotik olaylar üzerindeki KV yararları, başlangıçtaki eGFR'ye göre değişmemiş görünüyordu ⁶⁹⁹.

- KVH riskini veya hiperglisemiye yönetmek için geliştirilen çeşitli ilaçların, T2DM ve KBH hastalarını kapsayan büyük çalışmalarda KBH ilerlemesi riskini azalttığı gösterilmiştir (**ESC-Figür 18**). Bunlar RAS inhibitörlerini, SGLT2 inhibitörlerini ve finerenonu içerir. Risk altındaki hastalarda uç organ hasarını önlemek için bu müdahalelerin erken başlatılması gerektiğine dair kanıtlar artmaktadır.

- RAS'ın ACE-I (kaptopril) veya ARB'ler (irbesartan/losartan) ile bloke edilmesi özel klinik sonuç araştırmalarında diyabetli ve aşikar nefropatili hastalarda böbrek yetmezliğini önledi ⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁷.
- ARB'ler (irbesartan/telmisartan) aynı zamanda mikroalbuminüriden (albuminüri evre A2) belirgin nefropatiye ilerlemeyi de yavaşlattı ^{708,709}.
- Bu nedenle bu RAS inhibitörleri Diyabetli hastalarda KBH klinik olarak teşhis edilir edilmez tavsiye edilir.
- Bununla birlikte, ARB'nin bir ACE-I ile kombine edilmesi önerilmez, çünkü büyük araştırmalar hiperkalemi ve akut böbrek hasarı riskinin arttığını tespit etmiş, ancak bu tür bir "çift blokajın" böbrek yetmezliği veya KVH riski üzerinde kanıtlanabilir ek yararları görülmemiştir ⁷¹⁰.
- Buna karşılık, bir SGLT2 inhibitörünün bir ACE-I veya ARB ile kombine edilmesinin, KBH ve T2DM hastalarında böbrek yetmezliği ve KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riski üzerinde açık yararlı etkileri vardır ^{153,542}.

CREDENCE, DAPA-CKD ve EMPA-KIDNEY plasebo kontrollü araştırmaların tümü, sırasıyla kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin test edilirken etkililik açısından erken durduruldu ^{153,543,711}.

Üç çalışmanın tümü, böbrek hastalığının ilerlemesine ilişkin RR azalmalarının başlangıçtaki eGFR'ye göre değişmediğini buldu; EMPA-KIDNEY, eGFR 20-30 mL/dak/1,73 m² olan hastalarda açık faydalar bildirdi ^{153,542,543,712,713}. EMPA-KIDNEY, randomizasyonda eGFR'si <20 mL/dak/1.73m² olan 254 hastayı içeriyordu ve SGLT2 inhibitörleri bir kez başlatıldığında, KRT ihtiyacı duyulana kadar devam edilebildi.

- eGFR'si azalmış hastalar, böbrek hastalığının ilerlemesi açısından en yüksek mutlak risk altında olduğundan, bu çalışmaların sonuçları, KBH'li hastalarda eGFR'si en az 20 mL/dak/1,73 m²'ye kadar olan SGLT2 inhibitörlerinin başlatılması ve KRT için (düşük eGFR'nin HbA1c düşürücü etkilerini önemli ölçüde zayıflatmasına rağmen) ihtiyaç duyulana kadar kullanıma devam edilmesi teşvik edilmelidir (çalışma düzeyinde; **ESC-figür 19**) ⁷¹⁴.

Kombine SGLT1/2 inhibitörü sotagliflozin, T2DM ve KBH'li hastalarda (eGFR 25-60 mL/dak/1,73 m²) SCORED çalışmasında plaseboya karşı analiz edildi; sotagliflozin, KV ölümlerin, KY nedeniyle hastaneye yatışların ve KY nedeniyle acil ziyaretlerin toplam sayısının primer bileşimini plaseboya kıyasla %26 azalttı (HR 0,74; %95 GA, 0,63-0,88; P < 0,001)¹⁵⁰.

Bu nedenle, KBH'nin ilk klinik kanıtını takiben T2DM'li hastalarda ACE-I veya ARB ile birlikte bir SGLT2 inhibitörünün başlatılması önerilir.

Tip 1 DM ve KBH hastalarında, yeterli takip içeren büyük çalışmaların olmaması, SGLT2 inhibitörlerinin böbrek yetmezliği ve KVH sonuçları üzerindeki mutlak faydalarının, SGLT2 inhibitörleri ile yüksek mutlak ketoasidoz riskinin önüne geçip geçmediğinin belirsiz olduğu anlamına gelir^{715,716}.

- MRA'lar KBH hastalarında kan basıncını ve albüminüriyi azaltır⁷¹⁷. Plasebo kontrollü FIDELIO-DKD (*Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease*) ve FIGARO-DKD (*Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease*) çalışmaları, steroidal olmayan MRA finerenon için şunu gösterdi; bu etkiler, böbrek yetmezliği riskinin azalması ve halihazırda maksimum ACE-I veya ARB kullanmakta olan KBH ve T2DM hastalarında KV ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılma gibi birleşik KV sonuçlarında azalma anlamına gelir⁷¹⁸⁻⁷²⁰.

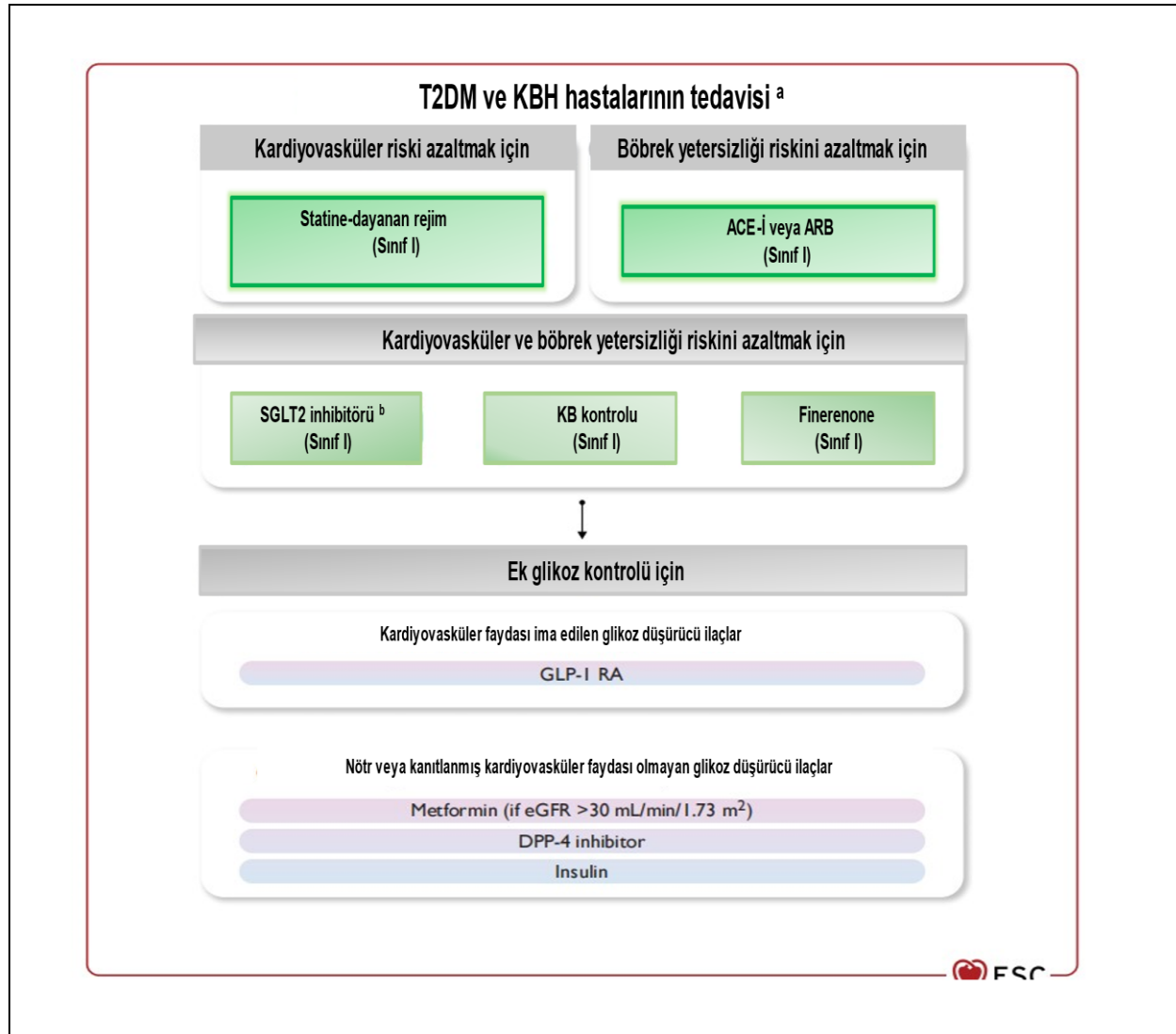
FIDELIO-DKD, eGFR 25–60 mL/dak/1,73 m² ve UACR 34–567 mg/mmol (30–5000 mg/g), veya eGFR 60–75 mL/dak/1,73 m² ve UACR 34–567 mg/mmol (300–5000 mg/g; ortalama eGFR 43 ± 13 mL/dak/1,73 m²; medyan UACR 96 mg/mmol [852 mg/g]) olan hastalarda; böbrek yetmezliğini, eGFR'de en az %40'lık sürekli bir düşüşü veya böbrek nedenli ölümlü birleşik sonuç olan kategorik böbrek sonucu riskinin azaldığını gösterdi⁷¹⁹.

KBH'de MRA'ları SGLT2 inhibitörleriyle birleştirmenin güvenliği ve etkinliğine ilişkin bilgiler, FIDELIO-DKD'nin yalnızca ~%4'ü, FIGARO-DKD'nin ~%8'i, DAPA-CKD'nin ~%5'i ile sınırlıdır ve hiçbir CREDENCE katılımcısına böyle bir kombinasyon reçete edilmemiştir^{153,718,719,721}. Birlikte reçete edilen MRA ve SGLT2 inhibitörlerini dikkate alan alt grup analizleri, bunların kombine kullanımının önemli çalışmalardan elde edilen güvenlik bulgularını değiştirmedikçe ileri sürmektedir^{150,189,722-726}.

FIDELIO-DKD ve FIGARO-DKD, MRA'ların hiperkalemiye neden olması nedeniyle potasyum >4,8 mmol/L olan hastaları hariç tutmuştur^{718,719}.

RAS ve SGLT2 inhibitörlerinin kombine edilmesi hiperkalemiye neden olmuyor gibi görünmektedir ve SGLT2 inhibitörlerinin KY'li MRA kullanıcıları arasında şiddetli hiperkalemi riskini azalttığı yönünde bir hipotez ortaya atılmıştır^{153,542,710,723,724,727,728}.

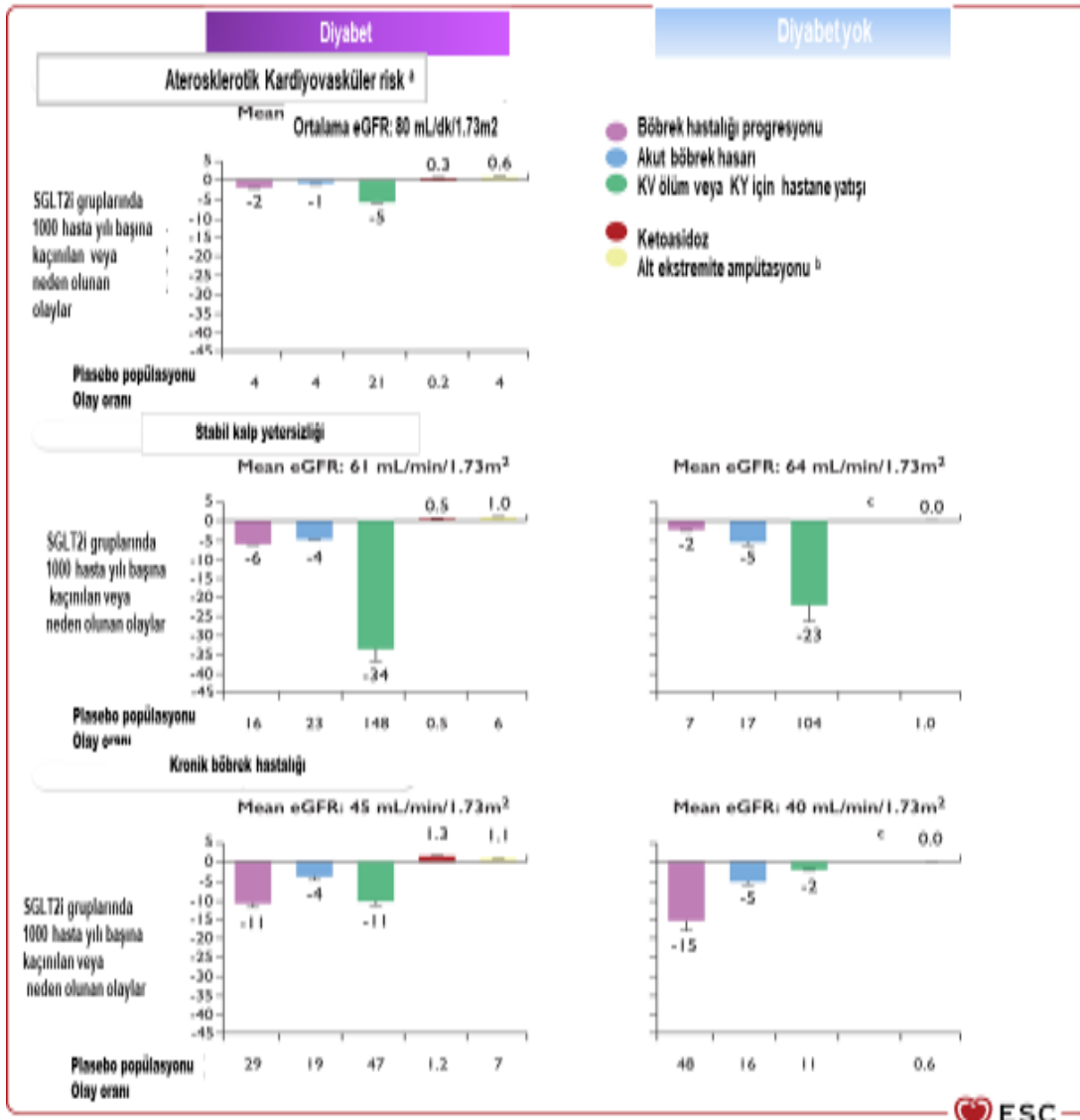
Bu nedenle T2DM ve eGFR >60 mL/dak/1,73 m² ve UACR ≥34 mg/mmol (≥300 mg/g), veya eGFR 25–60 mL/dak/1,73 m² ve UACR ≥3mg/mmol (≥30 mg/g) olan hastalarda uygun potasyum takibi ile. RAS inhibitörüne ek olarak finerenon önerilir^{718,719}.



ESC-Figür 18. Tip 2 diyabet ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler veya böbrek yetmezliği riskini azaltmak için farmakolojik yönetim

Kısaltmalar: ACE-I-anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB-anjiyotensin-II reseptör blokleri; KB- kan basıncı; KBH- kronik böbrek hastalığı; KV- kardiyovasküler; KVH- 1kardiyovasküler hastalık; DPP-4-dipeptidil peptidaz-4; eGFR-tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GLP-1 RA-glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti; RAS- renin-anjiyotensin sistemi; SGLT2-sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2; T2DM- tip 2 diyabet; UACR-idrar albümini/kreatinin oranı .

- a-** Statin bazlı bir rejim KBH'de KV riski azaltırken, ACE-I veya ARB'ler böbrek yetmezliği riskini azaltır; SGLT2 inhibitörleri, KB kontrolü ve finerenon hem KV riski hem de böbrek yetmezliği riskini azaltır. SGLT2 inhibitörleri, RAS inhibitörleri ve finerenon, albüminüri mevcut olduğunda böbrek yetmezliği riskini azaltmada özellikle etkilidir [örn. UACR ≥ 3 mg/mmol (30 mg/g); aşama A2 ve A3].
- b-** Canagliflozin, empagliflozin veya dapagliflozin



ESC-Figür 19. Dişabetli ve dişabetsiz hastalarda sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörlerinin mutlak yararları ve zararları.

Kısaltmalar: eGFR,-tahmini glomerüler filtrasyon hızı; RR- göreceli (rölatif) risk; SE- standart hata; SGLT2i-sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörü. Hasta grubuna özgü mutlak etkiler, dişabet alt grubuna özgü RR'nin plasebo kollarındaki ortalama olay oranına (yalnızca ilk olay) uygulanmasıyla tahmin edilmiştir. Negatif sayılar, 1000 hasta yılı başına SGLT2 inhibitörünün önlediğı olayları gösterir. Hata çubukları, RR'lerdeki belirsizlikten tahmin edilen, kaçınılan veya neden olunan olayların sayısındaki SE'yi temsil eder. Ortalama eGFR değerleri, hasta grubu ve dişabet durumuna göre kombine deneme popülasyonları için verilmiştir. Plasebo popülasyonu ortalama olay oranları, ilgili alt popülasyondaki tüm çalışmaların plasebo gruplarında 1000 hasta yılı başına mutlak olay sayıdır.

a- Ek olarak kişi başına iki (SE 0,5) daha az miyokard enfarktüsü Dişabet ve yüksek aterosklerotik kardiyovasküler risk grubunda 1000 hasta yılı SGLT2i tedavisi gözlendi.

b- Alt ekstremitte amputasyonu için mutlak etkileri belirleyen RR'ler CANVAS çalışmasını içeriyordu.

c- Mutlak etkileri tahmin etmek için çok az ketoasidoz olayı.

Figür Nuffield Nüfus Sağlığı Departmanı Böbrek Çalışmaları Grubu ve SGLT2 inhibitörü Meta-Analiz Kardiyo-Böbrek Araştırma Uzmanları Konsorsiyumu (the Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group and SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium)'ndan uyarlanmıştır. Bu,

9.3. Diyabet ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kan basıncı ve glisemik kontrol

Tip2 DM hastalarında kan basıncının düşürülmesi KV riski azaltır; KBH olan ve olmayan kişilerde rölatif faydaları benzerdir^{196,693,729}.

- Her 10 mmHg düşük SBP başına KVH için RR azalmaları, başlangıç SKB'si ≥ 140 mmHg olan hastalarda daha fazladır, ancak SKB'si < 140 mmHg olanlarda SKB'nin daha da azalmasıyla inme ve albüminüri riskinde azalma belirgindir¹⁹⁶. Ancak orta derecede yükselmiş SKB'yi yoğun bir şekilde düşürmenin böbrek yetmezliğini önleyip önlemediği belirsizdir.

Standart kontrolle karşılaştırıldığında sıkı glisemik kontrolün böbrek yetmezliği riski üzerindeki etkisi de belirsizdir, ancak böyle bir yaklaşım, albüminüri ölçümlerine dayalı olarak diyabetik nefropatinin gelişmesi veya kötüleşmesi riskini azaltır^{132,133,730}.

- Diyabetli ve KBH'li kişiler için kişiselleştirilmiş %6,5–8,0 (48–64 mmol/mol) HbA1c hedefleri önerilmektedir; mümkün olan her yerde mikrovasküler komplikasyonları azaltmak için $< 7,0$ (< 53 mmol/mol) hedefi hala önerilmektedir^{132,133}.
- eGFR 30 mL/dak/1,73 m²'nin üzerinde uygun doz ayarlamasıyla metformin kullanılabilir, ancak eGFR 30 mL/dak/1,73 m²'nin altında metformin birikimi nedeniyle laktik asidoz riskini önlemek için genellikle durdurulmalıdır^{731,732}.
- KBH'de, eGFR < 30 mL/dak/1,73 m² olduğunda HbA1c izlemesi daha az güvenilir olabilir ve kendi kendine izleme veya CGM (Continuous glucose monitoring [devamlı glikoz izleme]) bu tür hastalarda sıkı glisemik kontrolün güvenli bir şekilde sağlanmasına yardımcı olabilir⁴⁵.

KBH'li hastalarda glisemik hedeflere ulaşılmasına yardımcı olacak bir diğer potansiyel strateji GLP-1 RA'ların kullanılmasıdır. T2DM hastalarında yapılan çalışmalardan elde edilen ekstrapolasyon kanıtları, GLP-1 RA'ların glisemik kontrolü güvenli bir şekilde iyileştirdiğini ve KBH hastalarında kilo ve KV riski azaltabileceğini ileri sürmektedir¹⁶⁴. GLP-1 RA çalışmalarının (liksisenatid, liraglutid, semaglutid, eksenatid, albiglutid, dulaglutid, efpeglenatid) meta-analizi, bunların T2DM'de albüminüri düzeylerini olumlu şekilde düşürmesi ile bazı GLP-1 RA'lar, önceden KVH geçirmiş veya yüksek KV riski altında olanlarda MACE'yi azalttığını gösterdi¹⁶⁴. MACE'deki RR azalmalarının boyutu, eGFR'si azalmış olan veya olmayan kişilerde benzer görünmektedir¹⁶⁴. Dulaglutid, T2DM ve KBH evreleri G 3-4 olan hastalarda test edilmiştir. HbA1c'yi düşürmede insülin glarjin kadar etkiliydi, ancak kiloyu azalttı, semptomatik hipoglisemi oranları daha düşüktü ve insülin glarjin ile karşılaştırıldığında eGFR düşüşünü yavaşlattı⁷³³. GLP-1 RA'ların böbrek yetmezliği riski üzerindeki faydaları henüz doğrulanmamıştır ve T2DM ve albuminürik KBH'li 3535 hastayı kapsayan FLOW (Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease) çalışmasında semaglutidin kesin değerlendirmesi devam etmektedir⁷³⁴.

KBH'de GLP-1 RA'lara bir alternatif, bir DPP-4 inhibitörüdür. Linagliptin, T2DM ve KBH hastalarında HbA1c'yi güvenli bir şekilde düşürür ancak KVH veya böbrek yetmezliği riskini azaltmaz¹⁸⁰.

9.4. Diyabet ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın tedavisinde antitrombotik tedavinin ve invazif stratejilerin rolleri

Diyabet ve/veya KBH ve ASKVH hastalarında düşük doz ASA (75-100 mg günde bir) endikedir³²⁵.

T2DM ve KBH'de primer ASKVH'nin önlenmesinde, düşük doz ASA'nın yararları ve riskleri mükemmel bir şekilde dengelenebilir^{291,292,325,735}. KBH hem artmış ASKVH hem de kanama riski ile ilişkilidir, dolayısı ile ASKVH'siz KBH'de (albüminüri ile birlikte G3–G4 veya G1–2 aşamaları) düşük doz ASA'nın (günde bir kez 75 mg) net etkileri büyük, açık etiketli ATTACK (*Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease*) çalışmasında test edilmektedir^{679,736,737}. Düşük doz rivaroksabanın (günde iki kez 2,5 mg) aterotrombotik ve kanama riski üzerindeki net faydası, diyabet, yaş >65 veya daha önceden ASKH nedeniyle yüksek KVH riski taşıyanla evre G4-5 KBH hastalarında yapılan büyük, plasebo kontrollü TRACK (*Treatment of Cardiovascular Disease with Low Dose Rivaroxaban in Advanced Chronic Kidney Disease*) çalışmasında da test ediliyor⁷³⁸.

Katılımcıların %57'sinin (444/777) diyabet hastası olduğu ISCHEMIA-CKD (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches—Chronic Kidney Disease*) çalışmasında KBH'de stabil orta veya şiddetli KAH için invazif ve tıbbi tedavi stratejileri değerlendirilmiştir⁷³⁹. Çalışma, büyük ISCHEMIA araştırması ile paralel olarak yürütüldü⁷⁴⁰. Her iki çalışmanın sonuçları yan yana değerlendirildiğinde, ISCHEMIA-CKD, stabil KAH'ı yönetmek için yoğun tıbbi tedavileri kullanan başlangıç konservatif yaklaşımının, diyabetli ve eGFR <30 mL/dak/1,73 m² olan hastalar için uygun olduğunu öne sürmektedir⁷³⁹. Çalışm, büyük ISCHEMIA araştırması ile paralel olarak yürütüldü⁷⁴⁰. ISCHEMIA-CKD, ISCHEMIA'da gözlemlenen invaziv bir stratejinin anti-anjinal faydalarını kopyalamadı, ancak bu tür faydalar, daha düşük güç nedeniyle göz ardı edilmemelidir^{739,740}. Ayrıca akut MI, kararsız KAH veya kabul edilemez düzeylerde ciddi angina hastalarının her iki araştırmadan da çıkarıldığı unutulmamalıdır; bu, KBH hastalarında bu tür durumların optimal yönetiminin hala yoğun bir strateji içerebileceği anlamına gelmektedir (*Bölüm 6*).

- İlerlemiş KBH'de serum fosfat artabilir (örn. eGFR <30 mL/dk/1,73 m²) ve artmış KVH riskiyle ilişkilidir⁶⁹⁴. Fosfatın düşürülmesi, paratiroid hormonunun kontrol edilmesi ve normal kalsiyum düzeylerinin sürdürülmesi, KVH riskini değiştirdiğine dair kesin kanıt bulunmamasına rağmen nefrolojide yaygın uygulamadır^{691,741}. Bazı kanıtlar kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcıların dozunun kısıtlanması gerektiğini öne sürüyor^{742,743}.
- Tip2 DM ve KBH hastalarında renal aneminin düzeltilmesi yaşam kalitesini artırır ancak KVH riskini azaltmaz ve inme riskini artırabilir⁷⁴⁴.
- Yüksek serum fosfatı (>1,5 mmol/L) veya diğer KBH-MBD kanıtları ve böbrek anemisinin (örn. hemoglobin <10 g/dL) tedavisi için böbrek uzmanı tavsiyesine başvurulmalıdır.

ESC-Öneri Tablosu 24 — Kronik böbrek hastalığı ve diyabetli hastalar için öneriler [Öneri (öneri sınıfı ^a – kanıt düzeyi ^b)]

- o Statinler veya statin/ezetimib kombinasyonu ile LDL-K'nin yoğun olarak düşürülmesi önerilir^c, (I-A)^{697,698}.
- o KVH ve albüminüri riskini azaltmak için ≤130/80 mmHg'lik bir KB hedefi önerilir (I-A)¹⁹⁶.
- o Mümkün olan her yerde mikrovasküler komplikasyonları azaltmak için kişiselleştirilmiş HbA1c hedefleri %6,5-8,0 (48-64 mmol/mol) olup, <%7,0 (<53 mmol/mol) hedefiyle önerilmektedir (I-A)^{132,133}.
- o ACE-I veya ARB'nin tolere edilen maksimum dozu önerilir (I-A)⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁹.
- o Bir SGLT2 inhibitörü (canagliflozin, empagliflozin veya dapagliflozin)^d, eGFR'si ≥20 mL/dak/1,73 m² olan T2DM ve KBH hastalarında KVH ve böbrek yetmezliği riskini azaltmak için önerilmektedir (I-A)^{150.153.542.543.711.714.71}.

- T2DM ve eGFR >60 mL/dak/1,73 m² ve UACR ≥30mg/mmol (≥300 mg/g) veya eGFR 25–60 mL/dak/1,73 m² ve UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) olan hastalarda KV olayları ve böbrek yetmezliğini azaltmak için ACE-I-ör ARB'ye ek olarak Finerenone önerilir (I- A)⁷¹⁸⁻⁷²⁰.
- Düşük hipoglisemi riski ve kilo, KV risk ve albüminüri üzerindeki faydalı etkileri nedeniyle, yeterli glisemik kontrolü sağlamak için eGFR >15 mL/dak/1,73 m² olan bir GLP-1 RA önerilir (I- A)¹⁶⁴.
- KBH ve ASKVH hastalarında düşük doz ASA (günde 75-100 mg) önerilmektedir (I- A)^{325,735}.
- Diyabetli hastaların, CKD-EPI ve UACR tarafından tanımlanan eGFR'nin değerlendirilerek böbrek hastalığı açısından rutin olarak taranması önerilmektedir (I- B)^{43,678,745}.
- Benzer sonuçlara bağlı olarak KBH, diyabet ve stabil orta veya şiddetli KAH hastalarında yoğun tıbbi tedavi veya başlangıç invaziv stratejisi önerilmektedir^e, (I- B)^{740,746}.
- Yüksek serum fosfatı, KBH-MKB'nin diğer kanıtları ve böbrek anemisinin tedavisi için böbrek uzmanı tavsiyesi dikkate alınabilir (IIb- C).
- ARB'nin ACE-I ile kombine kullanımı önerilmez (III- B)⁷¹⁰.

Kısaltmalar: ACE-I-anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB-anjiyotensin-II reseptör blokeri; ASA-asetilsalisilik asit; ASKVH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KB- kan basıncı;KAH- koroner arter hastalığı; KBH- kronik böbrek hastalığı; CKD-EPI "kronik böbrek hastalık epidemiyolojisi"; CKD-MBD- "kronik böbrek-mineral kemik bozukluğu"; KV- kardiyovasküler; KVH- kardiyovasküler hastalık; eGFR- tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GLP-1 RA (*glucagon-like peptide-1* receptor agonist)- glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti; HbA1c-glise edilmiş hemoglobini; LDL-K düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; tek doz, günde bir kez; SGLT2-sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 (*sodium-glucose co-transporter-2*); T2DM- tip 2 diyabet; UACR-idrar albümin/kreatinin oranı (*urinary albumin-to-creatinine ratio*).

c- Diyaliz hastalarında fayda sağladığına dair çok az kanıt.

d- Sotagliflozin KV riski azaltır ancak böbrek yetmezliği riskinde bir azalma göstermemiştir.

e- ISCHEMIA-CKD çalışmasının birincil ve temel ikincil sonuçları, sırasıyla 'ölüm veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü' ve 'ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya kararsız angina, kalp yetmezliği veya yeniden canlandırılan kalp durması nedeniyle hastaneye yatış'ın bir bileşimidir.

10. Aort ve periferik arter hastalıkları ve diyabet

10.1. Diyabetin periferik ateroskleroz üzerine etkisi

Diyabet, aterosklerozun gelişimi ve progresyonu için en önemli risk faktörlerinden biridir⁷⁴⁷⁻⁷⁵¹. Dünya çapında diyabetli hasta sayısının artmasıyla birlikte, diyabetle ilişkili ateroskleroz hastalarının sayısı da giderek artmaktadır. LEAD [*Lower-extremity artery disease* (alt ekstremitte aterosklerozu)] ve karotis aterosklerozu Periferik ateroskleroz özetliyor.

10.1.1. Diyabet ve alt ekstremitte arter hastalığı

Diyabetin etkisi damar bölgeleri arasında farklılık gösterir⁷⁴⁷. LEAD ile diyabet arasındaki güçlü korelasyon iyi bilinmektedir⁷⁴⁷⁻⁷⁴⁹. Aralıklı topallama (*intermittent claudicatio*) olan tüm hastaların %30'a kadarı ve kronik uzuvları tehdit eden kronik iskemi (CLTI [*chronic limb-threatening ischaemia* (ekstremitte- tehdit eden kronik iskemi)]) olan hastaların yaklaşık %50-70'i diyabetlidir^{750,752}.

- Diyabet ve AEAD'li hastalar daha ileri tedavi için önemli olan spesifik anatomik ve morfolojik özellikler gösterir⁷⁵³. Ayrıca diyabetli hastalarda diz altındaki arterlerde diyabeti olmayan hastalara göre daha sık tıkanma görülür. Üstelik media sklerozu ve kollateral dolaşımın gelişmesi gibi ciddi kalsifikasyon bu hastalar için tipiktir⁷⁵³.
- Diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, diyabetlilerde LEAD daha genç yaşta gelişir ve LEAD progresyonu daha hızlı olur; daha fazla hastada CLTI görülür.

- Uzamış diyabet süresi, yetersiz glisemik kontrol, eşlik eden KV risk faktörleri ve diğer uç organ hasarı (örn. proteinüri) AEAD prevalansını artırır⁷⁵¹. Üstelik mikroanjyopatili hastalarda CLTI ve majör amputasyon riski daha yüksektir^{754,755}.

125674 katılımcıyla yapılan bir kohort çalışmasında retinopati, nefropati veya nöropati gibi mikrovasküler hastalıkların varlığı amputasyon riskini bağımsız olarak arttırmıştır⁷⁵⁴. Diyabetik ayak ülseri (diyabetik ayak hastalığı) olan hastalar için 5 yıllık ölüm riski, diyabetli ancak ayak ülseri olmayan hastalara göre 2,5 kat daha yüksektir. 752,756 Diyabetli hastalarda, ağrı duyarlılığının azalmasıyla birlikte periferik nöropati nedeniyle ağrı sıklıkla maskelenir. Bu nedenle ateroskleroz teşhis edildiğinde sıklıkla ilerlemiş durumdadır. CLTI, iskemik istirahat ağrısıyla karakterize ileri hastalığın klinik tablosudur; ancak diyabetli hastalarda ağrı olmayabilir. Periferik arter hastalıklarının tanı ve tedavisine ilişkin 2017 ESC Kılavuzu ve uzuvları tehdit eden kronik iskeminin tedavisine ilişkin 2019 Küresel Vasküler Kılavuzları, amputasyon riskini ve revaskülarizasyonun potansiyel faydalarını sınıflandırmak için Yara, İskemi ve Ayak Enfeksiyonu (WIfI [Wound, Ischaemia, and foot Infection]) sınıflandırmasını önermiştir (*Online Çevrimiçi ek veriler, Tablo S17*)^{747,757,758}.

Diyabetli ve kritik ekstremitte iskemili hastalar, alt ekstremitte amputasyonu ve tekrarlayan yaralar açısından çok yüksek risk altındadır. Tüm bu faktörler uzuv enfeksiyonu riskini artırır.

Diyabetli hastaların %20-30'unda LEAD olmasına rağmen, bunların yarısında klinik semptom görülmemektedir⁷⁶⁰. Bu nedenle tarama ve erken tanı, erken tedaviye izin vermek ve majör amputasyonu önlemek açısından önemlidir.

- Klinik değerlendirme tıbbi hikayeyi, semptomların değerlendirilmesini, periferik nabızların palpe edilmesini ve cilt renginin ve sıcaklığının değerlendirilmesini kapsar. Ayrıca nöropati muayenesi de önemlidir; ancak klinik muayenenin duyarlılığı sınırlıdır⁷⁶¹. Bu nedenle diyabetli ve ayak ülseri olan hastalarda LEAD taraması yapılması endikedir^{747,761}. Diyabetli hastalarda LEAD taramasının sıklığına ilişkin kanıt eksikliği vardır ancak bacak perfüzyonunun düzenli olarak değerlendirilmesi makul görünmektedir.
- Ayak bileği-kol indeksi (ABI [ankle-brachial index]) $\leq 0,90$, tüm popülasyonlarda %80 duyarlılık ve %95 özgüllükle KAH için tanısaldır^{760,762}. Ancak diyabetli hastalarda ABI'nin doğruluğu daha düşüktür^{762,763}. LEAD'in ötesinde, ABI $\leq 0,90$ (veya $>1,40$) ölüm ve KV olay riskinde artışla ilişkilidir^{762,763}.

Medial kalsinozis (ABI $>1,40$) nedeniyle ABI ölçümü zor olabilir; bu durumda, ayak bileği arterlerinin Doppler dalga formu analizi veya ayak parmağı-kol indeksi (TBI [toe-brachial index]) dahil olmak üzere, LEAD tanısı için başka testler yararlı olabilir; bu testler yararlı olabilir. çünkü medial kalsinozis dijital arterleri çok az etkiler. TBI $<0,70$ olması LEAD için tanısaldır^{747,763}.

- Aralıklı topallaması olan hastalarda yürüme mesafesinin değerlendirilmesinde koşu bandı testi faydalıdır⁷⁴⁷.
- Dupleks tarama, LEAD'i doğrulamak için ilk basamak görüntülemesidir ve en azından revaskülarizasyon endike olduğunda yapılmalıdır. Manyetik rezonans anjiyografi veya BT anjiyografi de ileri tedavinin planlanmasına yardımcı olabilir. (*ESC-Figür 20*).

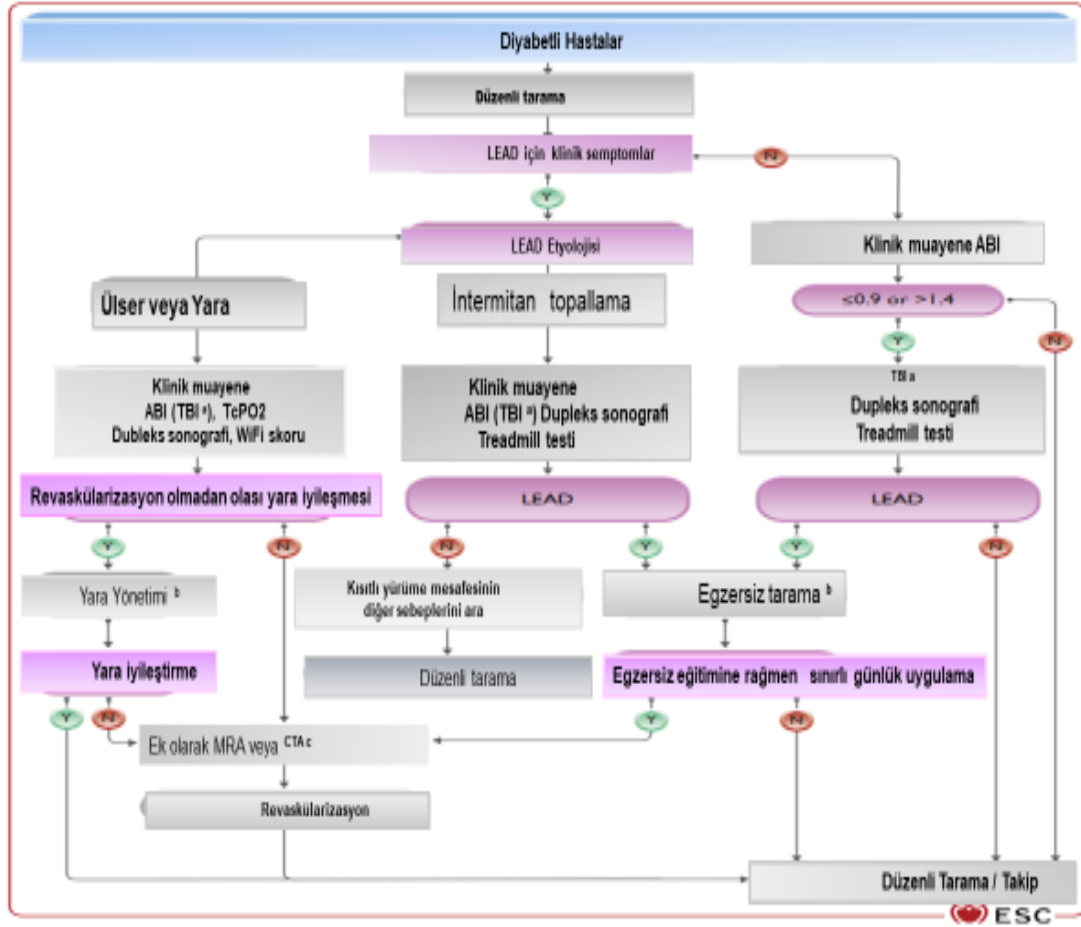
ESC-ekTablo S17. Ampütasyon riskinin değerlendirilmesi: Yara, İskemi, Ayak Enfeksiyon sınıflandırması

	Yara	İskemi			Ayak enfeksiyonu
Skor		ABI	Ayakbileği basıncı (mmHg)	Ayak başparmağı basıncı veya TcPO2 (mmHg)	
0	Ülser yok (iskemik ağrı)	≥0.80	>100	≥60	İnfeksiyonun semptom/bulguları yok
1	Küçük, yüzeysel ülser (bacak veya ayak distalinde); kangren yok	0.60-0.79	70-100	40-59	Sadece deri ve deri altı dokuyu tutan lokal enfeksiyon
2	Derin ülser (açıkta kalan kemik, eklem veya tendon)± ayak parmaklarıyla sınırlı kangren değişiklikleri	0.40-0.59	50-70	30-39	Deri/deri altı dokusundan daha derinleri tutan lokal enfeksiyon
3	Yaygın derin ülser, tam kat topuk ülseri ± yaygın kangren	<0.40	<50	<30	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

Bir-yıl amputasyon riski

	Ischaemia-0				Ischaemia-1				Ischaemia-2				Ischaemia-3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

Kısaltmalar: ABI-ayak bileği-kol indeksi; fl-ayak Enfeksiyonu; H- yüksek risk; L- düşük risk; M- orta risk; TcPO2- transkütanöz oksijen basıncı; VL- çok düşük risk; W-yara.



ESC-Figür 20. Diyabetli hastalarda alt ekstremitte arter hastalığının taranması ve tedavisi.

ABI-ayak bileği-kol indeksi; BTA-bilgisayarlı tomografi anjiyografi; LEAD (*lower-extremity artery disease*)- alt ekstremitte arter hastalığı; MRA(*magnet resonance angiography*) –manyetik rezonans anjiyografi; TBI (*toe-brachial index*;-ayak parmağı-kol indeksi; TcPO2 (*transcutaneous oxygen pressure*)-transkütanöz oksijen basıncı; WFI (*Wound, Ischaemia*)- Yara, İskemi, Ayak Enfeksiyonu. N- Hayır; Y- Evet.

- a- ABI >1,4 olduğunda TBI.
- b- Yara yönetimi ve egzersiz eğitimi ile ilgili daha fazla bilgiye Periferik Arter Hastalıklarının Tanı ve Tedavisine İlişkin 2017 ESC Kılavuzundan ulaşılabilir.⁷⁴⁷
- c- Revaskülarizasyonun planlanması için dubleks sonografinin yeterli olmadığı durumlarda MRA veya BTA.

Diyabetli hastalarda komorbidite yükünün yüksek olması nedeniyle disiplinler arası işbirliği hayati önem taşımaktadır. Diyabetli hastalarda KAH'nın tıbbi tedavisi, SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'lar dahil olmak üzere genel olarak ASKVH hastaları için önerilenlerden farklı değildir^{747.757.764.765}. Yine de CANVAS çalışmasında SGLT2 inhibitörü olan kanagliflozin için amputasyon riskinin arttığını belirtmek gerekir; Bu bulgu, T2DM ve KBH hastalarında canagliflozini plaseboyla karşılaştıran CREDENCE çalışmasında veya diğer SGLT2 inhibitörleriyle birlikte KVSC'larda tekrarlanmayan bir bulgudur¹⁵¹. Yine de ABD FDA (*Food and Drug Administration*) gereksinimlerine göre, canagliflozin ile amputasyon riski, reçeteleme bilgilerinin Uyarılar ve Önlemler bölümünde açıklanmaktadır. AEAD hastalarında GLP-1 RA'ların kullanımının tercih edilemeyeceği konusunda bazı tartışmalar vardır. Devam eden çalışmalar gelecekte bu sorunun açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olabilir.

Son veriler, düşük doz ASA ve günde iki kez 2,5 mg rivaroksaban kombinasyonunun, özellikle PAH hastalarında, ASA ve plaseboya kıyasla MACE ve amputasyon dahil MALE (*major adverse limb events* (majör olumsuz ekstremitte olayları))'nı azalttığını gösterdi⁷⁶⁶.

KAH'lı hastaların alt grup analizi, KAH'lı hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek MACE ve MALE oranı gösterdi ve kombinasyon tedavisinden daha yüksek fayda elde edildi⁷⁶⁷. Prognozdeki düzelme diyabetli (%44) ve diyabetsiz hastalarda benzerdi. Majör kanama olaylarının toplam sayısı artmış ancak ölümcül veya kritik organ kanaması artmamıştır.

- Düzenli yoğun egzersiz yürüme mesafesini iyileştirdiğinden, kesik topallama (aralıklı klodikasyon [*intermittent claudication*] olan hastalar egzersiz eğitim programlarına (30-45 dakika, haftada en az üç kez) katılmalıdır⁷⁴⁷.
- CLTI (*Chronic limb-threatening ischaemia*) hastalarında mümkün olduğunda revaskülarizasyon denenmeli ve amputasyon yalnızca revaskülarizasyon seçenekleri başarısız olduğunda düşünülmelidir⁷⁶⁸. Tercih edilen revaskülarizasyon yöntemiyle ilgili olarak özel kılavuzlara başvuruluyor.

Diyabetli hastalarda revaskülarizasyon stratejileri üzerine spesifik bir çalışma bulunmamaktadır; ancak diyabetli hastaları içeren 56 çalışmanın gözden geçirilmesi konservatif tedaviyle karşılaştırıldığında revaskülarizasyon sonrasında daha yüksek uzuv kurtarma oranlarının (1 yılda %78-85) olduğunu ortaya koymuştur⁷⁶⁸.

- Hastalığın progresyonu nedeniyle diyabet ve LEAD hastalarında uzun süreli takip çok önemlidir⁷⁶⁹.

10.1.2. Diyabet ve karotis arteri hastalığı

Yakın zamanda yapılan toplum temelli bir çalışmanın sonuçlarına göre, diyabet prevalansı karotis plaklarıyla doğrusal olarak ilişkilirdi ve diyabetli hastalarda karotis aterosklerozu, diyabeti olmayan kişilere göre daha ileri düzeydeydi⁷⁷⁰.

- Özellikle erkeklerde karotis aterosklerozunun yüksek prevalansını gösteren 300 hastayı kapsayan prospektif bir kohort çalışmasına dayanarak, diyabetli ve KAH veya ABI (*ankle-brachial indeks*) <0.85 öyküsü olan erkek hastaların taranması önerilmiştir⁷⁷¹.
- Bununla birlikte, serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan diyabet hastalarında karotis taramasının sonuçları düzelttiğine dair yalnızca sınırlı kanıt vardır ve düzenli tarama önerilmemektedir^{747,772}.
- Asemptomatik karotis arter hastalığı sıklıkla konservatif olarak tedavi edilir ve hasta dubleks ultrason ile takip edilir.
- İnme riskinin arttığına dair bir veya daha fazla gösterge (önceden geçirilmiş geçici iskemik atak/inme, ipsilateral sessiz enfarktüs, stenozun ilerlemesi veya yüksek riskli plaklar) olan ve tahmini perioperatif inme veya ölüm oranı <%3 ise ve hastanın yaşam beklentisi >5 yıl ise asemptomatik hastalarda karotis revaskülarizasyonu düşünülmelidir.
- Semptomatik hastalarda, eğer darlık >%70 ise karotis revaskülarizasyonu endikedir ve tahmini perioperatif inme veya ölüm oranının <%6 olduğu varsayılarak, darlık >%50 ise düşünülmelidir⁷⁴⁷.

Diyabetin karotis revaskülarizasyonu üzerindeki etkisi ile ilgili olarak, 16.264 hastayı kapsayan 14 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, diyabetli hastaların perioperatif inme ve ölüm riskinin diyabeti olmayanlara göre daha yüksek olduğunu gösterdi⁷⁷³. CREST (*Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting*) çalışması, alt grup analizi için yeterli sayıda diyabet hastasının (n = 759) kaydedilmesi amacıyla karotis endarterektomisi ile karotis arterine stent yerleştirilmesini karşılaştıran tek çalışmaydı⁷⁷⁴.

Karotis stentleme (%6,0) ve karotis endarterektomi (%6,3) sonrası 2 yılda yeniden darlık oranları düşük olmasına rağmen, diyabet her iki teknikle de yeniden darlığı öngördü. Revaskülarizasyon stratejilerine ilişkin ayrıntılar, periferik arter hastalıklarının tanı ve tedavisine ilişkin 2017 ESC Kılavuzunda bulunabilir⁷⁴⁷.

10.2. Diyabet ve aort anevrizması

Mevcut kanıtlar, diyabetli hastalarda aort anevrizması gelişme riskinin, diyabeti olmayan kişilerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu göstermektedir^{759,775,776}. Hücre dışı matris hacmi, hücre dışı matris glikasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, inflamasyon, oksidatif stres ve intralüminal trombüs biyolojisi üzerindeki etkiler dahil olmak üzere tartışılan farklı mekanizmalar vardır⁷⁷⁷. Ayrıca diyabet tedavisinde kullanılan metformin gibi bazı ilaçların abdominal aort anevrizmalarının gelişimi üzerinde koruyucu etkileri olduğu görülmektedir.

Bununla birlikte, aort anevrizması ateroskleroz ile ilişkilidir ve uzman görüş birliğine dayalı olarak genel sekonder korunma önerilmektedir.

ESC-Öneri Tablosu 25 – Diyabetli hastalarda periferik arter ve aort hastalıklarına ilişkin öneriler

[Öneri (Öner sınıfı ^a- Kanıt düzeyi^b)]

Alt- ekstremite hastalığı

- Diyabet ve semptomatik LEAD hastalarında, antitrombosit tedavi önerilmektedir (I- B)³²⁵.
- Diyabet ve CLTI hastalarında amputasyon riskinin değerlendirilmesi önerilir; WIfI puanı bu amaç için faydalıdır (I-B)^{747,758}.
- KV risk, <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) LDL-K hedefi ve LDL-K'nin en az %50 azaltılması tavsiye edilir (I-B)^{778,779}.
- LEAD taramasının klinik değerlendirme ve/veya ABI ölçümüyle birlikte düzenli olarak yapılması önerilir (I- C).
- Diyabetli hastalarda ve özellikle de KAH'lı hastalarda asemptomatik olsa bile ayak bakımı konusunda hasta eğitimi önerilmektedir. Ekstremitte kurtarımının düzeltilmesi için doku kaybı ve/veya enfeksiyonun erken tanınması ve multidisipliner bir ekibe sevk edilmesi zorunludur (I- C).
- ABI ≤0,90, semptomlardan bağımsız olarak LEAD tanısıdır. Semptomatik vakalarda duplex ultrasonu da içeren ileri değerlendirme önerilir (I- C).
- ABI yükseldiğinde (>1,40), TBI veya duplex ultrason dahil diğer invaziv olmayan testlerin yapılması önerilir (I- C).
- Alt ekstremite arterlerinin anatomisini ve hemodinamik durumunu değerlendirmek için ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak dubleks ultrason önerilmektedir (I- C).
- CLTI durumunda, uzuvun kurtarılması mümkün olduğunda revaskülarizasyon önerilir (I- C)^{747,758}.
- Yüksek kanama riski olmayan kronik, semptomatik KAH hastalarında, düşük dozda rivaroksaban (2,5 mg günde iki kez) ve ASA (100 mg günde bir) kombinasyonu düşünülmelidir (IIa- B)⁷⁶⁶.

Karotis arteri hastalığı

- Diyabetli ve karotis arteri hastalığı olan hastalarda, diyabeti olmayan yatan hastalarla aynı tanısal incelemelerin ve tedavi stratejilerinin (medikal, cerrahi veya endovasküler) uygulanması önerilir (I- C).

Aort anevrizması

- Diyabetli ve aort anevrizmalı hastalarda, diyabeti olmayan hastalarda olduğu gibi aynı tanısal incelemelerin ve tedavi stratejilerinin (medikal, cerrahi veya endovasküler) uygulanması önerilir (I- C).

Kısaltmalar: ABI- ankle-brachial index (ayakbileği-brakiyal indeksi); ASA- acetylsalicylic acid; b.i.d- twice a day(günde iki defa); CLTI- chronic limb-threatening ischaemia (ekstremiterteyi tehdit eden kronik iskemi); KV-

kardiyovasküler; LDL-K- low-density lipoprotein-cholesterol (düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol); LEAD- lower-extremity artery disease (alt-ekstremitte hastalığı); o.d.- once a day(günde bir defa); TBI- toe-brachial index (yak parmağı- brakial mdeks); WIfI- Wound, Ischaemia, foot Infection (Yara, iskemi,yara enfeksiyonu).

11. Tip 1 diyabet ve kalp-damar hastalığı

Bu bölüm, T1DM'li hastalarda KV risk faktörlerini etkili bir şekilde yönetmek için kanıta dayalı önerileri özetlemektedir; bu bölüm glikoz seviyelerinin kontrolüne değinmemektedir; EASD/ADA'nın klinik tavsiyelerine göre diyabet sağlık hizmetleri multidisipliner ekibinin rehberliğinde hastanın kendi kendini yönetme ilkelerine uyması gerekir¹. Tip 1 DM'li kişiler genel popülasyonla karşılaştırıldığında ölüm oranında yaşam beklentisinde 11 yıllık bir azalmaya da çevrilen üç kat artışla karşı karşıyadır; KVH mortalitesi, T1DM hastalarındaki tüm ölümlerin %30-44'ünü oluşturur⁷⁸⁰⁻⁷⁸⁴. DCCT prospektif olarak sadece yoğunlaştırılmış glukoz düşürücü tedavi stratejisinin T1DM'li hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar üzerindeki etkisini değil, aynı zamanda uzun vadeli takipte makrovasküler olayların oranını da araştırdı.

- Bu çalışma, ortalama 6,5 yıldan fazla süren yoğun insülin tedavisinin, geleneksel tedaviyle karşılaştırıldığında HbA1c'de önemli bir düşüşle ilişkili olan mikrovasküler sekellerin görülme sıklığını ve progresyonunu yarı yarıya azalttığını gösterdi¹²⁶.

Başlangıçta kaydedilen hastaların >%90'ında ortalama 17 yıllık takipten sonra, yoğunlaştırılmış tedavi grubunda KV risk de %42 oranında önemli ölçüde azaldı ve ilk 6,5 yılda HbA1c'deki azalma, KV riskteki azalmayla anlamlı düzeyde ilişkiliydi⁷⁸⁵.

EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) çalışmasında hastalar 30 yılı aşkın bir süre takip edildi ve şu sonuçlara varıldı:

- (i) hiperglisemi, T1DM'deki geç komplikasyonların primer değiştirilebilir aracıdır; (ii) normale yakın glikoz kontrolü, retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığını ve ilerlemesini azaltır; ve (iii) yoğun diyabet tedavisi T1DM'de KV komplikasyonları da azaltır⁷⁸⁶.

Son zamanlarda, EDIC çalışmasının bir aracılık analizi ve çok değişkenli modelleri, geleneksel risk faktörlerinin düzenleme kalitesinin, düzeltilmiş metabolik kontrolün kardiyo-koruyucu etkisinin yalnızca %~%50'sini oluşturduğunu gösterdi⁷⁸⁷. HbA1c veya yüksek glukoz konsantrasyonları için kardiyo-koruyucu etkinin yaklaşık %40'ı kalır. Buna göre, İsveç Ulusal Diyabet Kaydı (*Swedish registry*)'nın son analizleri ölüm, akut MI veya inme için 17 risk faktörünün prognostik önemini değerlendirdi.

- Ölümün ve KV son noktaların en güçlü belirleyicileri HbA1c, albüminüri, diyabet süresi, sistolik kan basıncı ve LDL-K konsantrasyonuydu⁷⁸⁸.
- Dolayısı ile, T1DM'li hastalarda KV riskin azaltılması, hem HbA1c'nin düşürülmesi hem de KB ve LDL-K dahil diğer klasik KV risk faktörlerinin kontrol edilmesiyle ilişkilidir.
- Bu nedenle, ADA ve EASD'nin ortak fikir birliği raporunda çoğu T1DM'li yetişkin için glukoz kontrolü hedef değerleri önerilmektedir: Özellikle KV komplikasyonları olan hastalarda hipoglisemiden kaçınılmalıdır:
- HbA1c <53 mmol/mol veya <%7,0; yemek öncesi glikoz 4,4–7,2 mmol/L veya 80–130 mg/dL; ve yemekten 1-2 saat sonra kan şekeri <10,0 mmol/L veya <180 mg/dL¹³.

Diyabet teknolojilerindeki ilerlemeler klinikte yeni bir dönem başlattı. CGM (*Continuous glucose monitoring* [devamlı glikoz zleme])'nin kullanımı artık yaygınlaşmıştır. CGM, daha ayrıntılı bilgi sağlayarak ve aralıktaki geçen süre ve glisemik değişkenlik gibi yeni sonuç değişkenlerini sunarak T1DM'de glisemik kontrolü önemli ölçüde düzeltilebilir¹³⁸. Yönetim stratejileri, yeni tedaviler ve teknolojiler ortaya çıktıkça, diyabetli kişinin istek ve arzularına göre uyarlanmalıdır.

11.1. Tip 1 diyabette kardiyovasküler risk değerlendirmesi

Diğer KV risk faktörlerine yönelik tedavi hedefleri ve eşik değerleri açısından kritik bir soru, KVH'siz T1DM'li hastalarda KV riskin tahmin edilmesidir. T1DM'li hastalarda ASKVH riskinin belirlenmesi, T2DM'li hastalara göre daha az araştırılmıştır. 2011 yılında, İsveç Ulusal Diyabet Kaydı (*Swedish National Diabetes Register*)'ndaki 3661 hastanın verilerini kullanan gözlemsel bir çalışma, T1DM'li hastalarda kullanılmak üzere 5 yıllık bir CVD risk modeli önermiştir⁷⁸⁹. Daha yakın bir zamanda, Steno Tip 1 Risk Motoru (*Steno Type 1 Risk Engine*) 5 yılda harici olarak doğrulanmıştır ancak 10 yılda doğrulanması yoktur⁷⁹⁰.

- Diyabetin başlangıç yaşı ve süresi KV risk tahminine yön veren iki risk faktörüdür. Bu nedenle, erken yaşta T1DM tanısı alan hastalarda KVH görülme sıklığında artış görülmektedir. Ek olarak, İsveç'te yapılan bir çalışmada, 10 yaş altı T1DM tanısı alan hastalarda, tanı anında 26-30 yaş aralığındakilere kıyasla daha fazla mortalitenin olduğu vurgulanmıştır⁷⁹¹. Bu kavram, diyabet süresinin MACE için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren Pittsburgh Diyabet Komplikasyonları Epidemiyolojisi (EDC [*Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications*]) çalışmasıyla vurgulanmıştır^{791,792}.
- Glisemik kontrol, insülin gereksinimleri, sigara kullanımı, kardiyak otonomik nöropati, işlevsiz bağışıklık tepkisi ve insülin direnci dahil olmak üzere diyabet yönetimiyle ilgili diğer bazı risk faktörleri de dikkate alınmalıdır⁷⁸⁸.

İskoç/İsveç Diyabet Kaydına dayalı olarak geliştirilen ve İsveç Ulusal Diyabet Kaydında doğrulanmış yeni bir risk aracı, kişiselleştirilmiş risk öngörülerini sağlayabilir⁷⁹³.

Bu 10 yıllık ASKVH risk öngörü aracı <https://diabepi.shinyapps.io/cvdrisk/>, T1DM'li hastalarla risk tahminini ve tartışmaları kolaylaştırabilir.

11.2. Kardiyovasküler riski yönetmek

T1DM'li hastalarda risk faktörü modifikasyonlarına ilişkin önerilerdeki benzerlikler, LDL-K veya KB gibi nedensel KV risk faktörlerinin azaltılması yoluyla KV riskin azaltılmasının, T1DM veya T2DM'li yatan hastalarda farklılık gösterdiğine dair doğrudan bir kanıt bulunmamasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, lipitler, kan basıncı, antiplatelet ajanlar ve antikoagülasyona yönelik KVSÇ'ların çoğunda T1DM'li hastaların hariç tutulduğu veya küçük gruplar halinde çalışmaya alındığının bilincinde olarak öneriler verilmektedir.

Aşağıda, T1DM'li hastalarda dikkate alınması gereken spesifik hususlara veya uyarılara odaklanarak ilgili bölümlerin önerilerini özetleniyor⁷⁹⁴.

11.2.1. Egzersiz veya yaşam tarzı

Egzersiz T1DM üzerindeki etkilerine ilişkin veriler yetersizdir.

- Aerobik kondisyon T1DM hastalarında HbA1c'yi düzeltmiş ancak VKİ, KB ve lipitleri etkilememiştir⁷⁹⁵.

11.2.2. Lipit düşürücü

Statinler lipit düşürücü tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir.

- Daha genç yaştaki T1DM'li hastalarda, hastalığın uzun sürmesi, iki ek risk faktörü veya mikroalbuminüri nedeniyle statin tedavisine erken başlanması doğrulanabilir.

Kolesterol Tedavisi Araştırmacıları İşbirliği (*the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*) meta-analizine 1466 T1DM hastası da dahil edildi²⁴⁸. T1DM'de T2DM ile karşılaştırıldığında artan kolesterol emilimi, kolesterol emilimini direk olarak azaltan bir ilaç olan ezetimibin neden T1DM'de LDL-K'yi T2DM'ye göre daha fazla azaltabildiğini açıklayabilir^{796,797}.

11.2.3. Kan basıncı

- Tip 1DM'li kişiler katı KB düşürücü stratejilerden yararlanabilirler.
- Bilinen KAH olmayan hastalarda yapılan EDC çalışmasının güncel bir analizi, çocuklukta başlayan T1DM'li genç erişkinlerde azalmış KVH riski ile ilişkili optimal KB eşiğinin 120/80 mmHg olduğunu göstermiştir⁷⁹⁸.

Tip 1 DM'li hastaların dörtte birinde altta yatan hipertansiyonun ve artmış arteriyel sertliğin olduğu Finlandiya'da yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi, *maskeli hipertansiyonu* olan kişilerin belirlenmesi için rutin ambulator KB takibi önerilmektedir⁷⁹⁹.

11.2.4. Antitrombosit tedavi

- Antitrombosit ajanlar, semptomatik ASKVH'si olmayan ve en az bir ek majör KV risk faktörüne sahip T1DM'li bireylerde faydalı olabilir⁸⁰⁰.

11.3. İnsülinin ötesinde glikoz düşürücü ajanlar

- Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri veya SGLT2 inhibitörleri şu anda T1DM için endike değildir.

GLP-1 RA'lar ve SGLT2 inhibitörleri hastalarda KV riski azaltsa da büyük KVSÇ'larda T2DM'li hastalar için böyle bir veri mevcut değildir. GLP-1 RA'lar için, ADJUNCT ONE (*The Efficacy and Safety of Liraglutide as Adjunct Therapy to Insulin in the Treatment of Type 1 Diabetes*) Treat-To-Target çalışmasında T1DM'li hastalarda HbA1c'ın ağırlığını azaltma potansiyeli gösterilmesine rağmen, semptomatik hipoglisemi ve ketozu hiperglisemi oranlarının arttığına dair endişeler dile getirilmiştir⁸⁰¹. Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan başka bir RKÇ da plaseboya kıyasla liraglutid ile HbA1c'de genel olarak anlamlı bir azalma göstermedi⁸⁰².

- T1DM'de insülin tedavisine normal dozdan daha düşük bir dozda SGLT2 inhibitörlerinin eklenmesi, glukoz değişkenliğini azaltabilir ve glukoz kontrolünü kolaylaştırabilir, böylece insülin dozları ve hipoglisemi azaltılabilir⁸⁰³.
- Bununla birlikte, SGLT2 inhibitörleri alan T1DM'li hastaların %2-3'ünde '*öglisemik ketoasidoz*' olarak adlandırılan düşük glikoz seviyelerinde ketoasidoz rapor edilmiştir⁸⁰⁴. Bu potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyondur.

11.4. Tip 1 diyabette böbrek koruması

- T2DM'li hastalarda olduğu gibi, T1DM'li hastalar da CKD-EPI (*Chronic kidney disease epidemiology/CKD Epidemiology Collaboration*) ve UACR (*Urine albumin-to-creatinine ratio*) tarafından tanımlanan eGFR değerlendirilerek böbrek hastalığı açısından düzenli olarak taranmalıdır⁶⁷⁷.
- ACE-I ile RAS blokajı, T1DM ve aşikar nefropatisi olan hastalarda böbrek yetmezliğini önler (*Bölüm 9*)^{705,805}. Bu nedenle T1DM'li hastalarda böbrek hasarı klinik olarak ilk kez ortaya çıkar çıkmaz RAS inhibitörleri önerilmektedir.

ESC-Öneri Tablosu 26 — Tip 1 diyabetli hastalar için öneriler

[Öneri (öneri sınıfı ^a - Kanıt düzeyi ^b)]

- Tip 1 DM'li hastalarda, glikoz düşürücü ilaçların ayarlanmasında, diyabet sağlık hizmetleri multidisipliner ekibinin rehberliği altında hastanın kendi kendini yönetme ilkelerine uygun olarak ayarlanması önerilir (I- C).
- Özellikle KVH bulunanlarda hipoglisemi ataklarından kaçınılması tavsiye edilir (I- C)⁷⁸⁰⁻⁷⁸².
- KVH riskini azaltmak amacıyla, KVH geçmişi olmayan T1DM'li 40 yaş üstü erişkinlerde LDL-K'yi düşürmek amacıyla statinler düşünülmelidir (IIa- B)⁷⁸⁷.
- Statinlerin, T1DM ve diğer KVH risk faktörleri veya mikrovasküler uç organ hasarı veya 10 yıllık KVH riski $\geq 10\%$ olan 40 yaş altı yetişkinlerde KVH riskini azaltmak için kullanılması düşünülmelidir (IIa- B)^{787,788}.
- T1DM'li hastalarda 10 yıllık KVH riskini tahmin etmek için İskoç/İsveç risk tahmin modelinin kullanılması düşünülebilir (IIb- B)⁷⁹³.

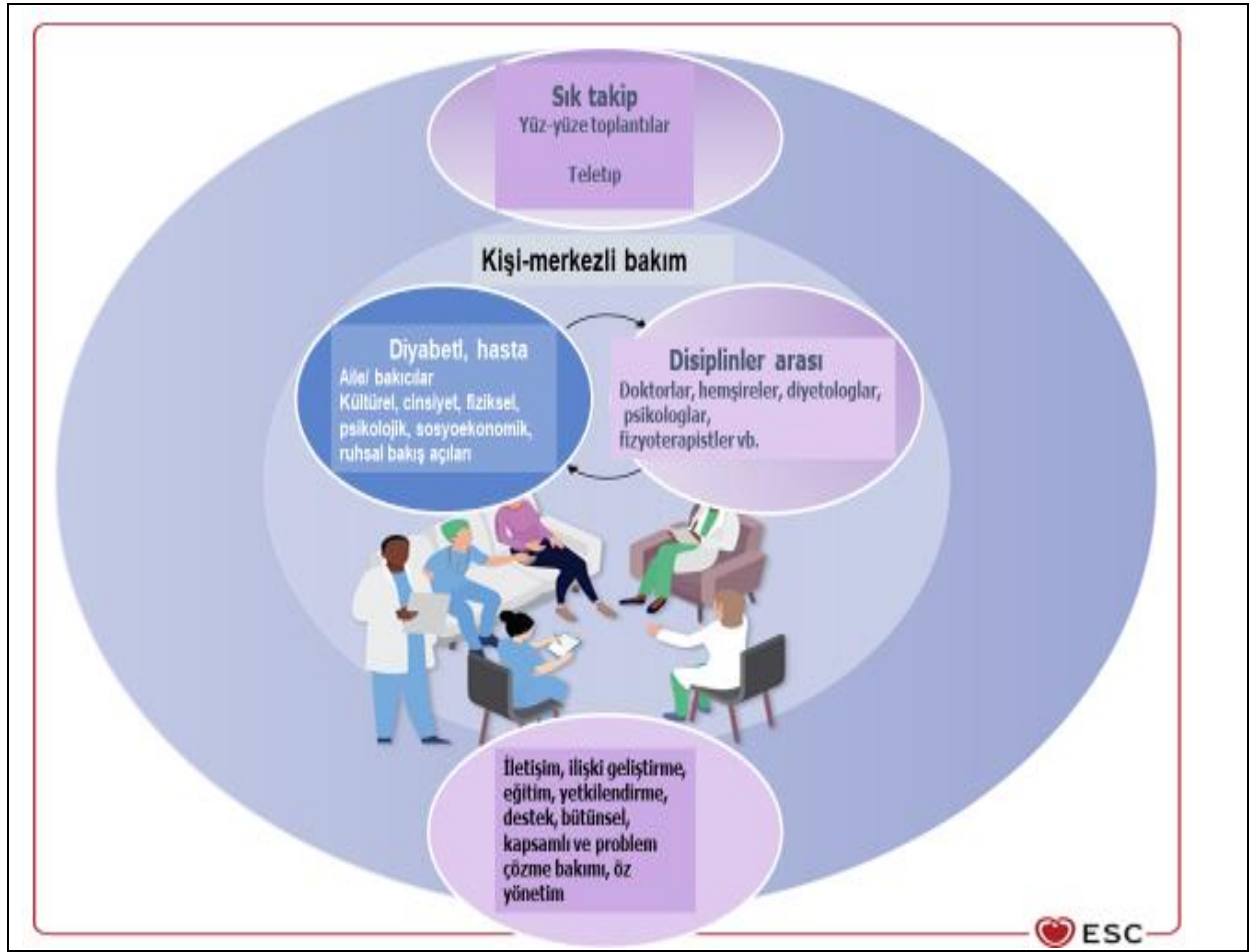
Kısaltmalar: KV- kardiyovasküler; KVH- kardiyovasküler hastalık; LDL-K,-düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; T1DM- tip 1 diyabet

12. Kişi merkezli bakım

Hastaları sorunlarına çözüm bulma sürecine aktif olarak katılmaya teşvik eden ve güçlendiren kişi merkezli bir yaklaşım önerilmektedir⁸⁰⁶. Paylaşılan karar almayı da içeren kişi merkezli bakım, aktif kişinin kararlara rıza göstermesini ve kişinin tedavi planının geliştirilmesine katılımını sürdürmenin ötesine geçer. Kişinin yaşamını ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini iyileştirmek için hastalık yönetimini şekillendirir^{806,807}. İnsanların sağlık profesyonelleri (HCP [*healthcareprofessionals*])'leri ile işbirliği içinde bilinçli tercihlerine dayanarak daha iyi sağlık kararları almalarına yardımcı olur⁸⁰⁶. Kişi merkezli bakım şunları gerektirir:

- Hasta ihtiyaçlarını, geçmişini ve kültürünü belirlemek ve sağlık uygulamalarına ilişkin kararlara entegre etmek⁸⁰⁸⁻⁸¹².
- Başarılı öz yönetim için anahtar faktör olarak aktif kişi katılımı⁸⁰⁸. Bu, terapötik planın geliştirilmesinde her türlü tercihin yanı sıra fiziksel, psikososyal, davranışsal ve finansal ihtiyaçları da kapsar^{808,813}. Aynı zamanda yemek planlaması, planlı fiziksel aktivite, semptomların yönetimi, kan şekeri takibi, tıbbi tedaviler ve hastalık dönemlerinin, düşük ve yüksek kan şekerinin yönetilmesinin yanı sıra sağlık koşullarının psikososyal, kültürel ve manevi sonuçlarına da atıfta bulunur⁸¹⁴⁻⁸¹⁶.
- Diyabetli kişilerin motivasyonu ve desteği; örneğin: sigarayı bırakma desteği; sağlıklı bir diyeti benimseme; fiziksel aktivite (FA)'yi artırma ve egzersiz yapma; ilaç etkileşimi riskini artıran artrit, böbrek yetmezliği, kırılabilirlik ve bilişsel bozukluk gibi diğer eşlik eden hastalıkları yönetmek ve psikososyal faktörleri dikkate alarak vücut ağırlığını yönetmek⁸¹⁷⁻⁸²⁶.
- Kişiyi kapsayan disiplinler arası ekipler (bakıcılar/bakıcılar/aile dahil), doktorlar, hemşireler, sosyal hizmet uzmanları, fizyoterapistler, mesleki terapistler, diyetisyenler, eczacılar, fiziksel aktivite uzmanları ve psikologlar etkili iletişimi, işbirliğini artırmada ve KVH'yi önlemede etkilidir^{827,828}. Önleyici bakımın en etkili modelleri, eylem planları, eğitim, kapsamlı, hedef belirleme ve problem çözme ile davranış danışmanlığı kullanan toplam risk yönetimi yaklaşımını benimseyen modellerdir (yani KV sağlığı etkileyen tüm risk faktörlerini ele alan modeller). yaklaşımlar ve kanıtlanmış tedaviler, yüz yüze veya telefonla ve/veya dijital sağlık müdahaleleriyle sık takiplerle desteklenmektedir^{820,829,830}.

ESC-Figür 21, cinsiyet, kültürel ve sosyoekonomik faktörleri dikkate alarak KVH olan veya olmayan diyabetli hastalara yönelik kişi merkezli bakım yaklaşımı modelini özetlemektedir.



ESC-Figür 21. Kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan diyabetli hastalar için kişi merkezli bakım yaklaşımı.

ESC-Öneri Tablosu 27 – Diyabette kişi merkezli bakıma ilişkin öneriler

[Öneri (Öneri sınıfı ^a- Kanıt düzeyi ^b)]

- Diyabetli hastalarda diyabet bilgisini, glisemik kontrolü, hastalık yönetimini ve hastanın güçlendirilmesini geliştirmek için yapılandırılmış eğitim programları önerilmektedir (I-A) ^{811,812,821}.
- Kişi merkezli bakım, kişinin öncelikleri ve hedefleri bağlamında ortak kontrol ve karar almayı kolaylaştırmak için tavsiye edilir (I- C) ⁸²²⁻⁸²⁴.
- Diyabetli hastalarda öz yeterliliği, öz bakımı ve motivasyonu artırmak için bireysel güçlendirme stratejilerinin sağlanması dikkate alınmalıdır (IIa- B) ^{825,826,831-834}.

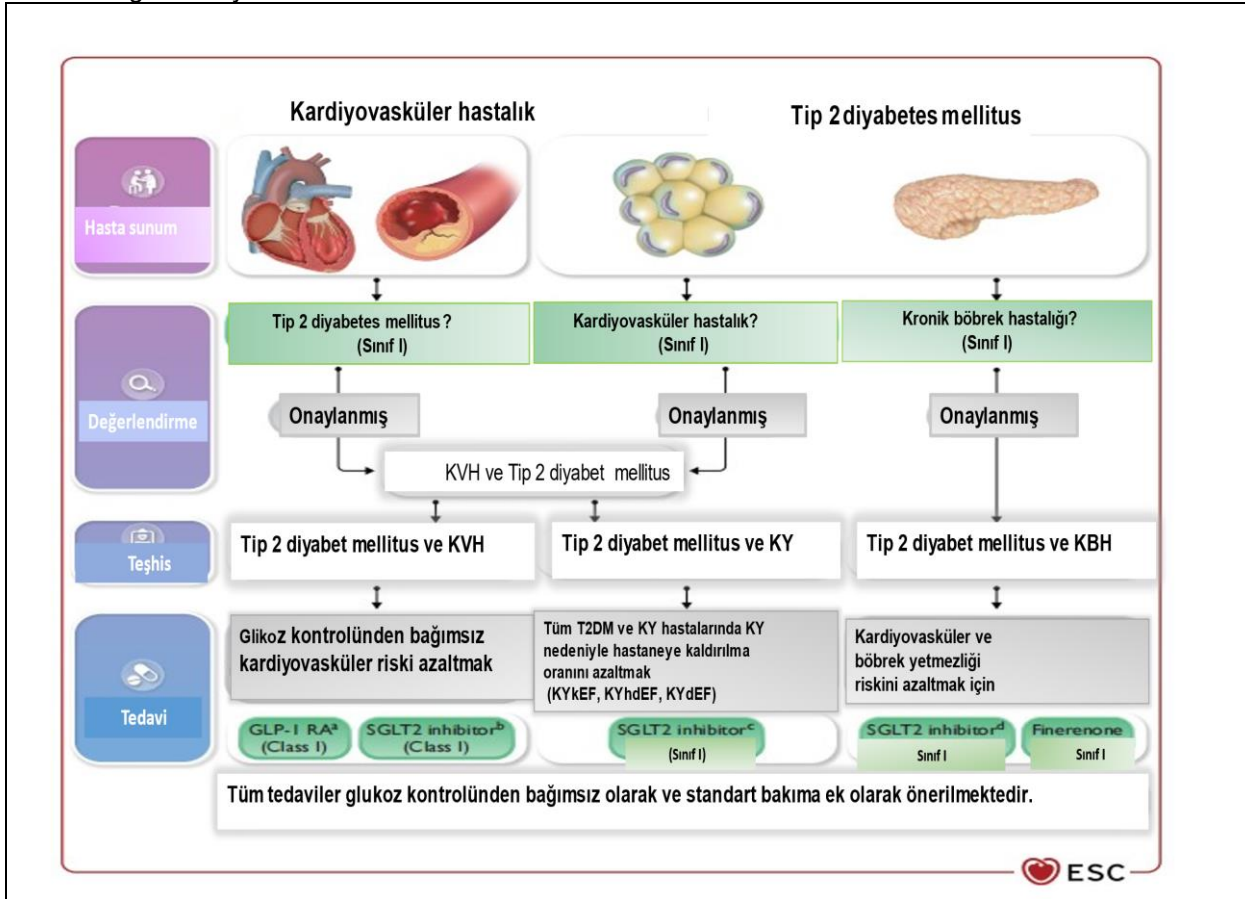
13. Pratik rehberlik

T2DM tedavisine yönelik yeni kılavuzlar ve klinik öneriler hasta merkezli ve kanıta dayalıdır; Kişiselleştirilmiş tedavi kararlarında tek başına HbA1c yerine klinik tablo ve kardiyorenal komplikasyon riski ön plandadır.

- Diyabetli ve ASKVH'li veya KV komplikasyon riski yüksek hastalarda birincil terapötik hedefler organları korumak ve prognozu iyileştirmektir (**ESC-Figür 1**).

Buna göre, CVD ve diyabet hakkındaki bu ESC Kılavuzları, son yıllardaki büyük KVSÇ'lerden elde edilen kapsamlı verilere dayanmaktadır. T2DM ve ASCVD'li hastalar için çok sayıda veri mevcuttur ancak ASCVD'si olmayan hastalarda KV riskin azaltılması daha az açıktır. Dolayısıyla, ASKVH veya ciddi TOD olmayan T2DM hastalarında KV riski azaltmaya yönelik tedavi stratejilerine ilişkin öneriler sağlamak için, bu hastalarda riskin sınıflandırılmasına yönelik uygun bir araç büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, SCORE2-Diyabet olarak adlandırılan T2DM için SCORE2 uzantısı, ASKVH veya şiddetli TOD olmayan hastalarda dört Avrupa risk bölgesinde 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KVH olaylarının (MI, inme) riskini tahmin etmek için sağlanmıştır⁶³. Mevcut Kılavuzun uygulanması, yalnızca ESC Klinik Uygulama Kılavuzu dahil olmak üzere ESC tarafından geliştirilen ilgili eğitim araçları kullanılarak değil, aynı zamanda ulusal elektronik sağlık kayıt sistemlerine ve dijital tabanlı sağlık hizmetleri çözümlerine entegre edilerek de teşvik edilmelidir. Mevcut Kılavuzun kanıta dayalı konsepti, temel mesajları ve gelecekteki araştırmalar için tıbbi ihtiyaçlar olarak kanıt boşlukları, tüm sağlık paydaşlarına, politika yapıcılara, politikacılara ve genel kamuoyuna dağıtılmalıdır. Avrupa Birliği (AB) parlamentosu ve sorumlu komisyonlar dahil olmak üzere sırasıyla ulusal ve Avrupa düzeyinde farkındalık artırılmalıdır.

ESC'nin bakış açımıza göre mevcut Kılavuz, ASKVH, KY, diyabet ve KBH gibi yaygın, kronik, bulaşıcı olmayan hastalıkları olan çoklu hastalıklı hastalara yaklaşım için bir plan sağlayabilir. Bulaşıcı olmayan hastalıklar, Avrupa'da ve dünyanın birçok yerinde sağlık sistemleri ve toplumlar üzerindeki en büyük yüklerden biridir. Bu nedenle, mevcut Kılavuzların diyabetli hastalarda KVH ve KV riskin yönetilmesine ilişkin nihai hedef hastaların prognozu ve sağlıklı ilişkili yaşama kalitesini iyileştirmeye katkıda bulunacağı umuluyor.



ESC-Figür 1. Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalığın yönetimi: klinik yaklaşım ve temel öneriler

Kısaltmalar: ASKVH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; KBH- kronik böbrek hastalığı; KVH- kardiyovasküler hastalık; GLP-1 RA-glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti; KY- kalp yetmezliği; KYhDEF, ejeksiyon fraksiyonunda hafif azalmayla birlikte kalp yetmezliği; KYKEF- korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; KYdEF- azalmış ejeksiyonlu kalp yetmezliği

kesir; s.k. deri altı; SGLT2-sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2; T2DM- tip 2 diyabet.

- a-** Kardiyovasküler faydası kanıtlanmış GLP-1 RA'lar: liraglutide, semaglutide s.k., dulaglutide, efpeglenatide.
 - b-** Kardiyovasküler faydası kanıtlanmış SGLT2 inhibitörleri: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin.
 - c-** KYdEF'de Empagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin; KYkEF ve KYhdHEF'de empagliflozin, dapagliflozin.
 - d-** Canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin
-

14. Temel mesajlar

Diyabetin teşhisi

- Yüksek açlık veya rastgele glikoz, yüksek HbA1c veya anormal OGTT diyabet tanısıdır; Semptomlu tek bir anormal test yeterliken, genellikle semptomsuz iki anormal test gerekir. Teşhis edilmemiş diyabet, özellikle KVH'li bireylerde yaygındır.
- Bu nedenle, KY dahil tüm KVH'li bireylerde HbA1c ve/veya açlık glukozu kullanılarak diyabet taraması yapılması önerilmektedir.

Kardiyovasküler risk değerlendirmesi

- Diyabetli tüm hastalar ASKVH ve ciddi HOH (*hedef organ hasarı*) varlığı açısından değerlendirilmelidir.
- Semptomatik ASKVH veya ciddi HOH olmayan T2DM hastalarında SCORE2-Diyabet yoluyla 10 yıllık KVH riski hesaplanmalıdır.

Yaşam tarzı

- Sigara içenler için sigarayı bırakmak, KVH ve diyabetli hastalarda yaşam tarzı müdahalesinin primer hedefidir.
- Egzersiz, KVH ve T2DM'li tüm hastalarda 'her adım önemlidir' paradigması takip edilerek başlatılmalıdır.
- KVH olan veya olmayan obezite ve T2DM'li hastalarda, yapılandırılmış egzersiz seansları yoluyla günlük FA'nın artırılmasıyla birlikte kilonun azaltılması, metabolik kontrolü iyileştirmek, egzersiz kapasitesini geliştirmek ve klinik sonuçları azaltmak için temel yaşam tarzı bileşenleridir.
- Zeytinyağı ve/veya sert kabuklu yemişlerle desteklenen bir Akdeniz diyeti, KVH hastalarında majör KV olayların görülme sıklığını azaltır.

Glisemik hedefler

- Sıkı glisemik kontrol kısa ve uzun vadeli mikrovasküler hastalıkları azaltır.
- Sıkı glisemik kontrol, uzun vadeli makrovasküler komplikasyonları azaltır (20 yıldan fazla).
- Hipoglisemi olumsuz KV sonuçlarla ilişkilidir ve bundan kaçınmak en iyisidir.

Glikoz- düşüren tedavi

- T2DM hastalarında ASKVH komplikasyonları yaygındır.
- Diyabet durumu kardiyolojideki birçok klinik karara yön verdiğinden, KVH olan veya yüksek KVH riski taşıyan tüm hastalarda glisemik durum sistematik olarak değerlendirilmelidir.

- Başlangıçtaki HbA1c veya ek glukoz düşürücü ajanlardan bağımsız olarak, seçilen SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'lar, ASKVH ve/veya şiddetli HOH'lu T2DM hastalarında KV olayları azaltır.

Kan basıncı

- Hipertansif hastalar için KB hedefleri bireyselleştirilmelidir.
- Optimum KB kontrolü mikro ve makrovasküler komplikasyon riskini azaltır.
- KB'nin kontrol altına alınması sıklıkla bir RAS inhibitörü ve bir KKB (*kalsiyum kanal blokeri*) veya diüretik ile birden fazla ilaç tedavisi gerektirir. İlk basamak tedavi olarak ikili tedavi önerilir.
- Diyabetli tüm hipertansif hastalar, antihipertansif tedavilerine bakılmaksızın KB'lerini evde izlemelidir.

Lipidler

- Statinler, LDL-K düzeylerini düşürmek için birinci basamak ve en gelişmiş tedavi olmaya devam ediyor.
- Ezetimibe ve PCSK9 inhibitörleri, statinlere ek olarak (eğer tedavi hedeflerine ulaşılamadıysa) veya tek başına (statinlere karşı belgelenmiş intolerans durumunda) LDL-C düzeylerini önemli ölçüde azaltır, böylece KV sonuçları düzeltir.

Antitrombotik tedavi

- ASKVH ve bireysel KV riskin varlığına dayanarak, antitrombosit ajanlar diyabetli hastalarda KV olayların önlenmesinde temel taşıdır.
- Yüksek arka plan KV riski, etkililik verilerinin eksikliği ve klopidoğrelinin zayıf biyo-aktivasyonu göz önüne alındığında, AKS sonrası diyabetli hastalarda İATT (*ikili antitrombosit tedavi*) toklopidoğrelinin kısıtlanması veya ölçeğinin küçültülmesinden kaçınılmalıdır.
- Kanıt eksikliği ve klopidoğrelinin zayıf biyo-aktivasyonu nedeniyle trombosit fonksiyon testi rehberliğinde de-eskalasyon (azaltma)dan kaçınılmalıdır.

Çok faktörlü yaklaşım

- Uzun vadeli yaşam tarzı değişikliklerini başarmak için sürekli, multidisipliner danışmanlık gereklidir.

Koroner arter hastalığının yönetimi

- KAH hastalarında SGLT2 inhibitörleri ve/veya GLP-1 RA'lar KV olay riskini azaltır.
- Diyabet ve çok damar KAH'ı olan, koroner anatomisinin revaskülarizasyona uygun olan ve cerrahi mortalitesi düşük olan hastalarda KABG, PKG'ye üstündür.

Kalp yetersizliği

- Diyabet ve KY hastalarının prognozu, diyabeti olmayan KY hastalarına göre daha kötüdür.
- Beta-blokerler, ARNI/ACE-I'ler, MRA'lar ve SGLT2 inhibitörleri, KYDEF (*düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY*) ve diyabetli hastalar için temel tedaviler olarak önerilmektedir.
- Empagliflozin ve dapagliflozin, KY ve SVEF>%40 olan hastalarda KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılma şeklindeki birleşik sonlanım noktasını azaltır.

- Diyabet ve KY hastalarında SGLT2 inhibitörleriyle glukoz düşürücü tedavi, KY ile ilişkili son noktaları azaltır.
- Saksagliptin ve pioglitazon, diyabet ve KY hastalarında KY nedeniyle hastaneye yatış riskini artırır.

Aritmiler

- AF diyabetli hastalarda yaygındır ve mortaliteyi, inme riskini ve KY riskini artırır.
- ≥ 65 yaş diyabetli hastalarda nabız palpe edilerek (veya giyilebilir cihazlar kullanılarak) fırsatçı AF taraması yapılması ve yaş ≥ 75 olduğunda sistematik EKG taraması yapılması önerilir. AF her zaman EKG ile doğrulanmalıdır.
- AF riski ve muhtemelen ilişkili iskemik inme riski göz önüne alındığında, < 65 yaş diyabetli hastalarda nabız ölçümü veya EKG yoluyla AF için fırsatçı tarama yapılması önerilmektedir.

Kronik böbrek hastalığı

- Diyabetli hastalarda KBH (*kronik böbrek hastalığı*), böbrek yetmezliği ve KVH gelişme riskinin yüksek olmasıyla ilişkilidir.
- Diyabetli hastalar düzenli olarak KBH açısından taranmalı veya eGFR ve UACR (*idrar albümin- kreatinin oranı*) değerlendirilerek KBH'leri evrelendirilmelidir.
- ACE-I/ARB'ler, SGLT2 inhibitörleri ve finerenon, T2DM ve KBH hastalarında böbrek yetmezliği riskini ve KVH riskini kesin olarak azaltır.

Aorta ve periferik arteriyel hastalıklar

- LEAD (*alt ekstremite arteriyel hastalığı*) diyabetli hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve daha kötü prognozla ilişkilidir.
- Diyabetli hastalar, KAH'ın ilk klinik belirtisi olan CLTI (*intermitan- kesik topallama*) açısından daha yüksek risk altındadır; erken tanı için bu düzenli ABI (*ayakbileği-brakiyal indeksi*) ölçümüyle tarama desteklenir.
- LEAD hastalarının yönetimi ve farklı tedavi stratejileri endikasyonları, diyabeti olan veya olmayan hastalarda benzerdir, ancak diyabetli hastalarda yaygın ve distal lezyonlar nedeniyle revaskülarizasyon seçenekleri daha zayıf olabilir.

Tip I diyabet

- Tip 1DM'de glukoz düşürücü tedavi, diyabet sağlık hizmetleri multidisipliner ekibinin rehberliği altında hastanın kendi kendini yönetme ilkelerini takip etmelidir.

Kişî merkezli bakım

- Kişî merkezli bir yaklaşım, başarılı özyönetimde önemli bir faktördür ve daha fazla hasta memnuniyeti, tedavi planlarına bağlılık ve daha iyi sağlık sonuçlarıyla sonuçlanır.
- Diyabet ve eşlik eden hastalıkların öz yönetimi için önemli faktörler eğitim, motivasyon, yetkilendirme ve bireylerin sürekli destekleyici bakımındır.

17. Kılavuzdaki 'Ne yapılmalı' ve 'Ne yapılmamalı' Mesajları

ESC-Tablo 12. 'Ne yapılmalı' ve 'Ne yapılmamalı'

[Öneriler (Öneri sınıfı^a- kanıt düzeyi^b)]

Diyabet tanısı için öneriler

- KVH'li tüm bireylerde açlık glukozu ve/veya HbA1c kullanılarak diyabet taraması yapılması önerilir(I- A).
- Diyabet tanısının HbA1c ve/veya açlık plazma glukozuna veya hala şüphe varsa OGTT'ye dayandırılması önerilir(I- B).

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler riskin değerlendirilmesine yönelik öneriler

- Diyabetli hastaların ciddi TOD [HOH (*hedef organ hasarı*)] varlığı açısından taranması önerilir (I- A).
- Diyabetli hastalarda tıbbi öykünün ve ASKVH'yi düşündüren semptomların varlığının değerlendirilmesi önerilir (I- B).
- Semptomatik ASKVH veya şiddetli TOD olmayan T2DM hastalarında, SCORE2-Diyabet yoluyla 10 yıllık KVH riskinin tahmin edilmesi önerilir (I- B).

Diyabetli hastalarda kilo vermeye yönelik öneriler

- Aşırı kilolu veya obeziteyle yaşayan bireylerin, metabolik kontrolü ve genel KVH risk profilini iyileştirmek için kilo vermeyi ve fiziksel egzersizi artırmayı hedeflemesi önerilir (I- A).

Diyabetli hastalarda beslenme önerileri

- Kardiyovasküler riski azaltmak için yüksek doymamış yağ içeriğine sahip Akdeniz veya bitki bazlı bir diyetin benimsenmesi önerilir (I- A).

Diyabetli hastalarda fiziksel aktivite/ egzersiz önerisi

- KVH olan ve olmayan tüm T2DM hastalarında herhangi bir fiziksel aktivitenin (örn. günde 10 dakika yürüyüş) artırılması önerilir. İdeal olanı, haftalık 150 dakikalık orta yoğunlukta veya 75 dakikalık şiddetli dayanıklılık yoğunluğundaki bir aktivitedir (I- A).
- Egzersiz müdahalelerinin T2DM ile ilişkili ; kırılabilirlik, nöropati veya retinopati gibi komorbidlere göre uyarlanması tavsiye edilir (I- B).
- T2DM'li ve yerleşik KVH'li örneğin KAH, KYKEF, KYhDEF, KYDEF veya AF'li hastalarda metabolik kontrolü, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzeltmek ve KV olayları azaltmak için yapılandırılmış egzersiz eğitimi verilmesi/uygulanması önerilir (I- B).
- Haftada en az iki kez dayanıklılık egzersizlerinin yanı sıra direnç egzersizlerinin de yapılması önerilir (I- B).

Diyabetli hastalarda sigarayı bırakma önerisi

Kardiyovasküler riski azaltmak için sigaranın bırakılması tavsiye edilir (I- A).

Glisemik hedefler için öneriler

- Mikrovasküler komplikasyonları azaltmak için sıkı glisemik kontrol (HbA1c <7%) uygulanması önerilir (I- A).
- Özellikle KVH hastalarında hipoglisemiden kaçınılması önerilir (I- B).
- HbA1c hedeflerinin komorbiditelere, diyabet süresine ve yaşam beklentisine göre bireyselleştirilmesi önerilir (I- C).

Tip 2 diyabetli ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler riski azaltmak amacıyla glukoz düşürücü tedavi önerileri

- Kanıtlanmış KV faydaları olan glikoz düşürücü ajanların ve ardından kanıtlanmış KV güvenliği olan ajanların kullanımına, kanıtlanmış KV faydası veya kanıtlanmış KV güvenliği olmayan ajanlara göre öncelik verilmesi önerilir (I- C).

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (*Sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörleri*)

- Başlangıç veya hedef HbA1c'den bağımsız olarak ve eş zamanlı glukoz düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak, T2DM ve ASKVH hastalarında KV olayları azaltmak için KV faydası kanıtlanmış SGLT2 inhibitörleri önerilmektedir (I-A).

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (*Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri*)

- Kanıtlanmış KV faydası olan GLP-1 RA'lar, T2DM ve ASKVH'li hastalarda, başlangıçtan veya hedef HbA1c'den bağımsız olarak ve eş zamanlı glukoz düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak KV olayları azaltmak için önerilmektedir (I- A).

Diyabet hastalarında kan basıncına yönelik öneriler

Hipertansiyon taraması

- KV riski azaltmak amacıyla hipertansiyonu saptamak ve tedavi etmek için tüm diyabetli hastalarda düzenli kan basıncı ölçümleri önerilir (I- A).

Tedavi hedefleri

- Diyabetli bireylerde ofis kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olduğunda antihipertansif ilaç tedavisi önerilmektedir (I-A).
- Diyabetli hastalarda hipertansiyonun kişiye özel olarak tedavi edilmesi önerilir. KB hedefi SBP'yi 130 mmHg'ye hedeflemektir ve tolere edilirse <130 mmHg, ancak <120 mmHg değil. Yaşlı kişilerde (65 yaş üstü) SKB'nin 130-139 mmHg'ye hedeflenmesi önerilir (I- A).

Tedavi ve değerlendirme

- Diyabet ve hipertansiyon hastalarında yaşam tarzı değişiklikleri (fazla kilolu ise kilo kaybı, fiziksel aktivite, alkol kısıtlaması, sodyum kısıtlaması, sebze tüketiminin artması, az yağlı süt ürünleri kullanımı) önerilmektedir (I-A).
- Tedaviye bir RAS inhibitörü ve bir KKB veya tiazid/tiazid benzeri diüretik kombinasyonu ile başlanması önerilir (I- A).

Lipitler ve diyabet için öneriler

Diyabetli hastalarda lipit hedefleri

- Orta derecede KV risk taşıyan T2DM hastalarında, $<2,6$ mmol/L (<100 mg/dL) düzeyinde bir LDL-K hedefi önerilir (I- A).
- Yüksek KV risk altındaki T2DM hastalarında, $<1,8$ mmol/L (<70 mg/dL) LDL-K hedefi ve LDL-K'nin en az %50 azaltılması önerilir (I- A).
- Çok yüksek KV risk taşıyan T2DM'li hastalarda, $<1,4$ mmol/L (<55 mg/dL) LDL-K hedefi ve LDL-K'nin en az %50 oranında azaltılması önerilir (I- B).
- T2DM hastalarında, çok yüksek KV risk taşıyan hastalarda HDL olmayan kolesterolün ikincil hedefi $<2,2$ mmol/L (<85 mg/dL), ve yüksek KV riskli hastalarda $<2,6$ mmol/L (<100 mg/dL) olması önerilir (I- B).

Diyabetli hastalarda lipit düşürücü tedavi

- Statinler, diyabetli ve LDL-K düzeyleri hedefin üzerinde olan hastalarda ilk seçenek LDL-K düşürücü tedavi olarak önerilmektedir.
- Çok yüksek KV risk altındaki hastalarda tolere edilen maksimum statin dozu ile tedaviye rağmen, ezetimib ile kombinasyon halinde kalıcı olarak hedefin üzerinde yüksek LDL-K düzeylerine sahip veya statin intoleransı olan hastalarda bir PCSK9 inhibitörü önerilir (I- A).
- Hedef LDL-K'ye statinlerle ulaşılamıyorsa ezetimib ile kombinasyon tedavisi önerilir (I- B).

Uzun süreli oral antikoagülasyon endikasyonu olmayan diyabet ve akut veya kronik koroner sendromlu hastalarda antitrombotik tedavi önerileri

- Günde 75-100 mg dozda ASA Diyabetli ve geçirilmiş MI veya revaskülarizasyon (KABG veya stentleme) olan hastalarda önerilir (I- A).
- PKG (peruktan girişim) uygulanan AKS (*akut koroner sendrom*) ve diyabetli hastalarda, 12 ay boyunca sürdürülen ASA'ya (günde 75-100 mg) ek olarak bir P2Y12 reseptör inhibitörü (tikagrelor veya prasugrel) önerilir (I-A).
- Stent tipine bakılmaksızın, KKS (*kronik koroner sendrom*)'li hastalarda koroner stent takıldıktan sonra , hayatı tehdit eden kanama riski veya meydana gelmesi nedeniyle daha kısa bir süre belirtilmediği sürece 6 ay boyunca ASA'ya ek olarak uygun yüklemenin ardından (örn. 600 mg veya en az 5 gün idame tedavisi) önerilir (I- A).
- ASA intoleransı durumunda alternatif olarak klopidoğrel önerilmektedir (I- B).
- n KABG uygulanan ve uzun süreli OAK tedavisi gerektirmeyen, İATT ile tedavi edilen diyabet ve AKS hastaları, Ameliyattan sonra güvenli kabul edilir edilmez P2Y12 reseptör inhibitörüne yeniden başlanması ve 12 aya kadar sürdürülmesi önerilir (I- A).

Diyabetli, akut veya kronik koroner sendromlu ve/veya uzun süreli oral antikoagülasyon gerektiren perkütan koroner girişim sonrası hastalarda antitrombotik tedavi önerileri

- AF'si olan ve antitrombosit tedavi alan, antikoagülasyona uygun ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda NOAK'ların VKA'ya tercih edilmesi önerilir (I-A).
- Koroner stent implantasyonu yapılan ve antikoagülasyon endikasyonu olan AKS veya KKS ve diyabetli hastalarda en az 1 hafta boyunca düşük doz ASA, klopidoğrel ve OAK ile üçlü tedavi önerilir, ardından bir OAK ve tek bir oral antiplatelet ajanla ikili tedavi uygulanır (I-A).

Mide koruması için öneriler

- Antitrombotik ilaçlar kombinasyon halinde kullanıldığında mide-bağırsak kanamasını önlemek için proton pompası inhibitörleri önerilmektedir (I- A).
- Klopidoğrel kullanıldığında mideyi korumak için omeprazol ve esomeprazol önerilmez (**III- B**).

Diyabetli hastalarda çok faktörlü yaklaşım için öneriler

- Risk faktörlerinin ve komorbiditelerin erken belirlenmesi ve tedavi edilmesi önerilir (I- A).
- T2DM'yi tedavi hedefleriyle yönetmek için çok faktörlü bir yaklaşım önerilir (I- B).
- Farklı bakım verenlerin bilgi ve becerilerini birleştiren multidisipliner davranışsal yaklaşımlar önerilmektedir (I- C).

Diyabetli hastalarda revaskülarizasyon önerileri

- Diyabetli ve diyabetsiz hastalarda benzer revaskülarizasyon tekniklerinin (örn. PKG için DES (*ilaç salımlı stent*) ve radyal yaklaşımın kullanılması ve KABG için greft olarak sol internal meme arterinin kullanılması) uygulanması önerilmektedir (I- A). Statinlerin uygulanması, hastaların KV risk profiline ve önerilen LDL-K (veya HDL-K dışı) hedef seviyelerine göre tanımlanır (I- A).
- Anti-anjinal ilaçlarla tedaviye rağmen angina devam ettiğinde veya belgelenmiş geniş bir iskemi alanına sahip (>%10 LV) KKS hastalarında miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir (I- A).
- Kardiyojenik şoku olmayan ve çok damar KAH'ı olan STEMI hastalarında tam revaskülarizasyon önerilmektedir (I- A).
- Kardiyojenik şoka başvuran çok damar hastalığı olan MI hastalarında, sorumlu olmayan lezyonların rutin acil revaskülarizasyonu önerilmemektedir (**III- B**).

Diyabet ve akut koroner sendromu olan hastalarda glisemik kontrole yönelik öneriler

- AKS'li tüm hastalarda ilk değerlendirmede glisemik durumun değerlendirilmesi önerilir (I- B).
- Bilinen diyabeti veya hiperglisemisi (glukoz düzeyleri $\geq 11,1$ mmol/L veya ≥ 200 mg/dL olarak tanımlanır) olan hastalarda kan şekeri düzeylerinin sıklıkla izlenmesi önerilir (I- C).

Diyabetli hastalarda kalp yetersizliği taraması ve tanısına yönelik öneriler

Kalp yetersizliğinin değerlendirilmesi

- KY'den şüpheleniliyorsa BNP/NT-proBNP'nin ölçülmesi önerilir (I- B).
- Diyabetli tüm hastalarda her klinik karşılaşmada KY semptomları ve/veya KY bulguların sistematik olarak araştırılması önerilmektedir (I- C).

Kalp yetersizliği şüphesi olan tüm hastalarda tanı testleri

- 12 derivasyonlu EKG önerilir (I- C).
- Transtorasik ekokardiyografi önerilir (I- C).
- Göğüs röntgeni (röntgen) önerilir (I- C).
- Tam kan sayımı, üre, kreatinin ve elektrolitler, tiroid fonksiyonu, lipitler ve demir durumu (ferritin ve TSAT) dahil olmak üzere eşlik eden hastalıklar için rutin kan testleri önerilir (I- C).

Ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetersizliği ve diyabet hastalarında kalp yetersizliği tedavisine yönelik öneriler

KYdEF (NYHA sınıf II-IV) ve diyabet hastalarında endike olan farmakolojik tedavi önerileri

- KY'nin hastaneye yatması ve ölüm riskini azaltmak için KYdEF ve T2DM'li tüm hastalarda SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin veya sotagliflozin) önerilmektedir (I- A).
- KY'nin hastaneye yatırılması ve ölüm riskini azaltmak için tüm KYdEF ve diyabet hastalarına sakubitril/valsartan veya ACE-I önerilmektedir (I- A).
- KYdEF ve diyabet hastalarında KY'nin hastaneye yatma ve ölüm riskini azaltmak için beta blokerler önerilmektedir (I- A).
- KYdEF'li ve diyabetli hastalarda KY'nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için MRA'lar önerilmektedir (I- A).
- Kanıta dayalı tedavinin (SGLT2 inhibitörleri, ARNI/ACE-I'ler, beta-blokerler ve MRA'lar) erken başlatılmasına yönelik yoğun bir strateji ve taburculuktan önce deneme tarafından tanımlanan hedef dozlara hızla yükseltilmesi, Tekrar başvuruları veya mortaliteyi azaltmak için KY nedeniyle hastaneye yatışı takip eden ilk 6 hafta içinde sık sık takip ziyaretleri yapılması önerilmektedir (I- A).

Seçilmiş KYdEF (NYHA sınıf II-IV) ve diyabetli hastalarda endike olan diğer tedavilere ilişkin öneriler

- KYdEF'li genel popülasyonda olduğu gibi diyabetli hastalarda da ICD, CRT-P veya CRT-D ile cihaz tedavisi önerilmektedir (I-A).
- KYdEF'li ve sakubitril/valsartan veya ACE-I'leri tolere edemeyen semptomatik KYdEF ve diyabetli hastalarda, KY'nin hastaneye kaldırılma ve ölüm riskini azaltmak için ARB'ler önerilmektedir (I- A).
- Semptomları, egzersiz kapasitesini ve KY'nin hastaneye yatırılmasını düzeltmek için sıvı konjesyonunun bulgu ve/veya semptomları olan KYdEF ve diyabetli hastalarda diüretikler önerilir (I- C).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu >%40 olan kalp yetersizliği ve diyabet hastalarının tedavisine yönelik öneriler

- T2DM ve SVEF >%40 (KYhDEF ve KYkef) olan hastalarda KY nedeniyle hastaneye kaldırılma veya KV ölüm riskini azaltmak için. empagliflozin veya dapagliflozin önerilmektedir (I- A).
- KYkef veya KYhDEF hastalarında ve sıvı konjesyonunun bulgu ve/veya semptomları olan diyabet hastalarında semptomları, egzersiz kapasitesini ve KY hastaneye yatışını düzeltmek diüretikler önerilir (I- C).

Kalp yetersizliği olan ve olmayan tip 2 diyabetli hastalarda glikoz düşürücü ilaç önerileri

Kalp yetersizliği olan veya olmayan tip 2 diyabetli hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye kaldırılmayı azaltmak için glikoz düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

- Birden fazla ASKVH risk faktörü olan veya yerleşik ASKVH'si olan T2DM hastalarında KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini azaltmak için SGLT2 inhibitörleri (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin veya sotagliflozin) önerilmektedir (I- A).
- Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye kaldırılma ve ölüm riskini azaltmak için T2DM ve KYdEF hastalarında SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin veya sotagliflozin) önerilmektedir (I- A).
- T2DM ve LVEF >%40 (KYhDEF ve KYkef) olan hastalarda KY nedeniyle hastaneye kaldırılma veya KV ölüm riskini azaltmak için empagliflozin veya dapagliflozin önerilmektedir (I-A).

Tip 2 diyabetli hastalarda Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini artıran glikoz düşürücü ilaçlara ilişkin öneriler

- Pioglitazon diyabetli hastalarda kalp yetersizliği riskinin artmasıyla ilişkilidir, KY riski olan (veya daha önceden KY geçirmiş) hastalarda ve glikoz düşürücü tedavi olarak önerilmez (**III- A**).
- DPP-4 inhibitörü saksagliptin, diyabetli hastalarda KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskinin artmasıyla ilişkilidir ve KY riski olan (veya daha önce KY geçirmiş) hastalarda glukoz düşürücü tedavi için önerilmez (**III- B**).

Kalp yetersizliği ve diyabetli hastalarda özel olarak dikkate alınması gereken öneriler

- Kanıtlanmış KV faydası veya kanıtlanmış güvenliği olmayan ajanlardan KV faydası kanıtlanmış ajanlarla glikoz düşürücü tedaviye geçilmesi önerilir (I- C).

Diyabetli hastalarda atriyal fibrilasyona yönelik öneriler

Diyabette atriyal fibrilasyon taraması

- 65 yaş ve üzeri hastalarda nabız ölçümü veya EKG yoluyla AF için fırsatçı tarama yapılması önerilmektedir (I- B).
- 65 yaş altı diyabetli hastalarda (özellikle başka risk faktörleri mevcut olduğunda) nabız ölçümü veya EKG yoluyla AF için fırsatçı tarama yapılması önerilir çünkü diyabetli hastalar daha genç yaşta daha yüksek bir AF sıklığı sergiler (I- C).

Diyabetli hastalarda atriyal fibrilasyon için antikoagülasyon

- AF ve diyabetli ve inme için en az bir ek risk faktörü (CHA2DS2-VASc) bulunan hastalarda inmenin önlenmesi için oral antikoagülasyon önerilmektedir (I- A).
- AF'de felcin önlenmesi için, mekanik kapak protezi veya orta ila şiddetli mitral stenozu olan hastalar haricinde, VKA'lara tercih edilerek NOAK'lar önerilmektedir (I- A).

Kronik böbrek hastalığı ve diyabet hastalarına öneriler

- Statinler veya statin/ezetimib kombinasyonu ile yoğun LDL-K düşürülmesi önerilir (I-A).
- KVH ve albüminüri riskini azaltmak için $\leq 130/80$ mmHg'lik bir KB hedefi önerilir (I-A).

- Mümkin olan her yerde mikrovasküler komplikasyonları azaltmak için kişiselleştirilmiş HbA1c hedefleri %6,5-8,0 (48-64 mmol/mol) olup, <%7,0 (<53 mmol/mol) hedefi önerilir (I- A).
- Bir ACEI veya ARB'nin maksimum tolere edilen dozu önerilir (I-A).
- eGFR ≥ 20 mL/dk/ eGFR ≥ 20 mL/dk olan T2DM ve KBH hastalarında 1,73 m2 olan T2DM ve KBH hastalarında CVD ve böbrek yetmezliği riskini azaltmak için SGLT2 inhibitörü (canagliflozin, empagliflozin veya dapagliflozin) önerilir (I- A).
- T2DM ve eGFR >60 mL/dak/1,73 m2 olan ve UACR ≥ 30 mg/mmol (≥ 300 mg/g) veya eGFR 25–60 mL/dak/1,73 m2 ve UACR ≥ 3 mg/mmol (≥ 30 mg/g) olan hastalarda, CV olaylarını ve böbrek yetmezliğini azaltmak için ACE-I veya ARB'ye ek olarak Finerenone önerilir (I- A).
- Düşük hipoglisemi riski ve kilo, KV risk ve albüminüri üzerindeki faydalı etkileri nedeniyle yeterli glisemik kontrolün sağlanması için GLP-1 RA, eGFR >15 mL/dak/1,73 m2 olduğunda önerilir (I- A).
- KBH ve ASKVH hastalarında düşük doz ASA (günde 75-100 mg) önerilir (I- A).
- Diyabetli hastaların, CKD-EPI (*chronic kidney disease epidemiology*) ve UACR ile tanımlanan eGFR'nin değerlendirilerek böbrek hastalığı için rutin olarak taranması önerilir (I- B).
- benzer sonuçlar nedeniyle KBH, diyabet ve stabil orta veya şiddetli KAH hastalarında Yoğun tıbbi tedavi veya başlangıçtaki invaziv strateji önerilir (I- B).
- Bir ARB'nin bir ACE-I ile kombine kullanımı önerilmez (**III-B**).

Aort ve periferik arter hastalıkları ile diyabete yönelik öneriler

Diyabetli hastalarda alt ekstremitte arter hastalığı

- Diyabetli ve semptomatik KAH hastalarında antitrombotik tedavi önerilmektedir (I- A).
- Diyabet ve CLTI hastalarında amputasyon riskinin değerlendirilmesi önerilir; Wifl (*Wound ischemia and foot infection*) skoru bu amaç için faydalıdır (I- B).
- Diyabetli ve LEAD'li hastalar çok yüksek KV risk altında olduğundan, $<1,4$ mmol/L (<55 mg/dL) LDL-K hedefi ve en az %50 oranında LDL-K azalması tavsiye edilir (I- B).
- LEAD taramasının klinik değerlendirme ve/veya ABI ölçümüyle birlikte düzenli olarak yapılması önerilir (I- C).
- Diyabetli hastalarda, özellikle de KAH'lı hastalarda asemptomatik olsa bile ayak bakımı konusunda hasta eğitimi önerilmektedir. Ekstremitte kurtarımının düzeltilmesi (artırılması) için doku kaybı ve/veya enfeksiyonun erken tanınması ve multidisipliner bir ekibe sevk edilmesi zorunludur (I- C).
- ABI $\leq 0,90$, semptomlardan bağımsız olarak LEAD tanısıdır. Semptomatik vakalarda çift yönlü (dupleks) ultrasonu da içeren ileri değerlendirme önerilir (I- C).
- ABI yükseldiğinde ($>1,40$), TBI (*toe-brachial index*) veya duplex ultrason dahil diğer invaziv olmayan testlerin yapılması önerilir (I- C).
- Alt ekstremitte arterlerinin anatomisini ve hemodinamik durumunu değerlendirmek için ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak dubleks ultrason önerilmektedir (I- C).
- CLTI (*chronic limb-threatening ischaemia*) durumunda, uzuvların kurtarılması mümkün olduğunda revaskülarizasyon önerilir (I- C).

Diyabetli hastalarda karotis arter hastalığı

- Diyabeti ve şah damarı hastalığı olan hastalarda, diyabeti olmayan hastalarda olduğu gibi aynı teşhis ve tedavi stratejilerinin (medikal, cerrahi veya endovasküler) uygulanması önerilir (I- C).

Diyabetli hastalarda aort anevrizması

- Diyabetli ve aort anevrizması olan hastalarda, diyabeti olmayan hastalarda olduğu gibi aynı teşhis ve tedavi stratejilerinin (medikal, cerrahi veya endovasküler) uygulanması önerilir (I- C).

Tip 1 diyabet ve kalp-damar hastalığına yönelik öneriler

- Tip 1 DM'li hastalarda, glikoz düşürücü ilaçların ayarlanmasında, diyabet sağlık hizmetleri multidisipliner ekibinin rehberliği altında hastanın kendi kendini yönetme ilkelerine uygun olarak ayarlanması önerilir (I- C).
- Özellikle KVH bulunanlarda hipoglisemik ataklardan kaçınılması önerilir (I- C).

Diyabette kişi merkezli bakıma yönelik öneriler

- Diyabetli hastalarda diyabet bilgisini, glisemik kontrolü, hastalık yönetimini ve hastanın güçlendirilmesini geliştirmek için yapılandırılmış eğitim programları önerilmektedir (I- A).
- Kişinin öncelikleri ve hedefleri bağlamında ortak kontrol ve karar almayı kolaylaştırmak için kişi merkezli bakım önerilmektedir (I- C).

Açıklamalı orijinal kısaltmalar: ABI- ankle-brachial index (ayakbileği-brakiyal indeksi); ACE-I- angiotensin-converting enzyme inhibitor; AKS- akut koroner sendrom; AF- atrial fibrilasyon; ARB- angiotensin-II reseptör bloker; ARNI- angiotensin reseptör-neprilizin inhibitör; ASA- asetilsalisilik asid; ASKVH- aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; BNP- B-type natriuretic peptide; KB- kan basıncı ; KABG- koroner arter bypass graft; CAD, coronary artery disease; KKB- kalsiyum kanal blokeri; KKS- kronik koroner sendrom; CHA2DS2-VASc- Konjestif kalp yetersizliği, Hipertansiyon, Yaş ≥ 75 yıl (2 puan), Diabetes mellitus, İnme veya geçici iskemik atak (2 points), Damar hastalığı, Yaş 65–74 yıl, Cinsiyet (kadın);KBH- kronik böbrek hastalığı; CKD-EPI- chronic kidney disease epidemiology (kronik böbrek hastalığı epidemiyolojisi); CLTI- chronic limb-threatening ischaemia (ekstremitayı tehdit eden kronik iske mi); CRT-D- cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator; CRT-P- cardiac resynchronization therapy-pacemaker; KV- kardiyovasküler; KVH- kardiyovasküler hastalık; İATT- ikili antitrombosit tedavi; DES- ilaç salımlı stentler; DPP-4- dipeptidyl peptidase-4; EKG, elektrokardiogram; eGFR- estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA- glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c- glycated haemoglobin; HDL-K- high-density lipoprotein-cholesterol; KY- kalp yetersizliği; KYhDEF,- hafif-düşük EF ile KY; KYkEF- korunmuş EF ile KY; KYdEF- düşük EF ile KY fraction; ICD- implantable cardioverter defibrillator; LEAD- lower-extremity artery disease; LDL-K- low-density lipoprotein-cholesterol; LV, left ventricle; SVEF- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MI- miyokardiyal infarktüs ; MRA- mineralocorticoid receptor antagonist; NOAK- non-vitamin K antagonisti oral anticoagulan; NT-proBNP- N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA- New York Heart Association; OAK- oral anticoagulan; o.d.- once Daily (günde bir defa); OGTT- oral glucose tolerance test; PKG- perkütan koroner girişim; PCSK9- proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; RAS- renin-angiotensin system; SKB- sistolik kan basıncı; SCORE2-Diabetes- type 2 diabetes-specific 10-year CVD risk score (tip 2 diyabete özgü 10 yıllık KVH risk skoru); SGLT2- sodium-glucose co-transporter-2; STEMI- ST-elevation myocardial infarction; T1DM- tip 1 diabetes mellitus; T2DM- tip 2 diabetes mellitus; TBI- toe-brachial index; TOD target-organ damage (HOH- hedef organ hasarı); TSAT- transferrin saturation; UACR- urinary albumin-to-creatinine ratio; VKA- vitamin K antagonisti; Wlfl, Wound, Ischaemia, foot Infection (Yara, iske mi ayak enfeksiyonu).

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Supplementary data

Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)

European Heart Journal (2023) 00, 1–37

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalığın yönetimine ilişkin
2023 ESC Kılavuzu

Ek Yardımcı veriler

(Ek Bölüm) 2. Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk değerlendirmesi

Çevrimiçi bazı ek veriler tablolar ve Figürler

- o [ESC EkTablo S3](#). Dört ülke kümesi (düşük, orta, yüksek ve çok yüksek kardiyovasküler hastalık riski)

Küme	Ülkeler
Düşük riskli ülkeler	Belçika, Danimarka, Fransa, İsrail, Lüksemburg, Norveç, İspanya, İsviçre, Hollanda ve İngiltere (Birleşik Krallık)
Orta riskli ülkeler	Avusturya, Kıbrıs, Finlandiya, Almanya, Yunanistan, İzlanda, İrlanda, İtalya, Malta, Portekiz, San Marino Cumhuriyeti, Slovenya ve İsveç
Yüksek riskli ülkeler	Arnavutluk, Bosna Hersek, Hırvatistan, Çek Cumhuriyeti, Estonya, Macaristan, Kazakistan, Polonya, Slovakya ve Türkiye
Çok yüksek riskli ülkeler	Cezayir, Ermenistan, Azerbaycan, Belarus, Bulgaristan, Mısır, Gürcistan, Kırgızistan, Letonya, Lübnan, Libya, Litvanya, Karadağ, Fas, Cumhuriyeti Moldova, Romanya, Rusya Federasyonu, Sırbistan, Suriye, Eski Yugoslav Cumhuriyeti (Kuzey Makedonya), Tunus, Ukrayna ve Özbekistan

- o [ESC- EkTablo S4](#). Diyabetli erkekler için puan tablosu

Diyabetli ve şu anki yaşı 46-9 olan erkekler için puan tablosu								Yaş sütununa göre bildirilen puanlar
Risk Öngörenleri	Risk öngörenleri kategorisi	Age 40-44	Yaş 45-49	Yaş 50-54	Yaş 55-59	Yaş 60-64	Yaş 65-69	
Diyabet teşhisinin Yaşı (yıllar)	30-34	3	3	3	3	3	3	→
	35-39	2	2	2	2	2	2	
	40-44	1	1	1	1	1	1	
	45-49	N/A	0	0	0	0	0	
	50-54	N/A	N/A	0	0	0	0	
	55-59	N/A	N/A	N/A	-1	-1	-1	
	60-64	N/A	N/A	N/A	N/A	-2	-2	
	65-69	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-3	
sigara içme durumu	Sigara içmeyen Halen sigara içen	-9	-5	0	4	9	13	→
		-2	2	6	9	13	17	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100-119	-1	-1	-1	-1	-1	0	→
	120-139	1	1	1	1	1	0	
	140-159	3	3	3	2	2	1	
	≥160	6	5	4	4	3	2	
Total kolesterol (mmol/L)	3.0-3.9	-4	-4	-3	-3	-3	-2	→
	4.0-4.9	-3	-2	-2	-2	-2	-1	
	5.0-5.9	-1	-1	-1	-1	-1	0	
	6.0-6.9	1	1	1	1	1	0	
	≥7.0	3	3	2	2	2	1	
HDL kolesterol (mmol/L)	0.5-0.9	2	1	1	1	1	1	→
	1.0-1.4	0	0	0	0	0	0	
	≥1.5	-1	-1	-1	-1	-1	-1	
HbA1c (mmol/mol)	30-39	1	1	0	0	0	0	→
	40-49	2	2	2	2	1	1	
	50-59	4	3	3	3	2	2	
	60-69	5	5	4	4	3	3	
	≥70	7	6	5	5	4	4	
eGFR (ml/dk/1.73m²)	30-44	8	7	6	6	5	4	→
	45-59	4	4	3	3	3	2	
	60-89	1	1	1	1	1	1	
	≥90	-1	-1	-1	0	0	0	
Toplam puanlar:								

Kısaltma: eGFR- estimated glomerular filtration rate; HbA1c- glycated haemoglobin; HDL- High-density lipoprotein; N/A, not applicable (uygulanamaz).

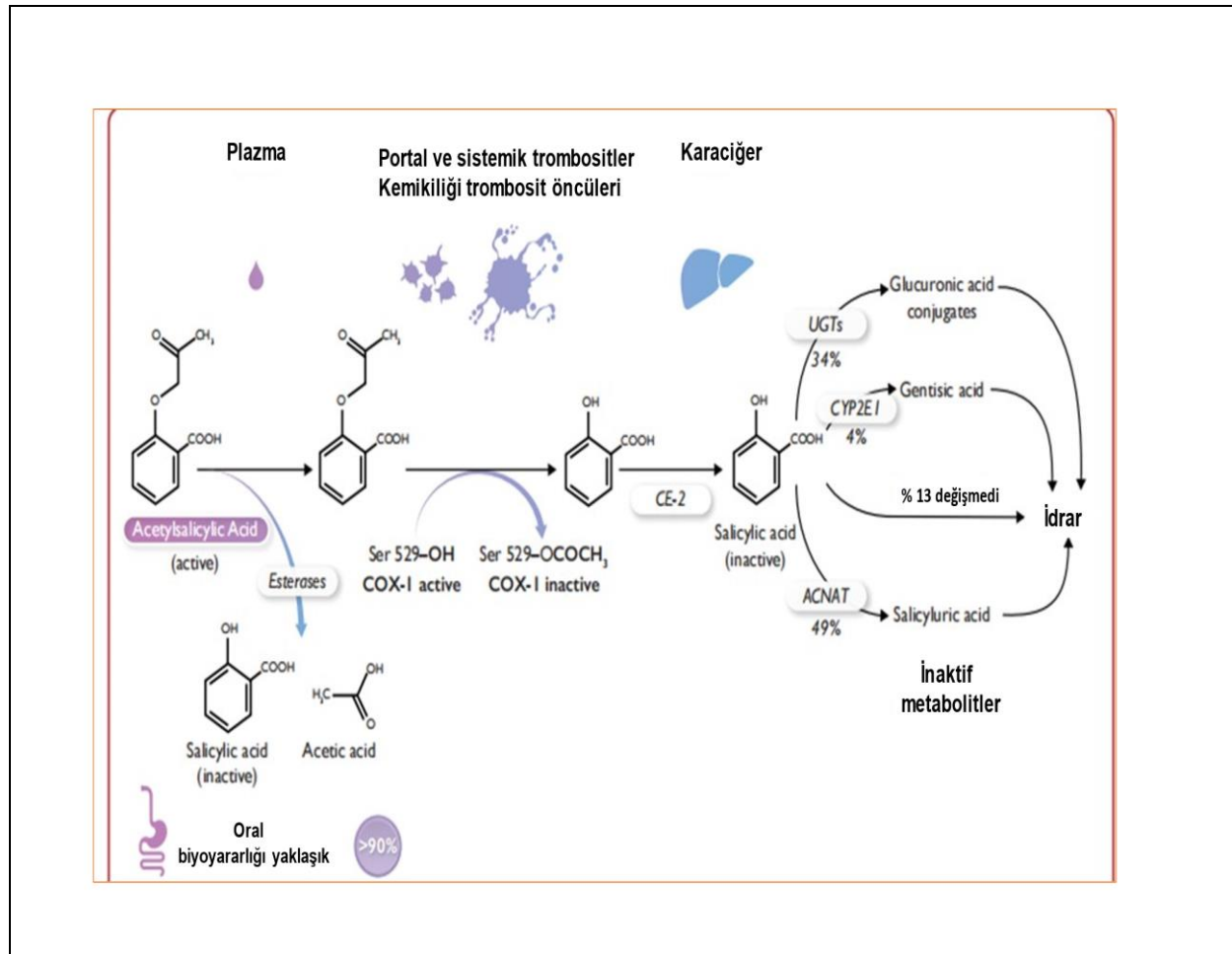
o **ESC EkTablo S5. Diyabetli kadınlar için puan tablosu**

Diyabetli ve şu anki yaşı 40-69 olan kadınlar için puan tablosu								Yaş sütununa göre bildirilen puanlar
Risk öngörünleri	Risk öngörünleri kategorisi	Yaş 40-44	Yaş 45-49	Yaş 50-54	Yaş 55-59	Yaş 60-64	Yaş 65-69	
Diyabet teşhisinin Yaşı (yıllar)	30-34	4	4	4	4	4	4	→
	35-39	3	3	3	3	3	3	
	40-44	2	2	2	2	2	2	
	45-49	N/A	1	1	1	1	1	
	50-54	N/A	N/A	-1	-1	-1	-1	
	55-59	N/A	N/A	N/A	-2	-2	-2	
	60-64	N/A	N/A	N/A	N/A	-3	-3	
	65-69	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-4	
Sigara içme durumu	Sigara içmeyen	-11	-6	0	5	11	16	→
	Halen sigara içen	-1	3	8	12	16	21	
Sistolik kan Basıncı (mmHg)	100-119	-1	-1	-1	-1	-1	-1	→
	120-139	1	1	1	1	1	1	
	140-159	3	3	3	2	2	2	
	≥160	5	5	4	4	3	3	
Total kolesterol (mmol/L)	3.0-3.9	-5	-4	-4	-3	-3	-2	→
	4.0-4.9	-3	-2	-2	-2	-2	-1	
	5.0-5.9	-1	-1	-1	-1	-1	0	
	6.0-6.9	1	1	1	1	1	0	
	≥7.0	3	3	3	2	2	1	
HDL kolesterol (mmol/L)	0.5-0.9	2	2	2	2	2	1	→
	1.0-1.4	0	0	0	0	0	0	
	≥1.5	-2	-2	-2	-1	-1	-1	
HbA1c (mmol/L)	30-39	1	1	1	1	0	0	→
	40-49	3	2	2	2	2	1	
	50-59	5	4	4	3	3	2	
	60-69	7	6	5	5	4	3	
	≥70	9	8	7	6	5	4	
eGFR (ml/dk/ 1.73 m ²)	30-44	9	8	7	6	5	4	→
	45-59	5	5	4	3	3	2	
	60-89	2	1	1	1	1	1	
	≥90	-1	-1	-1	0	0	0	
Toplam puanlar:								

o **ESC- EkTabloS6. Diyabetli erkek ve kadınlar için risk tablosu**

Diyabetli erkeklerde Risk Tablosu: Her bir toplam puana karşılık gelen 10 yıllık KVV risk tahmini																																																						
Risk bölgesi Toplam puanlar		Şimdiki yaş 40 ve 54 yaş arasında																																																				
		-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
Düşük-risk-	Orta-risk-	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	23	25	27	28	30	32	34	36	38							
	Yüksek-risk -	2	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	21	22	24	26	28	30	32	34	36	38	41	43	46	49	51								
Çok yüksek-risk-	Yüksek-risk -	2	2	2	2	3	3	3	4	4	5	5	5	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	15	16	17	19	21	22	24	26	28	31	33	36	39	41	44	48	51	54	57	61	64	68									
	Çok yüksek-risk-	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	19	20	22	23	25	27	29	31	33	35	38	40	43	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78							
		Şimdiki yaş 55 ve 69 yaş arasında																																																				
Düşük-risk-	Orta-risk-											4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	10	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	23	25	27	28	30	32	34	36	38	41	43	45	48				
	Yüksek-risk -											5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	21	22	24	26	28	30	32	34	36	38	41	43	46	49	51	54	57	60	63				
Çok yüksek-risk-	Yüksek-risk -										5	5	5	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	15	16	17	19	21	22	24	26	28	31	33	36	39	41	44	48	51	54	57	61	64	68	71	74	78	81					
	Çok yüksek-risk-										9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	19	20	22	23	25	27	29	31	33	35	38	40	43	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	80	83	85	88					
Diyabetli kadınlarda Risk Tablosu: Her bir toplam puana karşılık gelen 10 yıllık KVV risk tahmini																																																						
Risk bölgesi Toplam puanlar		Şimdiki yaş 40 ve 54 yaş arasında																																																				
		-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
Düşük-risk-	Orta-risk-	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	9	9	10	11	12	13	14	15	17	18	19	20	21	23	24	26	27											
	Yüksek-risk -	1	1																																																			

(Ek-Bölüm) 2.7. Antitrombotik tedavi ve diyabet

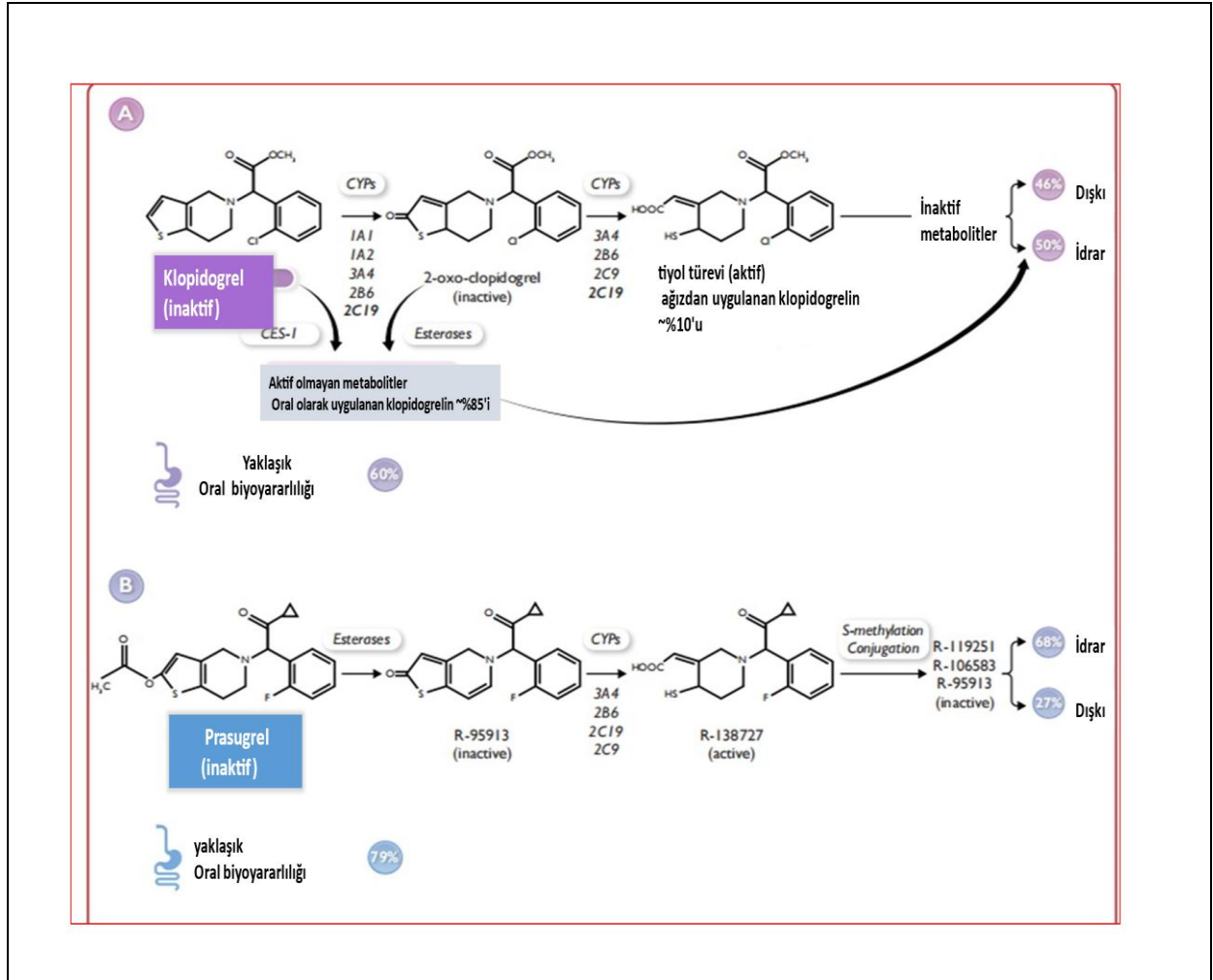


o **ESC- EkFigür S1. Düşük doz asetilsalisilik asidin farmakodinamiği ve farmakokinetiği**

Kısaltmalar: ASA- acetylsalicylic acid; CE- carboxylesterase; COX- cyclo-oxygenase; Ser- serine.

Asetilsalisilik asit (ASA) mide ve ince bağırsakta neredeyse tamamen emilir. Farmakodinamik etkisini, trombosit enzimi siklooksijenaz (COX)-1'in serin-529 kalıntısının geri dönüşümsüz asetilasyonu yoluyla gösterir. Bu, karaciğerin ilk geçiş etkisinden önce portal kanda meydana gelir, böylece tromboksan-2'ye bağımlı trombosit agregasyonu inhibe olur. Serin asetillendikten sonra trombositler kalan ömürleri boyunca inhibe edilir ve ASA dozlaması durdurulduktan sonra, genellikle 7 ila 10 gün içinde yeni trombositler oluştuğunda trombosit agregasyon seviyeleri başlangıç düzeyine dönecektir. ASA, bağırsakta, plazmada ve karaciğerde karboksilesterazlar tarafından aktif olmayan salisilik asit

bileşiğine biyolojik olarak dönüştürülür. Salisilik asit ayrıca karaciğerde, esas olarak ACNAT (*acyl-CoA N-acyltransferase*) ve UTG'ler (*uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases*) gibi faz II enzimleri yoluyla biyo-dönüştürülürken, küçük bir fraksiyon değişmeden atılır veya CYP (*Cytochrome P*) 2E1 tarafından biyolojik olarak dönüştürülür. Ortalama sistemik biyoyararlanım, karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasından sonra oral olarak uygulanan dozun yaklaşık %50'sidir. ASA, sistemik dolaşıma girdikten sonra kemik iliği öncüllerine ulaşır ve burada COX-1 ve -2'yi inhibe eder. Rocca ve ark.'dan veriler. ve Bojić ve diğerleri ^{35,3}.



O ESC- EkFigür S2. Klopidogrel ve prasugrel tiyenopiridinlerin farmakokinetiği.

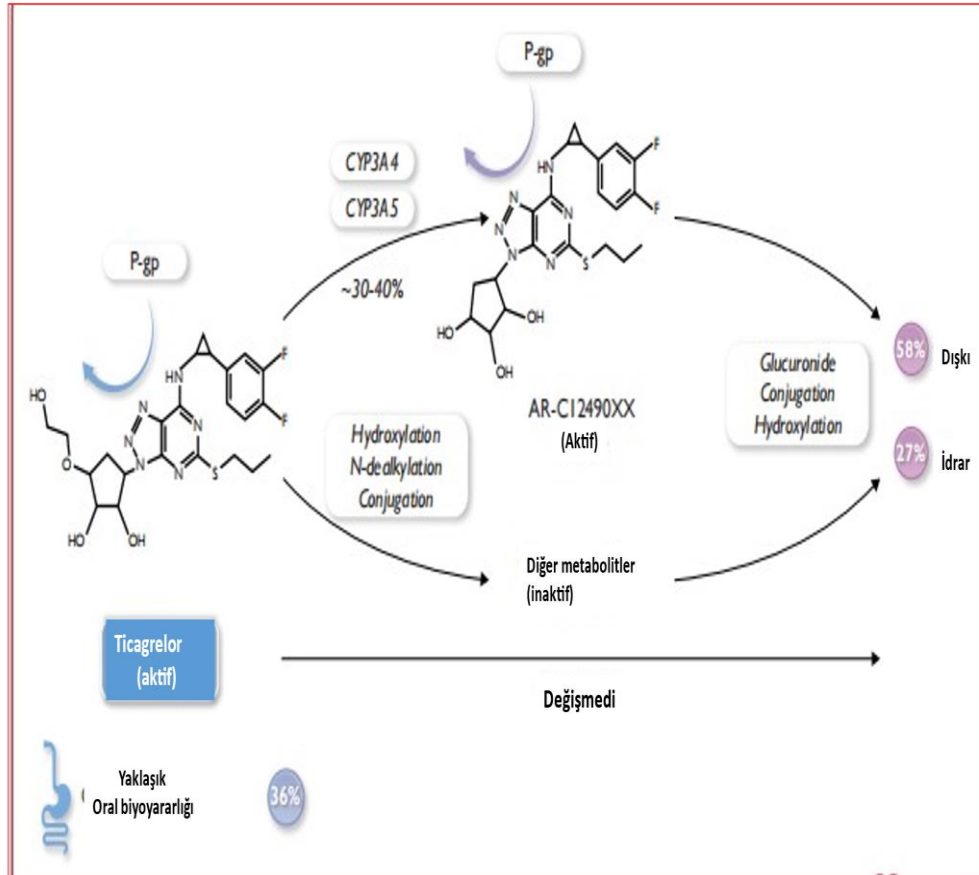
Kısaltmalar: CES- carboxylesterases; CYP- Cytochrome P.

Klopidogrel ve prasugrel, trombosit P2Y₁₂ reseptörüne hızlı ve geri dönüşümsüz şekilde bağlanan ve dolayısıyla P2Y₁₂'ye bağımlı trombosit agregasyonunu inhibe eden aktif bir metabolit oluşturmak için in vivo biyo-transformasyon gerektiren tiyenopiridin ön ilaçlarıdır. Bağlandıktan sonra P2Y₁₂, trombosit ömrünün geri kalan kısmı boyunca inhibe edilmiş halde kalır ve ilaç durdurulduktan sonra trombosit fonksiyonu, genellikle 7 ila 10 gün sonra yeni trombositler oluştuğunda bazal çizgisine döner.

Panel A: Bir tiyenopiridin adenosin difosfat P2Y₁₂ reseptör antagonisti olan klopidogrel, oral olarak uygulanan dozun yaklaşık %10'u kadar in vivo olarak aktif metabolitini oluşturan, oral olarak

uygulanan bir ön ilaçtır. Klopidoğrel büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize edilir. Esterazlar onu inaktif bir karboksilik asit türevine (dolaşımdaki metabolitlerin %85'i) hidrolize eder. Çoklu Sitokrom P (CYP)450'ler klopidoğrel 2-okso-klopidoğrel ara inaktif metabolitine metabolize eder ve sonraki metabolizma aktif tiyol türevini üretir. Klopidoğrel, özellikle omeprazol ve esomeprazol, fluoksetin, vorikonazol, flukonazol, karbamazepin ve efavirenz gibi güçlü CYP2C19 inhibitörleriyle ilgili ilaç-ilac etkileşimlerine neden olabilir.

Panel B: Bir tiyenopiridin P2Y12 antagonisti olan prasugrel, in vivo aktif bir metabolit (R-138727) oluşturan oral bir ön ilaçtır. Prasugrel, klopidoğrelle kıyasla farklı bir kimyasal yapıya sahiptir; CE'ler ve daha sonra birden fazla CYP450 enzimi tarafından hızlı hidroliz yoluyla aktif metabolitine daha verimli bir şekilde dönüştürülür. R-138727 metaboliti, ilk geçiş metabolizması sırasında çok hızlı bir şekilde oluşur. Prasugrel için klinik olarak anlamlı hiçbir farmakodinamik ve farmakokinetik ilaç-ilac etkileşimi bildirilmemiştir.

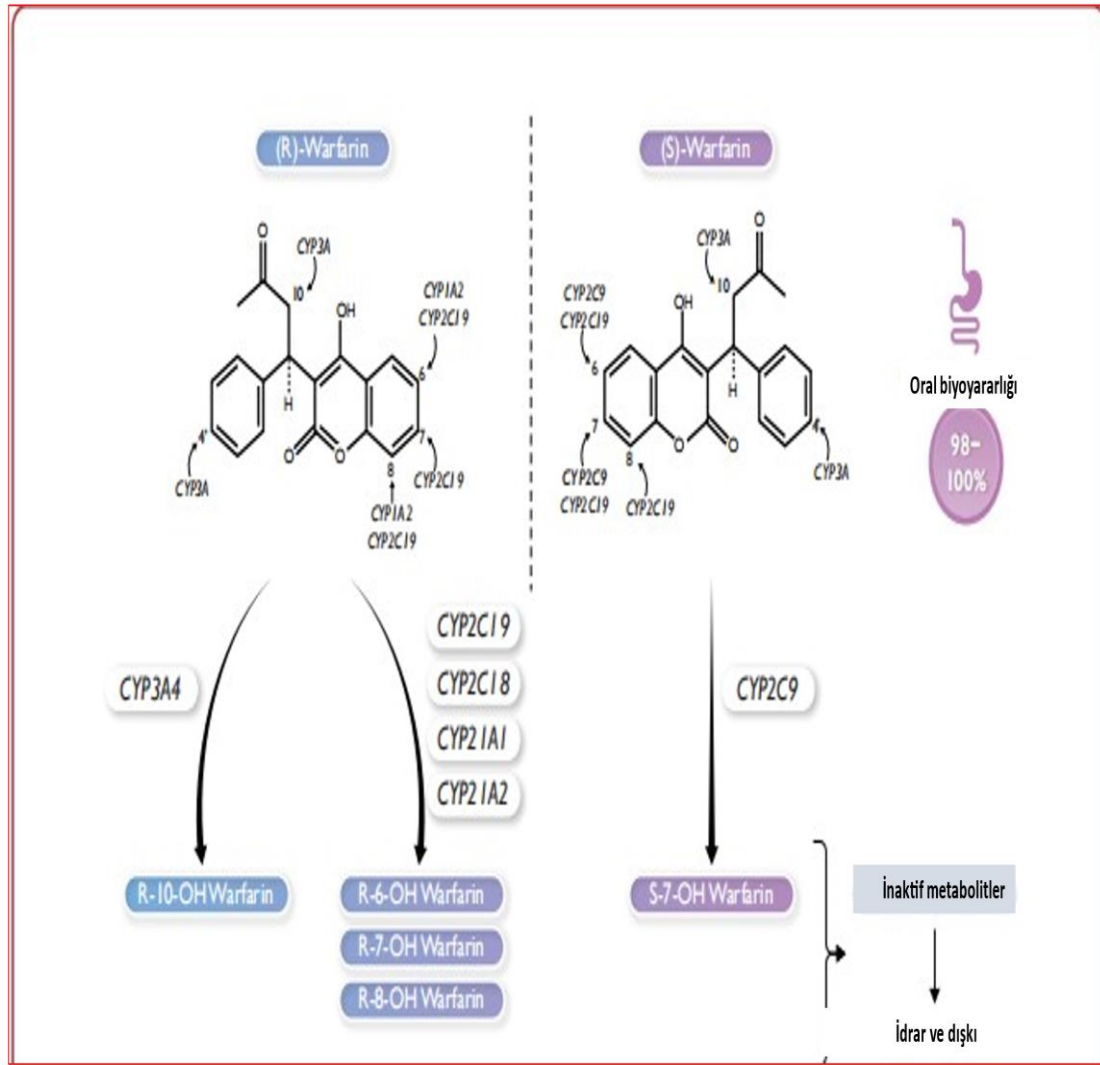


o **ESC- EkFigür S3. Ticagrelorun farmakokinetiği**

CYP- Cytochrome P; DDI- drug–drug interaction (*ilaç-ilaç etkileşimi*); P-gp- P-glycoprotein.

Ticagrelor, kompleks bir karbosiklik nükleosid analogu ve geri dönüşümlü ve seçici bir P2Y12 reseptör antagonistidir. Biyo-transformasyonu aynı zamanda emilen dozun yaklaşık üçte biri kadar aktif bir metabolit olan AR-C124910XX'e de yol açar. Güçlü Sitokrom P (CYP)3A4 inhibitörleriyle klinik açıdan anlamlı ilaç-ilaç etkileşimleri (DDI'ler) rapor edilmiştir. Ticagrelor ve AR-C124910XX aynı zamanda P-glikoprotein (P-gp) substratları ve digoksinin P-gp aracılı taşınmasının inhibitörleridir.

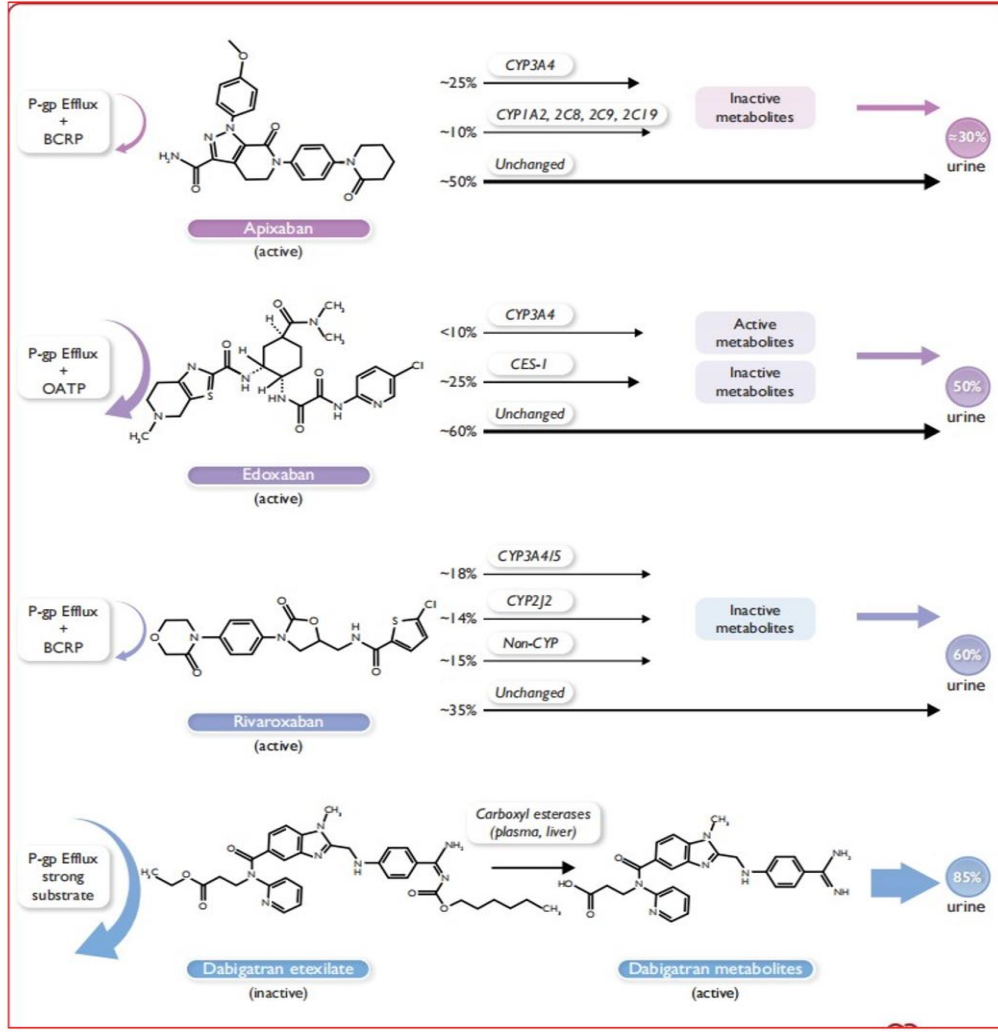
Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması, klinik açıdan anlamlı DDI'ya dayanarak kontrendikedir.



o **ESC- EkFigür S4. Varfarinin farmakokinetiği.**

CYP- Cytochrome P. Warfarin, K vitamini antagonisti olarak görev yapan ve böylece faktör II, VII, IX, X ile C ve S proteinlerinin karboksilasyonunu bloke eden rasemik bir karışımdır. S-enantiyomeri R-enantiyomerinden daha güçlüdür. Enantiyomerler farklı Sitokrom P (CYP)450 biyo-inaktivasyon yollarından geçer. Warfarin, yanıtta bireyler arası ve kişiler arası yüksek değişkenlik ve CYP2C9 aracılı ilaç-ilaç etkileşimleri ile karakterizedir. Farmakogenomik değişkenlik CYP2C9 alellerinden ve K vitamini epoksit redüktaz varyantlarından kaynaklanmaktadır.

Figür Akamin ve Uno.⁴¹'den değiştirilmiştir.



o **ESC- EkFigür S5. Direkt anti-Xa ve IIa oral antikoagülanların farmakokinetik yolları.**

Kısaltmalar: BCRP- breast cancer resistance protein; CYP- Cytochrome P; OATP- organic anion-transporting polypeptides; P-gp- P-glycoprotein.

Apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban, faktör Xa'nın aktif bölgesine geri dönüşümlü olarak bağlanan pıhtılaşma faktörü Xa'nın oral olarak aktif, doğrudan, seçici inhibitörleridir. Apixaban, biyotransformasyon, renal ve safra yoluyla temizlenmesi dahil olmak üzere birçok yolla elimine edilen aktif bir bileşiktir. Farmakokinetiğine dayanarak, hem Sitokrom P (CYP)3A4 hem de P-glikoprotein (P-gp) güçlü inhibitörleriyle eş zamanlı tedavi gören hastalarda apiksaban önerilmemektedir. Edoksaban akış taşıyıcısı P-gp için bir substrattır. Edoksabanın P-gp inhibitörleri siklosporin, dronedaron, eritromisin veya ketokonazol ile birlikte uygulanması dozun azaltılmasını gerektirir. Rivaroksaban aynı zamanda CYP3A4 ve P-gp tarafından biyolojik olarak dönüştürülmüş aktif bir ilaçtır; hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımı önerilmez. Dabigatran eteksilat, dabigatranın aktif kısmının oral bir ön ilacıdır ve antikoagülan aktiviteye sahip değildir. Dabigatran, faktör IIa'nın (trombin) peptit olmayan rekabetçi ve geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. P-gp proteininin güçlü bir substratıdır ve bu nedenle P-gp indükleyicilerinin birlikte uygulanmasının klinik açıdan anlamlı ilaç-ilac etkileşimleri oluşturduğu gösterilmiştir ve önerilmez. Ketokonazol ve dronedaron dahil güçlü P-gp inhibitörleri kontrendikedir. Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi dabigatranın neredeyse tek böbrek atılım yolu olması nedeniyle özellikle önemlidir.

Veriler: Stangier ve ark.42; Weinz ve ark.⁴³; Raval ve ark.⁴⁴
