

DIABETES MELLİTUS VE ATEROSKLEROTİK GEÇ KOMPLİKASYONLAR

Armağan TUĞRUL*

ÖZET

Diabet ve hipertansiyon ateroskleroz için risk faktörüdürler. Son yıllarda hiperinsülinemi ve periferik insülin direncinin, diabetin makrovasküler komplikasyonlarındaki önemi ortaya kondu. Hiperinsülinemi ve mikroproteinürinin kardiovasküler sistem hastalıkları ve diabetik nefropatinin patogenezindeki önemi anlaşıldı. Gerek diabetik makrovasküler komplikasyonların, gerekse diabetik böbrek hastlığının ilerlemesindeki en önemli risk faktörü olarak hipertansiyon belirlendi. Diabetin aterosklerotik geç komplikasyonları bu açıdan incelendi.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, Atherosclerotic geç komplikasyonlar

SUMMARY:

DIABETES MELLITUS AND ATHEROSCLEROTIC LATE COMPLICATIONS

Diabetes and hypertension are risk factors for atherosclerosis. Recently, it was identified the importance of hyperinsulinemia and peripheric insulin resistance for macrovascular complications of diabetes mellitus. The importance of hyperinsulinemia and microproteinuria was determined in the pathogenesis of cardiovascular diseases and diabetic nephropathy. It was determined that hypertension is a risk factor for both diabetic macrovascular complications and progression of diabetic renal failure. Late atherosclerotic complications of diabetes mellitus were reviewed in this paper.

Key Words: Diabetes mellitus, atherosclerotic late complications

GİRİŞ

Diabetes mellitus kronik gidişli metabolik bir hastalık ve ateroskleroz için risk faktöridür.

Geç komplikasyonlarını :a)Makrovasküler b)Mikrovasküler olarak ayırmak olasıdır. Bu komplikasyonlar gerek diabete özgü metabolik değişiklikler, gerekse diabetin oluşturduğu ateroskleroza bağlı olarak ortaya çıkarlar.

* Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE

MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR:

Diabet ateroskleroz için risk faktörü olduğu gibi, hipertansiyon da aynı patoloji için risk faktöridür. Diabet ve hipertansiyon birlikteliği son derece siktir (1). Bu olayların odak noktasında damar endoteli ve buradaki değişiklikler yer alır (1, 2).

Hipertansiyon aterosklerozu nasıl oluşturur?

Arter duvarında endotel yıkımı oluşturacak her türlü olay (hipertansiyon gibi hemodinamik gerilimler,immün kompleksler virüsler, artmış LDL vs)subendotelyal bölgeye lipoproteinlerin geçmesine, bu bölgeye göçen makrofajların bu lipidleri biriktirerek köpük hücrelerine dönmesine ve subendotelyal bölgede birikmesine neden olur. Gerek trombositlerin hasarlı bölgede birikmesi, gerek zedelenen endotelden çıkan çeşitli büyümeye faktörleri ile uyarılan fibroblastik aktivite artışı ve hasarlı endotelden çıkan doku tromboplastini tarafından aktive edilen koagülasyon mekanizmalarının da eklenmesi ile trombus büyür, damar endotelinin yapısı bozulur (1, 3).

Diabetes mellitus aterosklerozu nasıl oluşturur?

Son yıllarda konuya ilişkili olarak üzerinde durulan en önemli faktör periferik insülin direnci ve hiperinsülinemidir. 1988 de Reaven (4) tarafından tanımlanan, sonra Kaplan (5) tarafından "Deadly Quartet" olarak isimlendirilen X Sendromunda (hipertansiyon, hipertrigliceridemi, hiperglisemi, obezite) asıl faktörün hiperinsülinemi ve periferik insülin direnci olduğunu ve bunların kardiovasküler sistem hastalıkları için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Yapılan invivo ve invitro çalışmalarla, insülinin damar duvarı için aterojenik etkili olduğu gösterilmiştir (6, 7).

Diabetteki aterosklerozun patogenezinde rol oynayan çeşitli faktörler vardır:

1)Hiperinsülinemi:

- Endotele LDL (low-density lipoprotein) bağlanması artırır (8, 9).
- 3 hidroksi metil glutaril koenzim A aktivitesini artırarak kolesterol sentezini artırır, VLDL (very-low density lipoprotein) ve triglycerid artışı yapar, HDL (high-density lipoprotein) yi azaltır (9, 10).
- Arter duvarındaki triglycerid lipazi inhibe ederek lipidlerin parçalanmasını azaltır (9).
- Endotel düz kas hücrelerinde, kalp ve böbrek mezanşimal hücrelerinde proliferasyon yapar (8, 9).
- Bağ dokusu sentezini artırır (9).
- Prostaglikin sentezini azaltarak trombosit adhesyon ve agregasyonunu artırır (1, 9).
- Antifibrinolitik etkilidir (11, 12).

2)Proteinlerin glikozillenmesi:

- Lipoproteinlerin glikozillenmesi ve makrofajların bu tür lipoproteinlere karşı afinitesinin artması (1, 11).

-Glikozilleenmiş hemoglobinin neden olduğu hipoksi ile endotel hasarının artması (11, 13).

-Endotel hücrelerindeki glikoproteinlerin glikozilleenmesi ile doku bütünlüğünün bozulması ve glikozilleenme ürünlerinin katabolize ettiği oksijen radikallerinin oluşumu doku hasarını arttırmır (11).

3)IDDM de: (8, 11, 14, 15) Lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azlığı ve yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin (FFA) salınması hipertrigliseridemiye, LDL artmasına ve HDL azalmasına neden olur.

NIDDM de: (10, 11, 14, 15) Periferik insülin direnci ve LPL aktivitesi azlığı ile fazla miktarda VLDL ve trigliserid yapılması, ancak LDL'e dönüşümün az olmasına bağlı olarak LDL'nin çoğu kez normal ve HDL'nin düşük olmasına neden olur. Hiperinsülinemi de hipertrigliseridemiye yol açar.

4)Kan viskozitesinin artması ile doku hipoksisinin gelişmesi (6).

5)Fibrinolitik aktivitenin azalması, hiperkoagülabilitenin artması, diabetteki aterosklerozun fizyopatolojisinde rol oynayan önemli olaylardandır (1, 11, 16). Bu konuda t-PA (tissuetype plasminogen) azalmasının, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type-1) artmasının, PDGF (platelet derived growth factor) ve hiperinsülineminin, hasarlı endotelden salgılanan Von Willebrand faktör, fibronektin, kollagen tipIV ve FVIII in rolü vardır (17, 18).

6)Fibrinojen ve fibrin polimerizasyonunun artması, hipertrigliseridemiye bağlı protein C ve antitrombin III azalmalarının saptanması (11), diabette aterosklerozun gelişmesinin multifaktöriyel olduğunu göstermektedir.

Periferik insülin direnci ve hiperinsülineminin tek başına diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak hipertansiyona yol açabileceği ileri sürülmektedir (6, 10, 16, 19). Prehipertansif dönemde hiperinsülinemi saptanmış ve obezite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi ile hipertansiyon olasılığının daha da arttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (6, 16, 20, 21, 22). San Antonio Heart Study de NIDDM'larda hiperinsülinemi, hipertansiyon ve hiperlipidemi yüksekliği nondiabetik gruptan daha yüksek bulunmuştur (23). Diabetteki hipertansiyon etyolojisi hakkında hiperinsülinemi, obezite, genetik faktörler, böbrek bozukluğu, Na transport bozukluğu, Ca ve Mg dengesindek bozuklıklar sorumlu tutulmaktadır (6, 7, 10, 16, 24, 25). NIDDM de çoğu kez esansiyel tip, IDDM da ise nefropatiye sekonder gelişen hipertansyonlar söz konusudur (20, 26).

Diabet prevalansı hipertansiyonlarda %19, normotansiflerde %4 oranında (5), hipertansiyon prevalansı ise diabetiklerde %30-53, nondiabetiklerde %17 olarak (5) bulunmuştur. Diabet süresine göre hipertansiyon sıklığı ise 10 yıllık diabetlilerde %5, 20 yıllık diabetlilerde %33 ve 30 yıllık diabetlilerde %70 oranındadır (27).

Hiperinsülineminin diabet, obezite, hipertansiyon olmadan da koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız risk faktörü olabileceği (7, 8) ve hipertansiyon ile hipertrigliserideminin eklenmesi ile bu riskin artabileceği düşünülmektedir (16).

Normal kilolu, normotansif, nondiabetik sağlıklı bireylerde insülin direncini araştıran Zavaroni (9) hiperinsülinemi sıklığını %13 olarak bulmuş, hiperinsülinemili grupta hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü ile KAH riskinin artığı ileri sürülmüştür (8). Reaven (4) hiperinsülinemiyi %25 olarak bildirirken, Paris Prospective Study de bu oran %20 bulunmuş ve bu grupta sigara, hipertansiyon, hipercolesterolemiden bağımsız olarak KAH riskinin 1.6 kat artığı saptanmıştır (9).

Framingham çalışmasında nondiabetik grup ile karşılaştırıldığında, diabetik grupta KAH insidensi 2.7 kat fazla iken, miyokard infarktüsü (MI) riski kadın diabetiklerde 2 kat fazla, MI lülerde kalp yetersizliği gelişmesi kadında 4 kat fazla ve MI lülerden ölüm kadında 4 kat, erkekte 6 kat fazla bulunmuştur (28, 29). Joslin Kliniğinden IDDM da KAH'a bağlı kümülatif mortalite 55 yaşa gelindiğinde %35 olarak bildirilmiştir (29).

Sonuç olarak, sıralanan çeşitli faktörlerle diabette aterosklerotik makrovasküler komplikasyonlar gelişir ve klinikte sıkılıkla hipertansiyon, koroner yetersizliği, MI ve konjestif kalp yetersizliği olarak ortaya çıkarlar.

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR:

Diabette görülen spesifik nefropati, retinopati ve arteriyol seviyesindeki tüm damarlarda görülen değişiklikler bu grup içine girer. Diabetin seyrine ve mortaliteye etkisi olması açısından diabetik nefropati çok önemlidir. Diabetik nefropati bazı hemodinamik değişikliklerle birliktedir. Bunlar:

- 1) Hipertansiyondan bağımsız olarak gelişen intraglomerüler basınç artması ve prostoglandinlerin, angiotensin II'nin, glukagonun ve lokal renin angiotensin sistemlerinin etkisi ile gelişen hiperfiltrasyon olayı (29, 30, 31).
- 2) Diabetin başlangıcından itibaren ortalama 1.5 yıl içinde başlayan bazal membran (BM) kalınlaşması (12). IDDM'da 1.5-2.5 yıl içinde %10-15, 5 yıl içinde %30 oranında BM kalınlaşması saptanmıştır (32).
- 3) Angiotensin II, hiperinsülinemi, PDGF aracılığı ile gelişen mezengial hücre proliferasyonu sonucu gelişen glomeruloskleroz ve kronik böbrek yetersizliği (33).

1987 yılında Mogensen (13) tarafından 5 evreye ayrılan diabetik nefropatinin 3. evresinde gözlenen mikroalbuminüri, glomeruloskleroz döneminin en erken bulgusu olduğu için önemlidir.

Son dönem böbrek yetersizliği nedeniyle tedavi altına alınan hastaların %25'ini diabetik nefropati oluşturmaktadır ve bu hastaların çoğunda hipertansiyon vardır (26).

IDDM'da Joslin Kliniğine göre ilk 7 yılda nefropati gelişir (26). 15-20 yıl içinde proteinürü ve ilerleyici böbrek yetersizliği gelişir ve proteinürik dönemde yeterli destek sağlanmaz ise yaşam süresi 7 yıldır (29, 32).

NIDDM'daki son dönem böbrek yetersizliği oranı %3-8 dir. Oranın düşüklüğü bu grupta daha sık görülen aterosklerotik hastalıklardan olan mortalite oranının daha yüksek olmasına bağlanmaktadır (29, 32).

Mikroalbuminürü sıklığı arttıkça hipertansiyon, retinopati prevalansı da artmaktadır. Aynı şekilde mikroalbuminürisi olan diabetiklerde kardiovasküler sistem hastalıklarına ait diğer risk faktörlerine bağlı olmadan, kardiovasküler hastalıklardan ölüm oranı genel popülasyondan 37 kez fazla iken, proteinürisiz grubun ölüm oranı ancak 2.4 kat yüksek olarak bulunmuştur (13).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla mikroalbuminürinin diabetik nefropatinin yanısıra aterosklerotik kalp hastlığının, esansiyel hipertansiyonun, akut MI'nın takibinde erken cevap olarak, pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde ve psoriaziste renal hasarın belirlenmesinde bir ön haberci olabileceği ilişkin kanıtlar elde edilmiştir (13, 16).

Gerek kardiovasküler hastalık, gerekse böbrek hastlığı ilerlemesindeki majör risk faktörü olarak hipertansiyon belirtilmektedir (13, 26, 29, 34). Bu nedenle diabetik hastalarda saptanan hipertansiyonun mutlak tedavisi ile nefropatının ilerleme hızı azaltılabilir ve makrovasküler komplikasyonlar önlenebilir.

KAYNAKLAR:

1. Pacheco CA, Raskin P. *Management of hypertension in diabetes*. Endocrinology and Metabolism clinics of North America 21 (2) :371-394, 1992.
2. Dzau VJ. *Atherosclerosis and hypertension. Mechanism and interrelationships*. J Cardiovasc Pharmacol 15 (Suppl 5): S 59S 64, 1990.
3. Thompson GR. Ateroskleroz patogenezi. Çeviri editörü Tamuçur E. Hiperlipidemi el kitabı. Uycan yayınları AŞ-İstanbul 1991 sayfa 89-99.
4. Reaven GM. *Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes 37:1595-1606, 1988.
5. Kaplan NM. *The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension*. Arch Intern Med 149:1514-1520, 1989.
6. Ferrannini E, Natalia A. *Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance*. Am Heart J 121:1274-82, 1991
7. Reaven GM. *Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: Role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease*. Am Heart J 121:1283-88, 1991.
8. Connel JMC, Mc Lellan AR. *Hypertension, Insulin and Atherogenesis*. J Cardiovasc Pharmacol 18 (Suppl 2): P45-P50, 1991.
9. Yüksel H, Sipahioglu F, Ercanlı M ve ark. *Normotansif ve normal kilolu hastalarda arter hastlığı, hiperinsülinemi ilişkisi*. Türk Kardiyol Dern Arş 21:290-92, 1993.
10. Karcier SM. *Hipertansiyon, obezite, dislipidemi, glukoz intoleransi ve insülin direnci*. Türk Kardiyol Dern Arş 21:32528, 1993.

11. Hatemi HH. *Diabetes mellitus ve ateroskleroz ilişkileri* Klinik Gelişim 6:2054-57, 1992.
12. Venice S, Müftüoğlu O, Yılmaz N, Yalçın S. *Diabetin dejeneratif komplikasyonlarının prediktörü: Mikroalbuminürü*. T Klin Tip Bilimleri 12 (5):377-83, 1992.
13. Kurat A, Bozday M, Kantaroglu N. *Mikroalbuminürü ve klinik önemi*. T Klin Tip Bilimleri 13 (1):13-18, 1993.
14. Mancini M, Steiner G, Betteridge DJ, Pometto D. *Acquired (secondary) forms of hypertriglyceridemia*. Am J Cardiol 68: 17A-21A, 1991.
15. Thompson GR. Sekonder hiperlipidemi. Çeviri edit. Tamugur E. Hiperlipidemi el kitabı. Uycan yayınları AŞ-İstanbul 1991 Sayfa 145-159.
16. Reaven MG. *Role of abnormalities of carbohydrate and lipoprotein metabolism in the pathogenesis and clinical course of hypertension*. J Cardiovasc Pharmacol 15 (Suppl 5): S4-S7, 1990.
17. Colwell AJ. *Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus*. Diabetes 42:8-11, 1993.
18. Schneider DJ, Thomas KN, Sobel EB. *Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients*. Diabetes 42:1-7, 1993.
19. Marigliano A, Tedde R, Sechi LA et al. *Insulinemia and blood pressure. Relationship in patients with primary and secondary hypertension and with or without glucose metabolism impairment*. Am J Hypertens, 3:521-526, 1990.
20. Black RH. *The coronary artery disease paradox: The role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implications for therapy*. J Cardiovasc Pharmacol 15 (Suppl 5):P26-P38, 1990.
21. Ferrannini E, Buzzigali G, Benadonna R et al. *Insulin resistance in essential hypertension*. N Eng J Med 317:350-357, 1987
22. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. *Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension*. Am J Hypertens 2:419-423, 1989.
23. Ferrannini E, Haffner MS, Stern MP. *Essential hypertension: An insulin resistant state*. J Cardiovasc Pharmacol 15 (Suppl 5): S18-S25, 1990.
24. Mancini M, Ferrara AL, Strazullo P, Maretta T. *Metabolic disturbances and anti-hypertensive therapy*. J Hypertens 9 (Suppl 3):S47-S50, 1991.
25. Rocchini AP, Katch V, Kveselis E et al. *Insulin and renal sodium retention in obese adolescents*. Hypertension 14:367-374, 1989.
26. Ritz E, Newack R. *Preservation of renal function in diabetic patients*. J Cardiovasc Pharmacol 18 (Suppl 2):S54- S58, 1991.
27. Nalbantgil İ. *Diabetes mellitus ve hiperlipidemili hipertansiyon olgularında tedavi*. Hipertansiyon Bülteni 1 (2):19-23, 1991.
28. Abbot R, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PWF. *Diabetin miyokard infarktüsü geçiren hastalardaki etkileri: Kadınlarla erkeklerin karşılaştırılması*. Framingham çalışması. JAMA 261 (3): 178-182, 1989.

29. Savage S, Miller LA, Schrier RW. *Diabetes mellitussta kalsiyum kanal blokeri tedavisinin geleceği*. Hipertansiyon Bülteni 1 (2): 19-23, 1991.
30. Anderson S, Renke HG, Brenner BM. *Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat*. J Clin Invest 77:1993-2000, 1986.
31. Hostetter TH, Trey JL, Brenner BM. *Glomerular hemodynamics in experimental diabetes*. Kidney Int 19:440-445, 1981.
32. Uzun Y, Aydin F, Mocan Z. *Tip II diabetes mellitus nefropatisi*. T Klin Tip Bilimleri (1):65-72, 1993.
33. Scharschmidt L, Douglas J, Dunn MJ. *Angiotensin II and eicosanoids in the control of glomerular size in the rat and human*. Am J Physiol 250: F345-F356, 1986.
34. Teuscher A, Egger M, Herman J. *Diabet ve hipertansiyon*. Gelişim JAMA 3 (8): 740-746, 1990.