

# Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz

Dr. Evren BURŞUK  
I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Biyofizik Anabilim Dalı

## Giriş

Bilim sayesinde insanın yaşam süresi uzatıldığı için artık, kronik hastalıklar daha büyük önem taşımaktadırlar. Diabetes mellitus da bunların arasında üst sırada yer almaktadır. Yüksek tedavi bilançosu ve oluşmasının önlenemediği komplikasyonların tedavilerinin pahalı olması önemini artırmaktadır.

Diabetes mellitus, pankreasın  $\beta$  hücreleri tarafından salınan insülin hormonunun kanda eksik olması veya miktarı normal olsa da gerektiği gibi kullanılamaması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. İnsülin; özellikle karaciğer, yağ ve kas hücrelerine glikoz girişinden sorumlu olup glikolizi, glikojenezi, protein sentezini, lipogenezi, ATP, DNA ve RNA seviyelerini artırmaktadır. Böylece, diabette hücreler gerekli glikozu alamazlar. Hücre içinde glikoz konsantrasyonu azalırken, hücre dışında yani kanda artmaktadır. Kan glikoz seviyesi

böbrek eşiği olan %170-180 mg'ı aştığında idrarla atılmaya başlar. Yani, glikozüri oluşur. Glikoz, suyu da sürükleyeceğinden diabetin majör belirtileri olan polidipsi ve poliüri oluşur. Vücut proteinleri ve yağları yıkılmaya başlanır. Sonuçta kanda keton birikerek ketonemi ve idrarla atılarak ketonüriyi oluşturur. İlerlerse diabetik ketoasidoz komasına neden olabilir. Bazen hastanın doktora ilk geliş sebebidir. Bir süre sonra kalp, böbrek, göz ve sinir tutulumları sonucu geç komplikasyonlar görülmeye başlar.

## Diabetteki Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Diabetlilerde aterosklerotik hastalık görülme oranı yüksek olup morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindedir. Koroner arterler, aorta, serebral ve alt ekstremitte arterleri tutulmaktadır. Sonucunda da miyokard infarktüsü, felç, alt ekstremitte kla-

Tablo 1

RİSK FAKTÖRLERİ	IDDM	NIDDM
Dislipidemi		
<i>Hipertrigliseridemi</i>	++	++
<i>Düşük HDL</i>	+/-	++
<i>Küçük, yoğun LDL</i>	+	++
<i>Artmış apoB</i>	+	++
Hipertansiyon ve endotel	+	++
Hiperinsülinemi/İnsülin direnci	+	++
Merkez obezite	-	++
Aterosklerotik aile hikayesi	-	+
Sigara	-	-
Koagülasyon	+	++
Fibrinoliz	+	++
Oksidatif stress	+	++
Hemoreoloji	+	++
Homosistein	+	++

udikasyonu ve gangreni görülme insidansı yükselmiştir. Her iki tip diabette de (Tip I Diabetes mellitus = İnsülin bağımlı = IDDM ve Tip II Diabetes mellitus = İnsülin bağımsız = NIDDM) aynı oranda görülmesine karşın Tip II Diabetlilerde geniş damar hastalıklarının etkisi daha kötü olup %60 ölümlerden sorumludur. Menapoz öncesindeki diabetik kadınlarda ateroskleroz görülme olasılığı diabetik erkeklerle aynıdır. Diabetteki ateroskleroz riskinin artmasının nedenleri arasında başlıca üç tane sayılmaktadır. Bunlar:

1. Diğer bilinen risk faktörlerini artırması (örneğin hiperlipidemi ve hipertansiyon)
2. Diabetin kendisinin ateroskleroz için risk faktörü olması,
3. Diabetin, diğer bilinen risk faktörleriyle ateroskleroz oluşturmak için sinerjistik hareket etmesidir.

Diğer risk faktörlerinin Tip I ve Tip II diabetlerle ilişkileri Tablo 1 de görülmektedir.

**Dislipidemi:** Lipid ve lipoprotein metabolizmasında şilomikronun, VLDL'nin, LDL'nin ve HDL'nin görevleri ve apoproteinlerle ilişkileri aşağıdaki gibidir.

Lipoproteinin İsmi	Apo	Görevi
Şilomikron	B-48, A, E	Trigliseridi, bağırsaktan perifere taşır
VLDL	B-100, E	Trigliseridi, karaciğerden perifere taşır
LDL	B-100	Kolesterolü perifere ve karaciğere taşır
HDL	A, C, D, E	Kolesterolü periferden karaciğere taşır

Yukarıdaki tablodan da anlaşılacağı gibi lipoproteinler diabet ve aterosklerozda çok önemlidir.

Tip I Diabetes mellituslularda lipid anormallikleri büyük ölçüde kan şekerinin yeterince kontrol edilememesi ile ilgilidir ve en sık hipertrigliseridemi görülür. Hipertrigliserideminin nedeni; lipoprotein lipaz enzim aktivitesinin azalmasıyla şilomikronlar ve VLDL'lerin atılmamasıdır. Ayrıca LDL yüksek olup, HDL düşüktür. Kan şekeri kontrol altına alındığında hepsi geri dönüşümlüdür.

Tip II Diabetes mellituslularda lipid anormallikleri, diabetizlere göre iki kat daha fazladır. En sık görülenler hipertrigliseridemi ve düşük HDL'dir. Kan şekeri kontrol edilebilirse değerler düşer, ama hiçbir zaman normale inmez.

Aterosklerozun mekanizmasının bir parçası olan endotel ve altındaki düz kas harabiyetinin majör sebeplerinin arasında oksidasyon, glikasyon (diabetlilerde), agregasyon, proteoglikanlarla birleşmesi ile modifiye LDL'lerdir.

İnsan rekombinant LDL'sinin beş tipi vardır. Bunlardan bir tanesi normal, dört tanesinin ise LDL reseptörüyle bağlanması ve/veya proteoglikanla bağlanma defektinin olmasıdır. Proteoglikanla bağlanma defekti olan LDL'lerin büyük oranda aterojenik potansiyellerinde azalma vardır. Çünkü LDL'yi direkt olarak arter duvarına bağlayan proteoglikanlar aterosklerozun anahtarıdır. LDL'lerin proteoglikan bağlama yetenekleri ölçülerek yardımcı tanı sağlanabilir ve aynı zamanda tedaviye de katkıda bulunabilir.

LDL partiküllerinin bir arter içinde kapalı kalması ile progresif oksidasyona gidip makrofajlarca interne edilir ve bu da lipid peroksidlerin oluşumuna ve köpük hücre oluşumunun hazırlanmasına sebep olur.

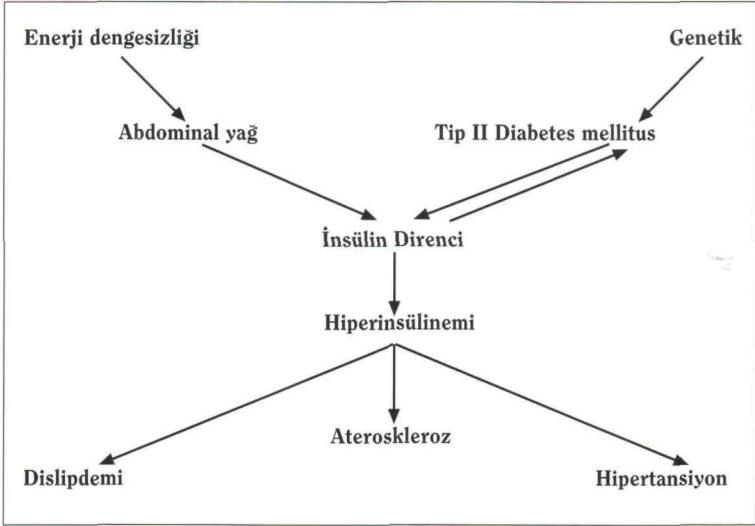
Makrofaj tarafından modifiye edilen LDL ne kadar fazla ise bu oluşumlar daha fazla görülür. Vitamin E gibi antioksidanlar modifiye LDL ile serbest radikal oluşumunu azaltırlar. Ayrıca, diğer monositler için de kemotaktiktir. Bu nedenle, enflamatuar cevabı genişletmesine yardımcı olurlar.

Tümör nekrotizan faktör, alfa-interlökin-1 ve makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi enflamatuar mediatörler LDL'nin endotele ve düz kasa bağlanmasını artırır ve LDL-reseptör geninin transkripsiyonunu artırır. Modifiye LDL de ürokinaz ve interlökin-1 gibi enflamatuar sitokinleri içeren bir seri hücre içi olayları başlatır. Arter içindeki lipoproteinler enflamasyonun, lipoproteinlerinin modifikasyonunun ve daha ileri modifikasyonunun kısır döngüsünü oluştururlar.

Okside olmuş LDL, insanlarda ateroskleroz lezyonlarında bulunurlar. Antioksidanlar, insan LDL'sinin oksidasyonuna invitro direncini plazma E vitamini konsantrasyonu artış ile korele olarak artırılmaktadır. Vitamin E alımının da miyokard enfarktüsü insidansı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur.

**Hipertansiyon:** Her iki tip diabette de görülür ve volüm genişlemesi ve renin baskılanmasına neden olan total vücut suyunun ekstraselüler kısmındaki sodyum içeriği artışı ile ilgilidir. Ama, patofizyolojik açıdan diabet tiplerinden farklılık gösterir. Tip I diabette, hipertansiyon genelde böbrek komplikasyonu geliştiğinde oluşur. Tip 2 diabette ise tanı konduğunda genelde vardır. Bu hastalar daha yaşlı, obez ve insüline dirençlidirler.

**Hiperinsülinemi, İnsülin Direnci ve Santral Obezite:** Tip 2 Diabetes mellitusun insülin direnci ve hiperinsülinemi nedeniyle sıklıkla santral (intraabdominal) yağlanma ile ilişkili olduğu aşağıdaki şekil'de görülmektedir.



Santral obezite de koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

**Sigara İçme:** Sigara özellikle diabetik kadınlarda hem miyokard enfarktüsü hem de periferik damar hastalıklarına yol açma açısından çok önemlidir. Sigaranın HDL'nin düşük olmasıyla ilgili olduğu bilinmektedir.

**Homosistein:** Homosisteinin endotele toksik ve protrombotik olduğu, kollajen üretimini artırdığı ve nitrik oksidin mevcudiyetini azalttığı bilinmektedir.

Homosistein metabolizmasındaki enzim defektleri olmadığı halde plazma konsantrasyonlarında hafif artış görülmüş olup koroner, periferik ve serebral arterlerde ateroskleroz riski artmıştır. Folik asitle tedavi riski azaltabilir.

### Aterogenezin Basit Mekanizması

Kolesterolden zengin besinlerle beslenen toplumların orta ve büyük arter duvarlarının kalsifiye olabilen lipid infiltratif plaklarla ilişkili fibröz kalınlaşmasıdır. Çocukluktan itibaren başlar.

Ateroskleroz, endotele bir hasarla başlar. Bu hasar diabette daha da hızlanır. Endotelin başlangıç hasarı; hipertansiyon, hiperlipidemi veya hiperlipidemi nedeniyle olabilir. Endotel hasarıyla damar hücreleri adhezyon moleküllerinin salınmasına yol açar. Monosit, vasküler adhezyon moleküllerine (VCAMs) yapışıp endotel altına geçip lipid alan makrofajlara dönüşürler. Temelde, alınan lipid okside olmuş LDL'lerdir ve makrofajlar "köpük hücre"lerine dönüşürler. Endotel hasarının başlangıç sınırı boyunca ateroskleroz gelişiminin karakteristi-

ği olan "yağlı çizgi"yi oluştururlar. Başlangıç hasarıyla damar düz kas hücreleri de uyarılır ve mediadan intimaya geçip çoğalırlar. Kollajen ve diğer matrikslerle birleşip, okside LDL'leri alırlar ve "köpük hücre"lerini oluştururlar. Kalsiyum alıp sertleşip kırılabilir plakları yaparlar.

## Aterogeneze Diabetes Mellitus'un Etkisi

Aterogeneze diabetesin hızlandırıcı etkisi olup bunun çeşitli nedenleri vardır. Bu nedenlerden biri, uzamış hiperglisemi ve protein glikasyonudur. Hiperglisemide, endotel altındaki protein moleküllerinin nonenzimatik glikolizasyonu damar duvarı hasarlanabilir. Diabette, dolaşımdaki lipoproteinlerin glikolizasyonu artmıştır. Çünkü, gliko LDL'lerin LDL reseptörüne bağlanmaları az olduğu için katabolizmaları da yavaşlamıştır. Gliko LDL'ler ise hızla plazmadan temizlenirler.

Bir diğer neden ise lipoproteinlerin modifikasyonudur. Modifiye lipoproteinlerden biri okside LDL'dir. Okside LDL'ler; monositlerin endotele yapışmalarına neden olur, monosit kimyasal çekimini uyarır ve endotel hasarına neden olurlar. Ayrıca monositlerin makrofajlara dönüşümünü kolaylaştırıp, makrofaj aktivasyonuna neden olurlar. Köpük hücre oluşumuna katkıda bulunurlar.

Bir başka neden ise trombositlerin adezyonu ve agregasyonunun diabetes mellitusta artmasıdır. Özellikle aterogenezin tetiklenmesinde önemlidirler.

## Diabette Aterosklerozdan Korunma

En başta iyi bir glisemik kontrol gelmektedir. Bunun için ilaçların düzenli kullanılması ve kontrollerin düzenli yapılması ge-

reklidir. Uygun diyet ve egzersiz de çok önemlidir.

### Kaynaklar

1. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clinics Proceedings* October 1998; 73: 969-75.
2. Oğuz A. Kan lipoproteinlerinin ölçümünün önemi. *Folia Mart* 2000; 1: 2-5.
3. Oğuz A. Klinik uygulamada koroner arter hastalığının önlenmesi-I. *Folia Mart* 2000; 1: 38-42.
4. İlerigelen B. Diabet ve kalp hastalıkları. *Diabet Nis-May-Haz* 2001; 12 (2): 52-53.
5. Ganong WF. *Cardiovascular disorders: Vascular disease. 2nd edition, Pathophysiology of Disease An Introduction to Clinical Medicine*, Editors McPhee SJ, Lingappa VR. Ganong WF, Lange JD, Appleton & Lange 1997, Connecticut USA, 255-78.
6. Schlechte JA, Kreisberg R. Update in Endocrinology. *Annals of International Medicine* 1 March 1998; 128: 378-385.
7. Baggs W. Atherogenic Lipoproteins trapped below endothelium initiate atherosclerosis. *Nature* 2002; 417: 699-701, 750-754.
8. Karadağ B., Sayal E., Yıldız Ö., Araldemir E., Kumbasar S. Tip2 diabetik hastalarda açlık plazma homosistein seviyeleri ile diabetes mellitus komplikasyonları arasındaki ilişki. *Endokrinolojide Yönelişler Mayıs* 2002; 2: (3) 114-122.
9. Epstein FH. Ateroskleroz- bir enflamatuvar hastalık. *Literatür eki Haz* 1999; 1-12
10. Kane JP, Malloy MJ. Disorders of lipoprotein metabolism. 3rd edition, *Basic and Clinical Endocrinology*, Editors Greenspan FS, Appleton & Lange 1991, Connecticut, 651-93.
11. Karam JH, Salber PR, Forsham PH.

*Pancreatic hormones and diabetes mellitus.* 3rd edition, *Basic and Clinic Endocrinology*, Editors Greenspan FS, Appleton & Lange 1991, Connecticut, 592-650.

**12.** İpbüker A. *Diabetin Kronik Komplikasyonları.* 1. Baskı, *Diabet ve Metabolizma Hastalıkları*, Editör Bağıraçık N, Kardeşler Matbaası Ekim 1999, İstanbul, 74-81.

**13.** Hatemi H. *Ateroskleroz ve Diabet.* 1. Baskı, *Diabet ve Metabolizma Hastalıkları*, Editör Bağıraçık N, Kardeşler Matbaası Ekim 1999, İstanbul, 197-201.

**14.** Chait A, Bierman EL. *Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes.* 13th

*edition, Joslin's Diabetes Mellitus*, Editors Kahn CR, Weir GC, Lea & Febirger 1994, Pennsylvania, 648-659.

**15.** Nesto RW, Zarich SW, Jacoby RM, Kamalesh M. *Heart disease in diabetes.* 13th edition, *Joslin's Diabetes Mellitus*, Editors Kahn CR, Weir GC, Lea & Febirger 1994, Pennsylvania, 648-659.

**16.** Erkelens DW. *Lipids, lipoproteins and atherosclerosis in diabetes mellitus.* 9th edition, *Diabetes Mellitus*, Editors Galloway JA, Portvin JII, Shuman CR, Eli Lilly & Company Lilly Corporate Center 1988, Indiana, 66-83.