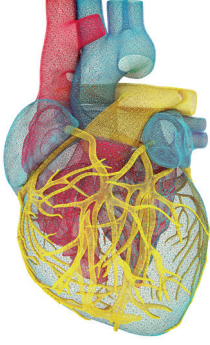


# BÖLÜM 29



## GLP-1 Reseptör Analoglarının Kardiyovasküler Hastalık, Kan Basıncı ve Kalp Yetmezliği Üzerine Etkileri

Yusuf ÖZTÜRK<sup>1</sup>

### | GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabetle ilişkili en önemli komorbiditelerden biridir. Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı gibi aterosklerotik orijinli KVH, tip 2 diabetes mellitus (DM) tanılı hastalarda önde gelen ölüm ve morbidite nedenidir (1). Glisemik kontrolün iyileştirilmesinin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını azaltabileceği gösterilmişse de (2), diyabetin makrovasküler komplikasyonları üzerindeki etkisi daha azdır (3).

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) ile tedavi edilen tip 2 DM'li hastalarda majör kardiyovasküler olayların insidansında önemli bir azalma olduğu gözlemlenmiştir (4, 5). Bu sonuç bu ajanların bazı molekülleri için kardiyoprotektif etkileri olduğunu düşündürmektedir. GLP-1, yemekten dakikalar sonra distal ileum ve kolondan salınır (6). GLP-1'in glukoz bağımlı insülin üretimini ve salgılanmasını artırdığı, glukagon salgısını azalttığı, periferik dokularda glukoz alımını ve glikojen sentezini artırdığı gösterilmiştir (6). Aynı zamanda mide boşalmasını geciktirir

ve tokluk hissini artırır. Bu da onu diyabet tedavisi için ideal bir hedef yapar (6). GLP-1RA'ların glisemik kontrolü sağlaması, kilo kaybı yapması, LDL kolesterolü düşürmesi ve kan basıncını azaltması KVH risk faktörlerinin modifikasyonu açısından önemlidir (7). GLP-1RA'ların kardiyoprotektif etkileri açısından birçok varsayımsal mekanizmalar gösterilmiştir (Tablo 1). Bu nedenle GLP-1RA'ların kardiyoprotektif etkilerini sadece KVH risk faktörü modifikasyonu ile açıklamak doğru değildir.

Bu bölümde GLP-1RA'nın KVH, kan basıncı ve kalp yetmezliği üzerine etkilerinden bahsedilecektir.

### Kardiyovasküler Hastalık Üzerine Etkileri

Çoklu ve çeşitli etkenlere sahip ateroskleroz, tip 2 DM'de baskın karmaşık bir süreçtir (8). Yakın zamanlı bir araştırmada, GLP-1 reseptörünün (GLP-1R) esas olarak aterosklerotik plakların makrofaj zenginleştirme bölgesinde eksprese edildiği gösterilmiş (9). Bu sonuç aterosklerozda GLP-1R uyarımının farmakolojik modifikasyonu

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., İç Hastalıkları, Yan Dal Araştırma Görevlisi, yusuf\_ozturk40@hotmail.com

noterapisini önermektedir. Hasta eğer metformin tedavisi alıyorsa öncelikle GLP-1RA veya SGLT-2i tedavisinin eklenmesini önermektedir (28). Amerikan diyabet derneği (ADA), kardiyovasküler hastalık varlığı veya riski, KY ve KBH tanısı olan tip 2 DM'li hastalarda başlangıç HbA1C değerinden, kişiselleştirilmiş hedeften veya metformin kullanımından bağımsız olarak SGLT-2 inhibitörleri veya GLP-1 agonistlerinin kullanımını önermektedir (29).

## KAYNAKLAR

1. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-S31. doi:10.2337/dc20-S002
2. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):431-7. doi:10.1016/S2213-8587(17)30104-3
3. Control G, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-98. doi:10.1007/s00125-009-1470-0
4. Giugliano D, Maiorino MI, Longo M, et al. Type 2 diabetes and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials. *Endocrine*. 2019;65(1):15-24. doi:10.1007/s12020-019-01931-y
5. Giugliano D, Meier JJ, Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: From cardiovascular outcome trials, with hope. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2019;21(5):1081-7. doi:10.1111/dom.13629
6. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705. doi:10.1016/S0140-6736(06)69705-5
7. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136
8. La Sala L, Prattichizzo F, Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(2\_suppl):15-24. doi:10.1177/2047487319878373
9. Stahle M, Hellberg S, Virta J, et al. Evaluation of glucagon-like peptide-1 receptor expression in non-diabetic and diabetic atherosclerotic mice using PET tracer (68)Ga-NODAGA-exendin-4. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2021;320(5):E989-E98. doi:10.1152/ajpendo.00465.2020
10. Koshibu M, Mori Y, Saito T, et al. Antiatherogenic effects of liraglutide in hyperglycemic apolipoprotein E-null mice via AMP-activated protein kinase-independent mechanisms. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019;316(5):E895-E907. doi:10.1152/ajpendo.00511.2018
11. Bjornholm KD, Skovsted GF, Mitgaard-Thomsen A, et al. Liraglutide treatment improves endothelial function in the Ldlr-/- mouse model of atherosclerosis and affects genes involved in vascular remodelling and inflammation. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2021;128(1):103-14. doi:10.1111/bcpt.13486
12. Baggio LL, Yusta B, Mulvihill EE, et al. GLP-1 Receptor Expression Within the Human Heart. *Endocrinology*. 2018;159(4):1570-84. doi:10.1210/en.2018-00004
13. Huang M, Wei R, Wang Y, et al. Protective effect of glucagon-like peptide-1 agents on reperfusion injury for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Medicine*. 2017;49(7):552-61. doi:10.1080/07853890.2017.1306653
14. Chen J, Wang D, Wang F, et al. Exendin-4 inhibits structural remodeling and improves Ca(2+) homeostasis in rats with heart failure via the GLP-1 receptor through the eNOS/cGMP/PKG pathway. *Peptides*. 2017;90:69-77. doi:10.1016/j.peptides.2017.02.008
15. Qiao H, Ren H, Du H, et al. Liraglutide repairs the infarcted heart: The role of the SIRT1/Parkin/mitophagy pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17(3):3722-34. doi:10.3892/mmr.2018.8371
16. Martins FL, Bailey MA, Girardi ACC. Endogenous Activation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Contributes to Blood Pressure Control: Role of Proximal Tubule Na(+)/H(+) Exchanger Isoform 3, Renal Angiotensin II, and Insulin Sensitivity. *Hypertension*. 2020;76(3):839-48. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14868
17. Ronn J, Jensen EP, Wewer Albrechtsen NJ, et al. Glucagon-like peptide-1 acutely affects renal blood flow and urinary flow rate in spontaneously hypertensive rats despite significantly reduced renal expression of GLP-1 receptors. *Physiological Reports*. 2017;5(23). doi:10.14814/phy2.13503
18. Robinson E, Cassidy RS, Tate M, et al. Exendin-4 protects against post-myocardial infarction remodelling via specific actions on inflammation and the extracellular matrix. *Basic Research in Cardiology*. 2015;110(2):20. doi:10.1007/s00395-015-0476-7
19. Chen J, Xu S, Zhou W, et al. Exendin-4 Reduces Ventricular Arrhythmia Activity and Calcium Sparks-Mediated Sarcoplasmic Reticulum Ca Leak in Rats with Heart Failure. *International Heart Journal* 2020;61(1):145-52. doi:10.1536/ihj.19-327
20. Zhou Y, He X, Chen Y, et al. Exendin-4 attenuates cardiac hypertrophy via AMPK/mTOR signaling pathway activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;468(1-2):394-9. doi:10.1016/j.bbrc.2015.09.179

21. Nuamnaichati N, Mangmool S, Chattipakorn N, et al. Stimulation of GLP-1 Receptor Inhibits Methylglyoxal-Induced Mitochondrial Dysfunctions in H9c2 Cardiomyoblasts: Potential Role of Epac/PI3K/Akt Pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:805. doi:10.3389/fphar.2020.00805
22. Wei H, Bu R, Yang Q, et al. Exendin-4 Protects against Hyperglycemia-Induced Cardiomyocyte Pyroptosis via the AMPK-TXNIP Pathway. *Journal Of Diabetes Research*. 2019;2019:8905917. doi:10.1155/2019/8905917
23. Yi B, Hu X, Wen Z, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, inhibits hyperglycemia-induced apoptosis in myocytes by suppressing receptor for advanced glycation end products expression. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2014;8(4):1185-90. doi:10.3892/etm.2014.1873
24. Almutairi M, Gopal K, Greenwell AA, et al. The GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Increases Myocardial Glucose Oxidation Rates via Indirect Mechanisms and Mitigates Experimental Diabetic Cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(1):140-50. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.098
25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827
26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141
27. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917
28. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
29. American Diabetes A. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S1-S2. doi:10.2337/dc22-Sint