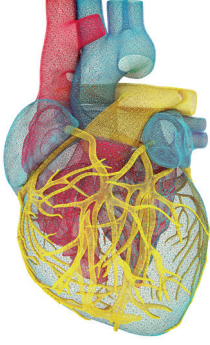


BÖLÜM 25



İnsülin Sekretogoglarının Kardiyovasküler Hastalık, Kan Basıncı ve Kalp Yetmezliği Üzerine Etkileri

Cansu AYHAN ŞEKER¹

| GİRİŞ

Sülfonilüreler ve glinidler (meglitinidler) ucuz olduklarından ve uzun zamandır etkileri bilindiğinden diyabet tedavisinde ilk sıralarda tercih edilen ajanlardır. Sülfonilüreler ve glinidler pankreas beta hücrelerinin SUR reseptörlerinin farklı bölgelerine bağlanarak etki gösterirler. Pankreas beta hücre membranlarında bulunan ATP sensitif K^+ (K_{ATP}) kanallarını inhibe ederek insülin salgılanmasını artırır. (1). Aynı zamanda insülinin karaciğerden klerensini azaltır, glukagon sekresyonunu azaltır ve periferel dokularda insülin sensitivitesini artırır. Beta hücre rezervi yeterli olan hastalarda kullanılırlar. Glinidleri, sülfonilürelere kıyasla etki başlangıçları hızlı ve etki süreleri daha kısadır ve postprandiyal glukozu düşürmede etkilidirler. Yeme düzeni olmayan hastalarda tercih edilirler. Bu iki ilaç grubu bilinen önemli yan etkileri olan; kardiyovasküler yan etkiler, kilo alımı ve hipoglisemiye rağmen uygun hasta ve dozda güvenle kullanılmaktadırlar (2).

Sülfonilüreler ve glinidlerin bağlandığı K_{ATP} kanalları pankreas dışında kardiyomiyositlerde ve damarlardaki düz kas hücrelerinde de bulunur-

lar. Bu nedenle bu grup ilaçların kardiyovasküler olaylar üzerine etkileri olabileceği düşünülmüştür (3). Sülfonilüre grubu ilaçların kardiyovasküler komplikasyonlar üzerindeki etkilerini araştırmak için çalışmalar yapılmıştır. Glinid grubu ilaçlar için ise yapılan çalışmalar sülfonilüre grubuna göre daha kısıtlıdır. Sonuçlar çelişkili olup her iki grupta da uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

| SÜLFONİLÜRELER

Sülfonilüreler uzun zamandır diyabet tedavisinde kullanılmaktadırlar. Birinci jenerasyonda artık tercih edilmeyen tolazomid, tolbutamid ve klorpropamid bulunur. İkinci kuşak sülfonilüreler daha az hipoglisemi yaptıklarından daha sık tercih edilirler (4, 5). İkinci kuşak sülfonilüre grubunda glipizid, glüklazid, glibenklamid (gliburid), glimeprid vardır. Glipizid ve glimeprid daha kısa etkilidirler (6). HbA1c düzeyini %1 ile 2 aralığında düşürürler (7, 8). Hipoglisemi en önemli yan etkilerinden biridir (9, 10). Hipoglisemi açısından geriatrik popülasyon, malnütrisyonu olanlar, ileri evre kronik böbrek yetmezliği olanlar, eş

¹ Uzm. Dr., Hakkari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, cansuayhan91@gmail.com

sağlar. Repaglinidin kan şekeri üzerine etkisi nateglinide kıyasla daha üstündür. HbA1c düzeyini yaklaşık %0,2 ile %1,5 aralığında düşürürler (40). Sülfonilürelerle kıyaslandıklarında daha az kilo almına neden olurlar (41). Repaglinid ve nateglinid her ikisi de başlıca hepatik yollardan metabolize edilirler. Repaglinidin yalnızca %10'u renal yolla elimine edilir, nateglinide ise renal eliminasyon %10'dan fazladır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda repaglinid tercih edilmelidir. Hafif ve orta böbrek yetmezliklerinde doz ayarlaması yoktur (42-44). Hepatik yetmezliklerde ise durum tersidir. Hafif ile orta dereceli karaciğer yetmezliklerinde nateglinid kullanımı daha güvenlidir, repaglinidin yarı ömrü uzayacağından kullanımından kaçınılmalıdır (45-47). Repaglinid karaciğerde CYP2c8 tarafından, klopidogrel ise CYP2c19 tarafından metabolize edilir. Klopidogrel metabolitinin CYP2c8 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle repaglinid ve klopidogrel birlikte alındığında repaglinidin etki süresi uzar. Repaglinidin hipoglisemi etkisi artar. Bu nedenle klopidogrel kullanan bir hastada repaglinid dışında bir insülin sekretogogu tercih edilmelidir (48, 49).

KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

Glinidlerin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini içeren uzun süreli çalışma yoktur (50). Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler sonlanım üzerinde olumsuz sonuçlara rastlanmamıştır (51). 107806 hastadan repaglinid ve gliklazid kullanan hastaların kardiyovasküler sonlanımı metformin ile benzer sonuçlanmıştır (52). 112 hasta ile yapılan daha küçük bir çalışmada da yine repaglinid kullanımı ile metformin kullanımı arasında kardiyovasküler sonlanım açısından fark saptanmamıştır (53). Retrospektif yapılan bir çalışmada repaglinid, gliklazid ve gliburid kullanan kardiyovasküler hastalar incelenmiştir. Her üç grup arasında mortalite, yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, yeni gelişen inme, yeni gelişen kalp yetmezliği ve yeni gelişen miyokard enfarktüsü arasında benzer sonuçlar çıkmıştır (54).

SONUÇ

Sülfonilüreler ve glinidler tip 2 diyabet tedavisinde sıklıkla tercih edilirler. En sık görülen yan etkileri hipoglisemi ve kilo artışıdır. Her iki gruptaki ilaçların kardiyovasküler sonlanım üzerine etkilerini değerlendirmek için birden fazla çalışma yapılmıştır. Metforminle sülfonilüre kıyaslandığında sülfonilürelerle kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyon ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite daha fazla görülmüştür. Bu durumun metforminin bilinen kardiyovasküler olay riskinde azaltma etkisinden olabileceği düşünülmüştür. Diğer büyük çalışmalarda ise sülfonilüre aleyhine bir sonuç saptanmamıştır. Glinidlerle ise az sayıda çalışma yapılmasına rağmen kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerinde olumsuz bir sonuca ulaşılammıştır. Ancak kesin bir bilgiye ulaşmak için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu gruptaki ilaçlar doğru endikasyonda kullanıldıklarında güvenli ilaçlardır.

KAYNAKLAR

1. Takahashi A, Nagashima K, Hamasaki A, et al. Sulfonylurea and glinide reduce insulin content, functional expression of KATP channels, and accelerate apoptotic β -cell death in the chronic phase. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;77(3):343-50. doi: 10.1016/j.diabetes.2006.12.021.
2. Lv W, Wang X, Xu Q, et al. Mechanisms and characteristics of sulfonylureas and glinides. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2020;20(1):37-56. doi: 10.2174/1568026620666191224141617.
3. Guardado-Mendoza R, Prioleta A, Jiménez-Ceja LM, et al. State of the art paper The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Archives of medical science*. 2013;9(5):936-43. doi: 10.5114/aoms.2013.34991
4. Skillman TG, Feldman JM. The pharmacology of sulfonylureas. *The American Journal of Medicine*. 1981;70(2):361-72. doi: 10.1016/0002-9343(81)90773-7
5. Sola D, Rossi L, Schianca GP, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives Medical Science*. 2015;11(4):840-8. doi: 10.5114/aoms.2015.53304
6. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):333-47. doi: 10.1111/dom.12610
7. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(5):973-84. doi: 10.1007/s00125-013-2856-6

8. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The Effect of Oral Antidiabetic Agents on A1C Levels: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1859-64. doi: 10.2337/dc09-1727
9. Confederat L, Constantin S, Lupășcu F, et al. Hypoglycemia induced by antidiabetic sulfonylureas. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2015;119(2):579-84. PMID:26204670
10. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Research Clinical Practice*. 2015;110(1):75-81. doi: 10.1016/j.diabres.2015.07.002
11. Deusenberry CM, Coley KC, Korytkowski MT, et al. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;32(7):613-7. doi: 10.1002/j.1875-9114.2011.01088.x
12. Van Staa T, Abenheim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):735-41. doi: 10.1016/s0895-4356(97)00024-3
13. Harrower A. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1994;8(4):201-3. doi: 10.1016/1056-8727(94)90044-2
14. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004;64(12):1339-58. doi: 10.2165/00003495-200464120-00006
15. Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, et al. Cardiac Effects of Sulfonylurea-Related Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2017;40(5):663-70. doi: 10.2337/dc16-1972
16. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *British Medical Journal*. 2011;343. doi: 10.1136/bmj.d6044
17. Anik A, Çatlı G, Abacı A, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*. 2015;28(3-4):251-63. doi: 10.1515/jpem-2014-0384
18. Valkovicova T, Skopkova M, Stanik J, et al. Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY. *Endocrine regulations*. 2019;53(2):110-34. doi: 10.2478/enr-2019-0013
19. Papazafropoulou A, Melidonis A. Antidiabetic agents in patients with hepatic impairment. *World Journal of Meta-Analysis*. 2019;7(8):380-8. doi: 10.4103/ijem.IJEM_512_16
20. Di Lullo L, Mangano M, Ronco C, et al. The treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease: What to expect from new oral hypoglycemic agents. *Diabetes Metabolic Syndrome*. 2017;11 Suppl 1:S295-s305. doi: 10.1016/j.dsx.2017.03.005
21. Romley JA, Gong C, Jena AB, et al. Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis. *Bmj*. 2015;351:h6223. doi: 10.1136/bmj.h6223
22. Bosco-Lévy P, Salvo F. Warfarin with sulfonylureas and hypoglycemic events: consider dose, length of treatment, and all sulfonylureas. *British Medical Journal*. 2016;354:i4328. doi: 10.1136/bmj.i4328
23. Dimakos J, Cui Y, Platt RW, et al. Concomitant Use of Sulfonylureas and Warfarin and the Risk of Severe Hypoglycemia: Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2022;45(10):e131-e3. doi: 10.2337/dc21-2383
24. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia: a review of 1418 cases. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1989;18(1):163-83. PMID: 2645125
25. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes care*. 2017;40(5):706-14. doi: 10.2337/dc16-1943
26. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2002;25(12):2244-8. doi: 10.2337/diacare.25.12.2244
27. Pachappan S, Sukumaran A, Mathew SR, et al. Effect of Diabetic Medication on Cardiovascular Risk and Microvascular Complication in Diabetic Patients: Retrospective Cohort Study. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2018;8(3):031-6. doi: 10.7324/JAPS.2018.8305
28. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157(9):601-10. doi: 10.7326/0003-4819-157-9-201211060-00003
29. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *British Medical Journal*. 2007;335(7618):497. doi: 10.1136/bmj.39314.620174.80
30. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, et al. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(4):e005379. doi: 10.1161/JAHA.116.005379
31. Li Y, Hu Y, Ley SH, et al. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3106-13. doi: 10.2337/dc14-1306
32. Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The lancet*. 1998;352(9131):837-53. PMID: 9742976
33. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, et al. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Medicine*. 2016;13(4):e1001992. doi: 10.1371/journal.pmed.1001992
34. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Liraglutin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American Medical Association*. 2019;322(12):1155-66. doi: 10.1001/jama.2019.13772

35. Srimanunthiphol J, Beddow R, Arakaki R. A review of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) and a discussion of the implications for patient care. *Hawaii medical journal*. 2000;59(7). PMID: 10961040
36. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(10):938-53. doi: 10.1111/dom.12116
37. Guay DR. Repaglinide, a novel, short-acting hypoglycemic agent for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacothe- rapy*. 1998;18(6):1195-204. PMID: 9855316
38. McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of nateglinide: a rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004;43(2):97-120. doi: 10.2165/00003088-200443020-00003
39. Guardado-Mendoza R, Prioletta A, Jiménez-Ceja LM, et al. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Archives of Medical Science*. 2013;9(5):936-43. doi: 10.5114/aoms.2013.34991
40. Philip J, Fernandez CJ. Efficacy and Cardiovas- cular Safety of Meglitinides. *Current Drug Safety*. 2021;16(2):207-16. doi: 10.2174/157488631566620102 6125848
41. Johansen OE, Birkeland KI. Defining the role of repag- linide in the management of type 2 diabetes mellitus: a review. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2007;7(5):319-35. doi: 10.2165/00129784-200707050- 00002
42. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care*. 2003;26(3):886-91. doi: 10.2337/diacare.26.3.886
43. Kumar N, Hazarika K, Talwar AS. Antidiabetic drug use in chronic kidney disease. *Indian Journal of Health Sciences and Care*. 2015;2(2):127-34. doi: 10.5958/2394- 2800.2015.00023.1
44. Marbury TC, Ruckle JL, Hatorp V, et al. Pharmacoki- netics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000;67(1):7-15. doi: 10.1067/mcp.2000.103973
45. Choudhury S, Hirschberg Y, Filipek R, et al. Single- dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;40(6):634-40. doi: 10.1002/j.1552-4604.2000. tb05989.x
46. McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of nateglini- de. *Clinical pharmacokinetics*. 2004;43(2):97-120. doi: 10.2165/00003088-200443020-00003
47. Hatorp V, Walther KH, Christensen MS, et al. Sing- le-dose pharmacokinetics of repaglinide in sub- jects with chronic liver disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;40(2):142-52. doi: 10.1177/00912700022008793
48. Akagi Y, Iketaki A, Kimura H, et al. Risk of hypogly- cemia associated with repaglinide combined with clo- pidogrel, a retrospective cohort study. *Journal of Phar- maceutical Health Care and Sciences*. 2020;6(1):1-7. doi: 10.1186/s40780-020-00159-7
49. Wei Y, Lin FJ, Lin SY, et al. Risk of Hypoglycemia and Concomitant Use of Repaglinide and Clopidogrel: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;106(6):1346-52. doi: 10.1002/cpt.1556
50. Xu J, Rajaratnam R. Cardiovascular safety of non-insu- lin pharmacotherapy for type 2 diabetes. *Cardiovascu- lar diabetology*. 2017;16(1):1-12. doi: 10.1186/s12933- 017-0499-5
51. Philip J, Fernandez CJ. Efficacy and cardiovas- cular safety of Meglitinides. *Current Drug Safety*. 2021;16(2):207-16. doi: 10.2174/157488631566620102 6125848
52. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insu- lin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial in- farction: a nationwide study. *European heart journal*. 2011;32(15):1900-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehr077
53. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, et al. Comparison of glycaemic control and cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes during treatment with either repaglinide or metformin. *Diabetes research and clinical practice*. 2003;60(3):161-9. doi: 10.1016/s0168- 8227(03)00057-3
54. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, et al. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *Journal of Diabe- tes and Its Complications*. 2015;29(2):196-202. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012