

## Diabetes Mellitusla İlişkili Kardiyak Bozukluklar

### Cardiac Disorders Related to Diabetes Mellitus

Atilla Çayır<sup>1</sup>, Mehmet İbrahim Turan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği  
<sup>2</sup> Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

#### Öz

Diabetes mellitus prevalansı Türkiye’de ve diğer ülkelerde sürekli artmaktadır ve etkilenen toplam kişi sayısı küresel olarak 370 milyondan fazlaya ulaşmıştır. Uzun dönem kardiyovasküler komplikasyonlar ve özellikle koroner kalp hastalıkları diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditenin temel nedenleridir. Diabetes mellituslu birçok hasta kardiyovasküler hastalıklardan şikayetçidir. Diabetes mellitus, ateroskleroz gelişme riskini arttırarak kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Bu derlemede diyabetin kardiyak hastalıklar üzerine etkisi incelenecektir

**Anahtar kelimeler:** Diabetes mellitus, kalp hastalıkları, morbidite

#### Abstract

The prevalence of diabetes mellitus has been steadily increasing in the Turkey and in other countries with the total number of affected people reaching more than 370 millions globally. Long-term cardiovascular complications and especially coronary heart disease are the principal causes of morbidity and mortality among diabetic patients. Most patients with diabetes mellitus suffer from cardiovascular disease. Diabetes Mellitus predisposes to cardiovascular disease increasing the risk to develop atherosclerosis. In this review, the effect of diabetes on cardiac diseases is going to be examined.

**Key words:** Diabetes mellitus, heart disease, morbidity

#### Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. M. İbrahim Turan

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

**e-posta:** turan78tr@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 14.09.2013

**Kabul Tarihi:** 23.12.2013

#### Giriş

Diabetes mellitus, insülin salınımında veya insülin etkisinde, ya da her ikisinde eksiklik sonucu meydana gelen, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır.<sup>1</sup> Diabetes mellitusa bağlı kronik hiperglisemi, uzun dönemde çeşitli organların özellikle göz, böbrekler, kalp ve kan damarlarında fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir.<sup>2</sup>

Diyabette meydana gelen kardiyak etkilenme multifaktöriyeldir. Diabetes mellituslu hastalar yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşımakta ve kardiyovasküler komplikasyonlar diyabetle ilgili morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenini oluşturmaktadır. Bu hastalarda hızlı gelişen aterosklerozun yol açtığı koroner arter hastalığı ve buna bağlı kalp yetersizliği gelişimi sık gözlenen bir komplikasyondur.<sup>3</sup>

Diyabet, konjestif kalp yetersizliği için de bir risk faktörüdür. Diyabetteki morbidite ve mortalitedeki artışı sadece koroner arter hastalığı, arteriyel hipertansiyon ve kalp yetmezliği ile açıklamak mümkün değildir. Diyabetik hastalarda normal kişilere kıyasla daha yüksek kalp hızı görülmekte ve bu durum otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişmektedir. Diyabetli çocuklarda düzeltilmiş QT ve artmış QT dispersionu erişkin dönemdeki mortalite oranıyla ilişkili bulunmuştur. Erişkinlerde kalp yetmezliği olmaksızın

diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olan hipertrofik ve nonkompliyen sol ventrikül görülebilir. Bu bulguların metabolik kontrol ve diyabetin süresi ile ilişkisi ise tartışmalıdır.<sup>4</sup>

### **Diyabetik Kardiyomiyopati**

Diyabetik kardiyomiyopati (KMP), koroner arter hastalıkları ve hipertansiyondan bağımsız gelişen ventriküler fonksiyon bozukluğudur. Patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Diyabetik otonomik fonksiyon bozukluğu, metabolik dengesizlik, iyon dengesindeki bozukluklar, yapısal proteinlerdeki azalmalar, insülin direnci ve myokardiyal fibrozis'in KMP gelişiminde etkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Diyabetik kardiyomiyopati kalbin kasılma kuvvetinde ve aksiyon potansiyelinde uzama gibi elektriksel ve mekaniksel aktivitesinde ortaya çıkan değişimlerle karakterizedir. Kalbin elektriksel ve mekaniksel aktivitesinde meydana gelen azalmaların; özellikle  $Ca^{2+}$  dengesinden sorumlu proteinlerin düzeylerinde ve fonksiyonlarında ortaya çıkan değişimlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Miyokardiyal fibrozis ve miyosit hipertrofisi diyabetik KMP'deki kardiyak yapısal değişiklikleri açıklamakta sıkça kullanılan mekanizmalardır.<sup>6,7</sup>

Sistolik disfonksiyon, miyosit kaybı ve miyosit hasarının derecesine bağımlı olabilir. Miyosit hasarı miyokardiyumun kasılabilme özelliğini etkiler. Bu durum azalmış kontraktilite, azalmış pompa fonksiyonu ve ejeksiyon fraksiyonunu açıklar.<sup>8</sup> Diyastolik fonksiyon bozukluğu genellikle kalpte kollajen birikiminin ve miyosit hasarının sonucudur. Diyabet süresi ile birlikte artan glikolize protein ve lipitler, kollojen ve elastin gibi proteinlere bağlanarak protein metabolizması ve doku elastisitesinde azalmaya yol açar; böylece kollajen birikimi belirginleşir ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur.<sup>9</sup>

Diyabetik KMP'nin erken evresinde miyositlerde hafif değişiklikler vardır. Kardiyak fonksiyon bozukluğu yalnızca miyokardiyal doku doppleri gibi duyarlı yöntemlerle tespit edilebilir. İlerleyen dönemlerde miyokardiyal hipertrofi gelişir. Bu evrede sol ventrikül çapları, duvar kalınlığı gibi yapısal minör bozukluklar ve konvansiyonel ekokardiyografi ile tespit edilebilen önemli diyastolik değişiklikler görülür. Geç dönemde ise miyokardiyal fibrozisin gelişmesine yol açan yapı ve fonksiyonlarda değişiklikler gözlenmektedir.<sup>10</sup>

### **Diyabette Koroner Arter Hastalığı**

Diyabetin vasküler komplikasyonları mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık) olarak sınıflandırılır. Koroner arter hastalığı prevalansı diyabetli erişkinlerde %55 iken genel popülasyonda %2-4'tür. Bu nedenlerle diyabet, bir kardiyovasküler hastalık olarak nitelendirilebilir.<sup>3,11-13</sup>

Diyabet, koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olmasının yanında, diyabette koroner arter hastalığının seyrinin diyabetik olmayanlara göre daha kötü olduğu bilinmektedir. Son yıllarda akut miyokard infarktüsü (MI) sonrası kısa ve uzun dönem ölüm oranlarında ciddi azalma görülmüştür. Buna rağmen diyabetik olan kişilerde MI sonrası kısa ve uzun dönem mortalite belirgin olarak daha yüksektir ve MI sonrası ölüm oranlarındaki iyileşmeye rağmen bu fark devam etmektedir. Bir çok çalışmada akut MI sonrası erken ve geç dönem mortalite diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla bulunmuştur.<sup>13-15</sup>

Akut MI geçiren diyabetiklerde, MI sonrası dönem daha komplikasyonlu seyreder; post-infarkt anjina, infarkt genişlemesi ve infarkt sonrası konjestif kalp yetmezliği daha sık görülür. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığının diyabetik olmayanlara göre daha kötü seyretmesinin nedeni veya nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte; diyabetik hastalarda gelişen trombosit ve koagülasyon anormallikleri, endotel disfonksiyonu, miyokardiyal pompa

yetmezliği, infarkta kompensasyon cevabının yetersizliği, strese karşı miyokardiyal kontraktıl fonksiyonda azalma, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma, koroner kollateral damar gelişiminin zayıf ve yetersiz olması, koroner ateroskleroz ve reinfarkt sıklığı, otonomik disfonksiyon nedeniyle istirahat kalp hızının yüksek ve fizyolojik uyarılara kalp hızı cevabı değişkenliği ve otonom nöropati nedeniyle anjinal ağrıyı hissetme eşliğinin yükselmesi gibi bazı görüşler öne sürülmüştür.<sup>13,16</sup>

### **Diyabetik Ateroskleroz**

Diyabete bağlı olarak koroner, serebral ve periferik damar hastalığı riski artmaktadır.<sup>17,18</sup>

Diyabetin endotel fonksiyon bozukluğu ve aterotromboz sürecinin başlatması ve ilerlemesine üzerine etkileri gösterilmiştir. Diyabetik vasküler hastalıklarda endotel, vasküler düz kas hücreleri ve trombosit fonksiyonlarında bozukluklar vardır. Aterosklerozun oluşumu, yayılması ve akut koroner olayların oluşumunda endotel disfonksiyonu majör rol oynar.<sup>17,19</sup>

Koroner ateroskleroz, diyabetik hastalarda hem daha sık ve hem de daha şiddetlidir. Diyabetik aterosklerotik lezyon incelendiğinde, aterom plağı içinde makrofaj ve lenfosit sayısı ve aktivitesinin arttığı, aktif bir inflamasyon süreci olduğu görülmektedir. Lökosit-vasküler düz kas hücresi-trombositler ve endotel hücrelerinin etkileşimleri sonucunda; plakta doku faktörü ve çeşitli sitokinler artmakta, düz kas hücresi apoptozu uyarılmakta ve kollajen yapımı da azalmaktadır. Plakta var olan artmış matriks metalloproteinaz aktivitesi kollajen yıkımına neden olmaktadır. Tüm bunların sonucunda, kollajenden fakir ve fibrin kılıfı ince, zedelenebilir bir plak oluşmaktadır. Bu hastalarda, trombosit aktivasyonu olması ve sistemik fibrinolitik aktivitenin az, lokal ve sistemik prokoagülan aktivitenin yüksek olması nedeniyle, aterom plağında oluşan fissür veya rüptür sonrasında, intrakoroner trombüs oluşması ve total oklüzyon gelişimi daha sık görülmektedir.<sup>17</sup>

### **Kardiyovasküler Otonomik Fonksiyon Bozukluğu ve Hipertansiyon**

Otonomik dengenin parasempatik tonusta belirgin azalma ve sempatik tonusta rölatif artış şeklinde bozulması diyabetin bilinen özelliklerindedir. Özellikle hiperglisemi ve hiperinsülinemi, otonomik kontrolü sağlayan serebral merkezlerde sempatik tonusun artışına yol açmaktadır.<sup>20</sup>

Fizyolojik olarak yemek sonrası sempatik aktivasyon artışı diyabetiklerde süregelen hiperglisemi nedeniyle devamlı hale gelmektedir. Diyabetiklerdeki devamlı sempatik tonus artışı kardiyak ve vasküler fonksiyonları etkileyerek hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak otonom nöropatiye yol açmaktadır.<sup>21</sup>

Kardiyak otonom nöropati gelişimi diyabetiklerde kötü prognostik bir gösterge olup, aritmi, sessiz infarktüs ve ani ölüme neden olmaktadır. Otonom nöropati miyokardın hasarlanma sonrası yeniden düzenlenme sürecini de bozarak miyokardın fonksiyonel olarak işlevinde değişik derecelerde problemlere neden olur.<sup>22</sup>

Diyabetiklerdeki sempatik tonus artışı hipertansiyonun etyolojisinde önemlidir. Diyabetiklerde hipertansiyon varlığı tek başına diyabet varlığından çok daha kötü bir prognoza sahiptir. Hipertansif diyabetiklerde önce sol ventrikül hipertrofisi gelişmekte ardından diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir. Diyabetlilerde böbrekte sodyum ve su geri emiliminin artışı, anjiyotensin 2'ye şiddetli aldesteron yanıtı, hücre içi kalsiyum aktivitesinin artışı, sempatik sinir sistemi aktivitesinin uyarılması, vazodilatatör prostoglandinlerin sentezinin azalması, vazodilatasyonun bozulması ve endotelin sekresyonunun artması hipertansiyona yol açan olası mekanizmalar olarak göze çarpmaktadır.<sup>22, 23</sup>

Diyabetik hastalardaki vasküler değişikliklere neden olan mekanizmaları daha iyi anlamak, gelecekte diyabete bağlı kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesi için yol gösterici olacaktır.

## Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:43-8.
2. Laakso M. Tip 2 Diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Wieland DM (Eds). *Tip 2 Diyabet*. 1th Ed, AND Danışmanlık, Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti.: İstanbul; 2004:1-12.
3. Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol Rev* 2011;19:60-5.
4. BE, Katier N, Raoul PA et al. Female Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Have More Pronounced Early Echocardiographic Signs of Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2004;27:1947-53.
5. Singh S, Dhingra S, Ramdath DD, Vasdev S, Gill V, Singal PK. Risk factors preceding type 2 diabetes and cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2010;3:580-96.
6. Rodrigues B, Cam MC, Mcneill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998;180:53-7.
7. Malhotra A, Sanghi V. Regulation of contractil proteins in diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997;34:34-40.
8. Vered A, Battler A, Segal P. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1984;54:633-7.
9. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001;24:5-10.
10. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy:evidence, mechanism.and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25:543-67.
11. Ali MK, Narayan KM, Tandon N. Diabetes & Coronary heart disease: current perspectives. *Indian J Med Res* 2010;132:584-97.
12. Mattila TK, de Boer A. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010;70:2229-45.
13. Schnell O, Otter W, Standl E. The Munich Myocardial Infarction Registry: translating the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease into clinical practice. *Diabetes Care* 2009;32:326-30.
14. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:178-88.
15. Keller PF, Carballo D, Roffi M. Diabetes and acute coronary syndrome. *Minerva Med* 2010;101:81-104.
16. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
17. Beckman AJ, Creager AM, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002;287:2570-80.
18. Dartimer AC, Shenoy PN, Shiroff RA, Leaman DM, Babb JD, Liedtke AJ et al, Diffuse coronary artery disease in diabetic patients: factor fiction? *Circulation* 1978;57:133-6.
19. Mareno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180-4.
20. Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 1985;9: 63-8.
21. Young LH, Russell RR, Chyun D, Ramahi T. Heart failure in diabetic patients. In: Johnstone MT and Veves A (eds). *Diabetes and Cardiovascular Disease*, Humana Pres: Totowa, NJ; 2001:281-97.
22. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2003;26:28-32.
23. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Furberg CD. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:888-92.