

Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi

Management of diabetes in cardiac diseases

Serhat Işık, Tuncay Delibaşı, Dilek Berker, Yusuf Aydın, Serdar Güler

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Tip 2 diyabetes mellitus (DM) dünyada en sık görülen hastalıklardan birisidir ve sıklığı giderek artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabetik hastalardaki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Kardiyovasküler mortalite diyabetik olmayanlara göre diyabetli hastalarda belirgin olarak artmıştır. Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransına genelde metabolik sendrom komponenti olarak veya olmadan sıklıkla eşlik eden hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de diyabetteki hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler risk artışına katkısı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle diyabet tedavisinde sadece kan şekeri regülasyonu ile yetinmemek aynı zamanda eşlik eden sorunlara da odaklanmak gerekmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 238-47*)

Anahtar kelimeler: Diyabet, kalp hastalıkları

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a common disease affecting people in the world and its incidence is increasing rapidly. Cardiovascular disease (CVD) is the most important cause of mortality and morbidity among patients with type 2 DM. Patients with diabetes have a poorer prognosis than patients without diabetes. It is well known that other cardiovascular risk factors such as hyperlipidemia, hypertension and obesity that usually accompany to diabetes mellitus or impaired glucose tolerance as a metabolic syndrome component or not, can contribute to accelerated atherosclerosis and increased risk of cardiovascular event in diabetes mellitus. The management of patient with type 2 DM is not only glucocentric but focuses on multiple risk factor intervention. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 238-47*)

Key words: Diabetes mellitus, cardiac diseases

Giriş

Diyabet görülme sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) 2000 yılı verilerine göre dünya üzerinde 175 milyon diyabetik insan varken yine WHO tahmini verilerine göre 2025 yılı itibarıyla bu sayının 300 milyona ulaşması beklenmektedir (1). TURDEP çalışmasında diyabet sıklığı ülkemizde %7.2 olarak bildirilmiştir (%2.3'ü daha önce tanı almamış bireylerden oluşmaktadır) (2).

Diyabetes mellitus (DM) önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Kardiyovasküler mortalite diyabetik olmayanlara göre diyabetli erkeklerde 2-3 kat, diyabetli kadınlarda 3-5 kat artmıştır (3, 4). Tüm diyabetik hasta ölümlerinin %70-80'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve bu ölümlerin dörtte üçü koroner

arter hastalığına bağlıdır (3, 4). Diyabetik kardiyomiyopati, hipertansiyon, otonom nöropati ve endotel disfonksiyonu gibi diyabete eşlik eden durumlar dolayısı ile diyabetik hastalarda geç dönem mortalite oranları da diyabetik olmayanlara oranla artmıştır. Miyokard infarktüsü (MI) gelişme riski diyabetik hastalarda her yaşta artmıştır. Bu nedenle 'National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III' (NCEP, ATP III) diyabeti kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul etmiştir (5). Diyabetes mellitus, değiştirilemeyen faktörler arasında ateroskleroz açısından en güçlü risk faktörüdür.

Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransına genelde metabolik sendrom komponenti olarak veya olmadan sıklıkla eşlik eden hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi diğer kardiyovaskü-

Yazışma Adresi /Address for Correspondence: Dr. Serhat Işık, Ayvalı Mah. Dilem Sk. 4/11 Etlik, Keçiören, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 508 47 34 Faks: +90 312 309 33 98 E-mail: isik_serhat@yahoo.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

ler risk faktörlerinin de diyabetteki hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler risk artışına katkısı olduğu bilinmektedir. Diyabetes mellitus da hiperglisemi ve ilişkili pek çok faktör kardiyovasküler risk artışından sorumludur.

Hiperglisemi

Kan şekeri glukoz toleransının bozulduğu erken evrelerden başlayarak kardiyovasküler risk artışına yol açmaya başlar (3). *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) çalışmasında, tip 1 diyabetik hastalarda sıkı kan şekeri regülasyonu ile kardiyovasküler risk azalması sağlandığı gösterilmiştir (6). *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) çalışmasında ise tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c'de %1.0 azalma mikrovasküler komplikasyonlarda % 25, MI insidansında %16 azalma ile sonuçlanmıştır (7). Hiperglisemi (özellikle postprandiyal hiperglisemi bağımsız bir risk faktörü olarak), glikolize son ürünlerde artışa yol açarak, poliol yolunda meydana gelen değişiklikler ve protein kinaz C aktivasyonu yolu ile kardiyovasküler mortaliteyi artırır (3, 4).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi

İnsülin endotelden nitrik oksit (NO) üretimini artırarak vasküler koruyucu mekanizmalarda rol alırken aynı zamanda özellikle büyüme faktörlerinin etkilerini güçlendirerek ve 'mitogen activated protein kinase' (MAPK) sistemi üzerinden etki göstererek vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks üretimini uyarır (8). Apolipoprotein E3/2 fenotipindeki erkeklerde açlık hiperinsülinemisi ile iskemik kalp hastalığı arasında ilişki bildirilmiştir (8). İnsülin direnci ise özellikle metabolik sendrom zeminini oluşturması nedeni ile kardiyovasküler risk artışında önemli bir yer tutar (8, 9).

Dislipidemi

Tip 2 diyabette, serbest yağ asitlerinin insülin direnci nedeni ile periferik dokularca alınmaması ve artmış yağ dokusundan fazla miktarda serbest yağ asidinin karaciğere dönüşü diyabetik dislipideminin temelini oluşturur. Sonuçta postprandiyal hiperlipideminin düzelmesinden sorumlu enzim olan lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasının katkısı ile diyabetik dislipideminin özelliği olan hipertrigliseridemi, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü ve oksidasyona daha yatkın olan küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) artışı ortaya çıkar (3). Tip 2 diyabetteki bu lipoprotein anormallikleri kan şekeri düzeylerinin kontrol altına alınması ile düzelebilir (3). Ancak kan şekeri kontrolünün sağlanması ile trigliserid düzeylerinde ciddi bir düşüş görülürken LDL-K deki düşüş daha az olmaktadır. Yine kan şekeri kontrolü ile LDL içeriğinde de değişiklikler olmaktadır (3).

Endotel disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogenezinde ilk basamağı oluşturur. Koroner arter hastalığı açısından aile öyküsü pozitif olan kişilerde ve tip 2 DM hastalarında, koroner arterlerde anlamlı bir darlık olmadan sağlıklı kontrollere göre daha

fazla koroner olay görülmesi endotel fonksiyonunun koroner arterlerde kan akımının sağlanmasındaki önemini göstermektedir (3, 4). Diyabete eşlik eden hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi (özellikle artmış okside LDL) gibi pek çok durumda endotel disfonksiyonu gösterilmiştir.

Saydığımız mekanizmaların yanı sıra DM, gerek endotel koruyuculuğunu azaltarak, gerekse NO ve prostasiklin gibi antiagregan faktörleri azaltarak; tromboksan A2 gibi trombotik faktörlerle trombosit aktivasyonunu arttırarak, PAI-1 gibi faktörlerle fibrinolizi baskılayarak akut koroner sendromlara yol açan bir 'protrombotik durum' oluşturur (4). Diyabetes mellitus, dolaşımdaki monosit ve T-lenfositlerin kemotaksisi için MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), osteopontin gibi kemotaktik maddelerin ve ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) gibi adezyon için gerekli maddelerin üretiminin uyarılması, karaciğerde CRP, serum amiloid A ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının büyük miktarlarda üretiminin uyarılması ile aterosklerotik sürecin her aşamasında hızlanmaya yol açan ve akut koroner sendromları kolaylaştıran bir 'proinflamatuvar durum'a da yol açar (4).

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlardan otonom nöropati, sempatik aktivite artışı ve yol açtığı istirahat taşikardisi, postural hipotansiyon ve sessiz iske mi/infarktüse yol açarak kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunur.

Koroner arter hastalığında diyabet yönetimi

Akut koroner sendrom

Miyokard infarktüsü (MI) gelişme riski diyabetik hastalarda her yaşta artmıştır. Günümüzde mevcut gelişmelere rağmen halen diyabetik hastalarda post-MI 5 yıllık sağkalım oranları %50 düzeyindedir (10). Diyabeti olmayanlar ile karşılaştırıldığında infarkt alanı yaygınlığında bir fark görülmezken kardiyojenik şok, miyokard rüptürü ve akut aritmilere bağlı erken mortalite diyabetik hastalarda daha fazla görülmektedir.

Akut miyokard enfarktüsü (AMI) geçiren diyabetik hastaların başvuru şikâyetleri sıklıkla atipik vasıfta ve yanlış yönlendirici olabilir. Bu nedenle acil servise başvuru süresi diyabetik hastalarda çok daha uzun olmakta ve bu hastalar sıklıkla koroner yoğun bakım üniteleri yerine servislerde takip edilmektedirler. Akut miyokard enfarktüsü için tipik bir bulgu olan, belli bölgelere yayılan göğüs ağrısı, hastaların büyük çoğunluğunda hiç olmayabilir veya belli belirsiz olabilir. Tahmini olarak AMI geçiren diyabetik hastaların %32-42'si konfüzyon, nefes darlığı, öksürük, yorgunluk, karın ağrısının eşlik ettiği bulantı-kusma gibi atipik şikâyetler ile başvurmakta dırlar (3). Bazı yaşlı hastalarda belirgin bir tetikleyici neden yokluğunda ketoz olmadan hiperozmolar durumlara işaret edebilecek semptomlar olabilirken hastaların yaklaşık %3-4'ü ketoasidoz ile başvurabilirler (3). Ayrıca, genel popülasyonda genellikle sabahları gözlenen Q dalgalı infarkt insidansındaki pik diyabetik hastalar için geçerli değildir (3). Hastaların başvuru zamanı genellikle gün içine yayılmıştır. Bu yüzden, bu hastalarda erken tanı ve uygun tedavi başlanması için en önemli şey şüphelenmektir.

Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarctions (DIGAMI) çalışmasında, yoğun insülin tedavisinin akut MI'lı Tip 2 DM hastalarında sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (11).

Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarctions 2 (DIGAMI 2) çalışmasında ise ilk DIGAMI çalışmasının aksine tip 2 DM'li hastalarda MI sonrası akut dönemde uygulanan veya devam edilen insülin tedavisinin konvansiyonel yöntemler ile benzer seviyelerde glukoz kontrolü ile karşılaştırıldığında sağkalım, nonfatal miyokardiyal reinfarkt ve inme sayısında gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (12). *Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarctions 2* çalışmasında 3 tedavi stratejisi karşılaştırılmıştır:

- Grup 1: Akut dönemde insülin-glukoz infüzyonunu takiben normoglisemi sağlandıktan sonra insüline dayalı glisemik kontrol;
- Grup 2: Akut dönemde insülin-glukoz infüzyonunu takiben takip eden kliniğin belirlediği antidiyabetik tedavi ile glisemik kontrol;
- Grup 3: Bölgesel uygulamalara göre rutin metabolik kontrol.

Bu çalışmada, 2 yıllık takip süresi sonunda gruplar arasında HbA1C açısından (yaklaşık %6.8) belirgin bir fark gözlenmemiş, mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Dolayısı ile, DIGAMI 2 çalışması, ilk DIGAMI çalışmasının tip 2 DM'li hastalarda MI sonrası akut dönemde uygulanan veya devam edilen insülin tedavisinin konvansiyonel yöntemler ile benzer seviyelerde glukoz kontrolü ile karşılaştırıldığında sağkalımı iyileştirdiği veya insüline dayalı tedavinin nonfatal miyokardiyal reinfarkt veya inme sayısını azalttığı görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar glukoz düzeyinin bu hastalarda uzun dönemde mortalitenin güçlü ve bağımsız bir göstergesi olduğunu teyit etmektedir. Yani, iyi glukoz kontrolünün nasıl sağlandığı önemli değil, fakat glisemik kontrolün sağlanması çok önemlidir.

Bütün sülfonilüreler plazma albuminine yüksek oranda bağlanırlar. Sülfonilürelerin plazmadaki bağlanma oranlarını, metabolizmalarını veya atılmalarını etkileyen ilaçlarla birlikte alınmaları durumunda bu ilaçlar sülfonilürelerin etkisini değiştirebilmektedirler (13). Salisilatlar, klofibrat, propranolol, kumadin, vb. ilaçlar sülfonilürelerin etkisini artırarak hipoglisemi riski oluştururlar. Kortikosteroidler, furosemid, tiyazidler, indometazin vb. ilaçlar ise sülfonilürelerin etkisini azaltarak kan şekeri regülasyonunun bozulmasına yol açmaktadırlar (13). Akut koroner sendromlu hastalarda mevcut stabil olmayan metabolik ve hemodinamik durumları, kullanmakta oldukları veya verilme olasılığı olan antilipidemik, antihipertansif, antiagregan, antikoagülan vb. ilaçların oral antidiyabetiklerle etkileşim gösterme riski, insülinin ilaç etkileşimi konusunda daha güvenli olması ve oral antidiyabetik ilaçların olası diğer yan etkileri göz önüne alındığında, yoğun bakım ünitesinde ve yoğun bakım sonrası hastanedeki takip sırasında hiperglisemi tedavisi için diğer tüm yoğun bakım hastalarında olduğu gibi insülin kullanılması daha uygun olacaktır. Aynı şekilde hastaneden taburcu edilen hastalarda nekahat

dönemini de kapsayacak şekilde insülin kullanımına devam edilmelidir. Erken dönemde OAD kullanılması düşünülüyorsa, bu ilaçların yan etkileri göz ardı edilmemelidir.

Kronik iskemi

Diyabetik ölümlerin çoğu koroner arter hastalığından (KAH) kaynaklanır. Diyabet KAH için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Ayrıca eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, obezite vb.) diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara oranla daha sık görülür. Ek olarak diyabetik hastalarda sessiz iskemiyin diğer hastalara göre daha sık görülmesi de zaten artmış kardiyovasküler olayların tanısını zorlaştırarak DM da kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunur. Bu nedenle etkinliği kanıtlanmamış olmakla birlikte diyabetik hastalarda tarama önerilerinde bulunulmuştur. Bu koruma amaçlı programlar ile antiiskemik tedaviye erken başlanması ve revaskülarizasyon gereksinimi olabilecek hastaların erkenden fark edilmesi yolu ile KAH'a bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması hedeflenmektedir.

American Diabetes Association (ADA) ve American College of Cardiology (ACC) bu doğrultuda bir kılavuz yayınlamışlardır (Tablo 1) (15). Ancak 1998 tarama kılavuzunda kardiyovasküler risk faktörlerinden en az ikisine sahip asemptomatik tip 2 diyabetik bireylerde tarama yapılması önerilirken geçen zaman içerisinde yapılan pek çok çalışma bu öneriyi yetersiz kılmıştır (16). Bu doğrultuda asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda MI veya kardiyak ölüm riski artışını belirlemeye yardımcı olan, aterosklerotik hastalık (alt ekstremite, serebral, renal veya mezenterik arterlerde), mikroalbuminüri, kronik böbrek hastalığı, kardiyak otonom nöropati, retinopati, uzun süreli kontrolsüz kan şekeri yüksekliği, açıklanamayan nefes darlığı gibi klinik özelliklerin varlığı tarama gerektirebilir (16).

Günümüzde istirahat EKG'sinde Q dalgası veya derin T negatifliği, sol dal bloğu gibi anormal bulguların varlığının daha önceki konsensus önerilerinde belirtien 'tarama' yerine KAH yönünden 'gözden geçirme'yi gerekli kıldığı kabul edilmiştir (16).

Tablo 1. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı taraması önerilen durumlar

1. Tipik veya atipik kardiyak bulgular
2. İstirahat EKG sinde iskemi veya infarktüs şüphesi
3. Periferik arterler veya karotid arterde stenoz
4. Sedaranter yaşam süren bir diyabetik hasta >35 yaş yoğun egzersize başlayacaksa
5. Diyabete ek olarak aşağıdaki risk faktörlerinden en az 2 tane bulunması;
a. Total kolesterol >240 mg/dl, LDL-K >160 mg/dl, HDL-K <35 mg/dl
b. Kan basıncının >140/90 mmHg
c. Sigara içimi
d. Ailede erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü
e. Mikroalbuminüri/makroalbuminüri varlığı
(15. numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

Nonspesifik ST-T değişikliklerinin de diyabetik hastalarda kronik iskemiyin göstergesi olabileceği ortaya konmuştur (17). Diyabetik bireylerde koroner arter hastalığı yönünden tarama testi konusunda uygun aracı bulmaya yönelik çalışmalar henüz yetersiz olmakla birlikte geçen zaman içinde kardiyovasküler görüntüleme alanında geliştirilen koroner arter kalsiyum skoru ve kardiyak CT gibi pek çok noninvazif yöntem, 1998 konsensus bildirisinde tarama amaçlı önerilen egzersiz EKG'si yerine yaygın olarak kullanılmaktadır (16).

Diyabetik hastalara uygulanan perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon işlemlerinin başarı oranı diyabetik olmayanlarla benzer olmasına karşın diyabetik hastalarda erken ve geç dönem komplikasyonlar ile daha fazla karşılaşmaktadır. Diyabetik hastalarda 'restenoz' oranları diyabetik olmayan hastalara göre daha fazladır. Yapılan çalışmalarda ilaç kaplı stentler (DESs, 'drug-eluting stents') kullanılarak stent restenoz oranlarının azaltılmasından sonra stent uygulamalarında diyabetik hastalarda DESs tercih edilmektedir (18). Yine koroner arter baypas greft (CABG) operasyonlarında komplikasyon oranı ve 'reoperasyon' gereksinimi diyabetiklerde daha fazladır (19). Ayrıca 'iyi regüle' diyabetik hastalarda koroner revaskülarizasyon ihtiyacı, 'kötü regüle' diyabetiklere göre belirgin olarak azalmaktadır (20).

Koroner arter baypas greft operasyonlarında diyabetiklerde görülen komplikasyon sıklığının azaltılması için kan şekeri regülasyonu mutlaka sağlanmalıdır. Koroner arter baypas greft operasyonu sırasında verilen glukozdan zengin solüsyonlar ve inotrop ajanlar ile hipotermi insülin gereksinimini belirgin olarak yükseltir. Bu hastalarda GİK solüsyonu ile yeterli kontrol sağlanmayabilir. Glukoz ve insülinin ayrı olarak verilmesi ve kan şekeri düzeyinin daha sık aralar (örneğin yarım saatte bir ölçüm) ile kontrol edilmesi gerekir. Operasyon sırasında glukoz infüzyon hızı düşük tutulmalı, ancak daha sonra hemen konvansiyonel dozlara çıkılmalıdır (14). Açık kalp ameliyatı sırasında glukoz, insülin ve potasyum verilen hastalar, verilmeyenler ile karşılaştırıldığında, inotrop ajan gereksiniminin azaldığı, ventilasyon süresinin kısaldığı, atriyal fibrilasyon başta olmak üzere aritmi riskinin daha düşük olduğu ve hastanede kalma süresinin kısaldığı bildirilmiştir (21).

Tip 2 diyabetiklerde Kumamoto çalışması ve UKPDS'de yoğun tedavi ile mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonlarda anlamlı azalma sağlanmıştır (22). Sıkı kan şekeri regülasyonu ile diyabetik bireylerde KVH riskinin azaldığı epidemiyolojik çalışmalar ve metaanalizler ile de desteklenmiştir (22). Ancak bu risk azaltımı randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmemiştir. Örneğin UKPDS çalışmasında sıkı kan şekeri kontrolü ile makrovasküler komplikasyonları azaltmak mümkün olmamıştır.

Ciddi komorbiditesi olan hastalarda, yaşlılarda (>65 yaş) veya <13 yaş çocuklarda glisemik kontrolün etkileri konusunda hiç bir klinik çalışma verisi mevcut değildir. HbA1c'yi %7 civarına çeken tedavi rejimleri uzun dönemde mikrovasküler komplikasyonları azaltır. Bununla birlikte, sıkı kan şekeri kontrolü ile hipoglisemi riski de artmaktadır. ACCORD çalışmasında tip 2 diyabetli hastalarda yoğun tedavi ile HbA1c seviyeleri normale getirildiğinde kardiyovasküler morbiditede beklenen azalmanın gerçekleşip

gerçekleşmeyeceği araştırılmıştır (23). Sürpriz bir şekilde yoğun tedavi grubunda (hedef HbA1C <%6) gözlenen yüksek mortalite nedeni ile yaklaşık 3.5 yıl sonra çalışma durdurulmuştur. Sonuçlara bakıldığında, birinci yılda ortanca HbA1C değerleri yoğun tedavi grubunda %6.4 iken standart tedavi grubunda %7.5 olarak bulunmuştur. ADVANCE çalışmasında ise sıkı kan şekeri kontrol grubunda HbA1C<%6.5 olarak hedeflendiğinde major makrovasküler ve mikrovasküler (primer olarak nefropatide) olaylarda %10 rölatif azalma sağlanmıştır (24).

Diyabetik bireyler için son kılavuzlarda önerilen kan şekeri ve HbA1c hedefleri Tablo 2'de belirtilmiştir (14). Sıkı kan şekeri kontrolünün koroner olaylar üzerine olan etkisi ortaya konuncaya kadar bu hastalarda kan şekeri düzeylerini ADA'nın önerdiği şekilde HbA1C düzeyinin <%7, preprandiyal kapiller kan şekeri düzeyinin 70-130 mg/dl ve postprandiyal kan şekeri düzeyinin 180 mg/dl'nin altında tutulması uygun olacaktır (22).

Kalp yetersizliğinde diyabet yönetimi

Diyabet, kalp yetersizliği gelişme riskini artırır, kalp yetmezlikli hastaların prognozunu olumsuz etkiler. Framingham çalışmasında diyabetik bireylerde kalp yetersizliği gelişme riskinin erkekler için 2 kat, kadınlar için 5 kat arttığı gösterilmiştir (3). *United Kingdom Prospective Diabetes Study* çalışmasında ise HbA1c'de her %1'lik artışın kalp yetersizliğine bağlı morbidite ve mortalitede %12 artışa yol açtığı gösterilmiştir (22). Diyabetik hastalarda mikroanjyopati, artmış miyokardiyal fibrozis ile birlikte hiperglisemi, insülin direnci ve miyokarda serbest yağ asitlerinin artışı gibi metabolik faktörler sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olurlar (3). Hiperinsülinemi, direkt miyokardiyal hipertrofi yaparak; yol açtığı su-tuz tutulumu artışına ve sıklıkla diyabete eşlik eden hipertansiyona karşı kompanzatuvar olarak gelişen sol ventrikül hipertrofinin kardiyak kompliyansa azalmaya neden olmasıyla diyastolik kalp yetmezliği gelişimine katkıda bulunur.

İlaç tedavisinin yanı sıra tıbbi beslenme tedavisi (MNT, 'medical nutrition therapy'), fiziksel aktivitenin artırılması ve böylece kilo kaybının sağlanması kan şekeri regülasyonunu sağlamada oldukça önemli bir yer tutar (14). Ancak kilo kaybına yol açarak metabolik kontrole katkı sağlayacak fiziksel aktivite artışını kalp yetmezlikli bir hastanın sağlaması mümkün değildir.

Tip 2 diyabet tedavisinde farmakolojik yaklaşım

Tip 2 diyabette oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) insülin tedavisinden daha sık kullanılmaktadır. İnsülin tedavi seçenekleri yıllar içerisinde artmış, gerek uzun gerekse hızlı etkili analog insülinle-

Tablo 2. Glisemik kontrol hedefleri

	İdeal	IDF hedefleri	ADA hedefleri
HbA1c, %	<6	<6.5	<7
Açlık veya öğün öncesi kan şekeri, mg/dl	70-100	70-120	70-130
2. saat tokluk kan şekeri, mg/dl	<120	<140	<180

ADA - American Diabetes Association, IDF - International Diabetes Federation
14. ve 22. kaynaklardan uyarlanmıştır

rin yanı sıra hazır insülin kombinasyonları da insülin tedavisine uyumu artırmıştır. Tip 2 diyabetik hastalarda insülin tedavisi gerektiği zaman bifazik insülinler, kan şekeri regülasyonu sağlamada yoğun insülin tedavisine alternatif oluşturmuşlardır (25).

Kalp Hastalıklarında Oral Antidiyabetik Kullanımı

Metformin

Metformin, hepatik glukoneogenezi azaltarak kan şekeri değerlerini düşüren bir biguanid türevidir. Metforminin, kilo kontrolü, artmış insülin duyarlılığı, endotel fonksiyonlarında düzelme ve fibrinolizde artış gibi çeşitli olumlu kardiyovasküler etkileri vardır. En sık kullanılan oral antidiyabetik ajan olan metformininde dâhil olduğu biguanidlerin olası laktik asidoz yan etkisi nedeni ile özellikle ciddi kalp yetmezlikli hastalarda kullanımı kontrendikedir (14). Özellikle kalp yetersizliğine sıklıkla eşlik eden renal disfonksiyonun (serum kreatinin >1.4 mg/dl) bu yan etki riskini arttırdığı düşünülmektedir (14).

Tiazolidinedionlar

Gen ekspresyonunu regüle eden transkripsiyon faktörü olarak görev yapan nükleer reseptör ailesinin üyesi 'peroxisome proliferator-activated receptor gamma' (PPAR- γ) agonisti olan tiazolidinedionlar (TZD) primer olarak kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırarak kan şekeri regülasyonunu sağlarlar. Tiazolidinedionlar, su-tuz tutucu etkileri nedeni ile özellikle insülin ile birlikte kullanıldıklarında kalp yetersizliğinde dekompanzasyona yol açabilirler. Daha önceleri TZD, sadece New York Heart Association (NYHA) evre III ve IV konjestif kalp yetersizliğinde önerilmemektedir. Ancak yakın zamanlarda yayınlanan bir metaanalizde rosiglitazon tedavisinin kardiyovasküler riskte artışa yol açabileceği belirtilmiştir (26). Hemen ardından yayınlanan ve devam etmekte olan RECORD çalışmasının ara değerlendirmesinde rosiglitazon ile ilişkili kardiyovasküler risk artışı bulunmamıştır (27). Rosiglitazonun aksine, pioglitazonun kardiyovasküler etkileri prospektif, randomize bir çalışma olan 'Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROACTIVE)' ile incelenmiş ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir (28). Pioglitazonun lipidler, özellikle de trigliseridler üzerine rosiglitazona göre daha olumlu etkileri gözlenmiştir. Sonuç olarak TZD, konjestif kalp yetmezlikli, ağır KAH veya ödemi bulunan, özellikle yoğun insülin alan hastalarda kullanılmamalıdır (14).

Sülfonilüreler

Sülfonilüreler (SU), pankreas beta hücre membranı üzerindeki SU reseptörlerine (SUR) bağlanarak ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederler. Böylece hücre membranının depolarize olmasıyla voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılarak hücre içine kalsiyum girişi sağlanır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması mikofilamentleri kontraksiyona duyarlı hale getirerek beta hücresi içindeki hazır insülinin dolaşıma geçmesini sağlar.

Hem vasküler, hem de kardiyak düz kasta sülfonilüre reseptörlerinin saptanması ile sülfonilürelerin kardiyovasküler etkileri ile ilgili sorular artmıştır. Bir benzamido grubu içeren sülfonilüre-

ler (glibenklamid, glizlazid, glimepirid) bu reseptörlere bağlanarak K⁺ ATP kanallarını bloke edebilir. Bu ilaçların daha uzun süre Ca²⁺ girişine izin verip iskemi sırasında aksiyon potansiyeli süresini uzatarak kardiyak açıdan zararlı olabilecekleri belirtilmiş ise de sülfonilürelerin koruyucu etkileri olduğuna dair çelişkili bulgular da bildirilmiştir (29). İskemiye maruz bırakılan hayvan modelinde glibenklamidin K⁺ ATP kanallarının bloke ettiği, reperfüzyon sonrası aritmilere yol açtığı ve 'stunning' sonrası miyokardiyal iyileşme üzerine olumsuz etkileri olduğu ortaya konmuştur (30). Ancak bu etki normal hayvanlarda gösterilememiştir. Ayrıca UKPDS çalışmasında böyle bir olumsuz etki gösterilememiştir. Bu etkinin klinik olarak önemi net olmamakla birlikte koroner hastalığı olan yüksek riskli hastalarda sülfonilüre tedavisinin kullanımını en aza indirmek yönünde bir eğilim vardır.

Eşlik eden durumların tedavisi

Diyabet tedavisinde başarıya ulaşılması için eşlik eden sorunların özellikle dislipidemi ve hipertansiyonun girişken biçimde tedavi edilmesi gerekmektedir. Böylece hem mikrovasküler, hem makrovasküler komplikasyon riski azaltılabilir.

Antilipidemik tedavi

Diyabet kardiyovasküler risk açısından koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul edilmektedir. Bu nedenle son tedavi kılavuzlarında belirtildiği gibi diyabetik bir hastada KAH olmasa bile hiperlipidemi tedavi kılavuzları ışığında girişken bir şekilde tedavi edilmelidir (Tablo 3). Ancak diyabette lipid kontrolünün temeli antilipidemik ilaç tedavisinden önce kan şekeri regülasyonunun sağlanmasıdır.

Stabil KAH veya tip 2 diyabeti bulunan hastalarda statinler düşük kolesterol düzeylerinde de etkili bulunmuştur. Bu nedenle son zamanlarda LDL-K hedefi, KAH veya eş değeri bulunan yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda <70 mg/dL olarak önerilmiştir (31). Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, statinlerin KAH veya risk faktörleri olan hastalarda mortaliteyi %13, ölümcül ve ölümcül olmayan MI'ı %26, ölümcül ve ölümcül olmayan inmeyi %18 azalttığı gözlenmiştir (31). Geniş çalışmalar, tip 2 diyabetiklerde statinlere bağlı kardiyovasküler olaylardaki risk azalmasının, nondiyabetiklerle kıyaslandığında benzer olduğunu göstermiştir (32). Statinlerin sistolik kalp yetersizliğinde canlı dokuyu koruyarak ejeksiyon fraksiyonunda ve dolayısı ile kalp yetersizliğinde düzelmeye neden oldukları gösterilmiştir (33). Yine statinlerin diyastolik kalp yetersizliğinde de risk azalması sağladığı gösterilmiştir. Gerek statinler gerekse statin dışı tedavi/yöntemlerle benzer oranda LDL-K düşüklüğü sağlansa da

Tablo 3-Diyabetik dislipidemide tedavi hedefleri

	Hedef değerler
Trigliserid, mg/dl	<150
LDL-Kolesterol, mg/dl	<100
HDL-Kolesterol, mg/dl	Erkeklerde >40, Kadında >50
14. numaralı kaynaktan uyarlanmıştır	

Mİ riski statin tedavisi alanlarda daha azdır. Statin tedavisi ile görülen endotel fonksiyonlarının düzelmesi, NO biyoyararlanımının artması, antioksidan etki, antiinflamatuvar etki, plak stabilizasyonu, endotelial progenitor hücre stimülasyonu, immüno-supressif etki vb. etkiler 'pleiotropik' etkiler olarak değerlendirilir.

Koroner kalp hastalarında (KKH) sıklıkla karşılaştığımız dislipidemi kombine hiperlipidemidir. Özelliği LDL-K ve trigliserid (TG) düzeylerinin birlikte yüksek bulunmasıdır. Yüksek LDL/HDL-K oranı ve yüksek TG düzeyinin KKH riskini artırdığını ve aynı zamanda HDL-K'nin koroner olayların kuvvetli bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. Hipertrigliseridemi, yüksek LDL-K ve yüksek LDL/HDL-K (>5) oranı ile birlikte olduğunda KKH olaylarında 6 kat artış saptanmıştır (34). Koroner kalp hastalarında sık rastlanan diğer bir dislipidemi tipi 'aterojenik' lipoprotein fenotipidir. LDL-K düzeyi genellikle normal olmakla birlikte yapısı daha çok küçük, yoğun LDL partiküllerinden oluşmuştur ve bu nedenle aterojenitesi yüksektir (3, 4).

İzole hipertrigliseridemini de KKH açısından bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (35). Trigliseridemi düşürmek HDL-K'yi yükseltmek için statinler dışında fibrik asit deriveleri de etkin olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar plazma TG seviyesini aşikâr olarak düşürür ve HDL-K düzeyini artırırlar (36). Fibratlar, heterojen yapıdaki LDL-K'nin altgruplarının dağılımını etkileyerek aterojenitesi yüksek küçük yoğun LDL partiküllerini (LDL-III) daha az aterojenik büyük LDL partiküllerine (LDL-I) dönüştürürler (36). Böylece LDL partiküllerinin LDL reseptörleri ile etkileşimi ve dolayısıyla klirensi artmış olur.

Fibratların da 'pleiotropik' etkileri vardır. Gemfibrozil hariç diğer fibratlar plazma fibrinojen düzeyini azaltırlar (37). Yapılan çalışmalarda gemfibrozil ile in vivo olarak trombosit agregasyonunda artış izlenmiş olup bu etkinin mental stres durumunda istirahat haline göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda da gemfibrozilin fiziksel egzersiz sonrası in vitro olarak epinefrin ile tetiklenen agregasyonu azalttığı bildirilmiştir (38). Gemfibrozilin koagülasyon üzerine olumlu etkisi de vardır, plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyini düşürerek fibrinolize yardım eder.

Diyabetik hastalarda sadece açlık trigliserid düzeyinin değil postprandiyal hipertrigliseridemini de artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Fibratlar aynı zamanda postprandiyal hiperlipemiyi ve dolayısıyla aterojenik riski azaltırlar (39).

Fibratlar HDL-K'de aşikâr bir yükselmeye neden olurlar. Bu etki başlangıç HDL düzeyi ile ilişkilidir ve HDL-K <35 mg/dl olduğunda artış daha belirgindir (40).

Fibratlar primer hiperkolesteroleminin tedavisinde ilk seçilecek ilaç olmamakla beraber yeni jenerasyon fibratların LDL-K düzeylerini etkili bir şekilde azalttıkları bildirilmiştir. Bununla birlikte hiperkolesterolemik kişilerin fibrat tedavisine verdikleri cevap heterojen olup tedaviye cevapsızlık olabildiği gibi bazen de paradoksal olarak LDL-K düzeyini yükseltebilirler (41). Fibratların LDL-K üzerindeki en olumlu etkisi küçük yoğun LDL partiküllerinin konsantrasyonunu azaltması, daha az aterojenik olan büyük LDL partiküllerinin artmasıdır (36).

Kılavuzlara göre LDL-K>100 mg/dl olan diyabetik hastaların tümüne statin başlamak gerekiyorsa da sınırdan yüksek LDL-K

(100-130 mg/dl), yüksek trigliserid ve düşük HDL-K'si olan hastalarda statinlerin yararlı olduğuna dair bir klinik kanıt henüz yoktur. Koroner kalp hastalığı bulunan bir kişide LDL-K<125 mg/dl düzeylerinde iken tekrarlayan kardiyak olay riskini düşük HDL-K ve yüksek trigliserid düzeylerinin belirlediği ortaya konmuştur (3). Bu durumda statin yerine fibrat kullanılması daha yararlı olacaktır.

Kombine hiperlipidemide (LDL-K≥100 mg/dl, TG ≥200 mg/dl ve HDL-K <40 mg/dl) sinerjik etki için statin-fibrat birleşiminin kullanılabilirliği ve lipid düşürücü etkinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak statin-fibrat kombinasyonu ile ağır miyopati ve rabdomiyoliz riski olduğundan tercih edilmemektedir.

Antihipertansif tedavi

Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (3, 4). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme re-infarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır (42). Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Hipertansiyonu olan ve AMI geçirenlerde infarktüs sonrası angina pektoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu ve kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya CABG operasyonu yapılan hipertansif hastalarda 5 yıllık sağkalım normotansiflere göre daha düşüktür (43). Yüksek-normal kan basıncı olan bireylerde bile kardiyovasküler hastalık risk artışı izlenmiştir (3, 4).

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığını oluşturan mekanizmalar arasında, sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği yanında, endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II aktivitesinin artışı, lipoprotein(a) yüksekliği vardır. Diyabette hiperinsülineminin su-tuz tutucu etkisi, düz kas proliferasyonunu artırarak vasküler direnci artırması, kardiyak hipertrofiye yol açması vb. mekanizmalar diyabetik hastalarda daha sık HT görülmesini açıklar. JNC-7 kılavuzuna göre diyabetik hipertansiflerde tedavi hedefleri 140/90 mmHg'den günümüzde 130/80 mmHg'ye gerilemiştir. UKPDS, sistolik KB'de 10 mmHg azalma ile diyabete bağlı tüm sorunlarda %24, mikrovasküler komplikasyonlarda %37 ve inme riskinde ise %44 oranında azalma sağlanabildiğini ortaya koymuştur.

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığından korunma ve tedavi yaklaşımının temelini risk faktörlerinin düzeltilmesi oluşturur. Her yaş için hedef kan basıncı <140/90 mmHg, hedef kan basıncı tip 2 diyabet varlığında <130/80 mmHg, proteinürisi günde >1gr olan tüm hipertansiyonlularda <125/75 mmHg olmalıdır (4).

1. İlaç dışı tedavi: Risk faktörlerinde belirtilen uygulamalara ek olarak şunlar yapılmalıdır (3, 14);

- o Tuz kısıtlaması uygulanmalıdır (günlük tuz alımı 6 gr'dan az olmalıdır).
- o Kilo verilmesi sağlanmalıdır (BMI 18.5-24.9 aralığında tutulmalı).
- o Diyetle yeterli potasyum, kalsiyum ve magnezyum olmalıdır.
- o Alkol kullanımı kısıtlanmalıdır.
- o Fizik aktivite artırılmalıdır (haftada en az 3-4 kez, hedef kalp hızının %60-70'ine ulaşacak şekilde, 30-45 dakika hızlı yürüyüşler yapılmalıdır).

2. Farmakolojik tedavi: Hipertansiyon tanısı konan ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kan basıncı kontrol altına alınamayan her yaşta hastaya farmakolojik tedavi başlatılmalı ve sürekli uygulanmalıdır (4). İlk ilaç seçimi bireysel olmalı, birlikte bulunan durumlara göre monoterapi veya kombinasyon tedavisi seçilmelidir.

Diüretikler

Tiyazid diüretikler, düşük dozlarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ile birleşim halinde diyabetik hastalarda ve yaşlı bireylerde artmış vücut su-tuz tutulumunu natriüretik etki ile azaltarak kan basıncı kontrolünde faydalı olurlar. Yüksek doz tiyazid diüretiklerin özellikle beta-blokerler ile birlikte kullanıldıklarında insülin direncini artırarak lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumsuz etki gösterdikleri bilinmektedir. Ancak uzun takip süreleri sonunda tiyazidler ile görülen bu metabolik bozuklukların inme ve kardiyovasküler risk artışına yol açmadığı ortaya konmuştur. Hem düşük doz, hem yüksek doz tiyazid diüretik rejimlerinin inme ve kardiyovasküler mortalite üzerine faydalı etkileri olduğu gösterilmişse de yalnızca düşük doz tiyazid tedavisi ile KAH riskinde azalma sağlanmıştır (3). Renin anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu, kollajen sentezi artışı ve miyokardiyal fibrozis ile sol ventrikül hipertrofisine yol açmaktadır. Spironolakton, aldosteron reseptörlerini antagonize ederek MI sonrası sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda faydalı olmaktadır. Spironolaktonun lipid ve glukoz metabolizması üzerine nötr etkili olduğu kabul edilmektedir (3).

Beta-blokerler

Bu gruptaki ilaçların farmakodinamik (intrinsik sempatomimetik aktivite, membran stabilize edici aktivite, beta 1-reseptörü selektivitesi vb) ve farmakokinetik (absorpsiyon, etki süresi, biyoyararlılık, plazma konsantrasyonu, proteine bağlanma, suda yahut yağda erime) özellikleri birbirinden farklıdır. Ancak, uygun dozlarda kullanıldıkları takdirde, kan basıncını düşürücü etkileri benzerdir. Beta-blokerler ile tedaviden en çok yararlanan hastalar, daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş olanlardır. Beta blokerlerin her ne kadar diyabetik hastalarda glukoz toleransı ve lipid profili üzerine olumsuz etkileri ve hipoglisemik semptomları maskeleyici özellikleri olsa da MI geçirmiş olan hipertansif veya kan basıncı normal hastalarda, bir kontrendikasyon yoksa beta-blokerler ilk tercih edilecek ilaç olmalıdır (3). Beta-blokerler, ayrıca, anjina pectoris, hipertrofik kardiomyopati, hiperdinamik dolaşım durumları, tremor ve baş ağrısı bulunan hastalarda da tercih edilen ilaçlardır. *Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF)* çalışmasında hafif-orta kalp yetersizliği *New York Heart Association (NYHA)* sınıf II-III bulunan, diüretik, ACEI ve digoksin kullanan hastalara ek olarak verilen metoprololun morbidite ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (44). Beta-blokerler, astım bronşiale, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hasta sinus sendromu ve atriyoventriküler blok bulunanlarda kullanılmamalıdır. Ağır (NYHA sınıf IV) kalp yetersizliğinde ise hasta stabilize olduktan sonra düşük doz beta-bloker mevcut tedaviye eklenebi-

li. 'Parsiyel agonist etki' göstermeyen (ISA, intrinsik sempatomimetik aktivite) beta-blokerlerin kan lipidleri üzerine olumsuz etkileri, ISA gösteren ve alfa 1-reseptörü de bloke edenlere göre fazladır. Ancak MI sonrası mortalite, reenfarkt ve anı ölüm riskini azalttığı kanıtlanmış olan beta-bloker ajanlar, ISA göstermeyen beta-blokerlerdir (3). Randomize olmayan çalışmalarda beta-bloker kullanımı ile diyabet riskinde artış olduğu belirtilmişse de bu veri randomize çalışmalarda kanıtlanmamıştır (3). Beta-blokerler, özellikle koroner arter hastalığı olan diyabetiklerde, uzun dönem kardiyovasküler faydaları nedeni ile potansiyel metabolik yan etkileri göz ardı edilerek kullanılmalıdır.

Alfa-Blokerler

Antihypertensive Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) çalışmasında, doksazosin kolunda kombinasyon kardiyovasküler olay (kardiyovasküler ölüm, non-fatal MI, kalp yetersizliği) riskinin klortalidona göre %25 fazla olduğu gösterilmiştir (45). Bu nedenle alfablokerler koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliğinde mümkün olduğunca tek başına kullanılmamalıdır. Kombinasyon tedavilerinde kullanılmaması yönünde çalışma yoktur. Alfa blokerler, diyabetik hastalarda metabolik faktörler üzerine nötr veya olumlu etkileri dolayısı ile kardiyovasküler olumsuz deneyimlere rağmen kan basıncı regülasyonu sorunu olan diyabetik hastalarda ilk tercihler arasında yer almadan kullanılabilirler (3).

Kalsiyum kanal blokerleri

Plasebo-kontrollü büyük çalışmaların meta-analizlerinde, uzun etkili dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB), izole sistolik hipertansiyonlu yaşlı hastalarda, inme, majör kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler ölüm riskini azalttığı; ancak KAH, kalp yetersizliği ve total mortalite riskinde bir azalmaya yol açmadığı tespit edilmiştir (46). Koroner kalp hastalığı bulunan hastalarda yapılan, nispeten küçük çaplı çalışmalarda, kısa etkili dihidropiridin türevi (nifedipine) kalsiyum KKB'lerin mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle, hipertansiyon tedavisinde kısa etkili KKB'lerin kullanılmaması tavsiye edilmektedir (46). Uzun etkili nifedipine (nifedipine GITS) ile diüretiklerin karşılaştırıldığı *International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)* çalışmasında ise yüksek riskli hipertansif hastalarda, kan basıncını kontrolü ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi önlemede gruplar arasında fark olmadığı, nifedipin GITS ile karotiste aterosklerozun yavaşladığı gözlenmiştir (47). Non-dihidropiridin grubundan verapamil ile miyokard infarktüsü hastalarda yapılan plasebo-kontrollü bir çalışmada, verapamilin reinfarktüs ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı, diltiazem ile yapılan bir diğer çalışmada da, bu ilacın inme, MI ve kardiyovasküler mortaliteyi önlemede diüretikler ve beta-blokerler kadar etkili olduğu saptanmıştır (3). Özellikle nondihidropiridin grubu KKB'leri diyabetes mellitus ve diyabetik nefropatili hastalarda ACEI kullanamayan hastalarda alternatif olarak veya ACEI kullanan hastalarda antihipertansif gereksinimi olduğunda ikinci tercih olarak kullanılabilirler (3, 4).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kan basıncını düşürücü etkileri yanı sıra inme, KAH ve majör kardiyovasküler olay (MI, revaskülarizasyon, kalp yetersizliği, kardiyovasküler ölüm) riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir (3). *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE) çalışmasında, bir ACE inhibitörü olan ramiprilin hipertansif olan/olmayan kalp yetersizliği bulunmayan yüksek riskli hastalarda, kardiyovasküler ölüm, MI ve inme riskini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür (48). *Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (MICRO-HOPE) çalışmasında ise benzer kan basıncı düzeylerinde ACE inhibitörlerinin, mikroalbuminüri olan/olmayan tip 2 diyabetik hastalarda, aşikar nefropatiye ilerleme ve kardiyovasküler olay riskini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. ACE inhibitörlerinin bu olumlu etkilerinin antihipertansif etkilerinden bağımsız olduğu bildirilmiştir.

Kalp yetersizliği tedavisinin temelini ACE inhibitörleri ve beta-blokerler oluşturur. ACE inhibitörleri, diyabette hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler riskten sorumlu azalmış fibrinoliz, endotel disfonksiyonu, ventriküler remodeling ve hipertrofi gibi pek çok faktör üzerine olumlu etkileri yanı sıra diyabetin kronik komplikasyonlarını engellemeleri nedeni ile ilk sırada tercih edilmesi gereken ilaçlardır (3).

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB)

Bu sınıftaki ajanların antihipertansif etkileri, ACE inhibitörlerine benzer olup, yan etkileri daha azdır. *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL), *Irbesartan Microalbuminuria Type 2 Diabetes in Hypertensive Patients* (IRMA-2) ve *Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial* (IDNT) çalışmalarında, ARB lerin, hipertansif tip 2 diyabetik ve nefropatili hastalarda diğer antihipertansiflere (ACE inhibitörleri hariç) göre son dönem böbrek hastalığına gidişi, ölüm oranını ve kalp yetersizliği riskini anlamlı derecede azalttıkları gösterilmiştir. *Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension* (LIFE) çalışmasında ise losartanın atenolole göre kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi, inme riskini azalttığı; bu risk azalmasının diyabetik hastalarda daha belirgin olduğu ve losartanın diyabetik olmayan hastalarda yeni diyabet oluşumunu da %25 oranında azalttığı tespit edilmiştir (49).

Antiagregan-antitrombotik tedavi

Akut miyokard infarktüslerinin ancak üçte birinde sigara, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi açıklayıcı faktörlerin olması, trombojenik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Trombosit agregasyonunu irreversible olarak önleyen asetilsalisilik asitin (ASA) gerek primer, gerekse sekonder korunmada yeri olduğu düşünülmektedir (3). Genelde kabul edilen 50 yaş üzeri erkeklerde risk faktörleri varsa bir yandan onları modifiye edip öte yandan ASA verilmesidir. Bu arada artmış gastrointestinal kanama ve hemorajik inme riski de göz önünde tutulmalıdır. Kadınlarda aynı öneriyi yapmadan önce Womens Health Study sonuçlarını beklemekte fayda vardır. Koroner arter hastalığı geliş-

miş kişilerde ASA kullanımıyla ilgili daha fazla veri vardır. *Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial* (SAPAT) çalışmasında günde 75 mg ASA'nın miyokard infarktüsü ve ani ölüm riskini %34 azalttığı gözlenmiştir (50). Antitrombotik ajan olarak kullanılan dipiradomolün, tek başına veya ASA ile birlikte kullanımının yararı gösterilememiştir. Tiklopidin ile yapılan çalışmalarda bu ilacın koroner olayları önlemede etkili olduğu gösterilmiş olsa da nötropeni ve trombositopeni gibi yan etkileri bu ilacın uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır. Klopidogrel'in daha az yan etki ile koroner olayları azalttığı görülmüşse de, maliyet etkinlik açısından bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Ancak gastrointestinal intolerans nedeni ile ASA kullanamayan KAH'da tercih edilebilir.

Oral antikoagülanlar yapılan çalışmalara göre kardiyovasküler sekonder korumada koroner olayları azaltırlar. Ancak antiagreganlara belirgin üstünlüklerinin olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle aspirin intoleransı, sol atriyum veya ventrikülde gösterilmiş trombus olmadıkça antikoagülan tedavi ilk tercih olmamalıdır.

Sonuç

Diyabet ve eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin kardiyovasküler risk artışına katkısı göz önüne alındığında diyabet tedavisinin ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bu konuda gün geçtikçe tedavi seçenekleri artmakta ve tedavi hedefleri noktasında çığır yükseltilmektedir. Diyabet tedavisinde temel hedef, başta kardiyovasküler komplikasyonlar olmak üzere kronik komplikasyonların önlenmesidir. Artık diyabetik hastalarda sadece kan şekeri regülasyonu ile yetinmemek aynı zamanda eşlik eden sorunlara da odaklanmak gerekmektedir.

Kaynaklar

1. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414- 31.
2. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, 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.
3. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 975- 98.
4. Öngen Z. Ateroskleroz patogenezi. Erol Ç, editör. *Klinik Kardiyoloji*. Birinci baskı. Ankara: Nobel Yayınevi; 2004. s.1-20.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.

8. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334 : 952-7.
9. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562-8.
10. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000; 21: 1750-8.
11. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57- 65.
12. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
13. Gürlek A, Kayaalp SO. İnsülin, oral antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. In: Kayaalp SO, editör. *Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş; 2002. s. 1177-220.
14. *Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2008.
15. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-9.
16. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2729-36.
17. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ: Identifying high risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 43-9.
18. Legrand V. Therapy insight: diabetes and drug-eluting stents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 143-50.
19. Morricone L, Ranucci M, Denti S, Cazzaniga A, Isgrò G, Enrini R, et al. Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population. *Acta Diabetol* 1999; 36: 77-84.
20. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, Stettler I, Furrer M, Naegeli B, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and later mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2005; 150: 1000-6.
21. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004; 109: 1497-502.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1: 12-54.
23. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
24. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
25. Sharma SK, Al-Mustafa M, Oh SJ, Azar ST, Shestakova M, Guler S, et al. Biphasic insulin aspart 30 treatment in patients with type 2 diabetes poorly controlled on prior diabetes treatment: results from the PRESENT study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 645-52.
26. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
27. Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 357: 67-9.
28. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
29. Negróni JA, Lascano EC, del Valle HF. Glibenclamide action on myocardial function and arrhythmia incidence in the healthy and diabetic heart. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007; 5: 43-53
30. Workman AJ, MacKenzie I, Northover BJ. A K (ATP) channel opener inhibited myocardial reperfusion action potential shortening and arrhythmias. *Eur J Pharmacol* 2001; 419: 73-83.
31. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45.
32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
33. Shanes JG, Minadeo KN, Moret A, Groner M, Tabaie SA. Statin therapy in heart failure: prognostic effects and potential mechanisms. *Am Heart J* 2007; 154: 617-23.
34. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
35. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-29.
36. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-93.
37. Schonfeld G. The effects of fibrates on lipoprotein and hemostatic coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1994; 11: 161-74.
38. Bröijersén A, Eriksson M, Angelin B, Hjendahl P. Gemfibrozil enhances platelet activity in patients with combined hyperlipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 121-7.
39. Bae JH, Bassenge E, Lee HJ, Park KR, Park CG, Park KY, et al. Impact of postprandial hypertriglyceridemia on vascular responses in patients with coronary artery disease: effects of ACE inhibitors and fibrates. *Atherosclerosis* 2001; 158: 165-71.
40. Poulter N. The impact of micronised fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-targets in 7098 patients with dyslipidemia. *Br J Cardiol* 1999; 6: 682-5.
41. Pasternak RC, Brown LE, Stone PH, Silverman DI, Gibson CM, Sacks FM. Effect of combination therapy with lipid-reducing drugs in patients with coronary heart disease and normal cholesterol levels: a randomized, placebo-controlled trial: Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 529-40.
42. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 469-80.

43. Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Karlson BW, Sjöland H, Karlsson T, Caidahl K. Mortality, risk indicators, mode and place of death and symptoms of angina pectoris in the five years after coronary artery bypass grafting in patients with and without a history of hypertension. *Blood Press* 1999; 8: 200-6.
44. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
45. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
46. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organization and the International Society of Hypertension. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens* 1997; 15: 105-15.
47. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
48. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
49. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
50. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.