

Kardiyovasküler risk faktörü olarak hiperglisemi

Dr. Miyase Bayraktar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

Diyabet, kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabetli kişiler diyabeti olmayanlara göre 2-4 kez daha fazla KVH için risk taşırlar. Birçok ülkede hala iskemik kalb hastalığı mortalite sıralamasında ilk sırayı korumaktadır. Önceden myokard infarktüsü geçirmemiş bir diyabetikte myokard infarktüs riski, diyabeti olmayanlara göre %20 daha fazladır, buda önceden MI geçirmiş diyabetsiz kişinin riskine denktir. KVH için diğer bilinen risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra dahi KVH riski yüksek kalır. KVH riski, diyabetin süresi ve şiddeti ile de iyi bir korelasyon gösterir. Gerek DCCT gerekse UKPDS çalışma sonuçları makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde iyi glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonlardaki kadar belirgin olmasada etkin olduğunu göstermiştir. UKPDS çalışmasında ortalama 10 yıllık sürede HbA1c'nin %7'ye düşürülmesi hastaların %16'sında MI riskini azaltmıştır. HbA1c'de %1 lik düşme MI riskinde %14 azalma, diyabetle ilgili ölümlerde %21 lik azalma sağlamıştır. Sıkı glisemik kontrol MI'dan sonraki yıllarda da mortalite riskini belirgin olarak azaltmıştır.

Diyabetiklerde biriken bu verilerin yanısıra diyabeti olmayan fakat bozuk açlık hiperglisemisi, bozuk glukoz toleransı veya her ikisi birden olan kişilerde de diyabetin ortaya çıkmasını beklemeden kardiyovasküler riskin aşikar arttığı gösterilmiştir. "American Diabetes Association"nın 1997 yılında diyabet tanısında öne sürdüğü kriterler hastaları hiperglisemi riskinden korumak için erken tanı konması ve özellikle KVH riskinin hafif glisemik ortamda da artabileceğinin gösterilmesi sonucu gerekli bir adım olarak değerlendirilmekte ve hiperglisemi düzeyinin daha aşağılara çekilmesi inancı giderek güçlenmektedir.

Epidemiyolojik veriler koroner arter hastalığı, inme, intermitant claudication gibi kardiyovasküler hastalıklarla hiperglisemi arasında belirgin bir ilişki göstermiştir. Risk artışı devamlıdır ve açlık plazma glukozu, postprandial glukoz ve HbA1c seviyeleri ile düzenli bir korelasyon göstermektedir.

Whitehall Study, Paris Prospective Study, Helsinki Policeman Study'de erkeklerde 20 yıllık takip sonunda açlık plazma glukozu (< 7.8 mmol/l) ile iskemik kalb hastalığı mortalitesi arasında lineer bir ilişki gösterildi.

Framingham çalışmasında ise non-diyabetik kadında glukoz seviyeleri ile KVH arasında aşikar bir ilişki gösterilirken erkeklerde benzer ilişki saptanamadı.

Kardiyovasküler hastalıkta seksler arasında belirgin farklılıklar vardır. Orta yaşlı kişilerde koroner arter hastalık sıklığı erkeklerde kadınlardakinden 2-5 katı yüksektir. Bu seks farklılığı yüksek kan basıncı, lipid bozuklukları, sigara, estrogen düzeylerinin düşük olmasıyla izah edilmeğe çalışılmıştır. Çeşitli çalışmalarda diyabetli veya hiperglisemili kadınlarda kardiyovasküler risk artışı erkektekinden daha yüksek bulunmuştur.

Özellikle yüksek postprandial glukoz seviyelerinin KVH için bağımsız önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Hoorn çalışması tip 2 diyabet için riskteki kişilerde 2. saat postprandial glukoz seviyelerinin açlık glukozu ve HbA1c düzeylerine göre anormal intima-media kalınlığı ile birlikte olduğunu göstermiştir.

Son zamanların en çok konuşulan çalışması, DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) çalışmasında 22 farklı Avrupa kohortundan 30-89 yaşları arasında, diyabet hikayesi olmayan 19377 erkek ve 10377 kadın ortalama 11 yıl takip edildiler. Çalışmanın en öneml sonuçlarından biri, KVH için bilinen risk faktörleri düzeltilmesinden sonrada bozuk açlık hiperglisemisinin KVH için bağımsız bir risk oluşturmazken 2. saat postprandial hipergliseminin bağımsız olarak riski artırdığının açık bir şekilde saptanmasıdır. Özellikle bozuk glukoz toleransına (IGT) sahip olan kişilerde mortalite riskinin, bozuk açlık glukozu veya normaglisemisi olanlara göre çok daha fazla olması, IGT'nin kardiyovasküler hastalık ve mortalite için çok daha iyi bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

Hipergliseminin vasküler sistem üzerinde etkilerini açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Özellikle hipergliseminin endotel üzerindeki etkileri KVH oluş mekanizmalarını açıklamak bakımından önemlidir.

Hiperglisemi proteinlerin primer aminlerinin nonenzimatik yoldan glikolize olmalarına neden olabilir. Bu proteinler içinde özellikle albumin, LDL vasküler hü-

relerde endotel hücre harabiyetine neden olabilir, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarabilirler. Ek olarak, çapraz bağlı proteinlerin yıkım ürünleri makrofajların spesifik reseptörleri ile etkileşebilirler ve "platelet derive growth factor" (PDGF), TNF gibi vazoaaktif ürünlerin ortama salınmasına neden olurlar. Proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonu oksidatif ürünlerin yapımını artırabilir. Bunlar lipid ve proteinleri etkileyerek vasküler değişikliklere ve harabiyete neden olurlar. Önemli bir olasılıkta hiperglisemi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden lipoproteinlerin etkisinin artmasına neden olabilir.

Hiperglisemi oksidan ürünleri en az iki şekilde artırabilir. Nonenzimatik glikolizasyon sonucu olarak ve mitokondrial akımı artırarak H₂O₂ yapımında artma sağlayarak. Lipid peroksidlerde yükselmeler ve antioksidan enzim seviyelerindeki değişiklikler vasküler dokuda oksidatif stresin arttığının bulgularıdır. Endotel GLUT 1 reseptörüyle glukozu serbest olarak geçirme yeteneğine sahiptir. Dolaşımdaki glukozu konsantrasyonuna bağlı olarak alabilen hücre bunu enerjiye dönüştürmeğe çalışır. Mitokondride bu fazla glukoz sadece enejî yapımında değil superoksit anyonların kısıtlamasız yapımında neden olur. Dolayısıyla glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak serbest radikaller yapılabilir. Indirekt bulgular hipergliseminin neden olduğu endotel disfonksiyonu, koagülasyon aktivasyonu, plazmada hücre içi adezyon molekülü 1 (ICAM-1)'de artmasının antoksidanlar kullanılarak düzeltilebileceğini desteklemektedir. Diyabetik kişilerde LDL'nin postprandiyal fazda oksidasyona çok daha yatkın hale geldiği saptanmıştır.

Hiperglisemi tarafından vasküler hücrelerin sinyal iletiminde değişikliklerde kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Vasküler dokuda en iyi gösterilenlerden biri PKC aktivasyonudur. PKC aktivasyonu, vasküler geçirgenliği, kontraktileti, hücre proliferasyonunu, bazal membran sentezini, platelet agregasyonunu, makrofaj aktivasyonunu ve çeşitli sitokinler, hormonlar için sinyal mekanizmalarını düzenler.

Hiperglisemi DAG yapımını artırarak PKC'yi aktive edebilir. PKC'nin iyi bilinen iki fizyolojik düzenleyicisi DAG ve kalsiyumdur. Diyabetik hayvan çalışmalarında çeşitli vasküler dokularda hücre içi DAG seviyesi ve PKC aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Oksidan ve glikolizasyon ürünleride PKC aktivasyonundan sorumlu olabilir.

İnsulin rezistansı ve hiperinsulinemide hipergliseminin yandaşı olarak kardiyovasküler sistemi olumsuz olarak etkiler. Hiperinsulinemi ve insulin rezistansı diyabetik hastalarda ve insulin rezistans durumlarında hipertansiyon ve makrovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir. İnsulinin endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerinde önemli etkileri vardır. NO aktivasyonu, protein sentezi, sitokinlerin ve ekstraselüler

proteinlerin ekspresyonu gibi. Esas olarak insulinin fizyolojik etkisi antiaterojeniktir. İnsulin direnci varlığında özellikle NO yapımının etkilenmesi sonucu insulinin vazodilatör etkisi azalır. Buna karşılık düz kas hücreleri üzerindeki mitojenik aktivitesi kesinlik kazanmamıştır.

Hipergliseminin endotel üzerinde yaptığı bozukluklar bu mekanizmalarla izah edilebilir. Tabloda bu özetlenmiştir.

Tablo 1. Hipergliseminin neden olduğu endotel disfonksiyonu için mekanizmalar

PKC aktivasyonunda artma	Damarların proliferasyonunda artma, kontraksiyon değişikliği, sinyal iletim bozukluğu
Büyüme faktörlerinin ekspresyonunda artma	Düz kas hücrelerinin artmış proliferasyonu ve fenotipik değişiklik
Proteinlerin ve diğer moleküllerin (DNA gibi) artmış glikalizasyonu	Antijenite değişim sonucu immünite ile ilgili değişiklik
DAG sentezinde artma	Vazodilatasyon bozukluğu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunda artma
PAI-1 artmış yapımı	Fibrinolizis azalması, tromboza eğilim
Oksidatif stres	NO yapımının azalması, düz kas hücrelerinin vazokonstriktif uyarıya cevabının artması, adezyon moleküllerinde artma, inflamasyonda artma

Sonuç olarak hiperglisemi, özellikle postprandiyal hiperglisemi hem diyabetiklerde hemde non-diyabetiklerde kardiyovasküler sistemde ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Erken devrede hipergliseminin sıkı kontrolü hastaların KVH'dan korunmasında önemli bir basamaktır. Bu özellikle tip 2 diyabet için potansiyel risk taşıyan kişilerin hiperglisemi yönünden taranması gerekliliğini gündeme getirmektedir.

Kaynaklar

1. Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia* 46(Suppl 11):M9-M16, 2003
2. Decode Study Group. Is there a glycemic threshold for mortality? *Diabetes Care* 26(3):688-696, 2003
3. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25(5):894-9, 2002
4. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle aged non diabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 21:360-73, 1998
5. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22:233-40, 1999
6. Vegt F, de, Dekker JM, Ruhe HG, et al. Hyperglycemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 42:926-31, 1999
7. Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia* 46(Suppl 1):M9-M16, 2003
8. Escandon JC, Cipolla M. Diabetes and Endothelial dysfunction: A clinical Perspective. *Endocrine Rev* 22(1):36-42, 2001