

Diyabetik hastalarda aspirin

Use of aspirin in diabetic patients

Sedat Türkoğlu, Adnan Abacı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Majör kardiyovasküler olaylar diyabetik hastalardaki mortalitenin yaklaşık %80'inden sorumludur. Diyabetik hastaların hiperaktif trombositlere sahip olduğu gösterilmiştir. Buna göre, aspirinin antitrombosit etkisi üzerinden vasküler olayların riskini değiştirmesi beklenebilir. Fakat bazı veriler diyabetiklerde aspirinin kardiyovasküler olayları engellemedeki etkinliğinin beklenenden daha az olabileceğini düşündürmektedir. Bu yazıda diyabetiklerde aspirin kullanımı kardiyovasküler sonlanım noktalarına göre derlenmiştir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7 Özel Sayı 2; 5-8*)

Anahtar kelimeler: Aspirin, diyabet, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

Major cardiovascular events cause about 80% of the total mortality in diabetic patients. It has been shown that diabetic patients have hyperactive platelets. It may be expected that aspirin, through its antiplatelet action, could change the risk for vascular events in people with diabetes. However, some data suggest that aspirin may be less effective than expected in preventing cardiovascular events in patients with diabetes. In this paper, we review the aspirin use in diabetics with respect to cardiovascular endpoints. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7 Suppl 2; 5-8*)

Key words: Aspirin, diabetes mellitus, coronary artery disease

Giriş

Diyabet uzun soluklu tıbbi tedavi gerektiren komplikasyonlarla seyretme eğiliminde bulunan kronik bir hastalıktır. Diyabet sıklığı esas olarak 65 yaş üzeri popülasyonun genel popülasyondaki oranının artmasına bağlı olarak artmaktadır. Bir çalışmada, tüm dünyada 2000 yılı diyabet sıklığı %2.8, 2030 yılındaki sıklığı ise %4.4 olarak tahmin edilmiştir. Bu tahminin, obezitenin artma trendinde olduğundan gerçekleşecek rakamdan düşük olma ihtimali akılda tutulmalıdır. Sıklığı artan bu hastalık aynı zamanda klasik kardiyovasküler risk faktörleri arasında yerini almış, hatta son zamanlarda kılavuzlarda koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmiştir.

Diyabet ve trombositler

Diyabetik olanlarda diyabetik olmayanlara göre koroner ateroskleroz sıklığı ve yaygınlığının daha fazla olduğu bilinmektedir. Ayrıca aterosklerozda klinik olayları başlatan trombüsün oluşumunda en önemli hücre grubu olan trombositlerin aktivitesinin arttığına ilişkin çeşitli kanıtlar vardır. Diyabetik hastalarda kan akımına yeni genç trombosit girişinin fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kana salınan trombositlerin fonksiyonel kapasiteleri artmış olan iri trombositlerden oluştuğu, bu trombositlerin daha fazla tromboksan üretme kapasitesine sahip olduğu ve megakaryositlerde sen-

tez edilen glikoprotein (GP) Ib ve GPIIb/IIIa glikoprotein reseptörlerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise diyabetiklerde trombositlerin volüm heterojenitesinin arttığı, fakat yukarıdaki çalışmadan farklı olarak membranda GPIb reseptör ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. Diyabetiklerde retiküle trombositlerin oranının diyabetik olmayanlardan fazla olduğu, bununda diyabette trombosit yıkım ve yapımının fazlalığına bağlı olduğu savunulmuştur. Bu çalışma diyabetteki trombosit membran akıcılığının da diyabetik olmayanlara oranla daha az olduğunu göstermiştir. Beklendiği gibi hücre zarı proteinlerinin enzimatik olmayan glikolizasyonu diyabetiklerde daha fazla bulunmuştur. Ayrıca diyabette kanda dolaşan trombosit mikropartüküllerinin sayısı artmıştır. Bu artış birlikte ateroskleroz bulunan olgularda daha da belirgindir. Trombositlere özgü olan ve trombosit agregasyonu sırasında alfa granüllerden salınan proteinlerden beta-tromboglobulin ve platelet faktör 4'ün plazma düzeylerinin diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler olaylar ve aspirin

Tip 2 diyabetik hastaların ölüm nedenlerinin %80'nini trombotik ölümler oluşturur. Bu ölümlerin %75'ini kardiyovasküler olaylar, geri kalanı da periferik damar ve serebrovasküler olayların komplikasyonları nedeni ile oluşur.

Klasik olarak kardiyovasküler risk diyabetik olmayanlara nazaran 2-4 kat artmıştır. Genel olarak diyabet, erkeklere nazaran kadınlarda daha da önemli bir risk taşımaktadır. Örneğin daha yeni yapılan bir meta-analizde fatal koroner kalp hastalığının kadınlardaki göreceli riskinin yaklaşık olarak 1.5 olduğunu, yani kadınlarda diyabetle ilişkili fatal koroner kalp hastalığının diyabetik erkeklere göre %50 daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Tip 2 Diyabetli hastalarda yedi yıl içinde miyokard infarktüsü (Mİ) geçirme riski, daha evvel Mİ geçirmiş diyabetik olmayan hastalar kadardır. Daha önemlisi Mİ geçiren hastaların 1 yıllık ölüm oranı diyabetik olmayanlara göre %31 daha fazladır.

Genel olarak diyabet koroner arter hastalığını artırdığı gibi, serebrovasküler olayların hem sıklığını, hem de ölüm oranını artırır. Tip 2 diyabetik hastalarda inmeyle ilgili ölüm diyabetik olmayanlara nazaran erkeklerde 2.01, kadınlarda ise 2.32 katına çıkmıştır. Benzer ölüm artışı 30 yaşından önce insülin bağımlı diyabet tanısı konanlarda da gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların en az %94'ü tip 1 diyabetlidir ve inmeyle ilgili mortalite erkeklerde 3.1 kadınlarda 4.4 katına çıkmıştır.

Diyabet, sigara ile birlikte periferik arter hastalığı için en belirgin risk faktörüdür. Kritik ekstremitte iskemisi olan hastalarda diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin aksine, yıllık ölüm oranında artış ile ilişkilidir.

Gerek yukarıda açıklandığı gibi diyabette trombositlerin hiperaktif olması, gerekse aterosklerozun bu hastalarda çok sık görülmesi sebebi ile diyabetik hastalarda aspirin kullanımının teorik alt yapısı mevcuttur. Ancak gerçek sebebi ne olursa olsun, gerek primer amaçlı gerek de sekonder koruma amaçlı verilen aspirinin diyabetik hastalardaki etkinliğinin diyabetik olmayanlara oranla daha az olduğu görülmektedir. Örneğin "Primary Prevention Project" çalışmasında 100 mg/gün dozunda primer korunma amaçlı verilen aspirin ile diyabetik hastalarda temel sonlanım noktaları (kardiyovasküler ölüm + inme + miyokard enfarktüsü) ve total kardiyovasküler olaylarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir azalma, kardiyovasküler ölümlerde ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir artma olmuştur. Tüm bu sonlanım noktaları diyabetik olmayan fakat bir veya daha fazla kardiyovasküler riski olan hastalarda anlamlı olarak azalmıştır.

"Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)" çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan 3711 diyabetik hasta izlenmiş ve plasebo ile 650 mg/gün dozundaki aspirin karşılaştırılmıştır. Temel sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve ikincil sonlanım noktası olan ölümcül ve ölümcül olmayan Mİ'da istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır. Bu çalışmada hem primer hem de sekonder koruma yapılan diyabetik hastaların alınmış olması çalışma sonuçlarını daha da anlamlı kılmaktadır.

HOT çalışmasında (23) yaklaşık 18 000'i aşkın hasta çalışılmış olup, (%8'i diyabetik) bunlar 3 gruba ayrılarak üç farklı hedef diyastolik kan basıncı (90 mmHg ve altı, 85 mmHg ve altı, 80 mmHg ve altı) tutturulmaya çalışılmıştır. Ayrıca bu çalışmada hastaların yarısına da aspirin verilmiştir. Aspirin majör kardiyovasküler olayları %15 azaltmıştır: Mİ'da anlamlı bir azalma, kardiyovasküler ölümlerde ve tüm ölümlerde anlamlı olmayan bir azalma saptanmış, inmede ise bir azalma saptanmamıştır. Bu çalışmada benzer etkinin diyabetikler için de geçerli olduğu söylenmişse de istatistikler ayrıntılı olarak verilmemiştir.

Antitrombosit ajanların etkinliğini yüksek riskli hastalarda araştıran kapsamlı bir meta-analizde tüm hastalarda çalışmanın sonlanım noktası olan ciddi vasküler olaylarda anlamlı azalma saptanmıştır. Bu meta-analizde 9 çalışmadan toplam 4961 (3711'i ETDRS çalışmasından) diyabetik hasta değerlendirilmiş olup sonlanım noktasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan %7'lik bir azalma kaydedilmiştir.

Akut koroner sendrom tanısından sonra sekonder koruma amaçlı verilen aspirin diyabetik olmayan hastalarda %48 ölüm oranı azalmasına sebep olurken, diyabetik hastalarda anlamlı bir ölüm oranı azalması gerçekleşmemiştir.

Retrospektif bir çalışmada aspirinin diyabetik hastalarda ve diyabetik olmayanlarda total ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada diyabetik hastaların mortalitesi daha yüksek olduğundan mutlak kazançlarının daha fazla olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Periferik damar hastalığında verilen düşük doz aspirinin (100 mg/gün) etkinliğini araştıran bir çalışmada, aspirin verilen 185 hastada 7 vasküler olay, aspirin verilmeyen 181 hastada 20 olay gelişmiştir. Yani aspirin alan grupta %64 risk azalması olmuştur. Bu çalışmadaki hastaların %76 gibi çok yüksek bir oranda diyabetiklerden oluşması çalışma sonuçlarının diyabetik hastalara uygulanabileceğini göstermektedir.

Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) 2005 önerilerinde ve 2007 ADA/AHA önerilerinde kardiyovasküler hastalık riski artmış olan diyabetiklere (40 yaş üzerindeki veya daha genç olup da ek olarak aile hikayesi, hipertansiyon, sigara içimi, dislipidemi, ve albüminuri gibi ek risk faktörlerinden bir veya daha fazlası bulunanlar) 75-162 mg/gün dozunda aspirin verilmesi önerilmiştir. ESC/EASD 2007 diyabet kılavuzunda primer korunmada aspirinden hiç bahsedilmemiştir. Amerikan Diyabet Derneği 2003 yılında yayımladığı pozisyon yazısında ise diyabetik olup periferik arter hastalığı olanlarda aspirinin önerildiği fakat CAPRIE çalışması sonuçlarına göre klopidogrel in bu endikasyonda daha faydalı olabileceği bildirilmiştir.

Diyabetiklerde aspirin direnci

Günümüzde aspirin kullanan her hastada yeterli yanıt olmadığı, bazı hastalarda aspirine karşı direnç olduğu bilinmektedir. Aspirine karşı direnç olanlarda kardiyovasküler olaylar daha sık görülmektedir. Yukarıda değinildiği gibi diyabetiklerin trombositleri daha aktiftir. Bu durumda diyabetiklerde aspirin direncinin daha sık olabileceği akla gelmektedir. Diyabetik hastalarda aspirin direnci sıklığını araştıran ve oldukça yüksek sayıda hasta içeren iki çalışma vardır. Fateh-Moghadam ve ark. (32) 172 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hastaların %21.5'inde aspirine tam direnç, %16.9'unda kısmi direnç bulmuşlardır. Mehta ve ark.ları (33) ise 203 diyabetik hastada %18.7 oranında direnç saptamışlardır. Bu çalışmalarda kontrol grubu olmayışı, diyabetik hastalarda aspirin direncinin daha yüksek olup olmadığı konusunda fikir vermemektedir. Kontrol grubunu da içeren çalışmalarda hasta sayısı ise daha düşüktür. Bu çalışmalarda aspirin direnci diyabetik olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında aspirin direncini araştıran çalışma-

larda, diyabet varlığı aspirin direnç yüksekliği ile ilişkili bulunmaktadır. Sonuç olarak diyabetiklerde aspirin direncinin daha sık görüldüğü söylenebilir. Bu durumda diyabetik hastalara daha yüksek dozda aspirin verilmesi ile aspirin direncinin aşılanmayacağı akla gelmektedir. Bizim bu konuda yaptığımız bir çalışmada, 100 mg aspirine yeterli yanıt alamadığımız diyabetik hastalarda, aspirin dozunun 300 mg'a çıkarılması ile yanıt veren hasta sayısında artış olduğunu gösterdi. Takahashi ve ark.ları (37) da diyabetik hastalarda aspirin dozunun artırılması ile aspirine karşı olan direncin üstesinden gelinebileceğini göstermiştir. Ancak diyabetik hastalarda aspirin dozunun artırılması ile klinik yararın artıp artmadığını değerlendiren bir çalışma henüz yoktur.

Sonuç

Aspirinin diyabette etkinliğinin daha az olduğu konusunda bir şüphe görülüyor. Fakat diyabetik hastalarda kardiyovasküler sonlanım noktaları daha sık görüldüğünden, klinisyen için daha önemli olan mutlak yarar diyabet olmayan hastalara eşit olabilir. Diyabetik hastalarda daha yüksek doz aspirin kullanımının daha yararlı olabileceği yönünde laboratuvar çalışmaları olmakla birlikte, klinik çalışma olmadığından, bu konuda yorum yapmak şu an için mümkün değildir. Sekonder koruma açısından kılavuzların hepsinde aspirin kullanımı önerilmektedir. Kılavuzlar arasında primer korumada ayrılık olmakla birlikte, ADA/AHA kılavuzlarına uyulması daha doğru gibi görünmektedir. Ancak özellikle diyabetik hastalarda gerçekleştirilecek büyük randomize çalışmaların şu andaki mevcut kılavuz önerilerini değiştirebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
2. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:946-53.
3. DiMinno G, Silver MJ, Cerbone AM, Murphy S. Trial of repeated low-dose aspirin in diabetic angiopathy. *Blood* 1986; 68: 886-91.
4. Tschöpe D, Roesen P, Schwippert B, Gries FA. Platelets in diabetes: the role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19:122-8.
5. Watala C, Boncler M, Pietrucha T, Trojanowski Z. Possible mechanisms of the altered platelet volume distribution in type 2 diabetes: does increased platelet activation contribute to platelet size heterogeneity? *Platelets* 1999; 10: 52-60.
6. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Fukuhara S. Significance of chemokines and activated platelets in patients with diabetes. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 437-43.
7. Tan KT, Tayebjee MH, Lim HS, Lip GY. Clinically apparent atherosclerotic disease in diabetes is associated with an increase in platelet microparticle levels. *Diabet Med* 2005; 22: 1657-62.
8. Borse DQ, Prowse CV, Gray RS, Dawes J, James K, Elton RA, et al. Platelet and coagulation factors in proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Pathol* 1984; 37:659-64.
9. Watala C. Blood platelet reactivity and its pharmacological modulation in (people with) diabetes mellitus. *Curr Pharm Des* 2005; 11:2331-65.
10. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001; 15:44-54.
11. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000; 342:1040-2.
12. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332:73-8.
13. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-34.
14. Norhammar A, Lindback J, Ryden L, Wallentin L, Stenstrand U. Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart* 2007; 93:1577-83.
15. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994; 25:1977-84.
16. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, et al. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 2006; 49:2859-65.
17. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke* 2003; 34: 418-21.
18. Criqui MH. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001; 6:3-7.
19. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993; 88:837-45.
20. Bertele V, Roncaglioni MC, Pangrazzi J, Terzian E, Tognoni EG. Clinical outcome and its predictors in 1560 patients with critical leg ischaemia. Chronic Critical Leg Ischaemia Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18:401-10.
21. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26:3264-72.
22. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 1992; 268:1292-300.
23. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
24. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
25. Cubbon RM, Gale CP, Rajwani A, Abbas A, Morrell C, Das R, et al. Aspirin and mortality in patients with Diabetes Mellitus sustaining Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care* 2007 Oct 24 [Epub ahead of print].
26. Harpaz D, Gottlieb S, Graff E, Boyko V, Kishon Y, Behar S. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. *Am J Med* 1998; 105: 494-9.

27. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007; 261: 276-84.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 Suppl 1: S4-S36.
29. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114-26.
30. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
31. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348:1329-39.
32. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005; 42:99-103.
33. Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB. Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97:567-70.
34. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004; 113: 101-13.
35. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54: 2430-5.
36. Abaci A, Caliskan M, Bayram F, Yilmaz Y, Cetin M, Unal A, et al. A new definition of aspirin non-responsiveness by platelet function analyzer-100 and its predictors. *Platelets* 2006; 17: 7-13.
37. Takahashi S, Ushida M, Komine R, Shimizu A, Uchida T, Ishihara H, et al. Increased basal platelet activity, plasma adiponectin levels, and diabetes mellitus are associated with poor platelet responsiveness to in vitro effect of aspirin. *Thromb Res* 2007; 119: 517-24.
38. Abaci A, Yilmaz Y, Caliskan M, Bayram F, Cetin M, Unal A, et al. Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes. *Thromb Res* 2005; 116: 465-70.