

Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Diabetes Mellitus and Cardiovascular Complications

Özcan Keskin¹, Bahattin Balcı²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, ²Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kars,

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a carbohydrate, lipid and protein metabolism disease defined by elevations of fasting or postprandial plasma glucose levels. The prevalence of diabetes is increasing dramatically in the world. Currently, ten millions of people are suffering from Diabetes Mellitus in Turkey. Cardiovascular diseases are the major causes of mortality in patients with diabetes. Recent studies have shown that effective glucose control reduces significantly the macro and the micro complications of Diabetes Mellitus. To prevent the macro and micro complications, glycemic control should be provided by an early and effective therapeutic approach.

Key words: diabetes mellitus, diabetic complications, diabetic angiopathies, metabolic syndrome X, cardiovascular diseases

ÖZET

Diabetes mellitus açlık ve tokluk plazma şekerinin yüksekliği ile tanımlanan, karbonhidrat, lipid ve proteinlerin metabolizma hastalığıdır. Dünyada diyabet prevalansı dramatik olarak artmaktadır. Son verilere göre Türkiyede yaklaşık 10 milyon kişi diyabet hastalığı ile mücadele etmektedir. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli mortalite nedenidir. Son çalışmalar, diyabetik hastalarda etkin glikoz kontrolü ile mikro ve makrovasküler komplikasyonların belirgin bir şekilde azaldığını göstermektedir. Diabetin makro ve mikro komplikasyonlarını önlemek için erken ve etkin tedavi yaklaşımıyla glisemik kontrol sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: diabetes mellitus, diyabetik komplikasyonlar, diyabetik anjiyopatiler, metabolik sendrom X, kardiyovasküler hastalıklar

Diyabet, sıklığı hızla artan ve bütün dünyayı tehdit eden, küresel bir sağlık sorunudur¹. Toplumlardaki diyabetik hastaların oranlarının önlenemez artışı tüm dünya tıp otoritelerince endişede verici bulunmaktadır². Dünyada 2003 yılında 194 milyon diyabet hastası varken, 2007'de erişkin popülasyonunda bu sayının 246 milyona ulaştığı tahmin edilmektedir^{1,2}. Diyabetli kişilerin sayısının gelecek on yılda daha da

artması beklenmektedir. Tahminlere göre 2025 yılından önce, diyabet hastası sayısı 380 milyonun üstüne çıkacaktır¹⁻³.

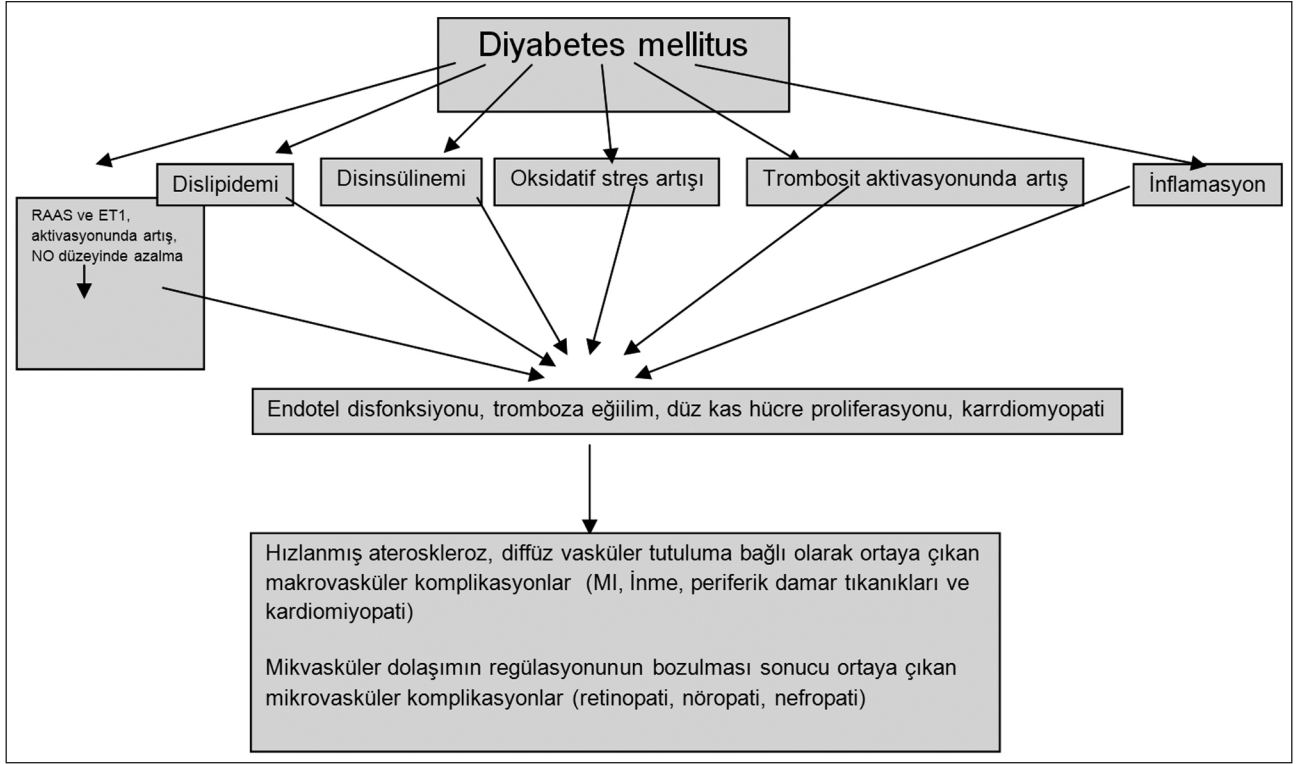
Türkiye'de yapılan TURDEP-I çalışmasına göre 2002 yılında 2 milyon 600 bini tip 1 olmak üzere toplam 5 milyon diyabetik hasta bulunmaktaydı¹. Projeksiyon verilere göre ise diyabetli hasta sayısı yaklaşık 10 milyondur². TURDEP-II çalışması sonuçlarına göre, Türkiye'deki diyabetik hasta oranları 2002'de yüzde 7,8'den 2010'da yüzde 13,7'ye yükselmiştir. Bunun anlamı, Türkiye'deki diyabetli hasta sayısında son 10 yılda yüzde 100'e yakın oranda artış olduğudur^{1,2}. Bu veriler diyabetes mellitusun ülkemizde üzerinde titizlikle durulması gereken bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.

Diyabetik Hastalarda Tanı Nasıl Konulmaktadır?

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2006 ve 2011'de Diabetes Mellitus tanısı için kriterler oluşturmuştur. Aşağıda belirtilen ADA kriterlerinden bir tanesinin varlığı Diabetes Mellitus tanısı için yeterlidir⁴. Bu kriterler:

- Açlık plazma glikoz düzeyinin 126 mg/dl ve üzerinde saptanması,
- İkinci saat tokluk plazma glikozunun 200 mg/dl ve üzeri değerlerde saptanması,
- Diabetes Mellitus semptomları ile birlikte olan ve rastgele alınan kanda plazma glikoz değerlerinin 200 mg/dl ve üzeri değerlere sahip olması.

Bunlara ek olarak ADA 2006 ve 2011 önerilerine göre açlık plazma glikoz değerleri 100-125 mg/dl ve ikinci saat tokluk plazma glikoz düzeyleri 140-199 mg/dl olan değerler, bozulmuş glikoz toleransı olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca açlık plazma glikoz değerleri 100-125 mg/dl saptanan hastalara, 75 gr



Şekil 1. Diyabetin Kardiovasküler Komplikasyon Gelişim Fizyopatolojisi

glüköz ile oral glüköz tolerans testi yapılması da öneriler arasındadır.

Yukarıda belirtilen kriterlerin yanında ADA 2009 yılı önerilerine göre diyabet ve pre-diyabet teşhisi için kan şekeri düzeyleri yanında, HbA1c değerlerinin de kullanılması yararlı olacaktır⁴. HbA1c değerlerine göre diyabet tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir. Bu kriterlere göre

- HbA1c değerleri $< \%5,7$ saptanan hastaların diyabet olmadığı,
- HbA1c değerleri $\%5,7$ – $\%6,5$ arasında saptanan hastaların prediyabet olduğu,
- HbA1c değerleri $\%6,5$ ve üzeri saptanan hastaların ise diyabet tanısı aldığı kabul edilir.

Tanı kriteri olarak HbA1c'nin kullanılması hastalara birçok avantaj sağlamaktadır.

HbA1c kriterlerinin kullanımıyla; hastaların 3 aylık glisemik düzeyi değerlendirilerek, şeker yüklemesi testleri ve açlık kanı aldırma gibi daha zor ve hatalı sonuç olasılığı daha yüksek testlere bakılmaksızın, daha fazla sayıda hasta prediyabetik dönemde yakalanarak önleyici tedbirler alınması mümkün olur⁴.

Bunlarla birlikte Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; ülkemizde HbA1c'nin her merkezde rutin olarak bakılmaması, teknik sorunlar, maliyet ve standardizasyon eksikliği nedeniyle tanı kriteri olarak HbA1c'nin şimdilik kullanımının uygun olmadığı görüşündedir.

Diyabetik Hastalarda Kardiovasküler Komplikasyonların Gelişim Fizyopatolojisi

Diabetes Mellitus kardiovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır⁵. 1979 yılında yayınlanan Framingham çalışması, 20 yıllık takipler sonrasında aterosklerotik kardiovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat arttığını göstermiştir⁶. Diyabetik hastalarda kardiovasküler olaylardaki artışın nedeni olan fizyopatolojik bağlantılar son derece karmaşık bir yapıya sahiptir ve tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardiovasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir³⁻⁷. Diyabetik hastalarda kardiovasküler komplikasyon gelişim fizyopatolojisi şekil 1'de özetlenmiştir.

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon gelişiminde hızlanmış ateroskleroz en önemli et-kendir^{4, 6}. Karakteristik olarak diyabetik hastalarda trigliserit değerleri yükselmekte, HDL düşmekte ve aterojenik küçük ve dens LDL kolesterol partikül-leri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyel duvarlara penetre olabilmekte ve daha fazla oksidatif hasar kapasite-sine sahip olmaktadır. Bununla birlikte okside LDL immun sistem tarafından da yabancı cisim olarak algılanmakta ve vasküler yapılara lokosit göçünü hızlandırmaktadır. Bunlara bağlı olarak da endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir.

Diyabetik hastalarda önemli bir fizyopatolojik süreç de LDL partiküllerinin glikolizasyonudur. Glikolizasyonla birlikte LDL partiküllerinin ömrü uzamakta ve daha aterojenik hale gelmektedir. Dislipidemi aterosklerozu hızlandırmakla beraber, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır⁶. Ayrıca hiperglisemi arter duvarında doğrudan da nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır^{6, 7}. Ortaya çıkan pıhtılaşma kolaylığı, makrovasküler patolojik olayların gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır^{3, 6}. Tüm bu etkenler sonucunda diyabetik hastaların %80'ninden fazlasında tromboza bağlı ölümler gerçekleşmektedir^{2, 8}.

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon-ların yanında mikrovasküler komplikasyonların oluşumu da hızlanmıştır. Bu komplikasyonların oluşumunda hızlanmış ateroskleroz ek olarak farklı fizyopatolojik süreçlerden de söz edilmektedir.

Mikrosirkülasyon hem lokal hem de merkezi yollarla düzenlenir. Merkezi düzenleme sempatik ve parasempatik sinir sisteminin koordinasyonu ile gerçekleşir. Lokal düzenleme ise endotel hücrelerden salgılanan maddelerle sağlanır. Lokal salgılanan maddelerle mikrovasküler yapılarda vasodilatatör ve vazokonstriktör yanıtlar düzenlenmektedir. Endotelden salgılanan maddelerin başında nitrik oksit ve endotelin 1 gelmektedir^{5, 6}. Diyabetik hastalarda mikrovasküler yatakta nitrik oksit salınımındaki azalma ve endotelin 1 salınımında artış sonucu mikrovasküler dolaşım bozulmaktadır. Ayrıca diyabetiklerde otonom nöropatiye bağlı olarak da kalpte mikrovasküler yatak-taki kan dolaşımı bozulmaktadır. Buna bağlı olarak da ani kardiyak ölümler diyabetli hastalarda daha sık görülmektedir⁶.

Diyabet hastalarında sıkça gözlenen diyabete özgü kardiyomiyopati de yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Kardiyomiyopati gelişimi-nin fizyopatolojisinde diyabetik otonom nöropati, artmış inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres suçlanmaktadır⁶.

Diabetes Mellitusda kardiovasküler sistemi etkileyen diğer bir önemli fizyopatolojik mekanizma da bağışıklık sisteminin aktive olmasıdır. Bunun sonucunda yavaş seyirli, kronik bir inflamasyon gelişir⁶. Özellikle obez diyabetiklerde TNF Alpha, IL1, PAI-1 gibi adi-pokinler artarak inflamasyonu tetikler. Ayrıca artmış inflamatuvar yanıtla bağlı artan lökosit sayısı da oksidatif stresin artışına katkı sağlar. Sonuç olarak artmış inflamatuvar yanıt insülin rezistansına ve endotel disfonksiyonuna neden olarak, kardiovasküler kompli-kasyon gelişimine katkı sağlar⁶.

Diyabetik Hastalarda Kardiyovasküler Mortalite ve Morbidite Oranlarını Azaltmak İçin Tedavideki Hedeflerimiz Neler Olmalı

Günümüzde diyabet komplikasyonlarının önlenmesi için hem bireysel hem de toplumsal önlemler alınması bir zorunluluktur. Diyabet tedavisinin ilk hedefi glisemik kontrolün erken ve etkin bir şekilde sağlanmasıdır. Bununla birlikte tedavide sıkı glisemik kontrolün yanında diğer kardiyovasküler risk faktörleri de saptanmalı ve ivedilikle düzeltilmelidir. Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışmasının (DCCT) sonuçları bizlere yoğun glisemik kontrol ile komplikasyonlarda önemli oranlarda azalma sağlandığını göstermiştir⁹. Çalışma verilerine göre yoğun glisemik kontrol ile göz komplikasyonlarında %76, böbrek komplikasyonlarında %70 ve nöropati oranında da %60 düzeylerinde azalma tespit edilmiştir.

UKPDS çalışmasının verilerine göre, HbA1c'deki her %1'lik değer artışı, kardiyovasküler hastalık riskini %10 düzeyinde yükseltmektedir. Diyabetik hastalarda tedavideki ilk hedef, oral antidiabetik-ler ya da insülin preparatları ile HbA1c değerleri-nin ideal değerler olan %6 ya da daha alt düzeylere düşürülmesidir. Fakat pratikte bu değerlerin yakalanmasında güçlükler yaşanır. Özellikle koroner arter hastalığı olan, yoğun bakım hastaları ve yaşlı hastalarda sıkı glisemik kontrol önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda uzun süredir diyabeti bulunan ileri yaştaki olgularda glisemik kontrol düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında ters bir ilişki ortaya konmuştur.

ACCORD çalışması en az sekiz yıldır diyabeti olan 60 yaş üzerindeki hastalarda, sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler mortaliteye etkisini araştırmıştır. Çalışmanın sonunda ortalama HbA1c düzeyi %6,2 olan yoğun tedavi grubu hastalarda %22 oranında mortalite artışı gözlenmesi üzerine, çalışma planlanan süreden önce sonlandırılmıştır¹⁰. Benzer şekilde ADVANCE çalışmasında da, ortalama HbA1c %6,5 olan yoğun tedavi grubunda mikrovasküler komplikasyon gelişimi %16 oranında azalmış, ancak kardiyovasküler risk anlamlı olarak etkilenmemiştir¹¹. Bununla birlikte DCCT ve UKPDS çalışmalarının sonuçlarında, HbA1c değerlerinin %7'nin altında olması ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarda önemli oranda azalma sağlandığı saptanmıştır. ADA 2009 ve 2011 yılı önerilerine göre de glisemik kontrol hedefi olarak HbA1c değerlerini %7 ve altı olması belirlenmiştir⁴. Buna ek olarak, ADA 2011 önerilerine göre özellikle yaşlı hasta gruplarında tedavi hedefleri biraz daha gevşek tutulmalı ve bu tip hastalarda çok sıkı glisemik kontrolden ve intensif tedaviden kaçınılmalıdır¹². Bütün bu belirtilen tedavi hedeflerine ulaşmak ancak hasta uyumunu ve eğitimi arttırmakla sağlanabilmektedir. ADA 2011 önerileri arasında da belirtilen hedeflere ulaşılabilmesi için de hastaların eğitilerek, sürekli glikoz takibinin hasta tarafından yapılmasının tedavideki başarıyı arttıran en önemli faktör olduğu önemle vurgulanmalıdır^{4, 12}.

Diyabetis Mellitus hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için gerekli tedavi yaklaşımlarının ikinci aşaması diyabet dışı kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörleri ile mücadele edilmesidir¹². Bu risk faktörlerinin başında hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gelmektedir. ADA 2011 önerilerine göre diyabetik hastalarda hedeflenen lipid değerleri; LDL kolesterol için 100 mg/dl ve trigliserit için 150 mg/dL değerlerinin altında, HDL-c için 50 mg/dL üstünde olmalıdır^{4, 12}. Tedavideki hedeflere ulaşmak için statinler başta olmak üzere, fibratlar ve niacin gibi diğer antilipidemikler kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda antilipidemik tedaviler ile LDL-c değerleri hedef değerlere ulaşırsa kardiyovasküler hastalık risklerinde %30–40 oranlarında azalma sağlandığı tespit edilmiştir^{9, 12}.

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi arttıran en önemli etkenlerin başında hipertansiyon gelmektedir. ADA ve AHA önerilerine göre diyabet

hastalarında hedeflenen kan basıncı değerleri 129/79 mmHg değerinin altında olmalıdır. Sistolik kan basıncı 130–139 mmHg ya da diastolik kan basıncı değerleri 80–89 mmHg olan diyabetik hastalarda önerilen tedavi en az 3 ay boyunca hayat tarzı değişikliğidir. Burada önerilen; obez hastalarda kilo verilmesi, tuz kısıtlanması, potasyum alınması ve egzersiz gibi hayat tarzı değişiklikleridir¹². Bu tedavi şekline rağmen hedef tansiyon değerlerine ulaşamazsa anjiyotensin converting enzim inhibitörleri ve renin anjiyotensin aldesteron blokörleri gibi ek farmakolojik ajanlar tedaviye eklenmelidir. Tedavi hedeflerine ulaşmak için gerekirse beta blokörler, tiazit ve lup diüretikleri de kullanılabilir^{4, 8, 12}.

Trombotik olayların azaltılması da diyabetik hastaların tedavisindeki önceliklerdendir. Özellikle 40 yaş üzeri ve diyabet dışı ek kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda günlük 75–162 mg aspirin kullanılması önerilmektedir¹². Aspirin intoleransı olan hastalarda ise 75 mg/gün clopidogrel önerilir¹². Ayrıca akut koroner sendrom tablosu olan diyabetik hastalarda 75mg/gün aspirin ve buna ek olarak 75mg/gün clopidogrel kullanılması önerilir^{8, 12}.

Özellikle obez diyabetik hastalarda vücut kitle indeksinin 24,9 kg/m² değerinin altına indirilmesi de tedavideki hedefler arasındadır^{8–12}. Obez diyabetiklerde tedavinin başlangıcında diyetisyen ve kardiyolog kontrolünde %7–%10 oranında kilo kaybı sağlanmalıdır. Bu aşamada tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz programı önerilmektedir ve bu program mutlaka diyetisyen ve kardiyolog kontrolü altında uygulanmalıdır. Diyabetik hastalarda uygulanacak egzersiz programı günlük 30 dk ya da haftalık 150 dakika olacak şekilde planlanmalıdır¹². Vücut kitle indeksi 35 kg/m²'nin üzerinde olan ve medikal tedavilere rağmen kilo veremeyen hastalarda bariatrik cerrahi yöntemleri ile zayıflama sağlanması da öneriler arasındadır^{4, 12}. Ayrıca diyabetik hastalarda sigara içiminin sonlandırılması da çok önemlidir¹².

Diyabetik hastalarda tedavi hedeflerine ulaşılabilmesinin en önemli koşullarından birisi de sürekli ve düzenli bir şekilde komplikasyonların takip edilmesidir. Özellikle 5 yılı aşkın süredir diyabeti olan hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar yönünden yılda en az bir kez kontrolden geçirilmelidir. Ayrıca diyabetik ayak açısından da hastalar düzenli olarak yıllık takibe alınmalıdır^{4, 12}.

Görüldüğü gibi diyabet hastalarında ilaç tedavisi yanında yaşam tarzı değişiklikleri de tedavinin ana

basamakları arasındadır. Tıp 2 diyabet olgularının %80'inde hastalığın ilerlemesi uygun yaşam tarzı ile önlenabilmektedir⁴. Sadece ilaç tedavisi ile tedavideki hedeflere ulaşmak mümkün değildir. Hastaların da tedavi sürecine katılımının sağlanması gerekmektedir. Buda hastalara yönelik sürekli eğitimlerle başarılabilir.

Diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının önlenmesi ancak multidisipliner bir tedavi yaklaşımı ve takip sistemi ile sağlanabilir. Bu amaçla hastanelerde diyabet poliklinikleri kurularak gerekli multidisipliner hasta takip sistemi oluşturulmalıdır. Diyabet polikliniklerinde oluşturulacak takip sistemlerine iç hastalıkları, kardiyoloji, nöroloji, göz, ortopedi, psikiyatri ve diyet uzmanlarının katılımları sağlanmalıdır. Ayrıca aile hekimleri de diyabet takip sistemine katılarak, koruyucu hekimlik hizmetleri de daha etkin hale getirilmelidir. Diyabetin önlenemez artışı karşısında bireysel önlemler yanında ülkenin tüm kurumlarının da devreye girmesi gerektiğine inanıyoruz. Ülkemizde de Diyabet 2020 projesinin bu anlamda atılmış çok önemli bir adım olduğu açıktır. Sonuçta diyabetin sağaltımı ve ona bağlı oluşan komplikasyonların azaltılması, hem bireysel hem de kurumsal önlem, girişim ve işbirlikleri ile başarılı olacaktır.

Referanslar

1. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: 1551–6.
2. Satman I, editor. TURDEP-II Sonuçları. Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği [homepage on the internet]. ;Avaible from: http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf Last access: 16th May 2011.
3. Oto A. Diabet ve Koroner Arter Hastalığı: Gelişen Dünyanın Korkunç İkili. Türkiye Kardiyovasküler Tıp Elektronik Dergisi [serial on the internet] 2007 Nov [cited 2007 Nov 27] (about 3 pages) Avaible from: <http://www.turkkardiyovaskulertipe-dergisi.com/?sayfa=sayilar&id=80> Last Access: 16th May 2011.
4. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S3-5. Erratum in: *Diabetes Care* 2009; 32:754.
5. Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids *Diabetes Spectrum* 2008; 21: 160–5.
6. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
7. Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Avaible from: <http://www.diabetes-book.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richard-k-bernstein-md-face-facn-fccws-> Last access: 16th May 2011.
8. Buse JB, Gindberg HN, Bakris GL, 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.
9. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
10. ACCORD Study Group. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818–28.
11. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
12. American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1: S4–10.