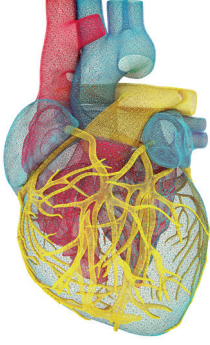


BÖLÜM 24



Metformin Tedavisinin Kardiyovasküler Hastalık, Kan Basıncı ve Kalp Yetmezliği Üzerine Etkileri

Murat ÖZDEDE¹

| GİRİŞ

Metformin (dimetilbiguanid) tip 2 diyabetin yönetiminde tanı anından itibaren tedavide belkemiği ilaç olarak konumlandırılmış, konumlandırılması önerilmiş ve günümüze kadar tedavi algoritmaları birçok kılavuzda “hayat tarzı değişikliği ve metformin” üzerine geliştirilmiştir (1). Tüm bu olmazsa olmazlığın altında, molekülü çok iyi tanıyor olmamız, etkili olması, yan etki profilinin sıklığı, ciddiyeti ve yönetilebilirliği oluşu, maliyeti, kanıta dayandırılmış olmak kaydıyla güvenli oluşu ve belki de biraz teamüller yatmaktadır. Tıp pratiğinde teamüller, deneyimler ve aktarılmış bilgiler kanıtın önüne geçebilir ya da kanıtların etkisini destekleyebilir. Bu yanlış değildir, çünkü öngörülebilirlik birçok hasta profilinde tedavi kararı verilirken en önemli parametrelerden biridir. Hatta 2023 Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) diyabet yönetimi kılavuzunda hipergliseminin yönetilmesinde verilebilecek ilaçlardan herhangi biri olma haline getirilene kadar, kılavuzlar ya da düzenleyici kurumlar tarafından da bu öngörülebilirlik ilkesi nedeniyle uzun süre birinci basamak olarak konumlandırıldı (2).

Bu başlığın hedeflediği, metforminin antihiperglisemik etki mekanizmasını irdelemek değildir. Ancak metforminin kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve kan basıncı üzerine etkilerinden bahsetmeden önce kısaca işleyiş ilkelerini özetlemek gerekir. Metformin biguanid grubu bir ilaçtır, piyasada bulunan bu gruba ait tek moleküldür. Molekül ana olarak antihiperglisemik etkisini karaciğer glukoz çıktısını düşürerek gösterir (3). Bu etkiye kas ve karaciğer dokusunda glukozun hücre içine alınımında artış da katkı sunar. Bu etki metforminin mitokondri ATP üretimini baskılaması ile başlar. Hücre içi ATP üretimindeki baskılanma metforminin AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPk) uyarması demek anlamına da gelir. Bu aktivasyon karaciğer glukoneogenezini inhibe eder, ancak AMP artışının kendisi de glukoneogenez baskılayacaktır ve metforminin bu yönden dual bir etkisi olduğu söylenebilir. Kas dokusunda AMPk yolak aktivasyonu plazma membranına glukoz taşıyıcı kanal-4 (GLUT4) translokasyonu sağlar, bu eylem glukozun hücre içine girmesini sağlar. Sanki hücre içi açlık ve enerji talebine arzın azlığı durumu taklit ediliyordur. Pekala anlaşılabilir.

¹ Öğr. Gör., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Genel Dahiliye BD., muratozdede@hacettepe.edu.tr

KAYNAKLAR

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-1966. doi:10.1007/s00125-022-05787-2.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022;46(Supplement_1):S191-S202. doi:10.2337/dc23-S011.
- DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;73(6):1294-1301. doi:10.1210/jcem-73-6-1294.
- LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine reviews*. 2020;42(1):77-96. doi:10.1210/endrev/bnaa023.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(15):1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470.
- Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(6):616-625. doi:10.1001/archinternmed.2009.20.
- Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1304-1311.
- Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammary A, et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2019;35(7):e3173. doi:10.1002/dmrr.3173.
- Svensson E, Baggesen LM, Johnsen SP, et al. Early glycemic control and magnitude of HbA1c reduction predict cardiovascular events and mortality: population-based cohort study of 24,752 metformin initiators. *Diabetes Care*. 2017;40(6):800-807.
- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620-1629. doi:10.1007/s00125-017-4337-9.
- Han Y, Xie H, Liu Y, et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):96. doi:10.1186/s12933-019-0900-7.
- De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Internal Medicine*. 2005;257(1):100-109.
- Grant P, Stickland M, Booth N, et al. Metformin causes a reduction in basal and post-venous occlusion plasminogen activator inhibitor-1 in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 1991;8(4):361-365.
- Standeven KF, Ariëns RA, Whitaker P, et al. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation. *Diabetes*. 2002;51(1):189-197.
- Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Advances in Therapy*. 2019;36(1):44-58. doi:10.1007/s12325-018-0824-8.
- Ziyrek M, Kahraman S, Ozdemir E, et al. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Revista Portuguesa de Cardiologia (Engl Ed)*. 2019;38(6):419-423. doi:10.1016/j.repc.2018.08.010.
- Vasamsetti SB, Karnewar S, Kanugula AK, et al. Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis. *Diabetes*. 2015;64(6):2028-2041.
- Yang Q, Yuan H, Chen M, et al. Metformin ameliorates the progression of atherosclerosis via suppressing macrophage infiltration and inflammatory responses in rabbits. *Life sciences*. 2018;198:56-64.
- Gopaju R, Panangipalli S, Kotamraju S. Metformin treatment prevents SREBP2-mediated cholesterol uptake and improves lipid homeostasis during oxidative stress-induced atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;118:85-97.
- Luo F, Guo Y, Ruan G, et al. Metformin promotes cholesterol efflux in macrophages by up-regulating FGF21 expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism. *Lipids in health and disease*. 2016;15(1):1-2.
- Wulfele eM, Kooy A, De Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of Internal Medicine*. 2004;256(1):1-14.
- Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2345-2351.
- Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111(5):583-590.
- Shah DD, Fonarow GC, Horwich TB. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *Journal of cardiac failure*. 2010;16(3):200-206.
- Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):395-402.

27. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2018;20(5):853-872.
28. Snorgaard O, Køber L, Carlsen J. The effect of metformin on blood pressure and metabolism in non-diabetic hypertensive patients. *Journal of Internal Medicine*. 1997;242(5):407-412. doi:10.1046/j.1365-2796.1997.00236.x.
29. Wulffelé MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of Internal Medicine* 2004;256(1):1-14. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x.
30. Schäfers R. Do effects on blood pressure contribute to improved clinical outcomes with metformin? *Diabetes & metabolism*. 2003;29(4):6S62-66S70.
31. Zhou L, Liu H, Wen X, et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*. 2017;35(1):18-26.