



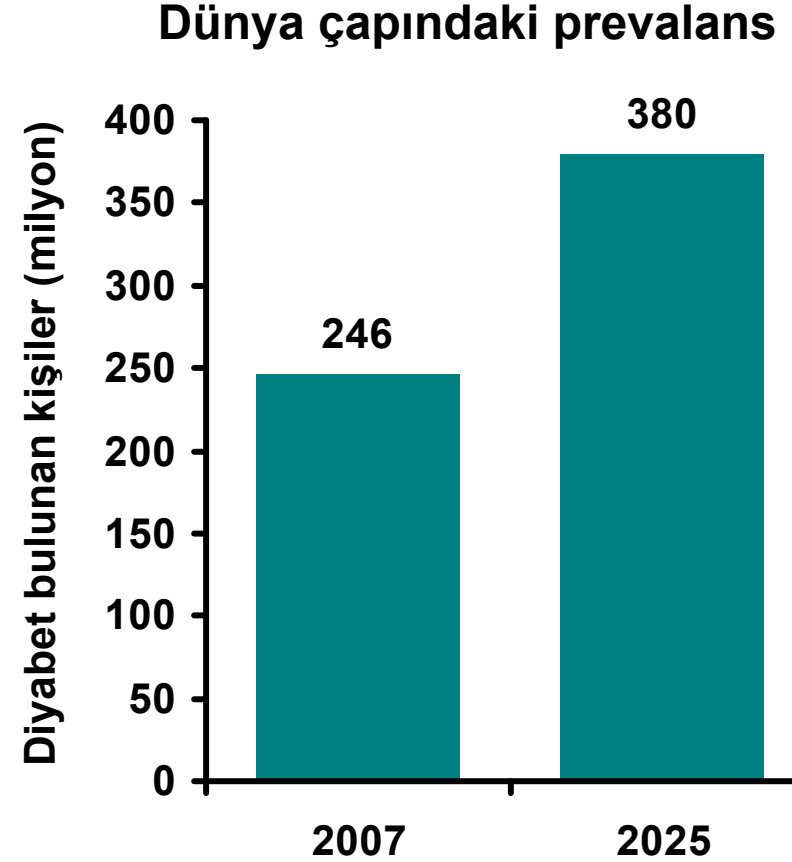
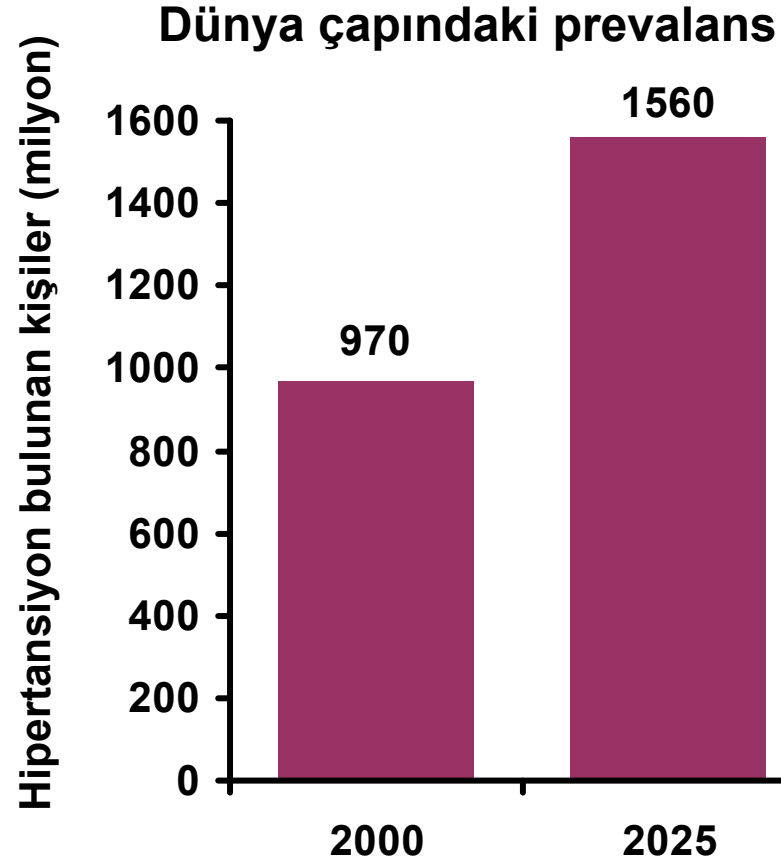
# Hipertansiyon ve Diyabet

## **Optimal Vasküler Koruma** **(Kardiyak ve Renal Koruma)**

Dr. Celalettin Usalan  
Gaziantep Üniversitesi  
Nefroloji Bilim Dalı



# Yüzyılın iki epidemisi; Hipertansiyon ve Diyabet



Değerler erişkin popülasyondaki hesaplamalardır (20–79 yaşları)

Uluslararası Diyabet Federasyonu.  
. Accessed 30 April 2009



# Hipertansiyon ve Diyabet İlişkisi

- Hipertansiyonda glukoz metabolizma bozukluğu sıktır
- Diyabette hipertansiyon sıklığı artar
- HT, DM birlikteliğinde KV ve renal olay riski belirgin olarak artar
- KB'nın optimal değerlere düşürülmesi anlamlı klinik yarar sağlar

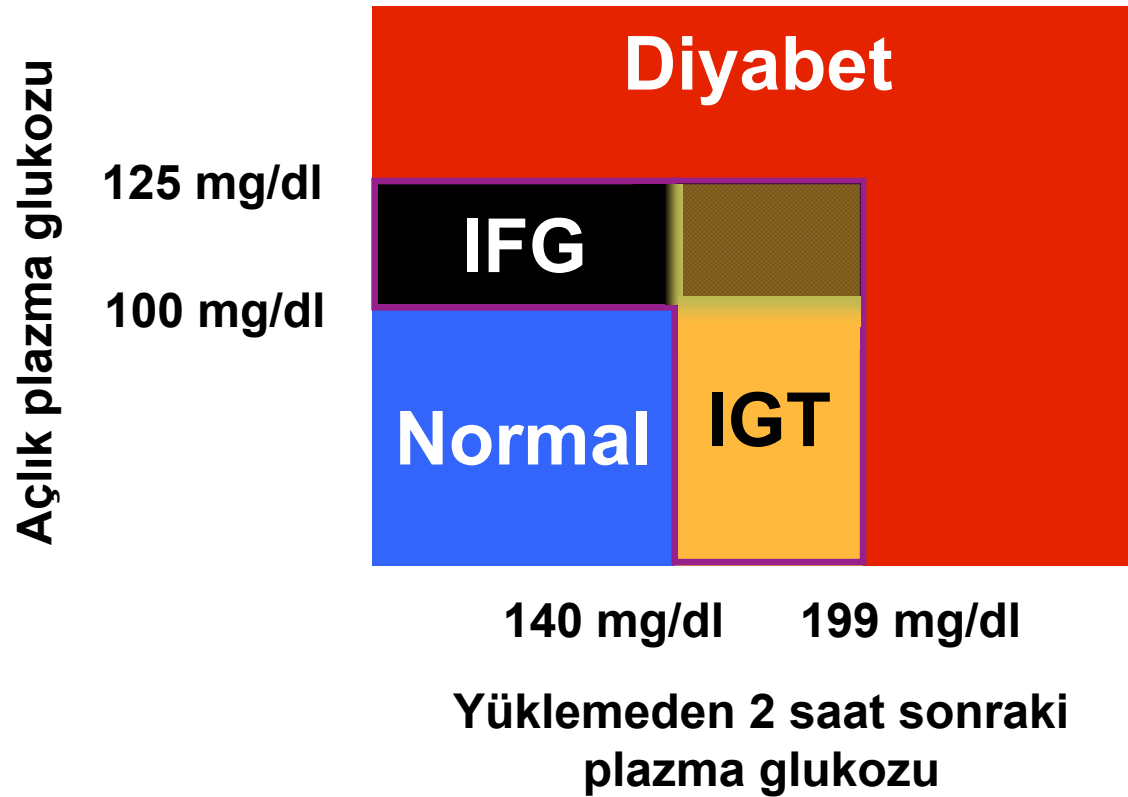


# Hipertansiyon ve Diyabet İlişkisi

- Hipertansiyonda glukoz metabolizma bozukluğu sıktır
  - Obezite
  - İnsülin direnci
  - Bozulmuş açlık glukozu (IFG)
    - AKŞ; 100-125 mg/dl
  - Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)
    - AKŞ<125 mg/dl, OGTT 2.saat KŞ; 140-199 mg/dl
  - Metabolik sendrom
  - Diyabetes Mellitus



## Bozulmuş Glisemi Durumu\* ; Normoglisemiden Diyabete Geçiş



\*IFG ve/veya IGT bulunan hastalar şeklinde tanımlanmıştır  
IFG: bozuk açlık glukozu  
IGT: bozuk glukoz toleransı

Genuth et al., for the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of  
Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160–7



# Diyabet Gelişimi ve İlerleyişi

- Genetik duyarlılık
- Çevresel faktörler
  - Zayıf Beslenme
  - Obezite
  - İnaktivite

## Diyabet Tanısı

## Komplikasyonların Ortaya Çıkması

## Özürlülük

ÖLÜM

- İnsülin direnci
- ↓ HDL-C
- ↑ Trigliseridler
- Ateroskleroz
- Hipertansiyon

## IGT

- Hiperglisemi
- ↑ PPG düzeyleri

## Devam eden Hiperglisemi

- Retinopati
- Nefropati
- Nöropati

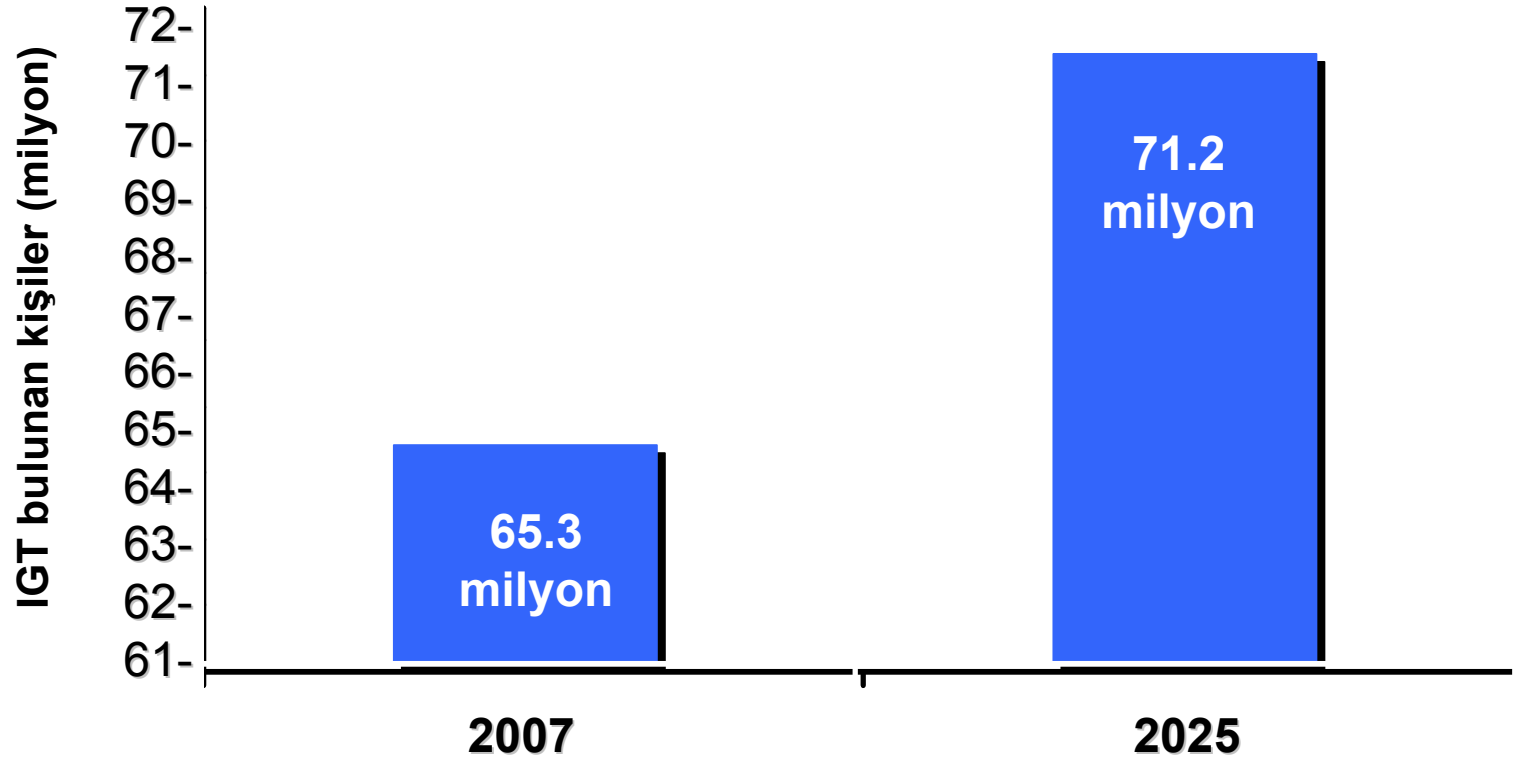
- Körlük
- ESRD/diyaliz/transplantasyon
- KKH
- İnme
- Ampütasyon

## Prediyabet

HDL-C = yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; ESRD = son evre böbrek hastalığı; PPG postprandiyal glukoz; KKH koroner kalp hastalığı  
Brown WV. *Diabetes Obes Metab* 2000;2(suppl 2):S11–S18'den uyarlanmıştır



## Bozulmuş glisemi (IGT) prevalansındaki artış büyük bir sağlık problemidir



Değerler erişkin popülasyondaki hesaplamalardır (20–79 yaşları)



## Bozuk Glisemi Durumu olan Hastaların %20-40'ında 3-4 Yıl İçinde Diyabete İlerleme Olmaktadır

Çalışma	Hasta popülasyonu	N Ortalama/medyan takip (yıl)	Plasebo/kontrol kolunda diyabete ilerleyenlerin %'si
Finlandiya Önleme Çalışması <sup>1</sup>	Aşırı kilo + IGT	522 3.2 yıl	23*
DREAM <sup>2</sup>	IFG, IGT ya da ikisi	5269 3 yıl	26
Diyabeti Önleme Programı <sup>3</sup>	IFG + IGT	3,234 2.8 yıl	29
STOP-NIDDM <sup>4</sup>	IGT	1,429 3.3 yıl	42

\*4. yılda Tip 2 diyabetin önlenmesi bu çalışmaların bir primer sonlanma noktası olmuştur.

DREAM=(Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) (Ramipril ve rosiglitazon ilaçlarıyla diyabetin azaltılması değerlendirmesi);

STOP-NIDDM=Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitusu önleme çalışması);

IFG=bozuk açlık glukozu; IGT=bozuk glukoz toleransı

<sup>1</sup>Tuomilehto et al. N Engl J Med 2001;344:1343–50;

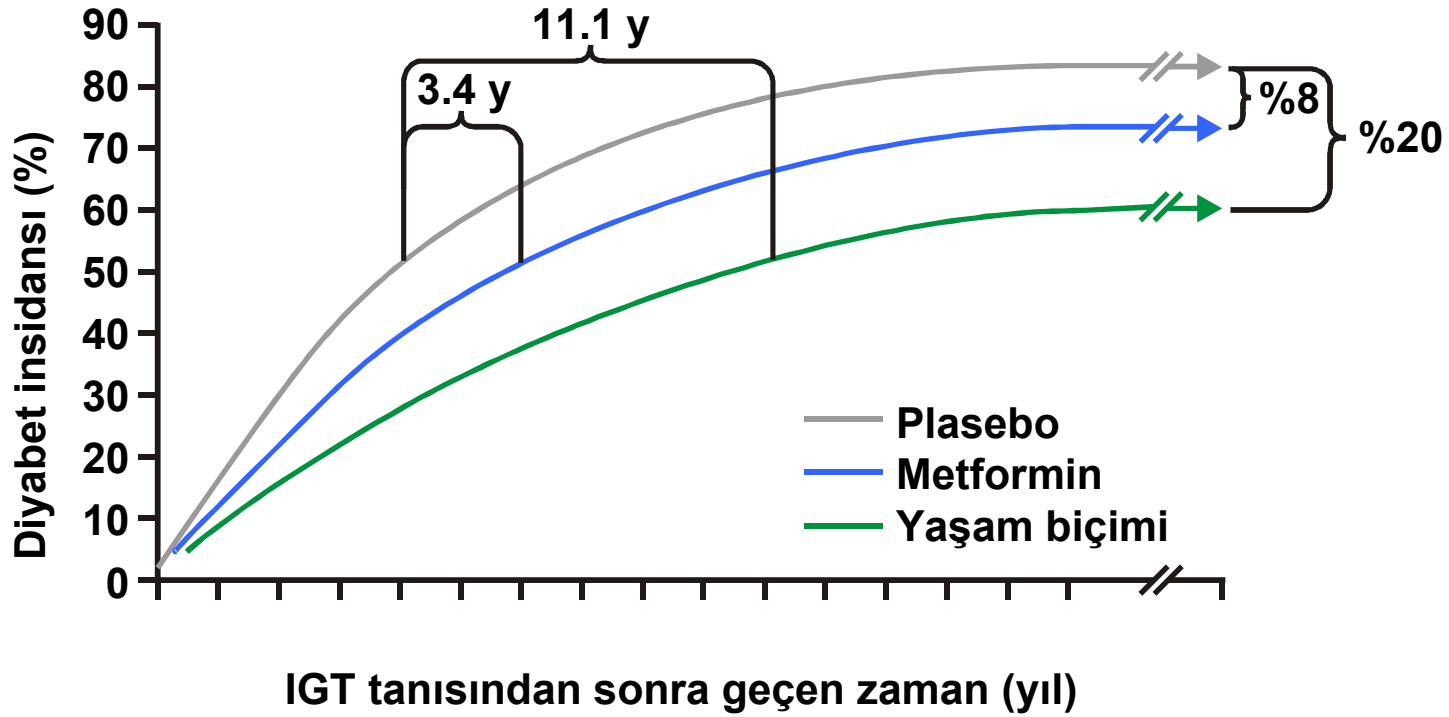
<sup>2</sup>The DREAM Trial Investigators. Lancet 2006;

<sup>3</sup>Knowler et al. N Engl J Med 2002;346:393–403;

<sup>4</sup>Chiasson. Lancet 2002;359:2072–7



## IGT Bulunan Kişilerin Yaşam Boyunca % 80'inde Tip 2 DM Beklenmektedir



Bozuk glukoz toleransına (IGT) sahip 3.234 kişiden oluşan bir grupta Diyabeti Önleme Programı'nda tip 2 diyabetin yaşam boyu kümülatif insidansı



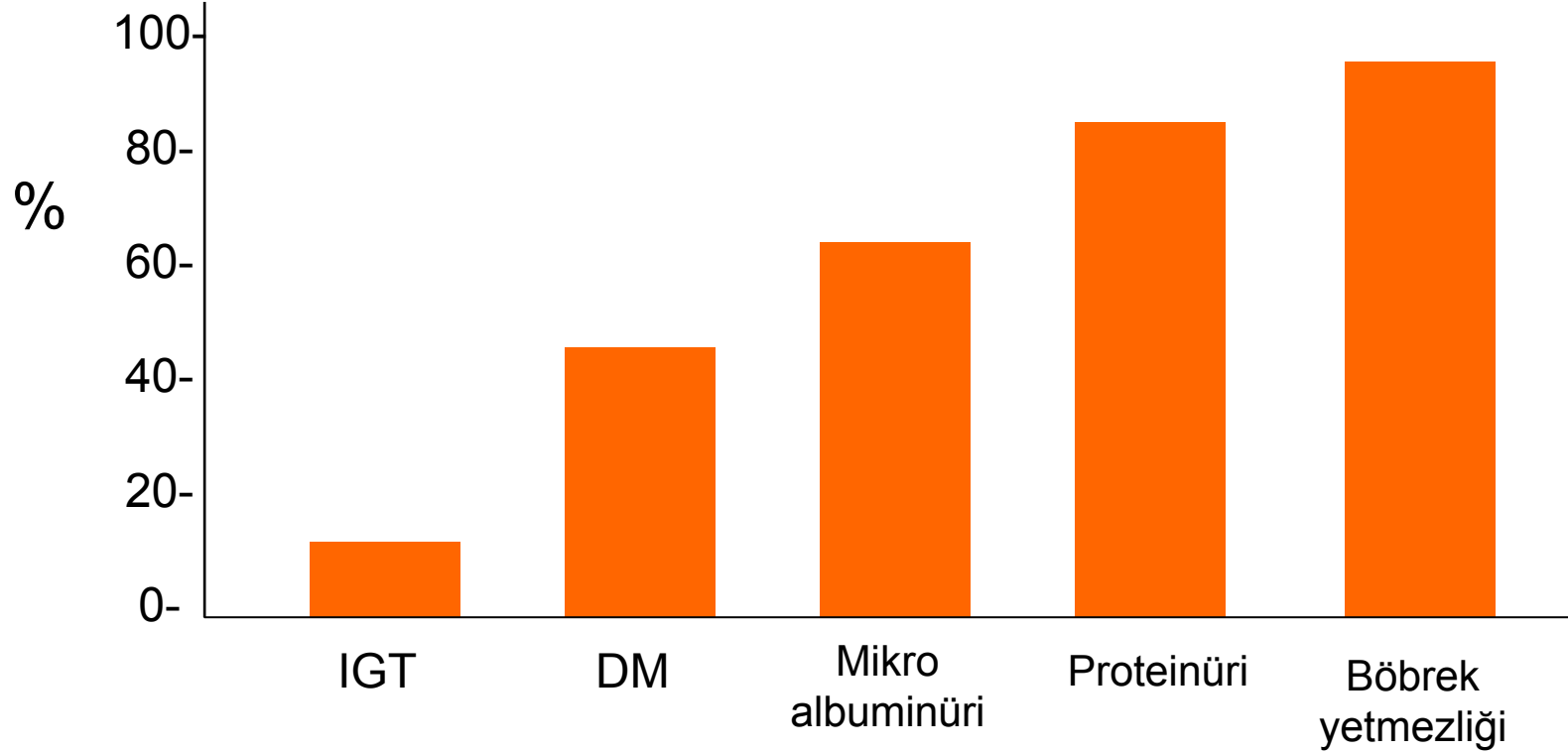
# Hipertansiyon ve Diyabet İlişkisi

- Hipertansiyonda glukoz metabolizma bozukluğu sıktır
- **Diyabette hipertansiyon sıklığı artar**
- HT, DM birlikteliğinde KV ve renal olay riski belirgin olarak artar
- KB'nın optimal değerlere düşürülmesi anlamlı klinik yarar sağlar



# Diyabette hipertansiyon sıklığı artar

**Hipertansiyon prevalansı diyabeti olanlarda olmayanlara göre 2 kat daha fazladır**



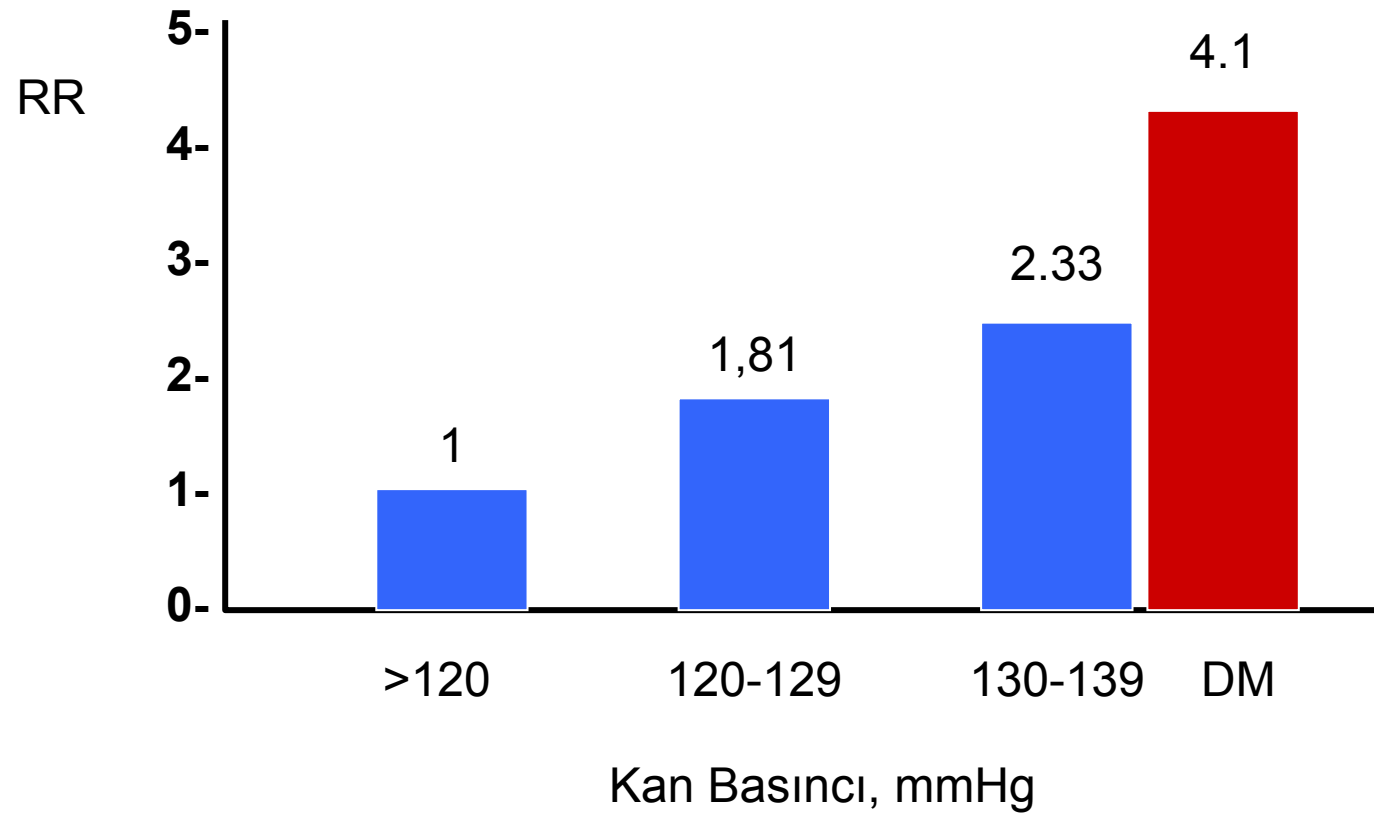


# Hipertansiyon ve Diyabet İlişkisi

- Hipertansiyonda glukoz metabolizma bozukluğu sıktır
- Diyabette hipertansiyon sıklığı artar
- HT, DM birlikteliğinde KV ve renal olay riski belirgin olarak artar
- KB'nın optimal değerlere düşürülmesi anlamlı klinik yarar sağlar



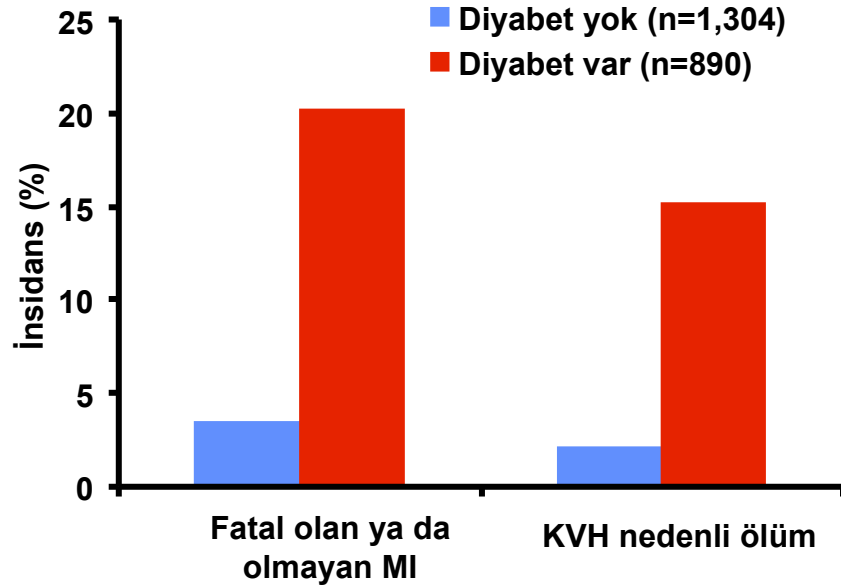
# Kan Basıncı, Diyabet-KV risk





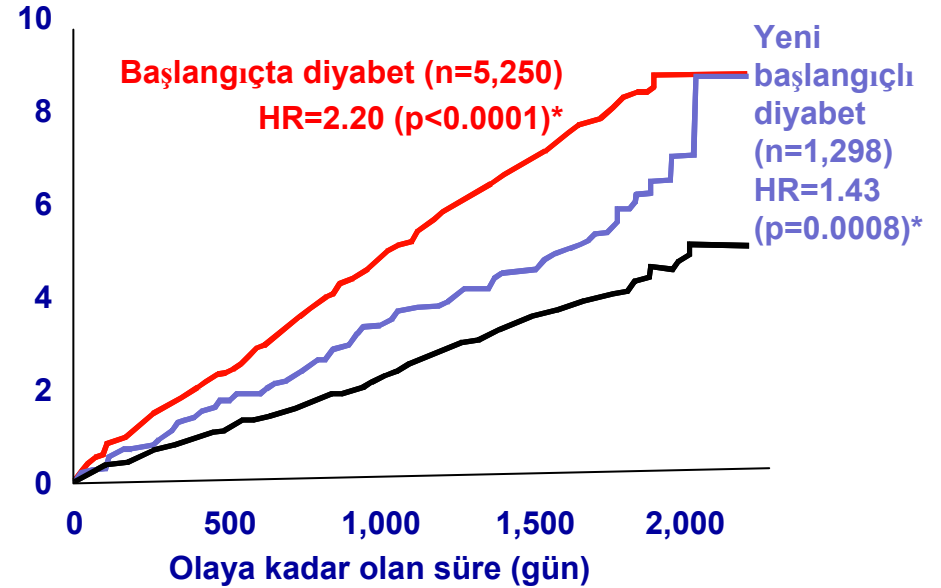
# Diyabet Kardiyovasküler (KV) Morbidite ve Mortalitede anlamlı artışlarla ilişkilidir

Diyabeti olan ve olmayan ve daha önce MI öyküsü bulunmayan hastalarda KV olayların insidansı<sup>1</sup>



\*7 yıllık takipte  
KVH=kardiyovasküler hastalık; MI=miyokard infarktüsü  
diyabet olmamasına karşı diyabet için p değeri

Kaplan-Meier analizinde kardiyak morbiditeye (MI ya da kalp yetmezliği) kadar olan süre<sup>2</sup>



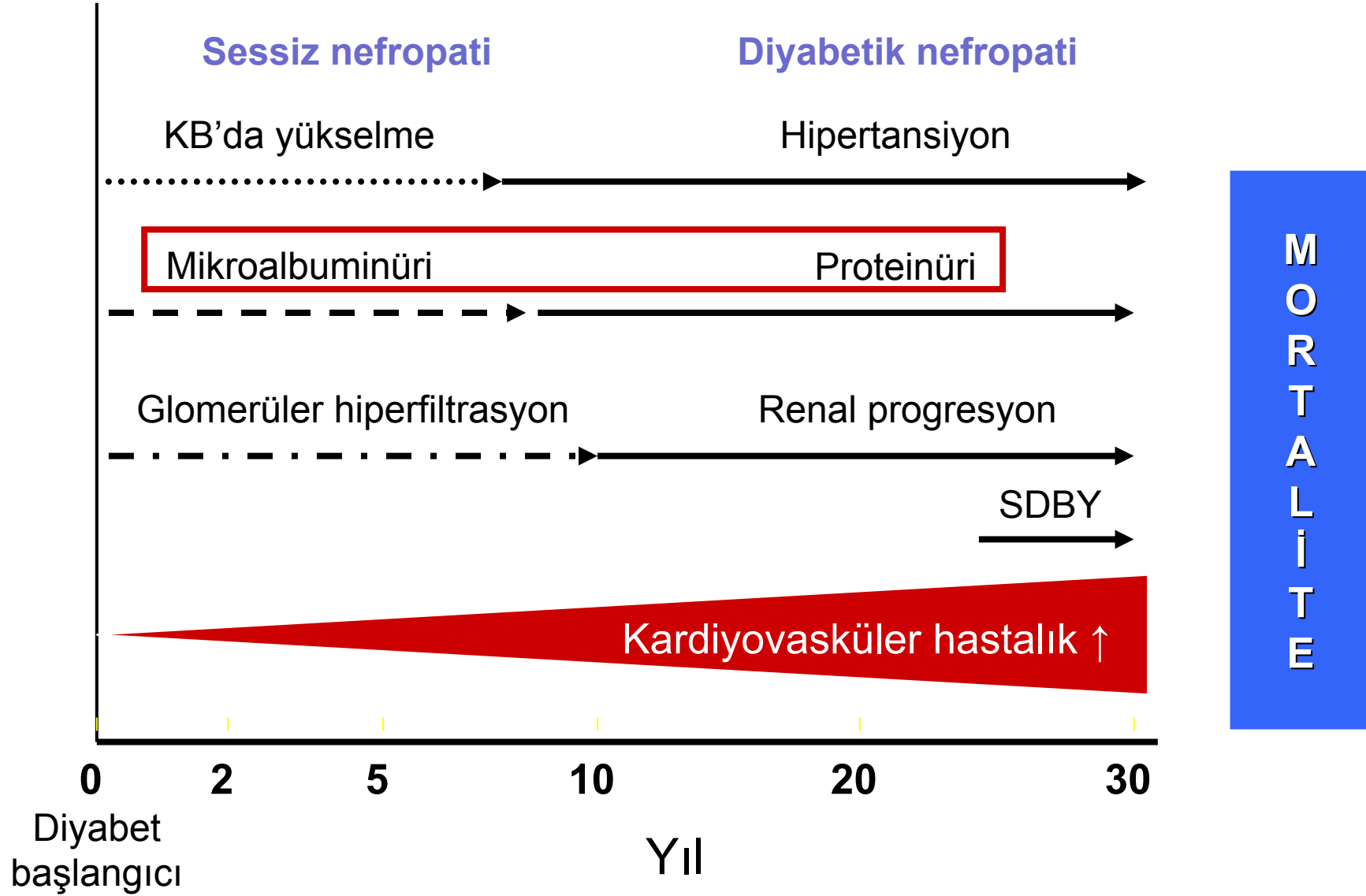
\*HR: Cox regresyon modelinde tehlike oranı (hiç diyabet olmamasına karşı)  
Valsartan Antihipertansif Uzun-vadeli Kullanım Değerlendirmesi çalışması verileri

<sup>1</sup>Haffner et al. N Engl J Med 1998;339:229–34;

<sup>2</sup>Aksnes et al. Hypertension 2007;50:467–73

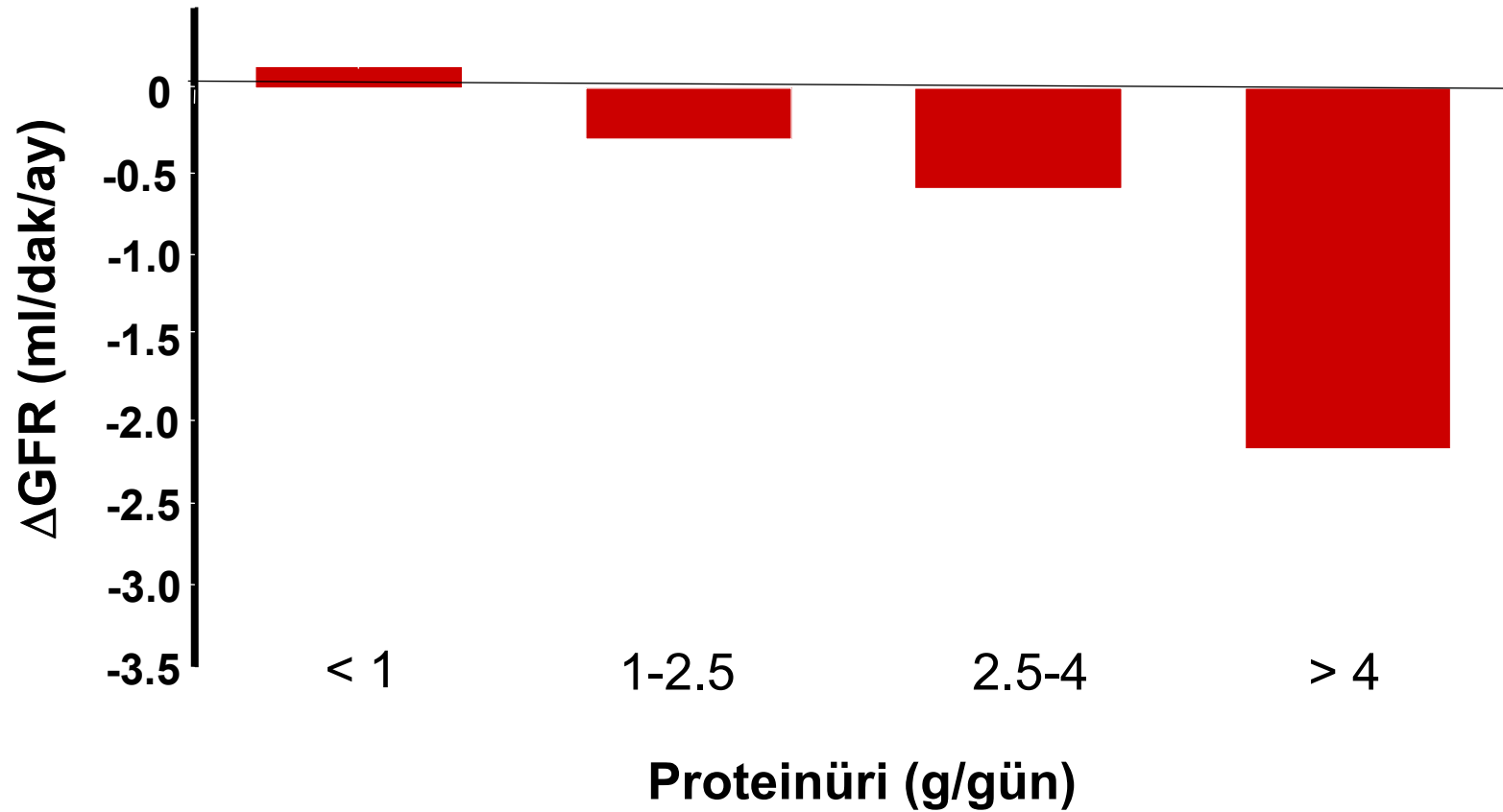


# Tip II Diyabet Seyri





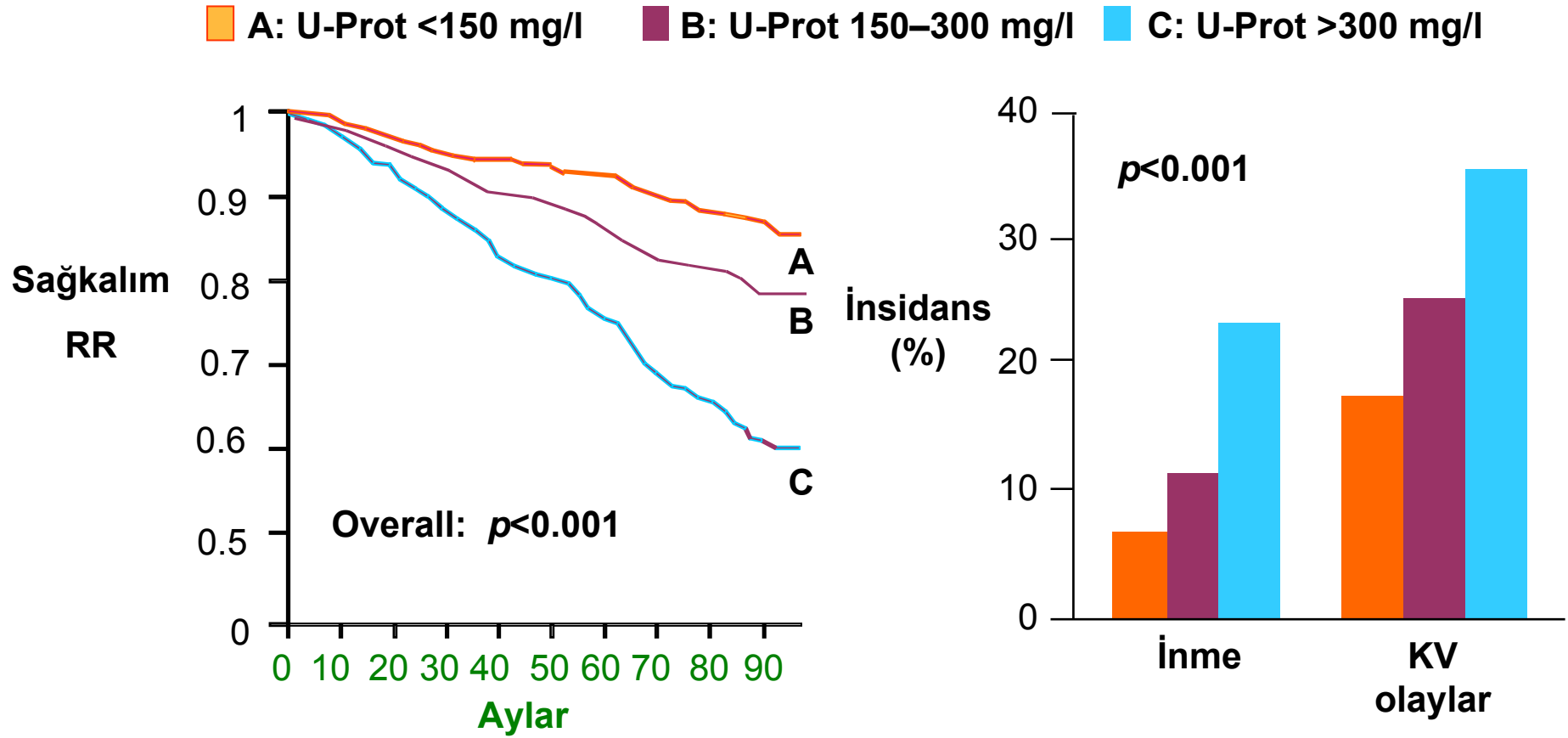
# Proteinüri düzeyi arttıkça renal fonksiyonlardaki kayıp hızı artar



Remuzzi, Bertani: *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998



# Tip 2 Diyabet Proteinüri & Mortalite, KV olaylar ve İnme



Miettinen, Stroke 1996;27:2033



# Hipertansiyon ve Diyabet İlişkisi

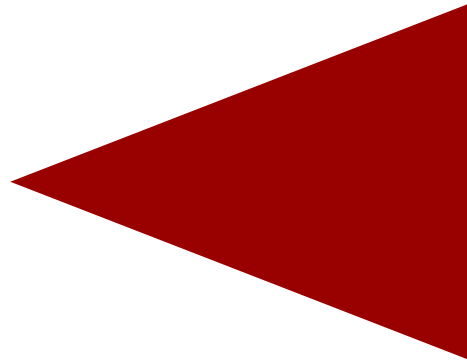
- Hipertansiyonda glukoz metabolizma bozukluğu sıktır
- Diyabette hipertansiyon sıklığı artar
- HT, DM birlikteliğinde KV ve renal olay riski belirgin olarak artar
- **KB'nın optimal değerlere düşürülmesi anlamlı klinik yarar sağlar**



## Kan basıncında 2 mmHg'lik azalma KV olay riskini % 7-10 azaltmaktadır

- ▶ 61 prospektif, gözlem çalışmasının meta-analizi
- ▶ 1 milyon erişkin
- ▶ 12.7 milyon kişi yılı

**Ortalama SKB'de  
2 mmHg azalma**

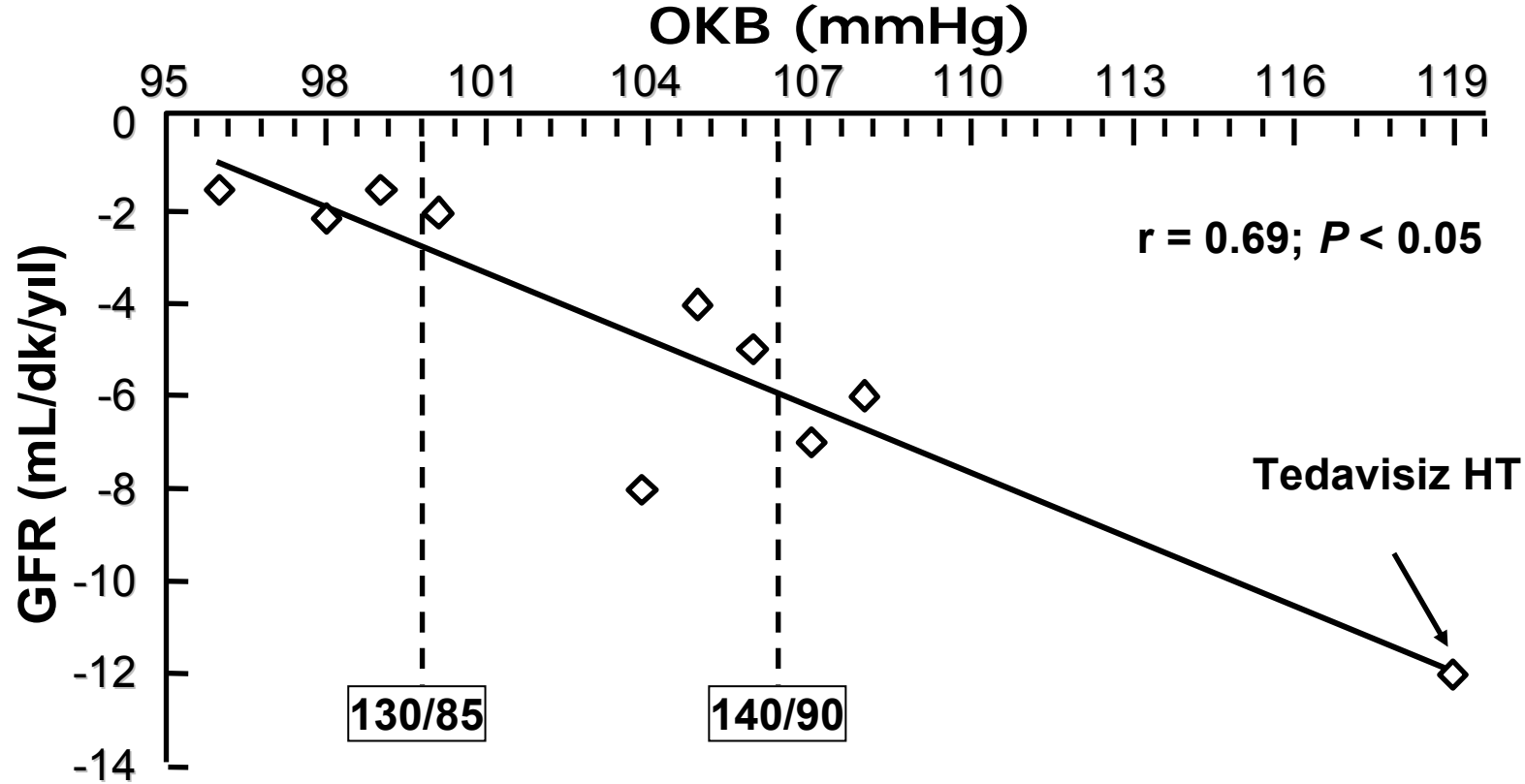


**İskemik kalp  
hastalığı mortalitesi  
riskinde % 7 azalma**

**İnme mortalitesi  
riskinde % 10  
azalma**



## Ortalama KB düşüşü- GFH 'da düşüşün yavaşlama hızı



Parving HH, et al. Br Med J. 1989. Moschio G, et al. N Engl J Med. 1996.  
Viberti GC, et al. JAMA. 1993. Bakris GL, et al. Kidney Int. 1996.  
Klahr S, et al. N Eng J. Med 1994. Bakris GL. Hypertension. 1997.  
Hebert L, et al. Kidney Int. 1994. The GISEN Group. Lancet. 1997.  
Lebovitz H, et al. Kidney Int. 1994.

Bakris GL, et al. Am J Kidney Dis. 2000;36(3):646-661.

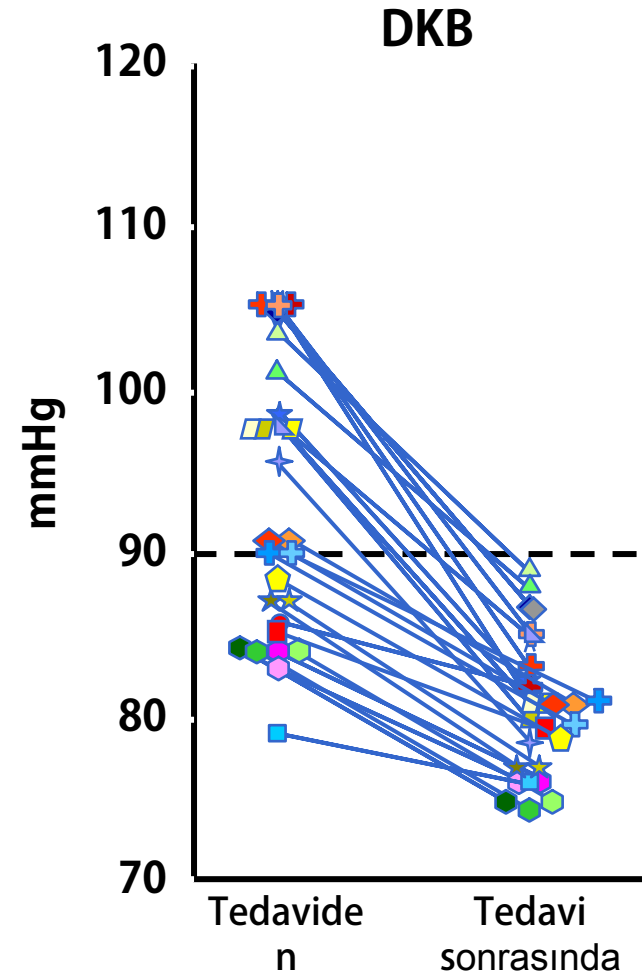
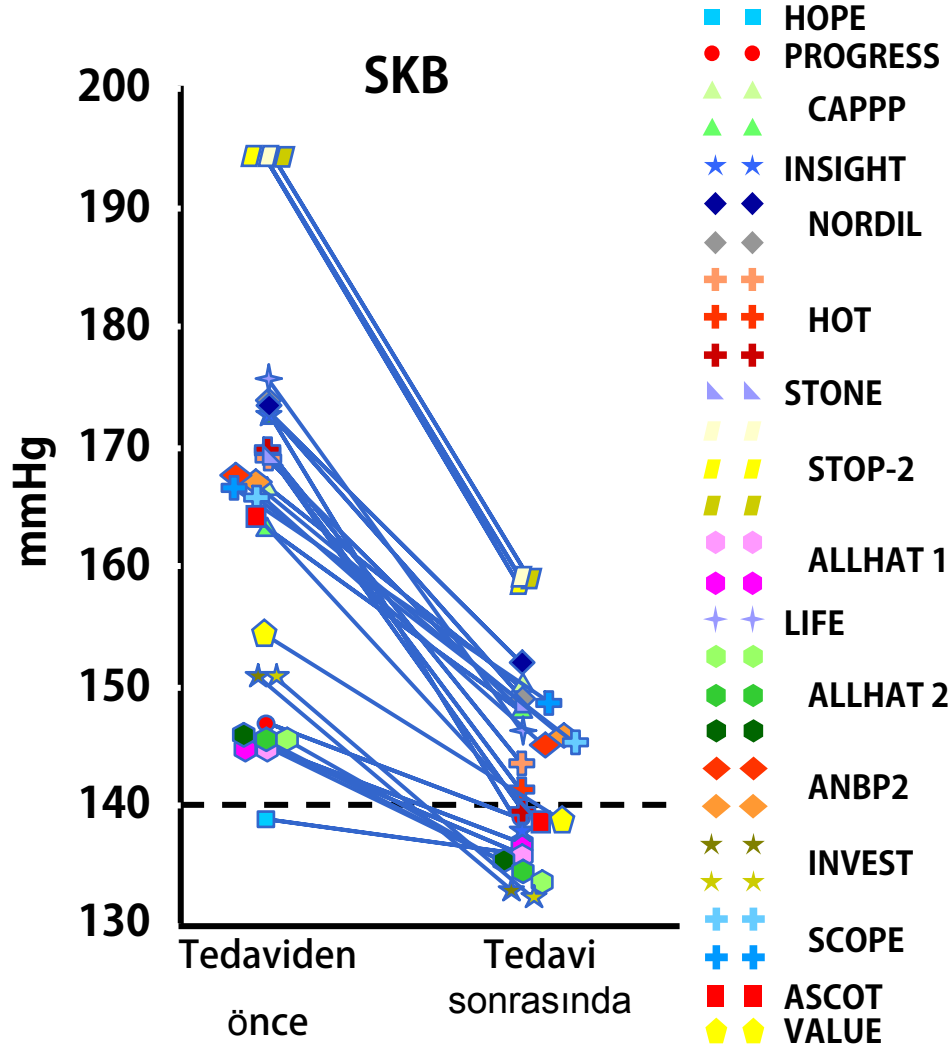


# Kan Basıncı Hedefleri

Eşlik eden durum	KB hedefi
<b>Hipertansiyon</b> (Diyabet ve renal hastalık yok)	<b>&lt; 140/90 mmHg</b> (JNC 7)
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>&lt; 130/80 mmHg</b> (ADA, JNC 7)
<b>Renal hastalık</b> > 1 gr proteinuria veya diyabetik renal hastalık	<b>&lt; 135/80 mmHg</b> <b>&lt;125/75 mmHg</b> (NKF)



# Birçok çalışma antihipertansif tedavinin kan basıncını düşürdüğünü gösterdi



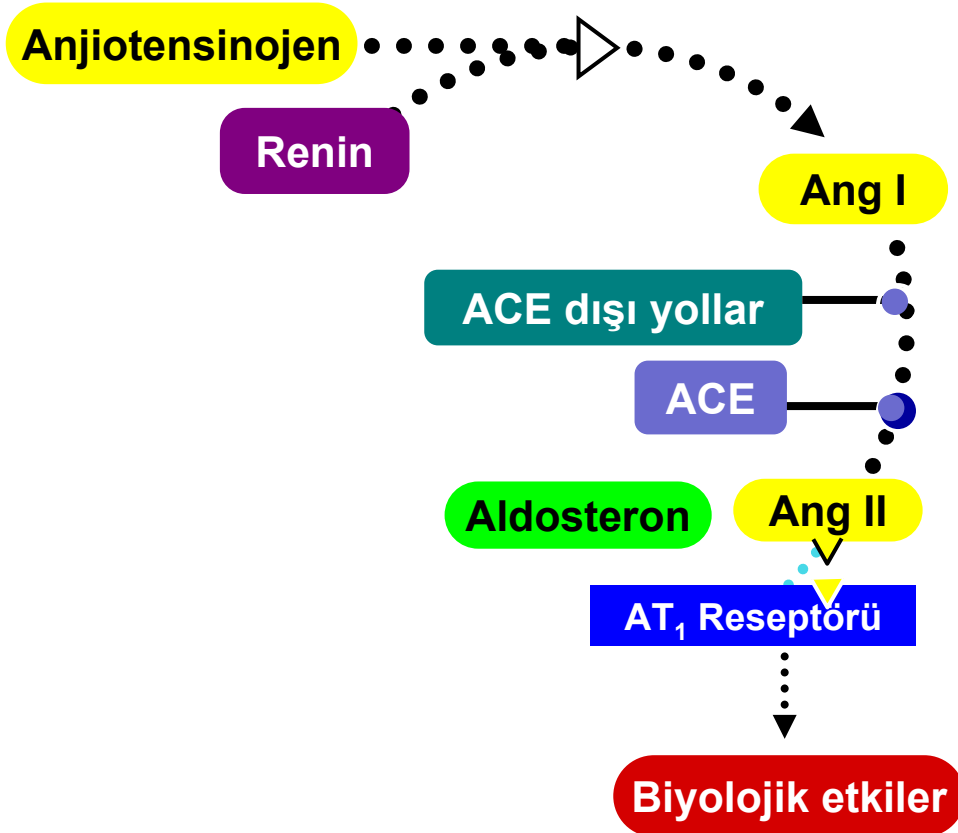


## Diyabet-Hipertansiyon Optimal Kardiyorenovasküler Koruma

- Renin anjiotensin aldosteron sistem (RAAS) inhibisyonu tedavinin temelidir



# Renin-Anjiotensin Aldosteron Sistemi



## Böbrek

- Glomerüler Vazokonstriksiyon
- İnflamasyon
- Fibroz

## Kalp

- Hipertrofi
- Fibroz
- Vazokonstriksiyon

## Damarlar

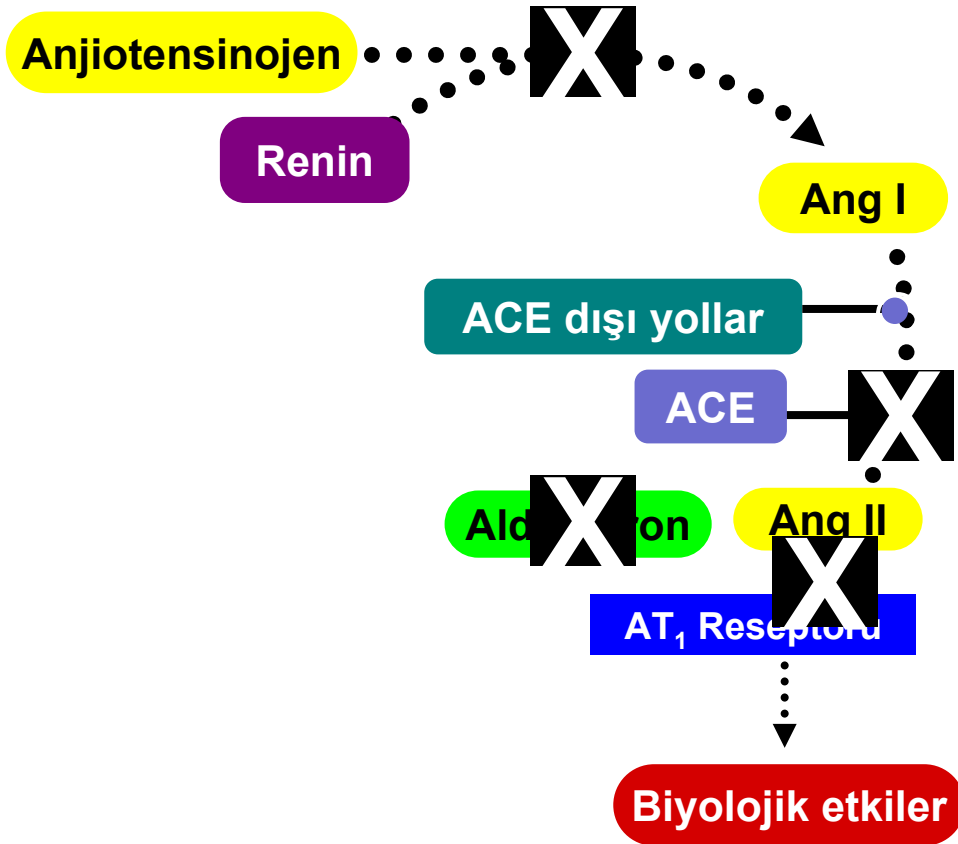
- Hiperplazi hipertrofi
- İnflamasyon
- Oksidasyon
- Fibroz

## Beyin

- Vazokonstriksiyon



# Optimal RAAS İnhibisyonu



**ACE inhibisyonu  
(ACE-i)**

**AT1 reseptör anta.  
(ARB)**

**ACE-i (ARB)+  
Aldosteron antog.**

**Yüksek doz  
ARB**

**ACE-i+ARB**

**Direkt renin  
inhibisyonu**



# Çalışmalar&Geniş Kapsamlı Vasküler koruma

## Primer sonlanım

- Kardiyovasküler mortalite
- Miyokard infarktüsü (MI)
- Konjestif kalp yetmezliği (KKY)
- İnme
- SDBY ve GFH'da % 50 azalma

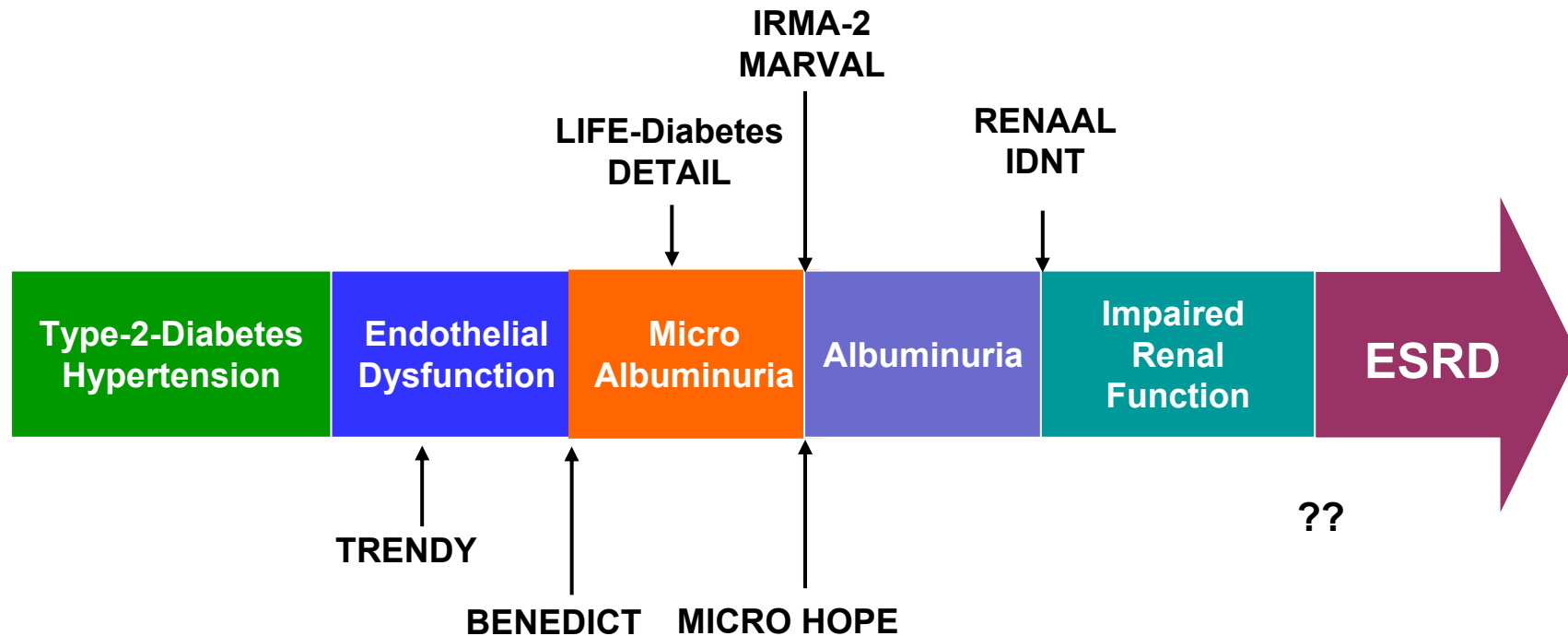


## RAAS vs RAAS dışı antihipertansif tedavi; KV primer sonlanım üzerine etkisi

	HOPE n=9,297	ALLHAT n=33,357	LIFE n=9,193	VALUE n=15,245	ASCOT n=19,342
yaş (yıl)	66	67	67	67	63
KAH (%)	80	25	16	45	17
Diyabet	39	36	13	33	22
SKB Fark	- 10 mmHg ABPH - 3 mmHg Office	-3 to -5 mmHg	-1.3 mmHg	-2 to -4 mmHg	-2.9 mmHg
KB Avantajı	RAAS	Non-RAAS	RAAS	Non-RAAS	RAAS
Primer sonlanım (mortalite, MI, KKY)	<b>-22%</b>	<b>Fark yok</b>	<b>-13%</b>	<b>Fark yok</b>	<b>-24%</b>



# Tip II DM, HT&renal koruma RAAS inhibisyonu



Adapted from Mitch W.E., N Engl J Med 2004;351:1934–1936; Ruilope L.M., Acta Diabetol 2005;42:S33–S41;Schmieder R.E., J Hypertens Suppl 2006;24:S31–S35



## Çalışmalar&Geniş Kapsamlı Vasküler koruma

### Sekonder sonlanım

- SVH gerileme
- Yeni KKY gelişiminde azalma
- Albüminüride azalma
- Yeni DM gelişiminde azalma



## RAAS vs RAAS dışı antihipertansif tedavi; KV sekonder sonlanım üzerine etkisi

Sekonder sonlanım	HOPE n=9,297	ALLHAT n=33,357	LIFE n=9,9193	VALUE n=15,245	ASCOT n=19,342
SVH gerileme	NR	NR	Evet	NR	NR
Albuminüride azalma	Evet	NR	Evet	NR	NR
Yeni diyabet gelişiminde azalma	-32%	-43%	-25%	-23%	-32%
Yeni KKY gelişiminde azalma	Evet	Evet	Hayır	Evet	NR

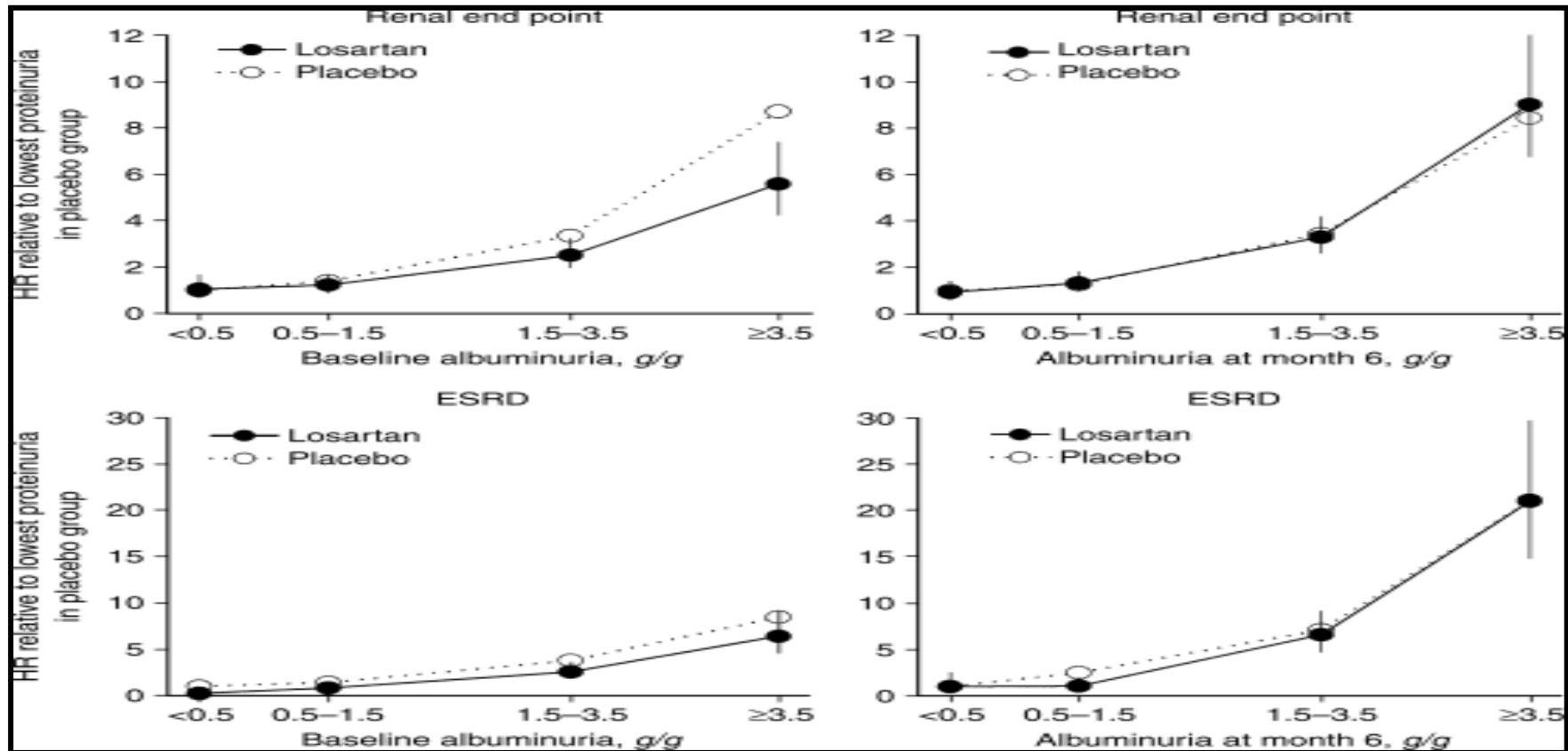


# LIFE-diyabet;

## Albuminüride azalma&Kardiyorenal koruma

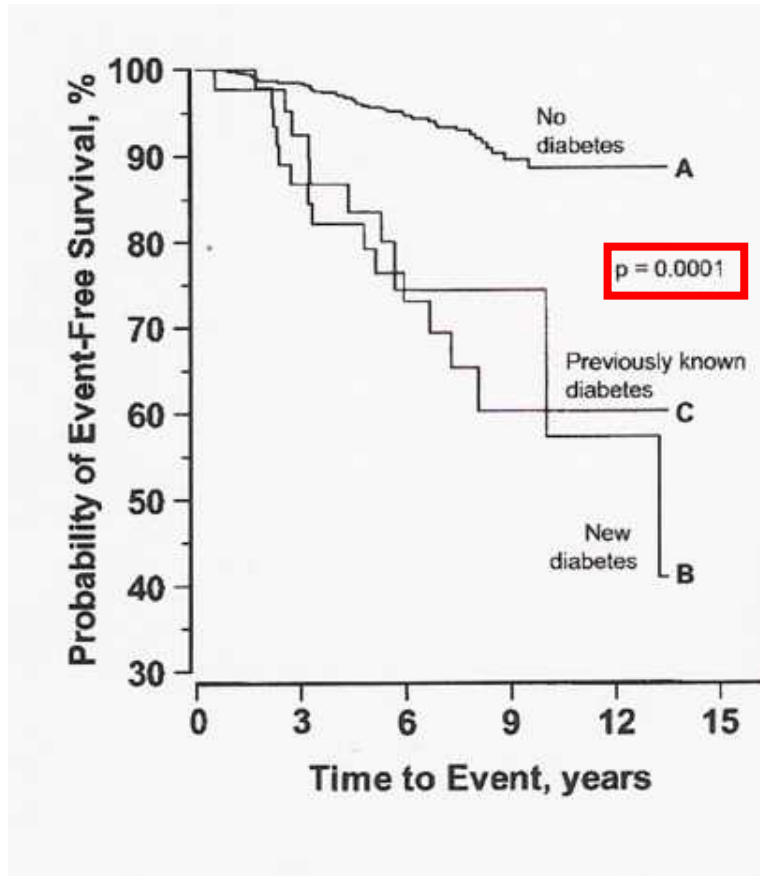
Albuminüride % 50 azalma;

- Renal son noktada % 50, SDBY riskinde % 45
- Kardiyovasküler riskte % 18, Kalp yetmezliği riskinde % 27 azalma

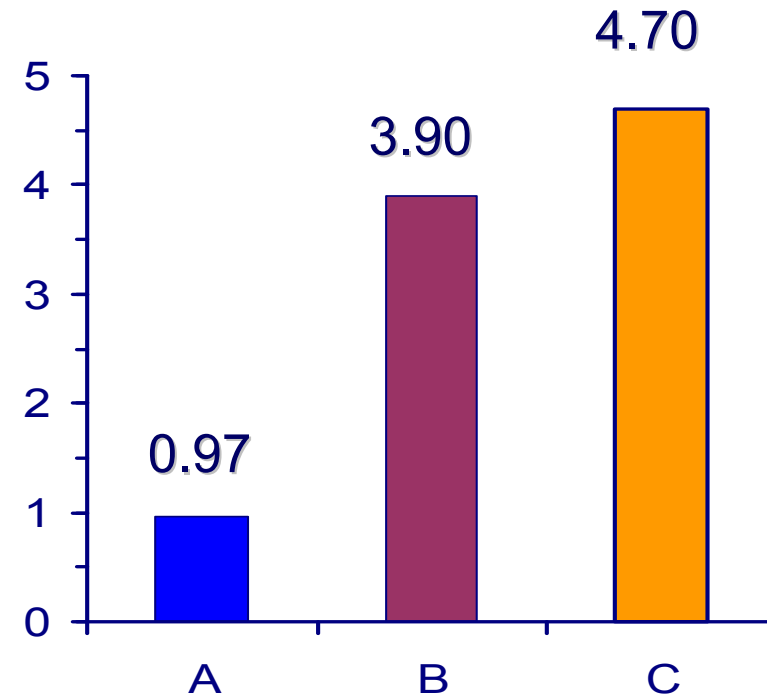




# Yeni Başlayan Diyabet- Kardiyovasküler Risk



## Kardiyovasküler Olay Sıklığı (100 Hasta-Yılı Başına)





## Tip 2 Diyabete İlerlemenin Önlenmesi/Geciktirilmesi: Tamamlanmış Anahtar Çalışmaların Özeti

Çalışma	N Ortalama/medyan takip	Girişim	Sonuçlar
Da Qing <sup>1</sup>	577 6 yıl	Diyet ve/veya egzersiz	%31–46 RR
Finlandiya Önleme Çalışması <sup>2</sup>	522 3.2 yıl	Yoğun yaşam biçimi	%58 RR
Diyabeti Önleme Programı <sup>3</sup>	3,234 2.8 yıl	Metformin Yaşam biçimi	%31 RR %58 RR
STOP-NIDDM <sup>4</sup>	1,429 3.3 yıl	Akarboz	%25 RR

Tip 2 diyabetin önlenmesi bu çalışmaların bir primer sonuç noktası olmuştur. RR=risk azalması.

STOP-NIDDM=Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitusu önleme çalışması);

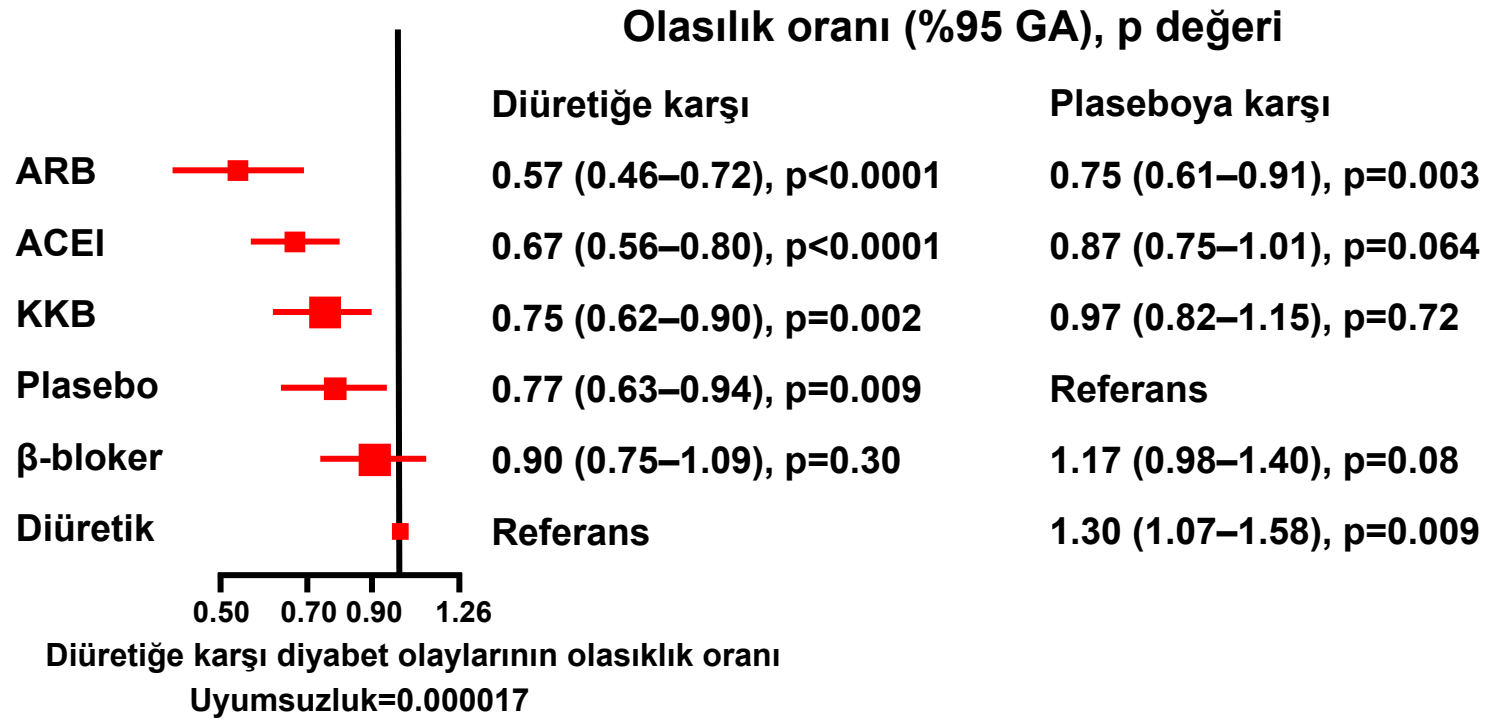
<sup>1</sup>Pan et al. Diabetes Care 1997;20:537–44; <sup>2</sup>Tuomilehto et al. N Engl J Med 2001;344:1343–50;

<sup>3</sup>Knowler et al. N Engl J Med 2002;346:393–403; <sup>4</sup>Chiasson. Lancet 2002;359:2072–7



## Farklı Antihipertansif Sınıflarla Yeni Başlangıçlı Diyabet İnsidansı

143,153 hastayı kapsayan 22 klinik çalışmanın Meta analiz ağı\*



\*Doğrudan ve dolaylı karşılaştırma

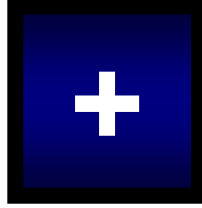
ARB=anjiyotensin reseptör blokeri; ACEI=anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü;

KKB=kalsiyum kanal blokeri



## Diyabet-Hipertansiyon Optimal Kardiyorenovasküler Koruma

- Renin anjiotensin aldosteron sistem (RAAS) inhibisyonu tedavinin temelidir



- Çoğu hastada birden fazla antihipertansif gerekliliği
- Diüretik veya kalsiyum kanal bloker ile kombinasyon



# KV koruma & Kombinasyon tedavisi (RAAS Blokajı +.....)

## RAAS İnhibisyonu

### + KKB

- ▶ İki farklı mekanizmaya etki:
  - PVD'de düşme
  - Nörohumeral
- ▶ Additif etki
- ▶ Etkin KB düşüşü
- ▶ Güvenirlilik/iyi tolerasyon/Klinik yarar
- ▶ Yan etki nötralizasyonu  
(Ayak bileği ödemi)

### + Diüretik

- ▶ İki farklı mekanizmaya etki
  - Tuz/volüm
  - Nörohumeral
- ▶ Additif etki
- ▶ Etkin KB düşüşü
- ▶ Güvenirlilik/iyi tolerasyon/Klinik yarar
- ▶ Yan etki nötralizasyonu  
(volüm retansiyonu, hiperkalemi)



## Sonuç olarak DM&HT; Optimal Kardiyovasküler Koruma

**RAAS inhibisyonu yapan ilaçlar tercih edilmeli**

**Hedef; KB'nın düşürülmesi**  
**Kombinasyon tedavisi**

**Yanısıra hedef; daha iyi KV koruma**  
(Obezite, metabolik sendrom, dislipidemi)  
(DM gelişiminin önlenmesi/geciktirilmesi)

**Yanısıra hedef proteinüri**

*“Treat the kidney to cure the heart”*