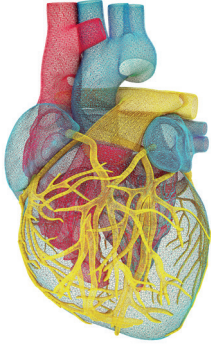


BÖLÜM 26



DPP-4 İnhibitörlerinin Kardiyovasküler Hastalık, Kan Basıncı ve Kalp Yetmezliği Üzerine Etkileri

Cansu AYHAN ŞEKER¹

| GİRİŞ

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri veya diğer adıyla gliptinler tip 2 diyabet tedavisinde monoterapi veya kombine şekilde oral olarak kullanılabilen ilaçlardır. Etkilerini glukoz alımını takiben salgılanan inkretinler üzerinden gerçekleştirirler (1). Endojen inkretinlerin yıkımını önleyerek plazma glukagon like peptid-1 (GLP-1) ve glucose dependent insulinotropic polypeptid (gastric inhibitory polypeptide - GIP) seviyelerini fizyolojik düzeye yükseltirler (2). Bu iki inkretin de ince barsaktan besin alımını takiben salgılanır. Her ikisinin etkisi dipeptidil peptidaz 4 tarafından inhibe edilir (3). Salınımları plazma glukozu konsantrasyonu ile ilişkilidir. Plazma glukozu yükseldiğinde inkretinler, insülin sekresyonunu stimüle, glukagon sekresyonunu inhibe eder (4). Bu etki mekanizması glukoz bağımlı olduğundan bu ilaçların tek başlarına hipoglisemi yan etkileri yoktur (5). Ancak sülfonilürelerle kombinasyonlarında hipoglisemi riski artmaktadır (6). Glukagon sekresyonunu ve karaciğerde glukoz üretimini baskıladıklarından dolayı postprandiyal glukoz

değerini düşürürler (7). Glukozu mevcut tedavilerden daha fazla düşürmeler de, kilo artışı yapmamaları ve kolay tolere edilebilmeleri nedeniyle diyabet tedavisinde avantajları vardır (7).

DPP-4 inhibitörlerinin kardiyovasküler etkileri üzerine çok merkezli çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aterosklerotik kalp hastalığı üzerinde olumlu veya olumsuz etkileri saptanmamıştır. Kalp yetmezliği veya riski olan hastalarda ise özellikle saksagliptin başta olmak üzere dikkatli kullanımları gerekmektedir. DPP-4 inhibitörlerinin hipertansiyonu kötüleştirmediği, aksine albuminüriyi azalttığı ve oksidatif stresten koruduğu gösterilmiştir (8-10).

Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin (ülkemizde yoktur) bu grupta bulunan ilaçlardır. Hepsi oral kullanılır. Vildagliptin günde iki kez, diğerleri günde bir kez kullanılırlar. Glisemik etkinlik açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur (11, 12). Hba1c üzerine etkileri kişiden kişiye göre değişmekle birlikte, başlangıç Hba1c değeri yüksek ve açlık glukozu düşükse ilacın etkisi daha yüksektir (13). Kabaca Hba1c'yi %0,5 ile %1 aralığında düşürürler (14).

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

SONUÇ

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri yan etkilerinin az olması, kolay tolere edilebilmeleri nedeniyle tip 2 diyabet tedavisinde sıklıkla tercih edilirler. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler ölün, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay üzerinde olumsuz etkilerine rastlanmamıştır. Bu grup ilaçlarla ilgili öne çıkan tartışma noktası kalp yetmezliğidir. DPP-4 inhibitörleri evre B, C, ve D kalp yetmezliğinde tercih edilmezler (47). Saksagliptin çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında, saksagliptin grubunda %3,5, plasebo grubunda ise %2,8 oranında kalp yetmezliği nedeniyle hastane başvurusu olduğu saptanmıştır. Alogliptin çalışmasında ise plaseboyla karşılaştırıldığında bu oranlar sırasıyla %3,9 ve %3,3'tür. Bu nedenle FDA bu iki molekül için kalp yetmezliği riskinde artış uyarısı eklemiştir (48). Kalp yetmezliği olan veya riski olan hastalarda saksagliptin ve alogliptinden kaçınmak gereklidir.

KAYNAKLAR

- Ahren B. DPP-4 inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;21(4):517-33. DOI: 10.1016/j.beem.2007.07.005
- Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Therapy*. 2011;2(2):101-21. DOI: 10.1007/s13300-011-0002-3
- Pei Z. From the bench to the bedside: dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a new class of oral antihyperglycemic agents. *Current opinion in drug discovery & development*. 2008;11(4):512-32. PMID: 18600568
- Weber AE. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes. *Journal of medicinal chemistry*. 2004;47(17):4135-41. doi: 10.1021/jm030628v
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36(8):741-4. DOI: 10.1007/BF00401145
- Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins). *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49(9):573-88. DOI: 10.2165/11532980-000000000-00000
- Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*. 2006;60(11):1454-70. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01178.x
- Koibuchi N, Hasegawa Y, Katayama T, et al. DPP-4 inhibitor linagliptin ameliorates cardiovascular injury in salt-sensitive hypertensive rats independently of blood glucose and blood pressure. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13(1):157. doi: 10.1186/s12933-014-0157-0
- Cooper ME, Perkovic V, Groop PH, et al. Hemodynamic effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin with renin-angiotensin system inhibitors in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Journal of hypertension*. 2019;37(6):1294-300. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002032
- Kishimoto S, Kinoshita Y, Matsumoto T, et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Hypertension*. 2019;32(7):695-702. doi: 10.1097/HJH.0000000000002032
- Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Therapy*. 2014;5(1):1-41. doi: 10.1007/s13300-014-0061-3
- Keshavarz K, Lotfi F, Sanati E, et al. Linagliptin versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Daru Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;25(1):23. DOI 10.1186/s40199-017-0189-6
- Espósito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors. *Endocrine*. 2014;46(1):43-51. DOI 10.1007/s12020-013-0090-0
- Gallwitz B. Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:389. doi: 10.3389/fendo.2019.00389
- McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):237-44. doi: 10.2337/dc12-0706
- Ramirez G, Morrison AD, Bittle PA. Clinical practice considerations and review of the literature for the use of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Endocrine Practice*. 2013;19(6):1025-34. doi: 10.4158/EP12306.RA.
- Said A, Hussain N, Al Haddad AHI, et al. Effect of alogliptin on hypertensive kidney disease patients with Type 2 diabetes mellitus. *Australasian Medical Journal*. 2018;11(2):113-23. doi: 10.21767/AMJ.2018.3319
- Boulton D, Li L, Frevert EU, et al. Influence of Renal or Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Saxagliptin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2011;50(4):253-65. doi: 10.2165/11584350-000000000-00000
- Trevisan R. The role of vildagliptin in the therapy of type 2 diabetic patients with renal dysfunction. *Diabetes Therapy*. 2017;8(6):1215-26. doi: 10.1007/s13300-017-0302-3.

20. Schweizer A, Dejager S. Experience with vildagliptin in patients \geq 75 years with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Therapy*. 2013;4(2):257-67. doi: 10.1007/s13300-013-0027-x
21. Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;74(1):75-85. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04173.x.
22. Scheen A. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(8):648-58. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01212.x.
23. Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review. *Clinical therapeutics*. 2011;33(11):1609-29. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.028.
24. Grouzmann E, Monod M, Landis BN, et al. Adverse effects of incretin therapy for type 2 diabetes. *Journal Of The American Medical Association*. 2007;298(15):1759-60. doi: 10.1001/jama.298.15.1759-b
25. Tarapués M, Cereza G, Figueras A. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2013;22(10):1115-8. doi: 10.1002/pds.3503.
26. Béné J, Moulis G, Bennani I, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case–noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(2):296-301. doi: 10.1111/bjd.14601
27. Béné J, Jacobssoone A, Coupe P, et al. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2015;29(1):112-4. doi: 10.1111/fcp.12083.
28. Williams R, Kothny W, Serban C, et al. Association between vildagliptin and risk of angioedema, foot ulcers, skin lesions, hepatic toxicity, and serious infections in patients with type 2 diabetes mellitus: A European multidatabase, noninterventional, postauthorization safety study. *Endocrinology, diabetes & metabolism*. 2019;2(3):e00084. doi: 10.1002/edm.2.84
29. Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *British Medical Journal*. 2018;360:k872. doi: 10.1136/bmj.k872.
30. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
31. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *Journal Of The American Medical Association*. 2019;321(1):69-79. doi: 10.1001/jama.2018.18269
32. Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B, et al. Incidence of Pancreatitis and Pancreatic Cancer in a Randomized Controlled Multicenter Trial (SAVOR-TIMI 53) of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Saxagliptin. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2435-41. doi: 10.2337/dc13-2546
33. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
34. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *Journal Of The American Medical Association Cardiology*. 2016;1(2):126-35. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0103
35. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139(3):351-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352
36. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *Journal Of The American Medical Association*. 2019;322(12):1155-66. doi: 10.1001/jama.2019.13772.
37. Schweizer A, Dejager S, Foley J, et al. Assessing the cardio–cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(6):485-94. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01215.x
38. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(11):1085-92. doi: 10.1111/dom.12548
39. Wiciński M, Górski K, Wódkiewicz E, et al. Vasculoprotective effects of vildagliptin. focus on atherogenesis. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(7):2275. doi:10.3390/ijms21072275
40. van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(9):2072-7. doi: 10.2337/dc10-2421
41. Levelt E, McCann GP, Schneider JE, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure*. 2018;6(5):443-4. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.004
42. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2015;385(9982):2067-76. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
43. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684

44. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, et al. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes care*. 2017;40(1):69-76. doi: 10.2337/dc16-0621
45. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Renal Impairment: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2014;38(4):696-705. doi: 10.2337/dc14-1850
46. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgraduate medicine*. 2010;122(3):16-27. doi: 10.3810/pgm.2010.05.2138
47. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022;45(7):1670-90. doi: 10.2337/dci22-0014
48. 20/10/2022 tarihinde <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes> adresinden ulaşılmıştır.