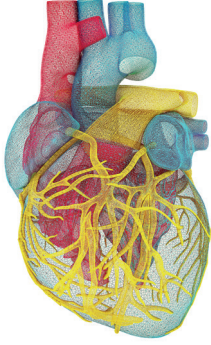


BÖLÜM 27



Tiyazolidindion Grubu İlaçların Kardiyovasküler Hastalık, Kan Basıncı ve Kalp Yetmezliği Üzerine Etkileri

Murat ÖZDEDE¹

| GİRİŞ

Tiyazolidindionlar (TZD) tip II diyabetli hastalarda (DM) dolaysız biçimde insülin hassasiyetini artırarak metabolik düzelim sağlayan oral antidiyabetik ya da antihiperlipidemik grubu ilaçlardır. Glitazonlar olarak da bilinirler. Sınıfa ait üç ilaç vardır, sınıfın piyasaya ilk çıkan ilacı troglitazondur. Çekinceler de bu ilaçla birlikte başlar, çünkü bir süre sonra karaciğer yetmezliğine neden olabileceğini düşündüren veriler piyasadan geri çekilmesine neden olmuştur. Rosiglitazon piyasada bir müddet kalmışsa da sistolik kalp yetmezliğine neden oluşu, kardiyak ölümlle ilişkili olması nedeniyle Avrupa İlaç Ajansı tarafından 2011 yılında piyasadan çekilmiştir. Kötü şöhretten pioglitazon da nasibini alacaktır, Almanya ve Fransa'daki ulusal ilaç otoriteleri tüm TZD'leri piyasadan çektiler. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise aksine iki TZD da ruhsatlıdır (rosiglitazon ve pioglitazon) ve tip II DM'lu hastalarda kullanılmaktadır.

Glitazonların myokard, endotel, kan basıncı ve kalp ile ilgili diğer parametrelere olan etkisi detaylandırılmadan önce antihiperlipidemik etki-

sinden ve mekanizmasından kısaca bahsetmek gerekir. Bu ilaçlar etkilerini peroksizmal proliferatör-aktif reseptörleri (PPARlar), çoğunlukla da PPAR-gama (PPAR- γ) üzerinden gösterir (1). Bu reseptörün ve müteakip yolların uyarımı neticesinde birçok metabolik yolla ilişkili gen transkripsiyonlarında tetiklenmeler ve baskılanmalar oluşur (2). Bu etkiler kendisini insülin hassasiyetinde ya da insülinin etki etme kabiliyetinde artış ile gösterir. Bu artış en bariz kas ve yağ dokusunda gözlenir. Kısmen karaciğer glukoz çıktısında kısımla da görülür. Bununla birlikte PPAR- γ uyarımının metabolik etkileri bu dokularla kısıtlı değildir. Yoğunluklu olarak PPAR- γ yağ dokusunda vasküler endotel hücreleri, pankreas beta hücreleri, makrofajlar ve santral sinir sisteminde de bulunurlar ve uyarımdan etkilenirler. Örneğin makrofaj PPAR- γ uyarımı IL-6 gibi proenflamatuar sitokinlerin baskılanmasıyla enflamasyon sınırlandırıcı etkisi gösterir (3). İronik olan ve hatta yazının ana konusunu oluşturan husus ise kardiyak ölümü artırdığı şüphesi ile birçok ülkede toplanan ve hatta tüm antidiyabetik ilaçların piyasaya çıkmadan önce kardiyovasküler sonlanım

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

Kırk *non-dipper* yani geceleri beklenen tansiyon düşüşü gözlenilmeyen sadece metformin ile tedavi edilen diyabetik hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara rastgele 30mg pioglitazon ve plasebo verilmiştir, sekiz haftanın sonunda yapılan ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde pioglitazon kolunda noktürnal kan basıncında sistolik 5,3 mmHg, diyastolik 5,6 mmHg olmak üzere anlamlı düşüş görülmüştür (42). Kan basıncının sadece güvenlik parametresi olarak ölçüldüğü başka bir çalışmada ise pioglitazon, metformin ve gliklazid alan hastalar kıyaslanmış, kan basıncında en büyük düşüş pioglitazon kolunda, en küçük düşüş ise gliklazid kolunda gözlenmiştir (43). Etkin antihipertansif ajan ve statin alan otuz hastaya pioglitazon 30 mg verilmiş, sol ventrikül diyastolik işlevlerde anlamlı iyileşme görülmüştür (32). Çalışma sonunda ise diyastolik kan basıncı ortalama 2 mmHg düşmüştür; düşüş küçük ama anlamlıdır. Sıvı retansiyonu ya da toplam vücut suyunun incelendiği bir başka çalışmadan ise 45mg pioglitazon tedavisi 10mg glipizid ile karşılaştırılmış ve pioglitazonun vücut suyu ile diyastolik kan basıncında yarattığı değişiklik anlamlı ve ters koreledir (7). Aynı çalışmada pioglitazon verilen hastalarda glipizid koluna göre sistemik vasküler direnç anlamlı derecede azalmıştır.

O halde tekrar vurgulanması gereken konu, insülin direncinin düzelimi; endotel işlevleri, sol ventrikül fonksiyonları ve hücre içi yolaklar üzerinden kan basıncında düşüş ile ilişkilidir ve TZD nedenli su-sodyum tutulumu klinik olarak hipertansiyona neden olmamaktadır.

SONUÇ

Biraz dramatize edersek, 'rosiglitazon vakası' ya da Nissen ve Wolski'nin ortaya koyduğu iki meta-analiz sonucu kardiyak nedenli ölüm hızının bir diyabet ilacı tarafından artırılabilceğinin gösterilmesi herşeyden önce öğretici ve ufuk genişletici olmuştur. Rosiglitazon gerçekte bu derece bir risk artışı ile ilişkili olmayabilir ancak kazanılan bakış açısı, bizi diyabeti nasıl ve diyabette neyi

tedavi etmeye odaklanılmalı sorusuna cevap aramaya itmiştir. Tam da bu bağlamda, PPAR- γ agonistleri ile ilişkili veriler hekimleri ve düzenleyici otoriteleri birçok konuda çekinceli davranmaya zorlamıştır. Sadece bir molekül özelinde konuşmak gerekirse, pioglitazon sınıf önyargısından arındırıldığında aslında kardiyoprotektif nitelik taşır. Bu nitelik sadece glisemik kontrol sağlıyor olmasından ya da insülin direnci kırmasından değil, birden fazla işleyişi dolaylı ya da dolaysız olarak etkilemesinden kaynaklanır.

Günümüzde kardiyovasküler riski olumlu yönde etkileyen yeni antihiperglisemik ajanlar çıkmıştır (bkz. Bölüm 28,29). Yeni olmaları, vücut ağırlığı yönetimini kolaylaştırmaları, kalp yetmezliğinde kullanılabilir ya da yatış gerektiren hecmeleri azaltabiliyor olmaları gibi nitelikler bu ajanların öne çıkmasını sağlamıştır. Ama şunu da unutmamak gerekir: 'eski' olmak, 'kötü' olmakla eş anlamlı değildir. Endotel koruyucu, anti-aterojenik, anti-enflamatuar özellikli, metabolizma üzerinde çok yönlü olumlu etkileri olan ve diyabet etyopatogenezinde birçok anahtar noktayı etkileyen bir ilacın konumlandırılacağı ya da diğer oral antidiyabetiklerle birlikte kullanılmak kaydıyla fayda gösterebileceği hasta profili elbet vardır. İlkesel olarak hiçbir ilaçtan düşmanca uzaklaşmamak ya da hiçbir ilaca abartılı olarak bağlanmamak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 Suppl 2:S10-15. doi:10.1002/dmrr.249.
2. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *New England Journal of Medicine.* 2004;351(11):1106-1118. doi:10.1056/NEJMra041001.
3. Kolak M, Yki-Järvinen H, Kannisto K, et al. Effects of chronic rosiglitazone therapy on gene expression in human adipose tissue in vivo in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;92(2):720-724. doi:10.1210/jc.2006-1465.
4. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(24):2457-2471. doi:10.1056/NEJMoa072761.
5. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Archives of Internal Medicine.*

- ne. 2010;170(14):1191-1201. doi:10.1001/archinternmed.2010.207.
6. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
 7. Basu A, Rizza R, Joyner M, et al., editors. Increased body water content is the major cause of weight gain with pioglitazone despite improved hemodynamic parameters in type 2 diabetes. *Diabetologia*; 2005: SPRINGER 233 SPRING STREET, NEW YORK, NY 10013 USA.
 8. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373(9681):2125-2135. doi:10.1016/s0140-6736(09)60953-3.
 9. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):Iii27-32. doi:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
 10. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180-1188. doi:10.1001/jama.298.10.1180.
 11. Staels B. PPAR γ and atherosclerosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(sup1):S13-S20. doi:10.1185/030079905X36440.
 12. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, et al. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. *Circulation*. 2000;101(3):235-238. doi:10.1161/01.cir.101.3.235.
 13. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. Effects of rosiglitazone on endothelial function in men with coronary artery disease without diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*. 2004;94(2):151-156. doi:10.1016/j.amjcard.2004.03.051.
 14. Morita S, Mizuno Y, Harada E, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ activator, suppresses coronary spasm. *Coronary Artery Disease*. 2014;25(8):671-677. doi:10.1097/mca.0000000000000144.
 15. Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, et al. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetes patients. *Journal of Diabetes Complications*. 2000;14(5):250-254. doi:10.1016/s1056-8727(00)00124-0.
 16. Boyle JG, Logan PJ, Ewart M-A, et al. Rosiglitazone Stimulates Nitric Oxide Synthesis in Human Aortic Endothelial Cells via AMP-activated Protein Kinase*. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(17):11210-11217. doi:10.1074/jbc.M710048200.
 17. Muraio K, Imachi H, Momoi A, et al. Thiazolidinedione inhibits the production of monocyte chemoattractant protein-1 in cytokine-treated human vascular endothelial cells. *FEBS Letters* 1999;454(1-2):27-30. doi:10.1016/s0014-5793(99)00765-6.
 18. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflammation Research*. 2000;49(10):497-505. doi:10.1007/s000110050622.
 19. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nature Medicine*. 2001;7(1):53-58. doi:10.1038/83348.
 20. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Effects of 1 year of treatment with pioglitazone or rosiglitazone added to glimepiride on lipoprotein (a) and homocysteine concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clinical therapeutics*. 2006;28(5):679-688.
 21. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1547-1554.
 22. Bruemmer D, Berger JP, Liu J, et al. A non-thiazolidinedione partial peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand inhibits vascular smooth muscle cell growth. *European Journal of Pharmacology*. 2003;466(3):225-234. doi:10.1016/S0014-2999(03)01556-5.
 23. Yoshimoto T, Naruse M, Shizume H, et al. Vasculo-protective effects of insulin sensitizing agent pioglitazone in neointimal thickening and hypertensive vascular hypertrophy. *Atherosclerosis*. 1999;145(2):333-340. doi:10.1016/s0021-9150(99)00085-4.
 24. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, et al. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism*. 2004;53(10):1382-1386. doi:10.1016/j.metabol.2004.05.013.
 25. Corti R, Osende JI, Fallon JT, et al. The selective peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonist has an additive effect on plaque regression in combination with simvastatin in experimental atherosclerosis: in vivo study by high-resolution magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):464-473. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.048.
 26. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(23):2427-2443.
 27. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1506930.
 28. Zhou Y, Huang Y, Ji X, et al. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(5):1670-1681.

29. Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, et al. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):109. doi:10.1186/s12933-021-01294-7.
30. Hughes AD, Park C, March K, et al. A randomized placebo controlled double blind crossover study of pioglitazone on left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *International journal of cardiology*. 2013;167(4):1329-1332.
31. van der Meer RW, Rijzewijk LJ, de Jong HW, et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;119(15):2069-2077.
32. Horio T, Suzuki M, Suzuki K, et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension. *American journal of hypertension*. 2005;18(7):949-957.
33. Moody AJ, Molina-Wilkins M, Clarke GD, et al. Pioglitazone reduces epicardial fat and improves diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. n/a(n/a). doi:10.1111/dom.14885.
34. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels – A systematic review. *Blood Pressure*. 2006;15(3):135-150. doi:10.1080/08037050600853720.
35. Paolisso G, Marrazzo G, De Riu S, et al. Insulin resistance as cause of increased blood pressure in the elderly: effects on intracellular ion contents. *Archives of gerontology and geriatrics*. 1990;11(1):23-32.
36. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase–and MAP kinase–mediated signaling in human muscle. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;105(3):311-320.
37. Nofziger C, Chen L, Shane MA, et al. PPAR γ agonists do not directly enhance basal or insulin-stimulated Na⁺ transport via the epithelial Na⁺ channel. *Pflügers Archiv*. 2005;451(3):445-453.
38. Vallon V, Hummler E, Rieg T, et al. Thiazolidinedione-induced fluid retention is independent of collecting duct α ENaC activity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(4):721-729.
39. Kiley SC, Chevalier RL. Species differences in renal Src activity direct EGF receptor regulation in life or death response to EGF. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007;293(3):F895-F903.
40. Zanchi A, Chiolero A, Maillard M, et al. Effects of the peroxisomal proliferator-activated receptor- γ agonist pioglitazone on renal and hormonal responses to salt in healthy men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(3):1140-1145.
41. Masami S, Chisako N, Hiroyuki O, et al. Effect of an Insulin Sensitizer, Pioglitazone, on Hypertension in Fructose-Drinking Rats. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1997;74(4):297-302. doi:10.1016/S0021-5198(19)31362-9.
42. Negro R, Dazzi D, Hassan H, et al. Pioglitazone reduces blood pressure in non-dipping diabetic patients. *Minerva endocrinologica*. 2004;29(1):11-17.
43. Belcher G, Lambert C, Goh K, et al. Cardiovascular effects of treatment of type 2 diabetes with pioglitazone, metformin and gliclazide. *International journal of clinical practice*. 2004;58(9):833-837.