

# Oral antidiyabetiklerin kardiyovasküler etkileri

Ahmet SOYLU, Bülent Behlül ALTUNKESER,

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

## ÖZET

Koroner arter hastalığı gelişimi için oldukça önemli bir risk faktörü olan diyabetes mellitusun (DM) % 90'dan fazlasını tip-2 diyabet oluşturur ve bu hastaların çoğu oral antidiyabetik tedavi almak zorundadır. Tip-2 DM'da esas ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu düşünüldüğünde bu hastalarda kullanılacak ilaçların kardiyovasküler (KV) sistem üzerine olan etkilerinin iyi bilinmesi gerekir. Bu yazıda doğrudan veya dolaylı yoldan çeşitli KV etkilere sahip oldukları bilinen oral antidiyabetiklerin bu etkilerine genel bir bakış sunulmaya çalışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Oral antidiyabetikler, kardiyovasküler sistem

Selçuk Tıp Derg 2005; 21:67-71

## SUMMARY

### Cardiovascular effects of oral antidiabetic drugs

Type 2 diabetes makes up more than 90 percent of diabetes mellitus (DM), being of a quite significant risk factor for the development of coronary artery disease, and most of these patients are required to take oral antidiabetic treatment. Upon considered that the main cause of the deaths in type 2 DM is cardiovascular diseases, it is necessary that the effects of the drugs used for these patients on cardiovascular system be well-known. In this article, it has been tried to be presented a general point of view of oral antidiabetic drugs known to have various direct and indirect cardiovascular effects over these influences.

**Key words:** Oral antidiabetic drugs, cardiovascular system

Günümüzde yaklaşık 150 milyon olan diyabetes mellitus prevalansının 2025 yılına kadar 300 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısına tanı konulamadığı düşünüldüğünde hastalığın ne kadar ciddi boyutlarda olduğu anlaşılabilir. % 90'dan fazlasını tip-2'nin oluşturduğu diyabet, bu hasta grubundaki tüm ölümlerin % 75'inden sorumlu olan koroner arter hastalığı (KAH) (1) gelişimi için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Genellikle antidiyabetik tedavi almaları kaçınılmaz olan bu hasta grubunda, antidiyabetik ilaçların çeşitli kardiyovasküler etkileri nedeniyle uygun antidiyabetik tedaviye karar verebilmek oldukça önemlidir.

### Oral antidiyabetiklerin sınıflaması:

- İnsülin salgısını artıranlar
  - ° Sulfanilüreler (tolbutamid, tolazamid, acetohexamid, klorpropamid, glyburid, glipizid, glimepid)
  - ° Meglitinidler (repaglinide, nateglinide)
- İnsülin salgısını artırmayanlar
  - ° Biguanidler (metformin)

° Glitazonlar – Tiazolidinedionlar – (triglitazon, pioglitazon, rosiglitazon)

°  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri (acarboz, vogliboz, miglitol)

### İnsülin salgısını artıranlar

#### Sulfanilüreler

Hipoglisemik etkileri bazal plazma glukoz seviyesi ile direk ilişkili olan sulfanilüreler (2), hücresele seviyede ATP-bağımlı potasyum kanallarını kapatarak etki ederler. Bu özellik hem insülinotropik etkilerinden hem de KV yan etkilerinden sorumludur. Sulfanilüreler hücrenin depolarizasyonuna neden olan bu kanalların bir subünitesine yüksek affinite ile bağlanır. Fizyolojik koşullarda kapalı olan bu kanallar iskemik koşullarda açılarak, hücreyi iskeminin etkilerinden koruyan hiperpolarizasyona neden olurlar. Sulfanilüreler bu kanalların açılmasını önleyerek hücreyi koruyan hiperpolarizasyonun oluşmasını engellerler (3).

Sulfanilüreler;

1. İstirahat miyokard kan akımını engeller (4),

Haberleşme Adresi: Dr. Ahmet SOYLU

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
KONYA

e-posta: asoylu@superonline.com

Geliş Tarihi : 08.04.2005

Yayına Kabul Tarihi : 08.06.2005



2. Deneysel iskemiyi sonrası kontraktıl fonksiyonların iyileşmesini bozar (5),

3. İnfarkt büyüklüğünü artırır (6),

4. Proaritmik etkiler ortaya çıkarır (7),

5. İskemik önşartlanmaya engel olur (8),

6. DM'li hastalarda akut miyokard infarktüsü (AMİ) nedeniyle yapılan direk perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) sonrası erken mortaliteyi artırır (7).

Kardiyak ve vasküler sulfanilüre reseptörleri yapısal olarak pankreatik reseptörlerden farklıdır (3). İkinci kuşak bir sulfanilüre olan glimepirid pankreasa çok daha spesifiktir ve KV ATP-bağımlı potasyum kanallarıyla etkileşim göstermez (9).

### Meglitinidler

Sulfanilüreler gibi ATP-bağımlı potasyum kanallarını kapatarak etki ederler fakat etki mekanizmaları daha kompleksdir. Hem açlık glukoz düzeyini hem de HbA1c'yi azaltır fakat lipid profili üzerine önemli bir etki göstermezler. Sulfanilürelerden ayıran bazı spesifik özellikleri vardır; 1) öğünlerden önce alınırlar (öğün atlanırsa alınmaz), 2) etkileri kısa sürede başlar ve kısa farmakolojik yarı ömre sahiptirler, 3) esas olarak postprandial glukoz düzeyine etki ederler.

Bir yıllık takip sonunda glibenklamid ile karşılaştırıldığında repaglinid kullananlarda morbiditede (özellikle akut iskemik olaylarda) artış gözlenmiştir (10). Fakat mevcut veriler bu ilaçların KV güvenilirliği hakkında karar vermek için yetersizdir. Etki mekanizmaları göz önüne alındığında dikkatli kullanılmaları gerekir.

### İnsülin salgısını artırmayanlar

#### Biguanidler

Bu sınıfın en sık kullanılan üyesi olan metformin glukoneogenezi inhibe eder, gastrointestinal sistemden glukoz emilimini azaltır ve başlıca iskelet kaslarında olmak üzere insülin varlığında dokular tarafından periferik glukoz alımını artırır. İnsülin duyarlılığını artıran metforminin pankreas  $\beta$ -hücreleri üzerine direk etkisi yoktur ve hipoglisemiye neden olmaz. En sık yan etkisi diyaredir ve kronik tedavide B grubu vitaminlerin ve özellikle folat'ın absorpsiyonu bozarak (11) KAH için önemli bir risk faktörü olan homosisteinin plazma düzeylerinde artışa neden olabilir (12). Özellikle konjestif kalp yetersizliği (KKY) gibi predispoze faktörlerin varlığında görülebilen laktik asidoz son

derece nadir bir komplikasyonudur (13).

Metformin renal ekskresyonu nedeniyle yaygın olarak kullanılan KV ilaçlarla etkileşebilir. Nifedipin veya furosemid ile birlikte kullanıldığında metforminin plazma seviyesi artar. Renal tubuler sekresyon ile elimine edilen digoksin, kinidin ve triamteren de proksimal renal tubuler transport sistemi için yarışarak metformin ile etkileşebilir (14). Aşağıdaki tabloda metforminin kontrendikasyonları özetlenmektedir (15)(Tablo-1).

**Tablo 1: Metforminin kontrendikasyonları**

#### Metforminin kontrendikasyonları

- Renal yetersizlik (Kreatinin E>1.5, K>1.4)
- KC yetersizliği
- Alkol bağımlılığı
- Akut/kronik asidoz
- AMİ
- KKY
- Şiddetli pulmoner hastalık
- Hipoksi
- Ciddi infeksiyon
- İyotlu kontrast madde kullanımı
- Majör cerrahi operasyon

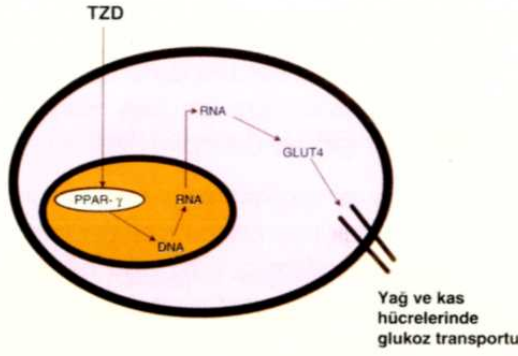
Metformin bir insülin sensitizer olarak olumlu KV etkilere sahiptir (16). Lipid profilini (trigliserid (TG) ve LDL kolesterolü azaltır), fibrinolitik aktiviteyi, endotel fonksiyonlarını ve insülin resistansını iyileştirir (17). Diğer antidiabetiklerin aksine kilo artışına sebep olmaması obez hastalarda tercih sebebidir.

PTCA yapılan diyabetiklerde nonsensitizer tedavi (insülin ve/veya sulfanilüre) alan hastalar ile sensitizer tedavi (ilave tedavi olsun yada olmasın metformin) alan hastaların klinik sonuçlarının incelendiği bir çalışmada 9 ay sonunda metformin alanlarda herhangi bir klinik olay için anlamlı risk azalması tespit edilmiştir. Diyabet tipi ayırımına dair verilerin elde edilemediği bu çalışmada özellikle ölüm ve Mİ son noktalarındaki risk azalması daha belirgin bulunmuştur (18).

#### Glitazonlar (Tiazolidinedionlar)

Kimyasal yapı ve etki mekanizmaları diğer gruplardan farklıdır. Metformin gibi insülin sensitizerdirler. Özellikle yağ, kas ve KC hücrelerinde insüline duyarlılığı artırır. Bu sınıfın ilk ajanı olan triglitazon hepatotoksiste nedeniyle ABD'de klinik kullanımdan çekilmiştir fakat daha sonra rosiglitazon ve pioglitazon ile yapılan çalışmalar hepatotoksitenin sınıf etkisi olmadığını göstermiştir (19).





Şekil 1: Glitazonların etki mekanizması (4)

Nükleer "peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-  $\gamma$ " reseptörüne bağlanarak hücre içine glukoz taşıyıcısının artışına neden olurlar (Şekil 1). Önemli bir ilave etki de hepatik glukoneogenezisin inhibisyonudur (20). Glitazonlar insülin sekresyonunu artırmazlar.

PPAR'leri nükleer reseptörler ailesine ait olan transkripsiyon faktörleridir. Bilinen 3 isoformu vardır;  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ ,  $\gamma$ . Bu reseptörler glukoz dengesini, lipoprotein metabolizmasını, lokal immün cevabı, lokal inflamasyonu, tümör gelişimini ve trombüs oluşumunu düzenlerler. Ayrıca potansiyel antiaterojenik etkilere sahiptirler (21).

Tiazolidinedionlar çeşitli mekanizmalarla (nitrik oksid sentezi, PPAR-  $\gamma$  reseptörleri ve çeşitli sitokinler üzerine etkileri ile) endotel fonksiyonlarının düzelmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda endotel hücrelerindeki "monosit kemoatraktant

protein-1'in salınımını engelleyerek aterosklerozun progresyonunu da önleyebilirler. Belirgin antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olan glitazonlar, inflamatuvar mediatörleri baskırlar ve endotel hücrelerinin TNF- $\alpha$ 'ya cevabını zayıflatırlar (22).

Glitazonlar glukoz ve HbA1c düzeyini orta derecede düşürürler. PPAR-  $\alpha$ 'yı stimüle ederek plasma TG düzeyini %10-20 kadar azaltır, HDL düzeyini de % 5-10 kadar artırır. Bu olumlu etkilerin LDL düzeyindeki %5-10 kadar artış ile dengelendiği ifade edilmekle birlikte (19), daha az aterojen olan, daha büyük LDL partiküllerinin artışı baskındır. Daha aterojenik olan ve ateroskleroz gelişiminde temel rol oynayan küçük, yoğun LDL partiküllerinin ise tiazolidinedion tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (22).

Son bulgular rosiglitazonun tip 2 DM'de üriner albumin ekskresyonunu azalttığını ve hatta hafif derecede kan basıncını düşürebildiğini göstermektedir (23). Çeşitli çalışmalarda kan basıncını düşürücü etkileri tespit edilmiş olan glitazonların bu etkisi; 1) insülin sensitivitesini artırarak insülinin aracılık ettiği VD artırmaları, 2) hücre içine kalsiyum girişi ve miyosit kontraktilesinin inhibisyonu ve 3) endotelin-1 salgısının inhibisyonuna bağlanmaktadır (22).

Tip-2 DM'li kişilerde glitazon tedavisi ile damar duvarı intima-media kalınlığında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca akut koroner olaylarda plak rüptürü sürecine katkıda bulunan "matrix metalloproteinase-9"un salgısını ve fonksiyonunu inhibe ettiği

Tablo 2: Glitazonların KV risk faktörleri üzerine etkileri (22)

Risk faktörü	Etki
Lipidler	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TG↓</li> <li>▪ HDL, LDL↑</li> <li>▪ LDL oksidasyonu ↓, partikül boyutunda↑</li> </ul>
Koagülasyon / fibrinoliz	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PAİ-1 ve fibrinogen↓</li> </ul>
Mikroalbuminüri	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ↓</li> </ul>
Direk vasküler etki	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ İntima media kalınlığında↓</li> <li>▪ Kan basıncı↓</li> <li>▪ Kardiyak output, stroke volüm ve PVR↑</li> <li>▪ Koroner arterlerde relaksas (sitozolik kalsiyumu azaltarak)</li> <li>▪ Aterosklerotik lezyonlarda monosit / makrofaj fonksiyonlarını regülasyonu</li> <li>▪ Vasküler düz kas hücre migrasyonunda↓</li> <li>▪ Hücre içine daha az kalsiyum girişi ve zayıflamış vasküler kontraksiyon</li> <li>▪ Karotis intima inflamasyonunda↓</li> <li>▪ Renal arter/mesangial hücre proliferasyonunda↓</li> </ul>

TG, trigliserid; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; PVR, periferik vasküler resistans, PAİ-1, plazminojen aktivatör inhibitör-1



gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise glitazonlar CRP, IL-6 ve lökosit düzeylerini azaltmıştır (22).

Glitazonlar alınan dozla orantılı olarak leptin seviyelerindeki düşüğe bağlı olarak çeşitli derecelerde kilo artışına neden olabilirler (24). Fakat bazı çalışmalarda glitazonların kullanımı ile total vücut ağırlığında belirgin bir değişiklik olmaz iken intraabdominal yağ kitlesinde azalma olduğu tespit edilmiştir (22). Yani vücut yağ dağılımını KV risk açısından olumlu yönde değiştirdiği görülmüştür.

Bu gruptaki ilaçların her biri farklı sitokrom yollarından metabolize olduğu için ilaç etkileşimlerinde farklılıklar vardır. Pioglitazon sitokrom 3A4 ve 2C8 yollarını, rosiglitazon ise esas olarak 2C8 yolunu kullanır. Sitokrom 3A4 yolu 150'den fazla ilacın metabolizmasında kullanıldığı için pioglitazon ile ilaç etkileşimi daha fazla görülür.

Sınıf etkisi olarak hemodilüsyon sonucu Hb ve Htc de hafif azalmaya neden olurlar. Hastaların % 5'inde ödem bildirilmiştir ve bu nedenle NYHA sınıf III-IV hastalarında kontrendikedir (19).

Sonuç olarak glitazonlar büyük ölçüde faydalı fakat bir ölçüde de zararlı KV etkilere sahiptir (Tablo 2). Kardiyovasküler güvenilirlikleri hakkında bir karara varmak için daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte birçok olumlu etkileri nedeniyle umut vermektedirler.

#### ∞-Glikozidaz inhibitörleri

Temel etki mekanizmaları maltaz, isomaltaz, sukraz ve glukozamilaz gibi bazı a-glukozidaz grubu enzimlerin kompetitif inhibisyonudur. Bu enzimler ince bağırsakta bulunan membrana bağlı enzimlerdir ve oligosakkaridler ve disakkaridler glukoza hidrolize ederler. Karbonhidratların sindirimini geciktirerek bunların emilimini daha distal ince

bağırsak ve kolona kaydırırlar. Böylece glukozun GIS emilimini geciktirirler.

Biguanid ve sulfanilürelerden daha az hipoglisemi potansiyelleri vardır. En sık yan etkileri hafif abdominal ağrı, gaz ve dairedir (19).

Diyabetik olmayan iskemik kalp hastalıklı kişilerde bozulmuş açlık glukoz konsantrasyonunun daha kötü bir prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir (25). Akarboz bu hastalarda tip-2 DM gelişimini geciktirmek için hayat stili değişikliğine ilave olarak ya da alternatif olarak kullanılabilir (26).

Uzun dönemde bu ilaçların diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ile morbidite ve mortalite üzerine etkileri henüz bilinmemektedir (27).

#### Sonuç

Diyabetli hastalarda artmış KV mortalite ve çoğu antidiyabetiğin çeşitli derecelerde olumsuz KV etkileri nedeniyle bu hastalarda optimal antidiyabetik tedaviye karar vermek çok önemlidir.

Tip 2 DM ile birlikte KAH bulunan obez kişilerde metformin veya sulfanilüre ilk seçenek olarak düşünülebilir. Fakat glibenklamid ve metformin birlikte kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Diğer sulfanilürelerle metformin kombinasyonu hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Yeterli glukoz düzeyi kontrolü sağlanamazsa bir a-glukozidaz inhibitörü ilave edilebilir.

Glitazonların bir çok olumlu KV etkileri vardır ve bu nedenle KAH bulunan diyabetiklerde umut vermektedir. Fakat hastaların % 5'inde görülen ödem nedeniyle NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği bulunan hastalarda kullanılması kontrendikedir.

#### KAYNAKLAR

1. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-61.
2. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care* 1996;19:1194-9.
3. Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:950-6.
4. Duncker DJ, Van Zon NS, Altman JD. Role of K<sup>+</sup> ATP channels in coronary vasodilation during exercise. *Circulation* 1993;88:1245-53.
5. Cole WC, McPherson CD, Sontag D. ATP-regulated K<sup>+</sup> channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res* 1991;69:571-81.
6. Toombs CF, McGee S, Johnston WE, Vinten-Johansen J. Myocardial protective effects of adenosine. Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. *Circulation* 1992;86:986-94.
7. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:119-24.
8. Klepzig H, Kober G, Matter C. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999;20:439-46.
9. Smits P, Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. Implications for the treatment of NIDDM? *Diabetologia* 1995;38:116-21.
10. Fleming A. FDA approach to the regulation of drugs for diabetes. *Am Heart J* 1999;138:338-45.

11. Adams JF, Clark JS, Ireland JT. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983;24:16-8.
12. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:517-27.
13. Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-6.
14. Marchetti P, Navalesi R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of oral hypoglycaemic agents. An update. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:100-28.
15. Setter SM, Iltz JL, Thams J, Campbell RK. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy. *Clin Ther* 2003; 25:2991-3026.
17. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1344-50.
18. Kao J, Tobis J, McClelland RL. Investigators in the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes Trial. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol* 2004;93:1347-50.
19. Fisman EZ, Tenenbaum A, Motro M, Adler Y. Oral antidiabetic therapy in patients with heart disease. A cardiologic standpoint. *Herz* 2004;29:290-8.
20. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996;45:1661-9.
21. Duval C, Chinetti G, Trottein F. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2002;8:422-30.
22. Fonseca VA. Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003;92:50-60.
23. Bakris G, Viberti G, Weston WM. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003;17:7-12.
24. Goetze S, Bungenstock A, Czupalla C. Leptin induces endothelial cell migration through Akt, which is inhibited by PPARgamma-ligands. *Hypertension* 2002;40:748-54.
25. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: a marker for a worse prognosis. *Am Heart J* 2001;141:485-90.
26. Chiassón JL, Josse RG, Gomis R. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
27. Rao SV, Bethel MA, Feinglos MN. Treatment of diabetes mellitus: implications of the use of oral agents. *Am Heart J* 1999;138:334-7.