

# DİYABETİK KOMPLİKASYONLAR

## KARDİYOVASKÜLER GÜNCELLEME

Doç. Dr. Sibel ERTEK  
MEMORIAL HASTANESİ  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
ANKARA  
2014



**50.**  
ULUSAL DİYABET KONGRESİ  
NATIONAL DIABETES CONGRESS



TÜRK DİABET CEMİYETİ  
1955

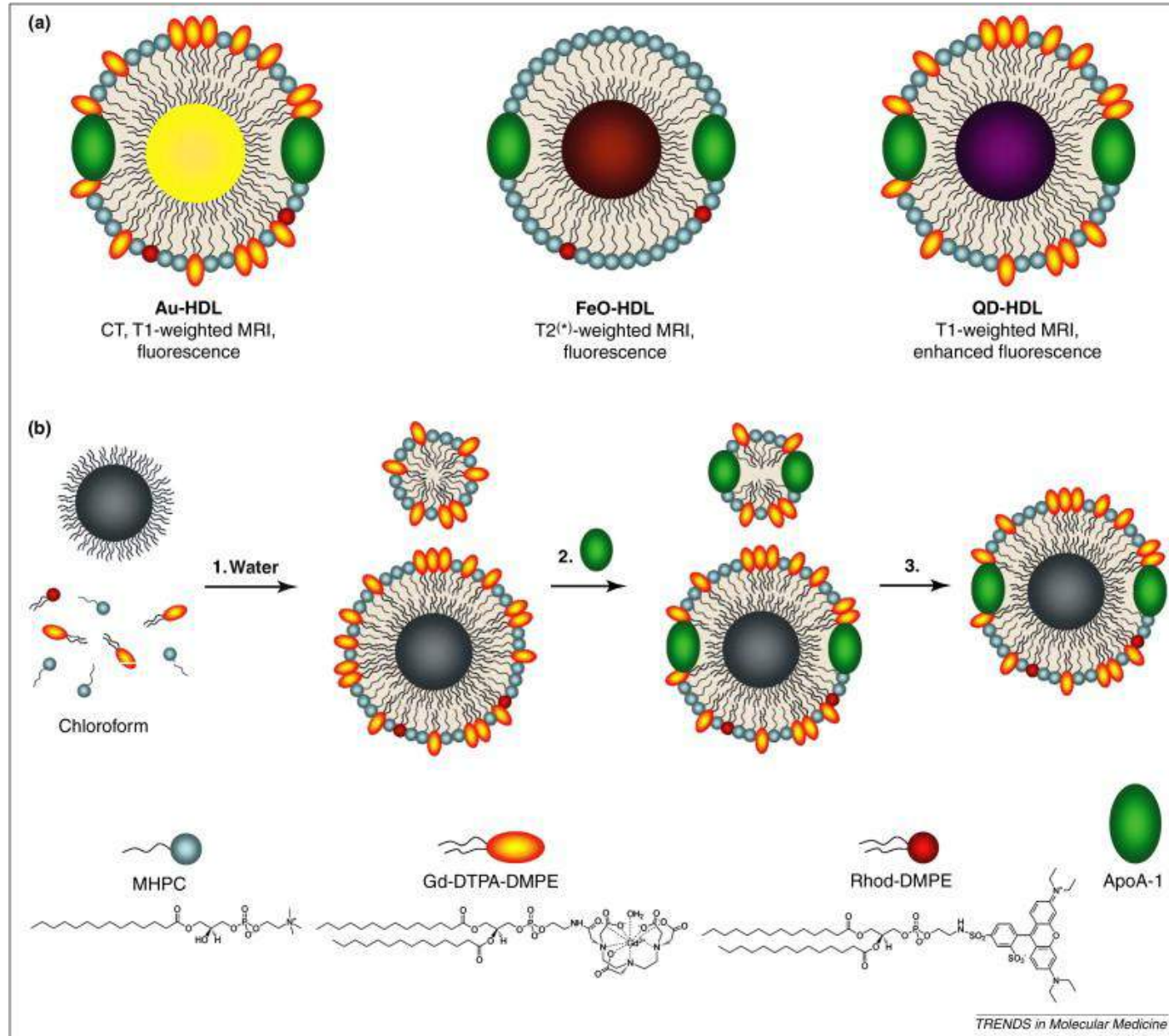


TÜRKİYE DİYABET VAKFI  
1996

**23 - 27 NİSAN / APRIL 2014**  
Rixos Sungate Hotel / Beldibi, Antalya, Turkey

Bu nedir? 😊





# Diyabette Kardiyovasküler Güncelleme

- Mevcut durum nedir?
- Yeni konular ve tartışmalar neler? Dünya konuya nereden bakıyor?
  - Patogeneizde yeni bilgiler
  - İlaçlar ve Riskler
  - Tedavi seçeneklerinde yeni bakış açıları
  - Algoritmalarda ve kılavuzlardaki yenilikler

*ŞİMDİYE KADAR NELER ÖĞRENMIŞTİK ?*



# durum...”hızlanmış ateroskleroz”

- Diyabet erken ölüm ve KV riski 2-4 kat artırır.

Haffner S, et al. NEJM 1998;339:229

Hu FB, et al. Arch Intern Med 2001;161:1717

Manuel DG, Schultz SE. Diabetes Care 2004;27:407.

- Diyabetik popülasyonda KV hastalıklara bağlı ölüm diyabeti olmayanlardan daha fazladır.

Thomas RJ, et al. Arch Intern Med 2003;163:445.

- Diyabetiklerin %70’inde ölüm nedeni KV hastalıklardır.

Laasko M. Diabetes 1999;48:937.

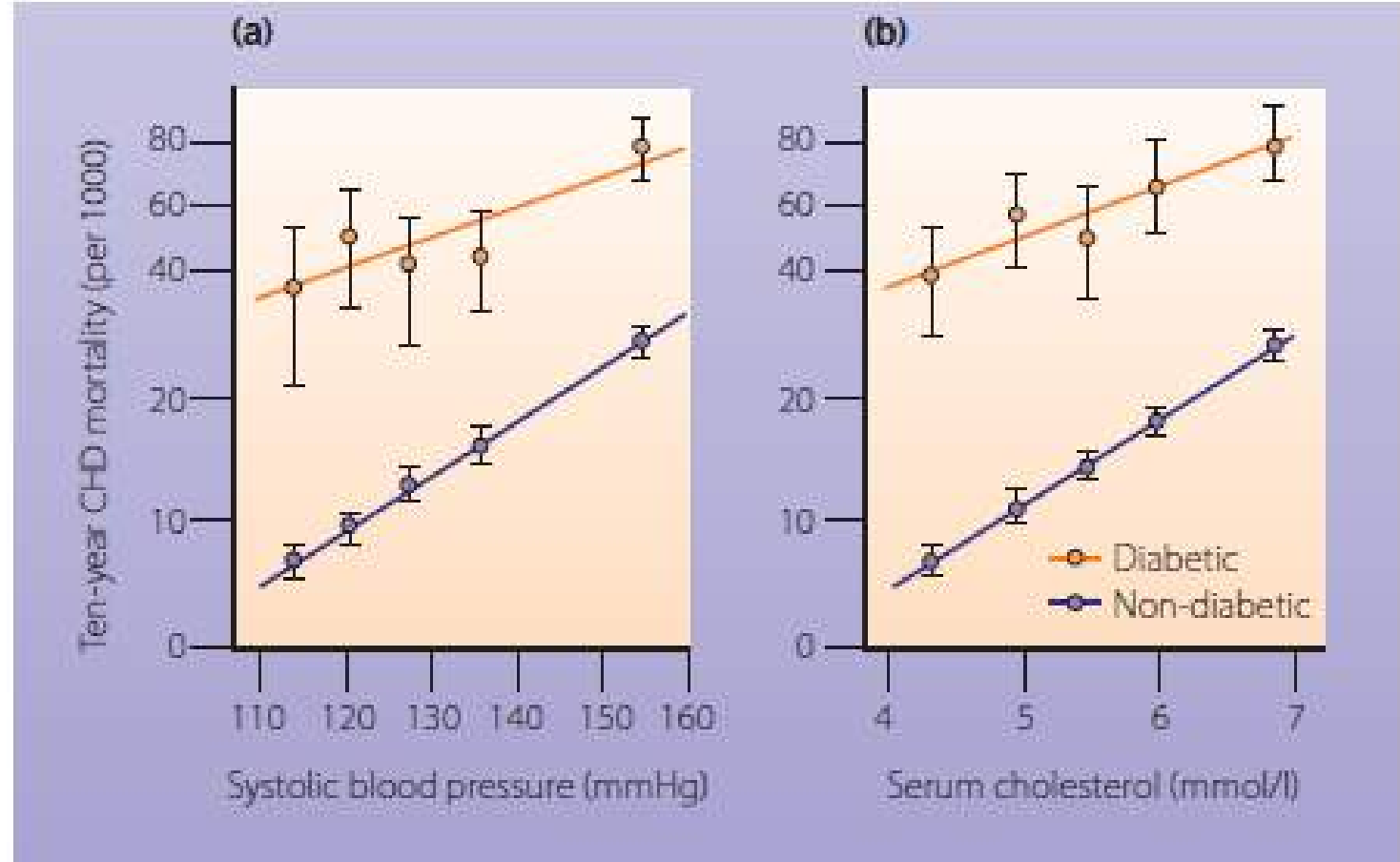
- Diyabet ilişkili mekanizmalar+ dislipidemi ilişkili mekanizmalar+ tromboz eğilimini artıran mekanizmalar (fibrinojen,PAI-1,vWF, viskozite, vb)

# Diğer risk faktörlerinin yanında diyabetin varlığı riski artırır.

- Hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığında KV komplikasyon ve mortalite riski diyabetiklerde daha fazladır.

## Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)

Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes Care 1993;16:434.





# durum...

- Son yıllarda KV hastalıklarının diyabetik hastalarda görülme sıklığında **azalma** olmuştur. Diyabetiklerde akut MI'ya bağlı ölüm oranlarında %44.1 inmeye bağlı ölümlerde %17.1 azalma; diyabeti olmayanlarda bu oranlar %33.2 ve %16.6 (p=0.1 ve p=0.9). **Ancak halen diyabetiklerde oranlar non-diyabetiklere göre yüksek !**

Booth GL, et al. Diabetes Care 2006;29:32.

- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2008 verileri iki yıllık gruplar halinde karşılaştırılarak değerlendirildiğinde :

	1999–2000		2001–2002		2003–2004		2005–2006		2007–2008		P
	n*	Percentage or mean (SE)†	n*	Percentage or mean (SE)†	n*	Percentage or mean (SE)†	n*	Percentage or mean (SE)†	n*	Percentage or mean (SE)†	
Age of diabetes diagnosis (years)	165	46.5 (1.1)	158	44.3 (1.9)	173	46.7 (2.0)	184	47.3 (1.4)	276	47.0 (1.0)	0.309
HbA <sub>1c</sub> (%)	165	8.0 (0.3)	158	7.5 (0.2)	173	7.1 (0.1)	184	7.1 (0.2)	276	7.2 (0.1)	0.009
Systolic blood pressure (mmHg)	165	137.4 (2.6)	158	132.9 (2.7)	173	134.5 (2.1)	184	131.5 (2.2)	276	129.1 (1.1)	0.006
Diastolic blood pressure (mmHg)	165	69.7 (2.2)	158	68.8 (1.8)	173	66.4 (1.8)	184	69.1 (1.3)	276	68.3 (0.8)	0.733
TC (mmol/L)	165	5.6 (0.1)	158	5.4 (0.1)	173	5.4 (0.1)	184	5.1 (0.1)	276	4.9 (0.1)	<0.001
HDLC (mmol/L)	165	1.2 (<0.1)	158	1.3 (<0.1)	173	1.4 (<0.1)	184	1.5 (<0.1)	276	1.2 (<0.1)	0.454
Ratio of TC/HDLC	165	4.8 (0.1)	158	4.2 (0.1)	173	4.2 (0.1)	184	3.7 (0.1)	276	4.3 (0.1)	0.007
UKPDS 10-year risk	165	15.7 (1.7)	158	12.9 (1.2)	173	13.7 (1.3)	184	10.5 (1.0)	276	11.6 (1.3)	0.028
ARIC study 10-year risk‡	81	13.9 (1.6)	76	16.3 (2.1)	82	15.1 (1.3)	100	11.3 (1.0)	154	11.9 (0.9)	0.026
FHS 10-year risk§	141	15.9 (0.9)	146	12.9 (1.1)	148	13.3 (0.9)	170	11.1 (0.9)	252	12.6 (0.7)	0.007

\*Unweighted sample size. †Estimates calculated using sampling weights. ‡Estimates are for ages 45–65 years. §Estimates are for ages 30–74 years.



# durum...

Gregg ve ark. 1990-2010 **National Health Interview Survey, the National Hospital Discharge Survey, U.S. Renal Data System ve U.S. National Vital Statistics System** verilerini değerlendirerek Nisan ayında yayımladığı makaleye göre ABD’de diabet ile ilişkili komplikasyonlardan:

- **Akut MI ile ölüm** oranı %67.8 azalmış
  - **Hiperglisemik** kriz ile ölüm oranı %64.4 azalmış
  - inme % 52.7 azalmış
  - amputasyonlar %51.4 azalmış
  - Son dönem böbrek yetmezlięi %28.3 azalmış
- } absolute azalma  
anlamlı değil

(Gregg EW, et al. NEJM 2014;370:1514-1523)

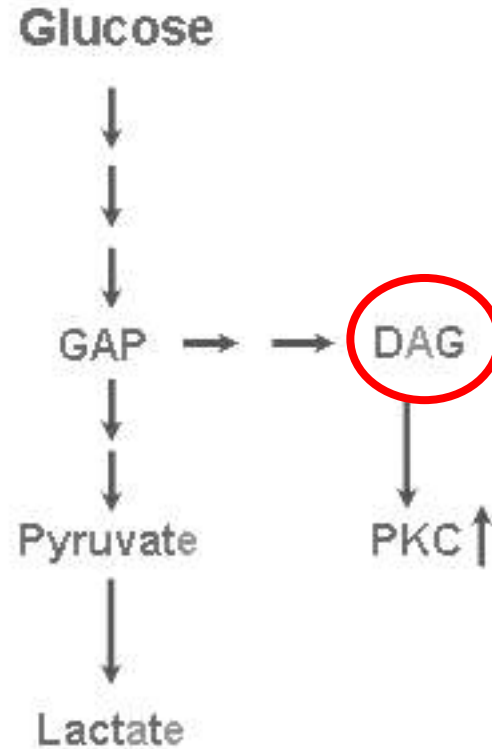
# Protein Kinaz C Yolu Aktivasyonu

- Diyabette özellikle PKC'nin beta ( $\beta$ , kalsiyum-bağımlı)- ve delta ( $\delta$ , kalsiyum-bağımsız) intraselüler izoformları daha fazla aktive olur.
- PKC inhibitörleri (LY333531, ruboxistaurin, oral PKC-beta inhibitörü) ile vasküler permeabilite , arterial asetikolin cevabı, VEGF aracılı endotelial proliferasyon önlenmektedir.

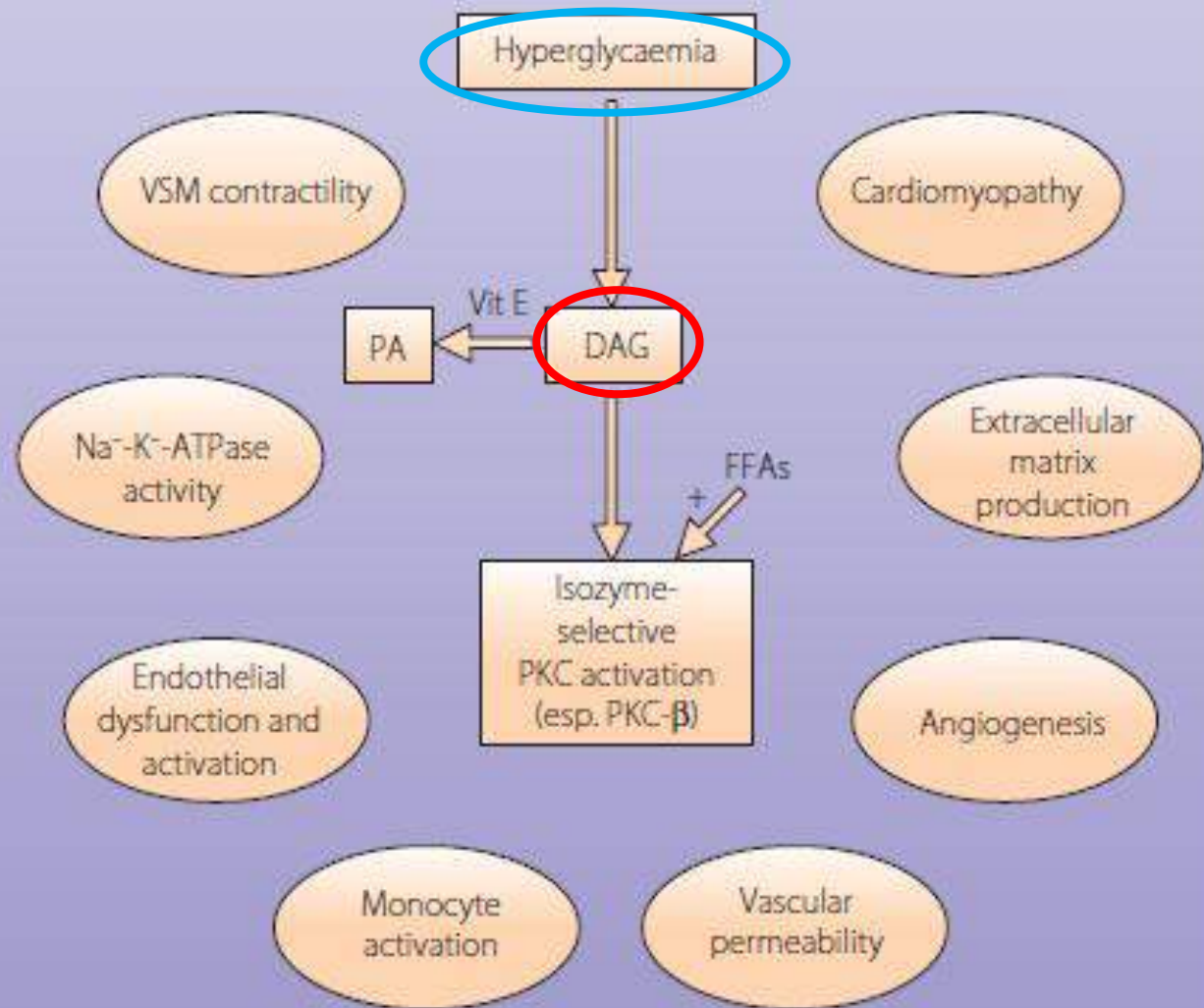
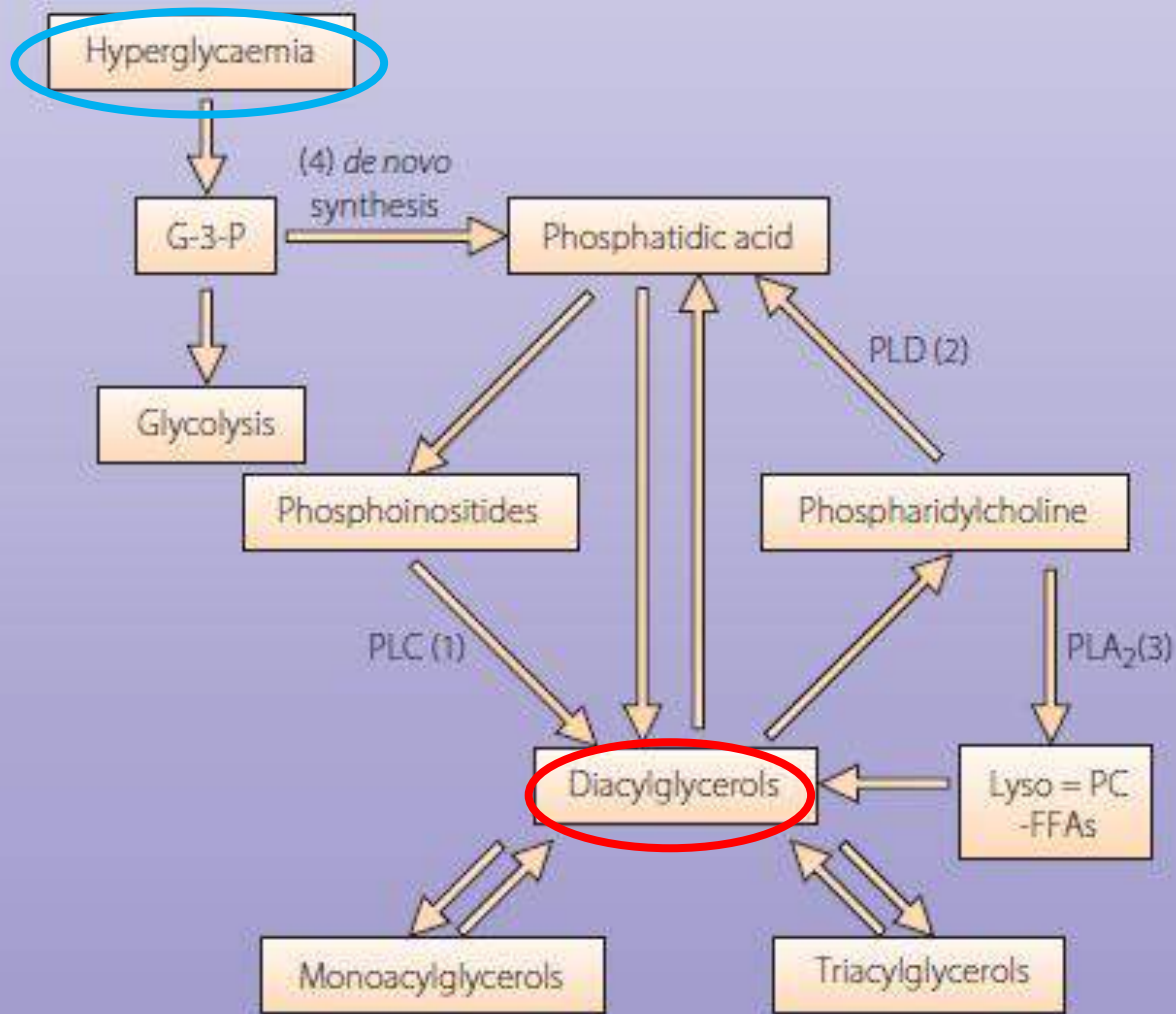
(Meier M, Kin GL. Vascular Med 2005;5:173.)

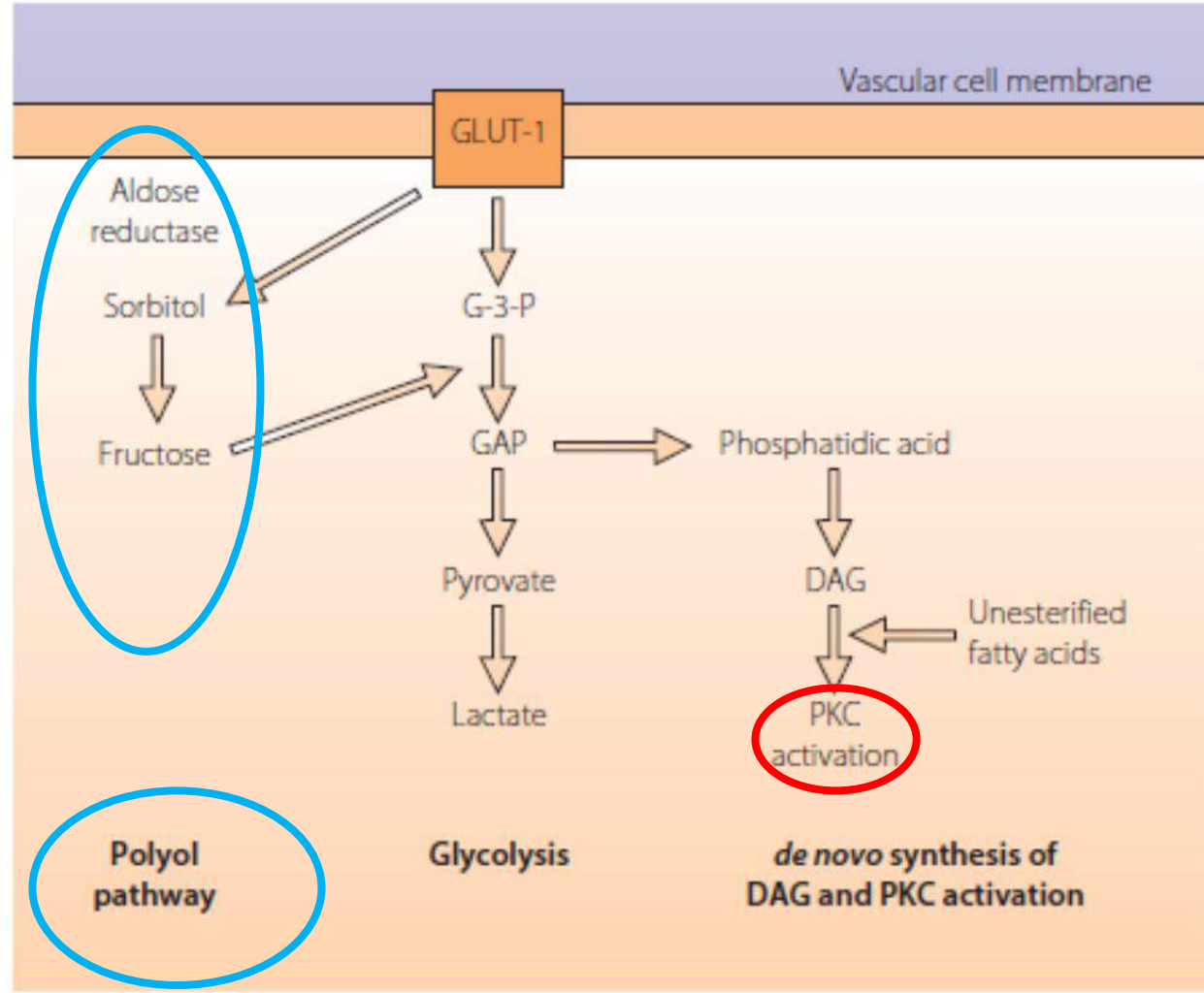
(Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Science 1996;272:728.)

## Glikolizden Protein Kinaz C Yoluna



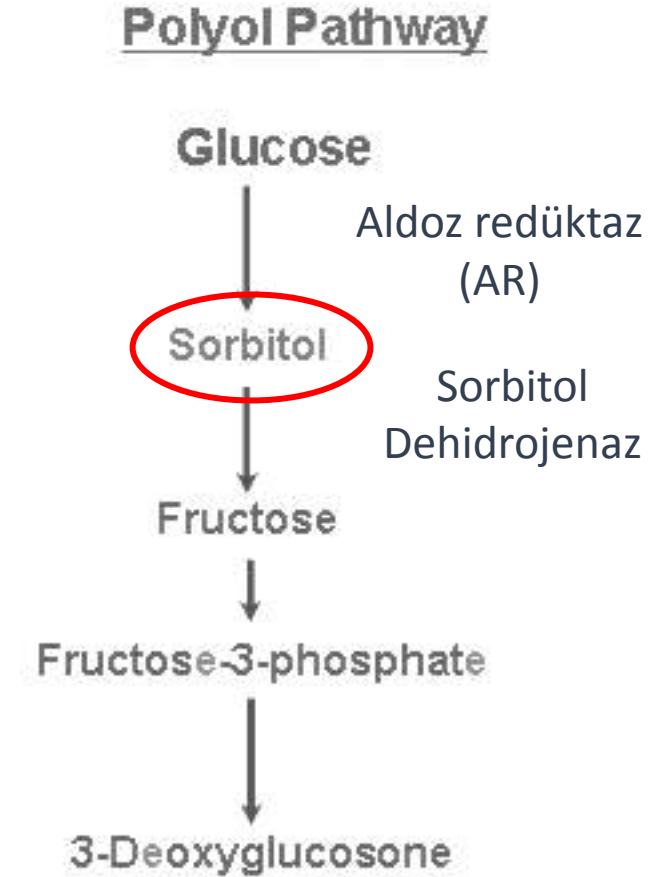
**VEGF:** Artmış vasküler permeabilite  
**PLA2, PGE2, ET-1, eNOS:** kontraktilite, vasküler hemodinamik değişiklikler  
**Caldesmon, PAI-1, ICAM'lar:** adhezyon, fibrinoliz  
Vazoaktif madde ve büyüme faktörlerinin sentezi, VSM hiperplazisi  
**TGF-beta, c-fos, ANP :** Bazal membran ve ekstraselüler matriks sentezi





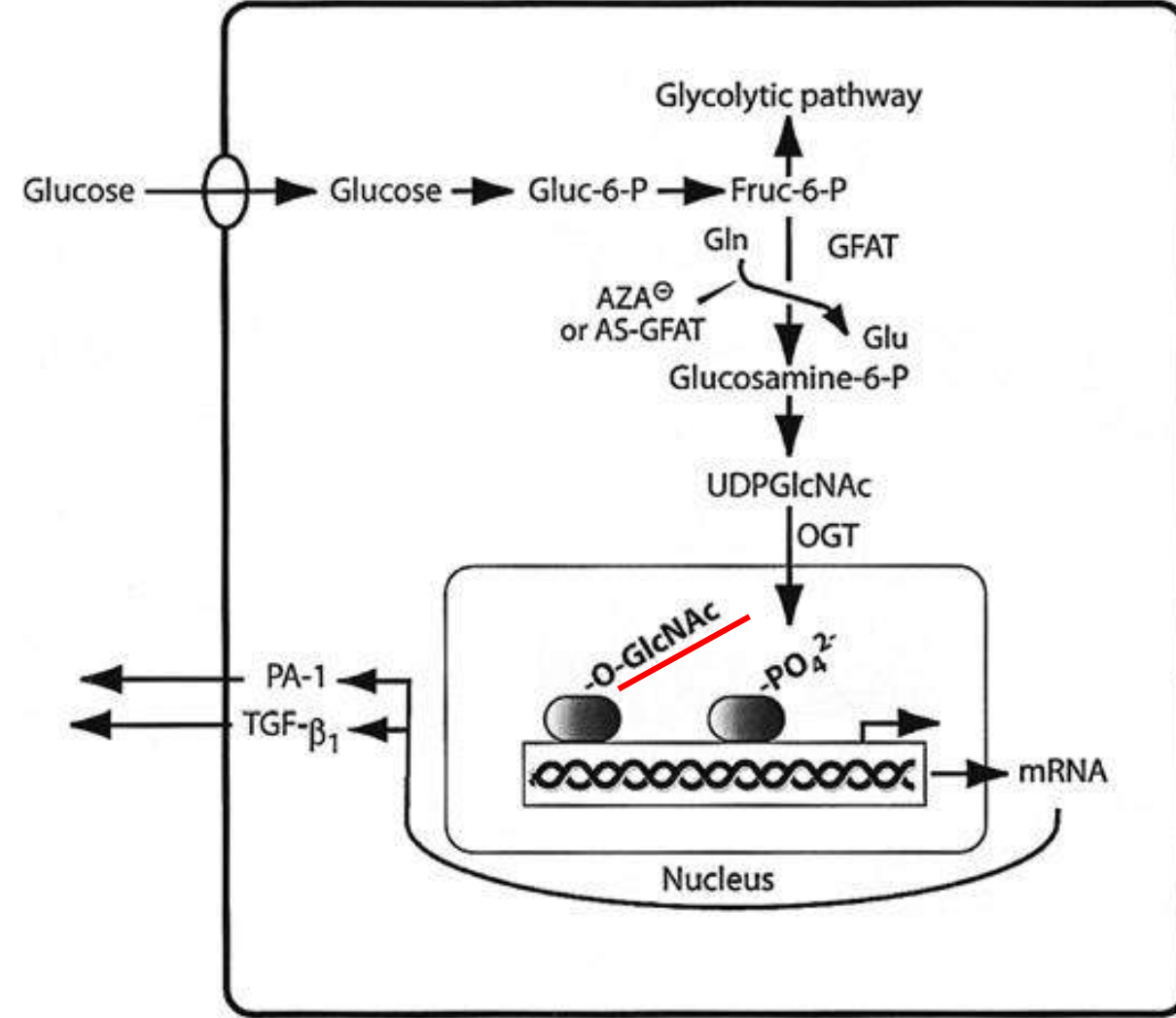
# Polyol Yolu

- Normoglisemi sırasında glukozun çok az bir kısmı sorbitol ve fruktoza dönüşürken hiperglisemide hücre içinde sorbitol ve früktoz giderek artar—**Ozmotik hasar, myoinositolde azalma, anormal fosfoinositid metabolizması, azalmış Na/K ATPaz aktivitesi**
- Aldoz redüktaz (AR) hız belirleyici basamak
- **Epalrestat ??** (AR inhibitörü)  
Hepatik-renal toksisite



# Hekzosamin Yolu ve Atherojenik Etki

- Fruktoz-6-P'dan hekzosamin yolu ile sentezlenen *UDP-N-acetylglucosamine (UDP-GlcNAc)*
- Hız belirleyici basamak GFAT (Glutamin:fruktoz-6-P aminotransferaz).
- Nükleusa girerek proteinlere serin/threonin rezidülerinden O-GlcNAc eklenir.
- IR/IRS/PI-3K yolunun uyarılmasını bozar, MAPK yolu aktivasyonunu etkilemez : *İnsülin direnci, glukozun aşırı tüketimi, mitojenik yolların aktivasyonu.*



# Hekzosamin Yolu ve Atherojenik Etki

- **Sonuç:** eNOS aktivitesi azalır, MMP-2 ve MMP-9 ↑, TIMP-3↓, vasküler hücre büyümesi artar, endotelin-1 ve PAI-3 ↑

(Federici M, et al. Circulation 2002;106:466)

Kardiyomyositlerde ER kalsiyum metabolizması olumsuz etkilenir.

(Clark RJ, et al. J Biol Chem 2003;278:44230)

Myokardial apoptozisi tetikler. (Rajamani U, Joseph D, et al. Acta Physiol(Oxf) 2011;202:151).

Karaciğerde de novo lipid sentezine etki ederek LDL'yi yükseltir.

(Babaei-Jadidi R, Karachalias N, et al. Diabetologia 2004;47:2235)

Nükleusta poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) enzimi aktivasyonuna neden olur: NAD<sup>+</sup> azalır : glikoliz yavaşlar, endotel fonksiyonu bozulur.

(Kiss L, Szabo C. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005;100 Suppl 1:29)

Endotel hücrelerde Akt inhibisyonu nedeniyle anjiogenezi bozar.

(Luo B, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:651)

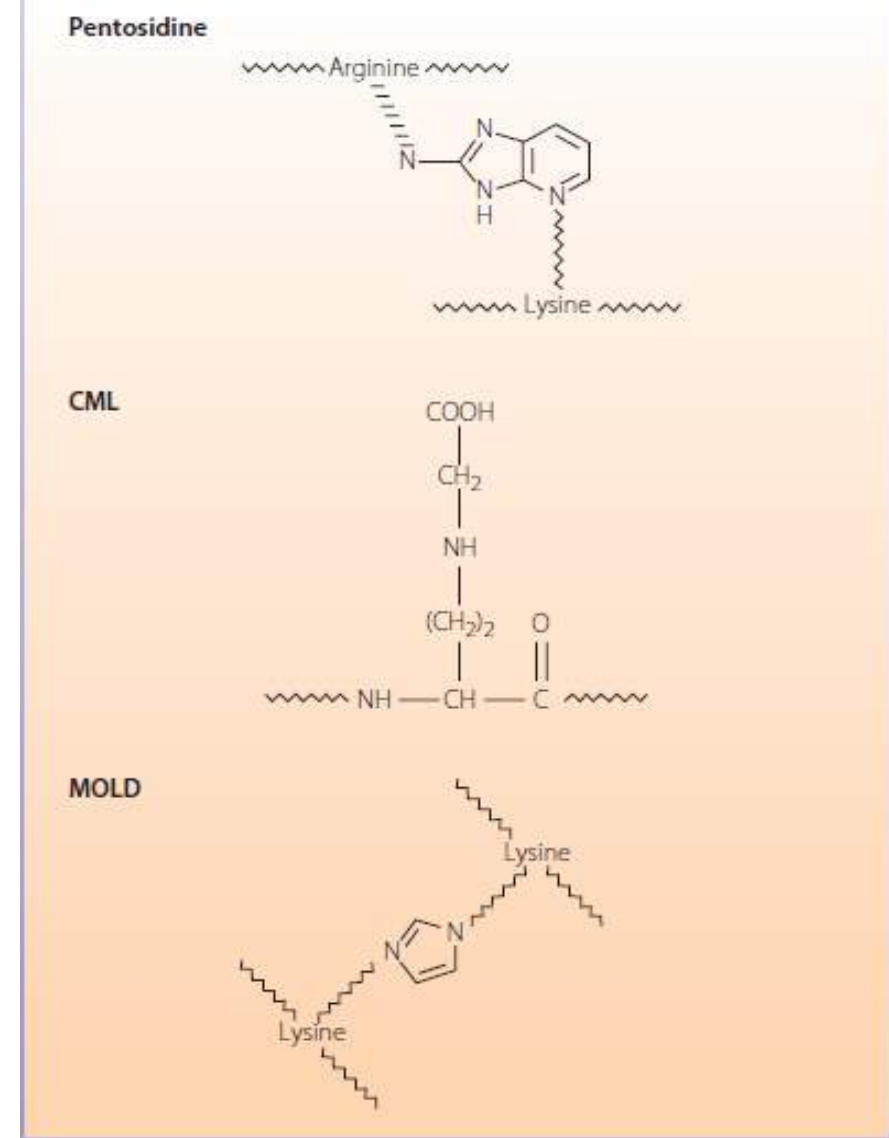
- O-GlcNAcase enzim kompetitif inhibitörü **PUGNAC** ile adipositlerde insülin etkisine direnç geliyor

(Walgren JL,et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;284:E424.)

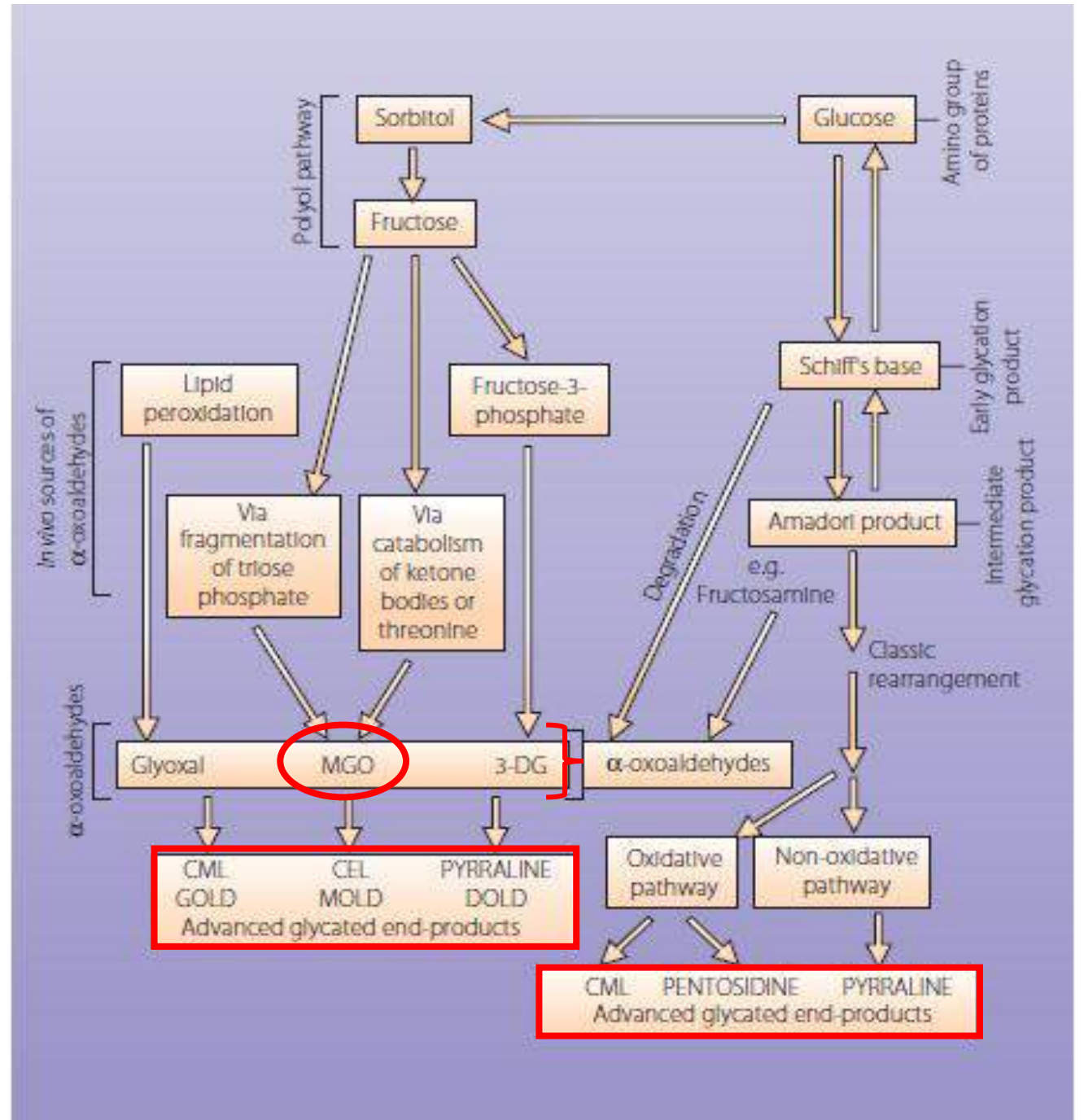


# Karbonil Stress ve İleri Glikozilasyon Ürünleri (AGE)

- **Glukoza bağlı KV hasarda başrolde !**
- Doku proteinleri, lipidler, nükleik asitler, uzun ömürlü kolajen gibi yapısal proteinlerdeki NH<sub>2</sub>- grupları ile çapraz bağlar sonucu spontan, non-enzimatik şekilde oluşan reaksiyonlar
- **Pentosidin**, Nε-[carboxymethyl]-lysine (**CML**), methylglyoxal lysine dimer (**MOLD**), pyrrolaline, **DOLD** (3-deoxyglycosone lysine dimer), **GOLD** (glyoxal lysine dimer), **CEL** (carboxyethyllysine)...
- Reaktif ara ürünler: **Methylglyoxal (MGO)**, 3-deoxyglucosone (**3-DG**)
- 3-DG Polyol yolundaki Fruktoz-3-P kaynaklı
- MGO poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif dekompozisyonundan ve non-oksidatif anaerobik glikolizden de oluşabilir.
- **Normal koşullarda çok yavaş gelişen bu reaksiyonlar diyabette hızlanmıştır.**
- Reaktif dikarbonillerin (α-oxoaldehide araürünler) birikmesine **karbonil stress** denir.

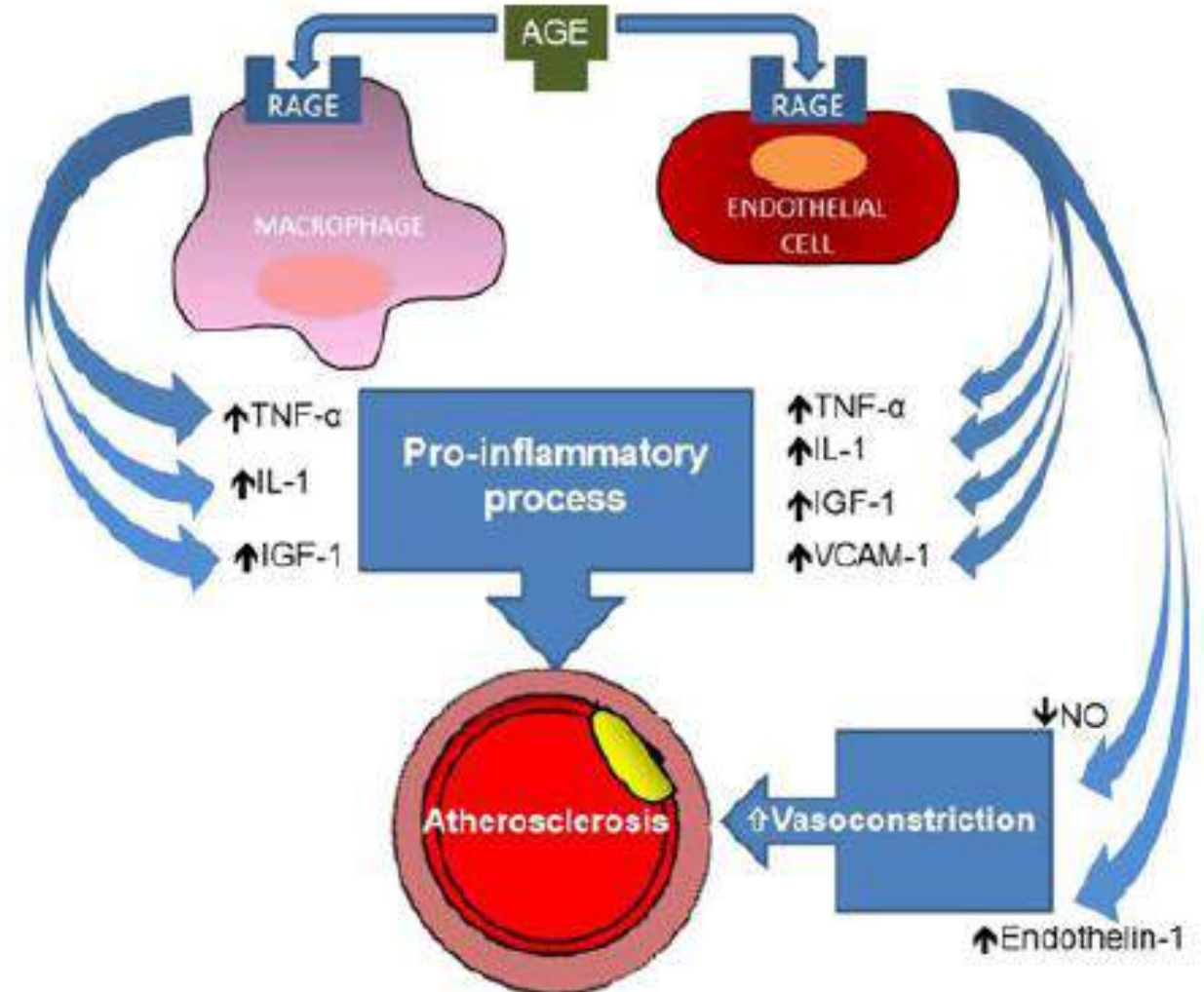


- **Pentosidin** ve **CML** en iyi bilinen AGE'lerdir.
- Lipid oksidasyonu artar, antioksidanlarla azalır.
- Lizin rezidüleri aracılığıyla çapraz bağlar oluşturur, protein fonksiyonlarını bozarlar: kapiller bazal membran kalınlaşması, matriks proteinlerinin akümüasyonu, skleroz...
- Çöpçü makrofajlarda **AGE reseptörleri** bulunur (RAGE, AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3): makrofajda NF-KB aktivasyonu ve oksidatif stress
- **Soluble RAGE** ile reseptör blokajı ??? Vasküler permeabilitede ve disfonksiyonda iyileşme



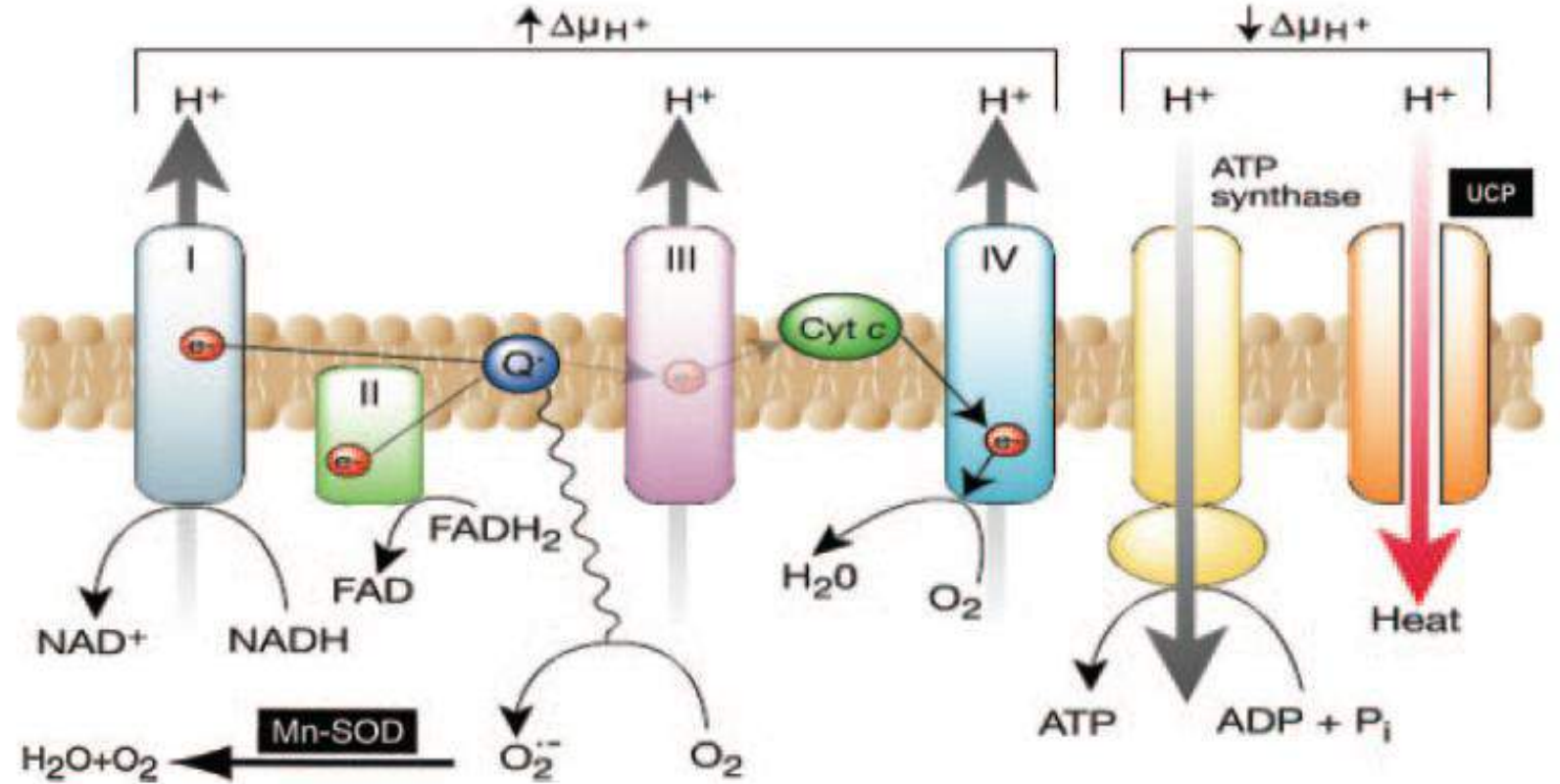
# AGE'lerin diyabetik makroanjiopatide rolleri

- Hücre içi glikasyon
- Çapraz-bağ oluşumu
- Özel hücre reseptörleriyle etkileşim



# Oksidatif Stress

- Tüm diyabet komplikasyon yolları **mitokondrial süperoksit üretimi** aşamasında kesişir. Uncoupling protein-1 (UCP-1)'in ETC voltaj gradientini sağlaması normale veya MnSOD üretilen süperoksidi yıkabiliyorsa ROS artışı olmaz.
- **Hiperglisemiye** bağlı süperoksit üretiminde **GAPDH inhibe olur**. Bu durum da Protein kinaz C, metoksiglyoksal, AGE, UDPGlyNAC ve polyol yollarını uyarır.





# Sonuç: hızlanmış ateroskleroz ve kardiyomyopati

- “Pathway-selective insulin resistance”
- Yağ asitlerinden mitokondrial ROS oluşumu artarken, ROS aracılığıyla anti-atherojenik enzimler inaktive olur.

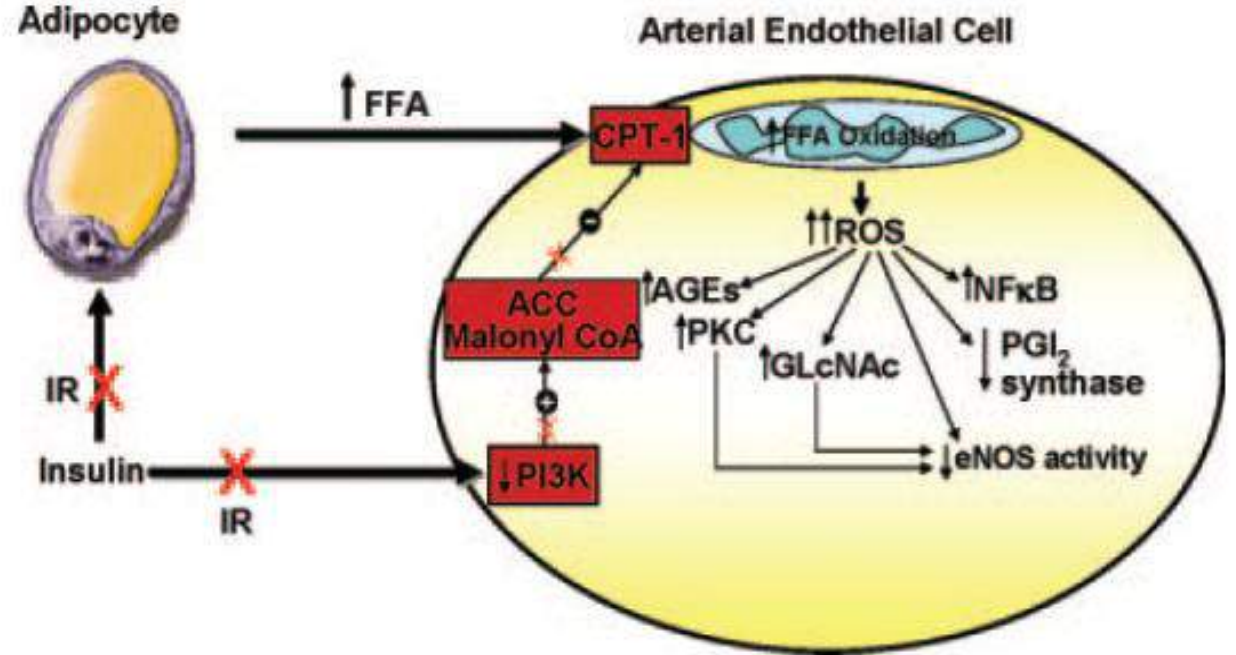


Figure 6. Role of insulin resistance and FFAs in macrovascular endothelial cell ROS formation and atherogenesis.

Du X, Edelstein D, et al. J Clin Invest 2006;116:1071



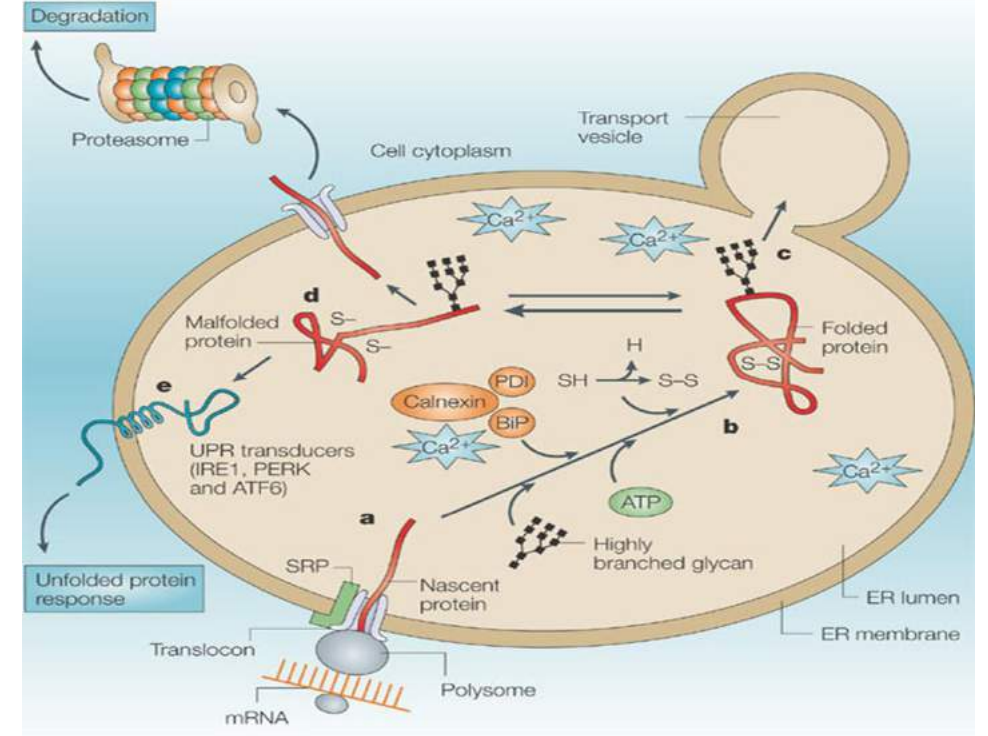
# Nitrojenik Stress

- Reaktif oksijen radikalleri gibi **reaktif nitrojen radikalleri** de hücre sel yıkımda oksijen radikallerinin yanında yer alırlar.
- $\cdot\text{NO}$  (nitric oxide) +  $\text{O}_2\cdot^-$  (superoxide)  $\rightarrow$   **$\text{ONOO}^-$  (peroxynitrite)**
- Peroksinitrit oldukça reaktiftir ve hücredeki lipidler, thiol grupları, aminoasit rezidüleri, DNA bazları ve antioksidanlar ile reaksiyona girer. Ayrıca **nitrogen dioxide ( $\cdot\text{NO}_2$ )** ve **dinitrogen trioxide ( $\text{N}_2\text{O}_3$ )** gibi diğer serbest radikalleri oluşturur.
- Hücredeki enzimler, sitoskeleton, hücre sinyal yolları reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinden etkilenir.

# Endoplazmik Retikulum Stresi

## UNFOLDED PROTEIN RESPONSE- ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS

- Endoplazmik retikulum lümeninde yanlış katlanmış veya katlanmamış (unfolded/misfolded) proteinlerin birikmesi sonucu oluşan hücresel stress yanıtıdır. Bu yanıt sayesinde protein sentezindeki “translasyon” basamağı durur, protein folding için gerekli şaperon moleküllerin sentezi artar. Bu yanıt düzgün şekilde sağlanamazsa apoptozis gerçekleşir.



**Unfolded Protein Response (UPR)** cevabı aşırı yiyecek alımı ve obezite ile karaciğer, adipoz doku ve beta hücrelerde artar. JNK/Nf-KB yolu aktive olup IRS-1 aktivitesini azaltır, hepatik glukoneogenezi azaltır, endojen inflamatuvar cevabı başlatır, hücre fonksiyon bozukluğu ve sonunda apoptozise yol açar. (*Hotlamlisligil GS. Cell 2010;140:900-917.*)



# Diyabet ve RAAS

Diyabetik hayvan modellerinde :

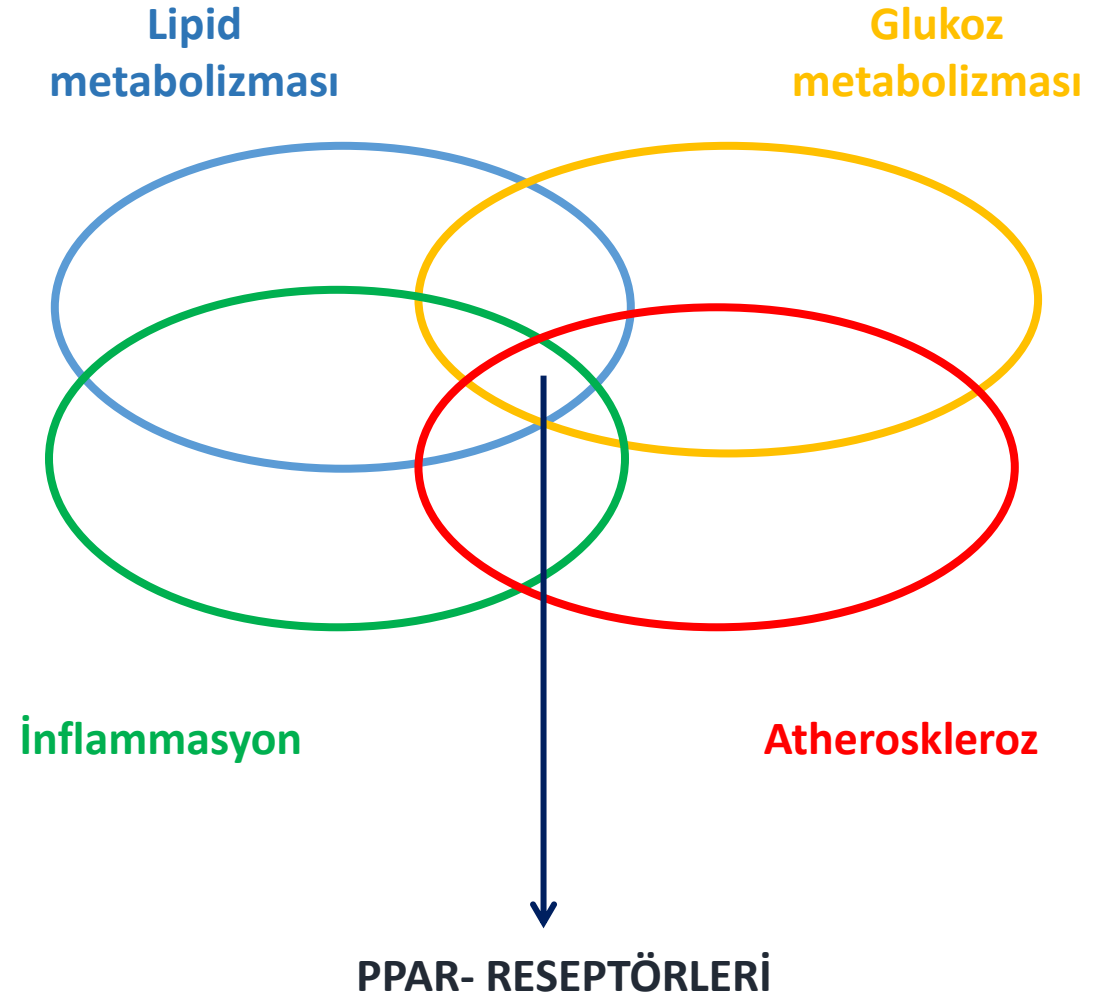
- Özellikle **damarlarda anjiotensin II duyarlılığında artma** (Drury PR. Diabetologia 1984: 27:174.)
- Plazma renin aktivitesinde azalma (Harker CT, et al. J Am Soc Nephrol)
- Plazma anjiotensin II düzeyleri normalden **renal anjiotensin II düzeylerinde artma** (Vallon V, et al. J Am Soc Nephrol 1995;5:1761)
- **Aterosklerotik plak alanında** ACE ve AT1 reseptör ekspresyonunda artma

**Sonuç:** Vazokonstriksiyon ve kan basıncı artışı, endotelde bozulmuş NO üretimi, bozulmuş endotele bağımlı vazodilatasyon

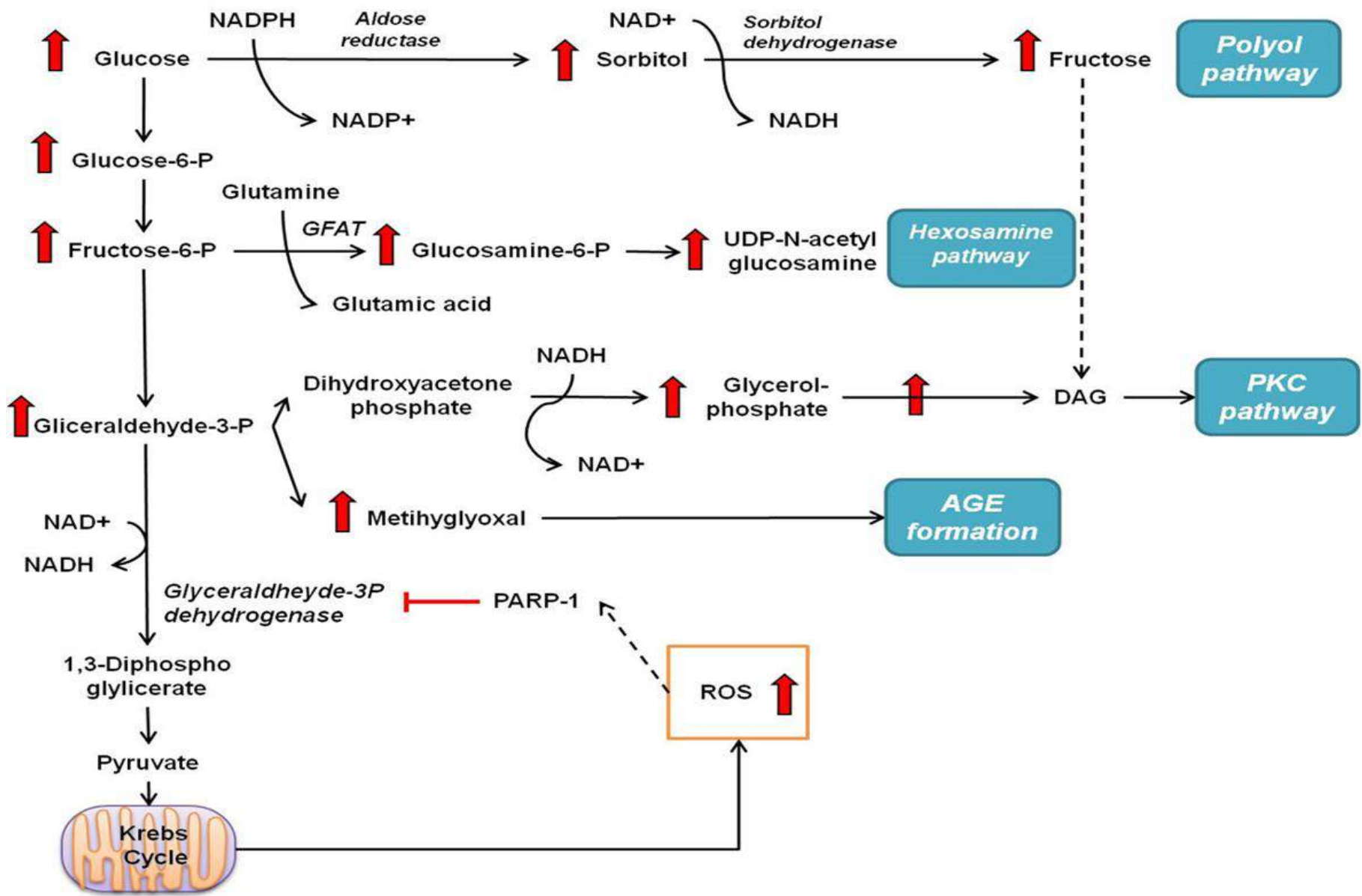
# PPAR reseptörler ve atheroskleroz

(Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörler)

- **PPAR-gamma** ilk olarak adiposit farklılaşması için gerekli transkripsiyonel kompleksin bir parçası olarak tanımlanmış, sonra insülin direncindeki rolü ortaya çıkmıştır.
- Tüm PPAR'lar lipid metabolizmasında görev alırlar.
- **PPAR-delta** aktivasyonu yara iyileşmesinde de rol alır, proinflammatuar ko-aktivatör BCL-6'ya etki ederek inflammasyonu sınırlayabilir.
- **PPAR-alfa** lipid metabolizmasında önemli rollere sahiptir-→ Fibratlar
- CD36 üzerine etki ile köpük hücrelerin azalması??
- Vasküler düz kas hücrelerine etki ve inflammatuar sitokinlere etki ile atherosklerozu azaltma ???
- Bazı yağ asitlerinin PPAR reseptörleri uyarıcı etkisi ??

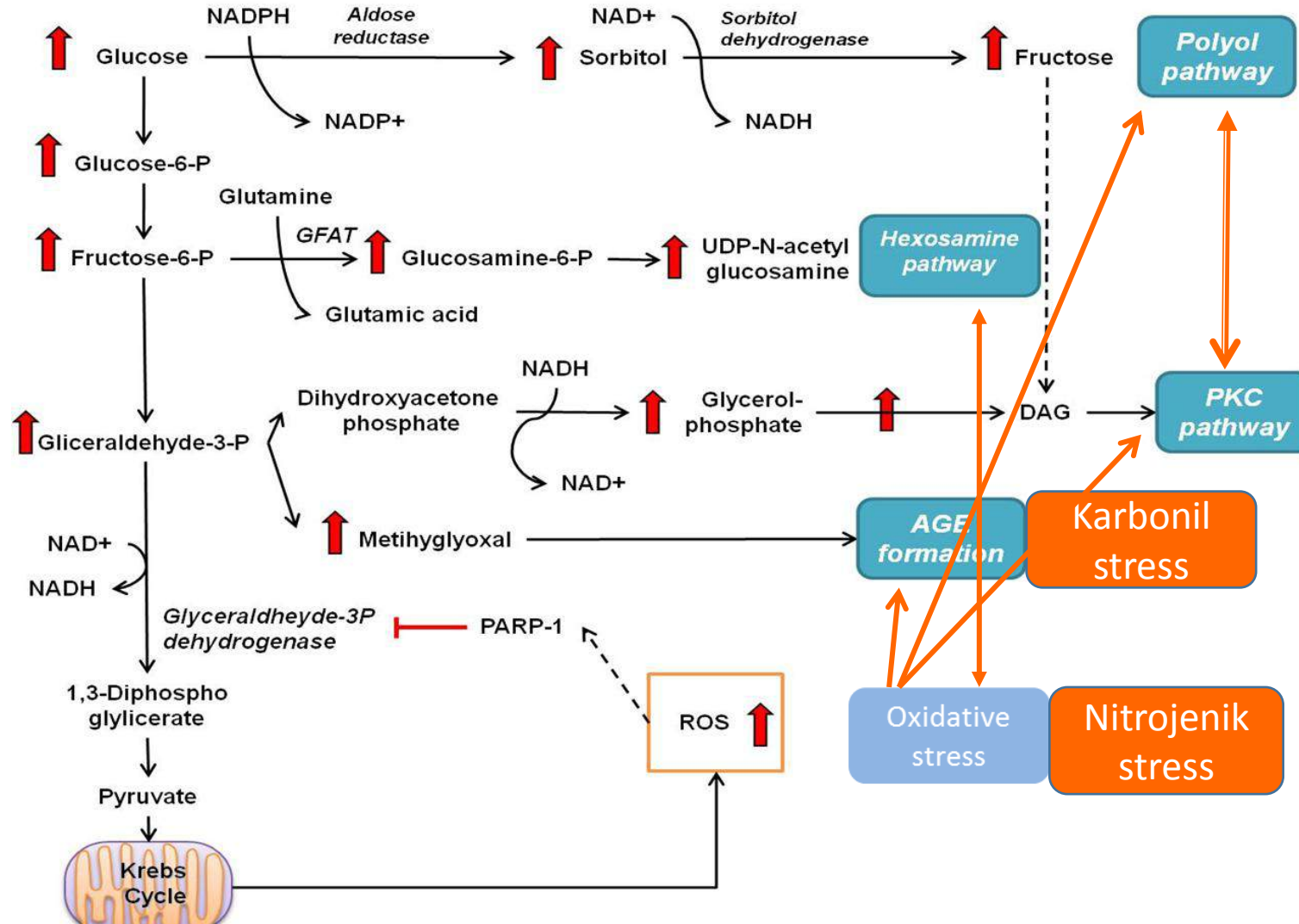


Plak stabilitesiyle PPAR reseptörlerin ilişkisi?? Vasküler düz kas hücrelerindeki PPAR-gamma- VEGF- intraplak arterler- intraplak hemoraji ?  
(Michel JB, et al. Atherosclerosis 2014;234:311.)



# Diyabet Komplikasyonlarında Mekanizmalar

YENİ



PPAR-gamma agonistleri

İnflamasyon  
RAAS rolü  
Genetik faktörler  
Endotel disfonksiyonu

ER stressi ve unfolded protein response (EPR)

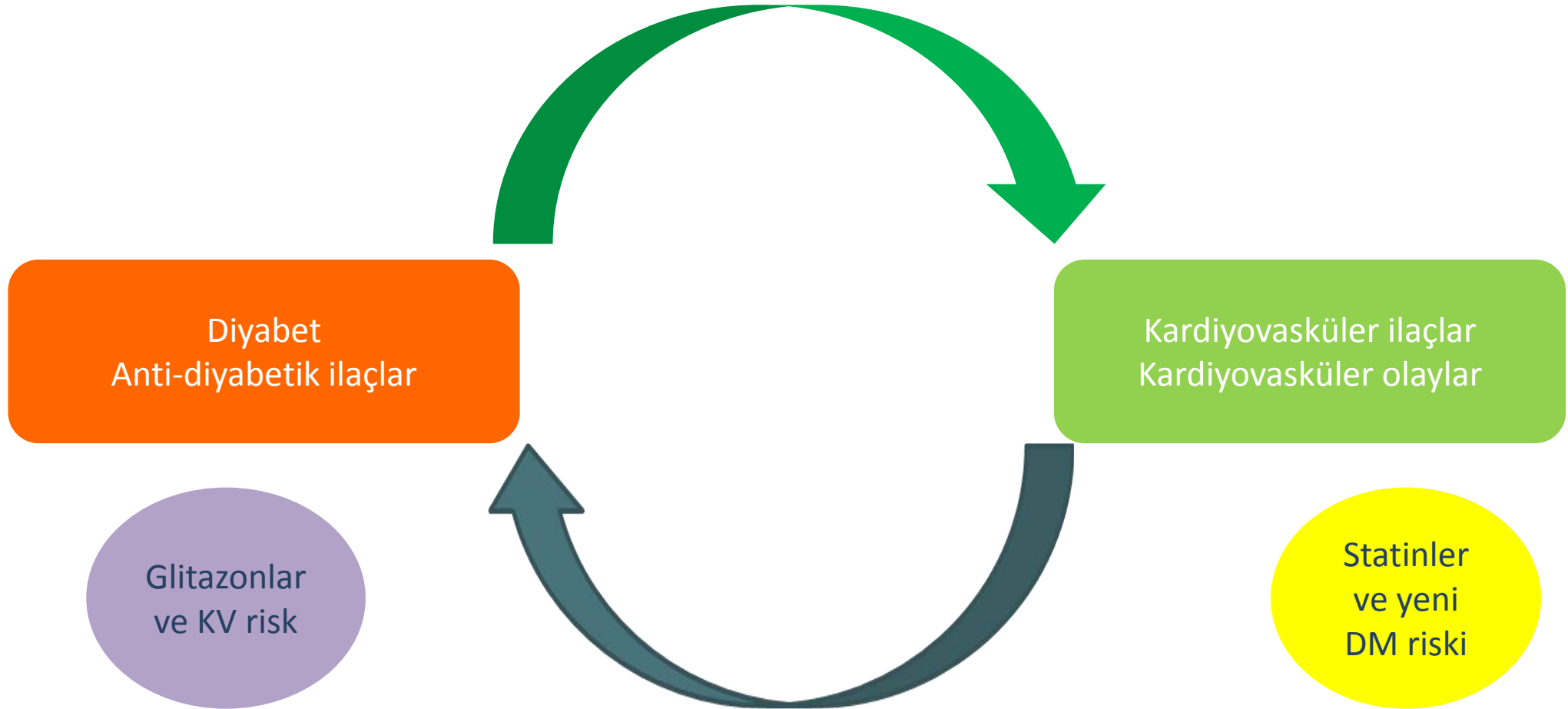
# MİKRO-RNA'LAR, DİYABET VE METABOLİK SENDROM



- Tip 2 DM'de **miRNA**'ların rolü ilk olarak 2004 yılında ortaya atılmıştır: Poy ve arkadaşları, **miR-375**'in **insülin sekresyonunun regülasyonunda** doğrudan görev aldığını göstermişlerdir (*Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. Nature 2004;432:226-230.*).
- **miRNA**'lar 19-23 nükleotidli, **düzenleyici görev yapan RNA dizeleridir**. 60S-ribozomal ünite birleşmesini önlemek, protein elongasyon inhibisyonu, co-translasyonel protein yıkımı, mRNA destabilizasyonu, mRNA yıkımı, genin susturulması ("gene silencing") gibi yöntemlerle etki ederler. **Let-7** denen bir öncü aracılığıyla insülin direnci ve obeziteye yol açarlar.
- **miR-375 insülin salgısında**, **miR-9** potasyum aracılı **insülin salgılanmasında**, **miR-96** ve **miR-124a insülin ekzositozunda** inhibitör rol oynar.
- **miR-29 adipoz dokuda** hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir. **miR-27b** adipoz hücre diferansiasyonunu engeller. **miR-320** insüline dirençli adipositlerde insülin sensitivitesini artırır. **miR-143**, **miR-107** ve **miR-103** obezitede sitokin aracılı adiposit diferansiasyonunda rol alır.
- Diyabet komplikasyonlarında : **miR-192**, **miR-217** renal komplikasyonlarla, **miR-122 karaciğer yağ asidi ve kolesterol sentezi yollarında**, **miR-126 diyabetin vasküler komplikasyonlarında** önemlidir.

(*Fernandez-Valverde SL, Taft RJ, Mattick JS. Diabetes 2011;60:1825-1831.*)

# İlaçlar ve riskler

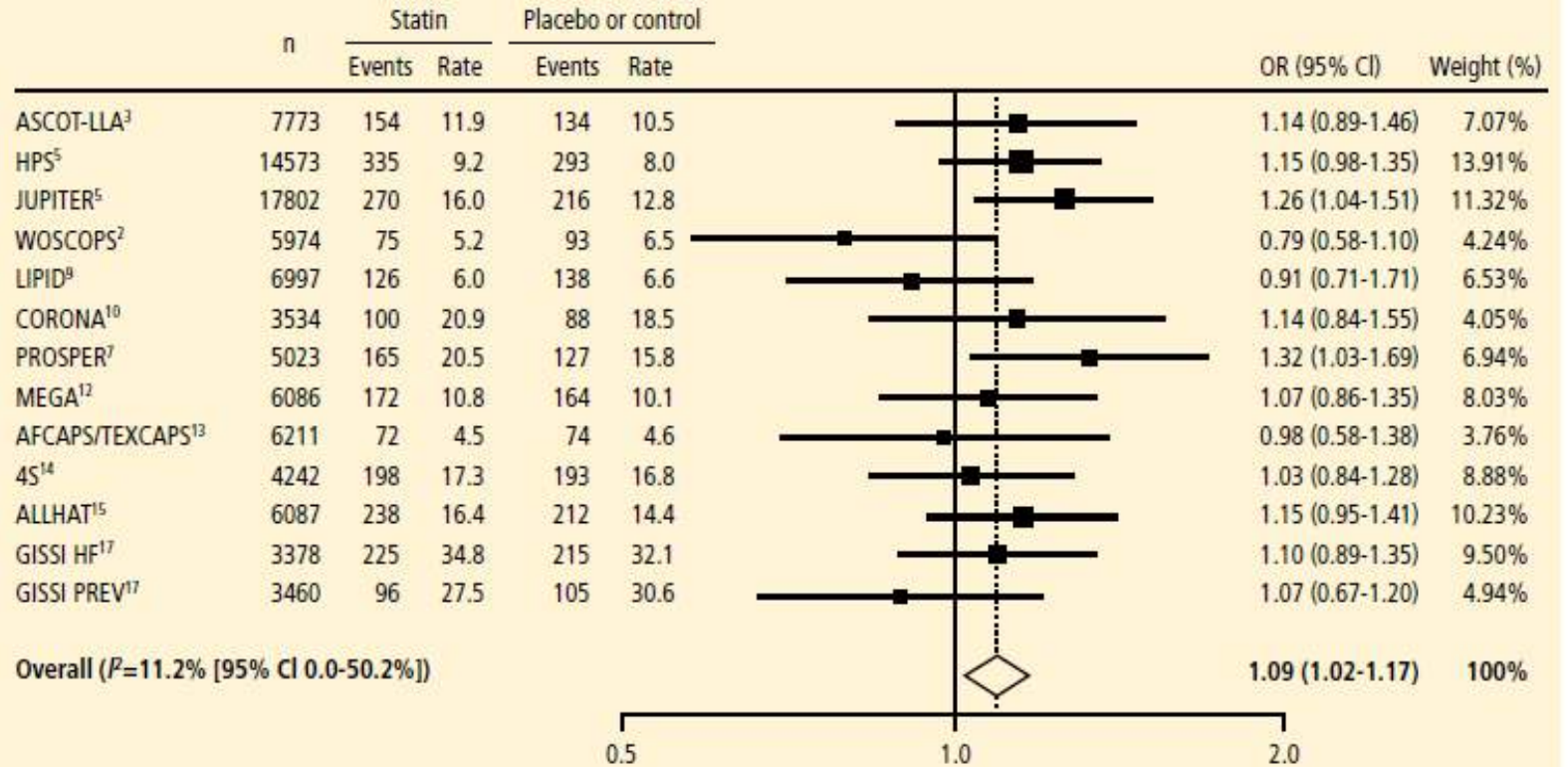




# Statinler ve Yeni Diyabet

- 2012'de FDA statinlerin kan glukoz düzeylerini ve HbA1c değerlerini yükseltebileceği uyarısında bulundu.
- **JUPITER** çalışmasında 20 mg/gün rosuvastatin ile risk % 26, **WHI** çalışmasında kadınlarda %48, **PROVE-IT, A toZ, TNT, IDEAL ve SEARCH** çalışmalarında %12 ↑ risk
- Sattar (n=91,140) ve Rajpathak'ın (n=57,590) meta-analizlerinde de statinlerle diyabet insidansında %13 ve %9 civarı artış tesbit edilmiştir.
- **Preiss ve ark. meta-analizinde (n=37,750) yüksek doz statinlerle absolute DM risk artışı %0.8 ve KV riskte azalma %2.6 olarak hesaplanmıştır.**

## Meta-analysis: Statins are associated with a higher risk of new-onset diabetes



**FIGURE 1.** Individual odds ratio for new-onset diabetes in individual trials of statin therapy and overall results. Rates are per 1,000 patient-years. (OR = odds ratio, CI = confidence interval.)



# Statinlerle Diyabet riski artışının nedenleri ???

- Doza bağımlı olarak insülin rezistansında artış
- Bazı statinlerle adiponektinde azalma
- GLUT-4 ekspresyonunda azalma, GLUT-1 ekspresyonunda artma
- İzoprenoid biyosentezinde azalma
- Hücresel kolesterolün regülasyonunda bozukluk sonucu beta hücre disfonksiyonu
- Ubikinonların sentezinde bozukluk sonucu ATP sentezinde azalma ve insülin salınımında azalma

(Rocco MB. Cleveland Clin J Med 2012;79:883)

# OAD'ler ve KV risk ???

- Thiazolidinedion grubu (PPAR-gama agonistleri/glitazonlar) oral antidiyabetiklerden roziglitazon ile kalp yetmezliđi riski ↑

( Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Lancet 2007;370:1129)

- Kardiyovasküler ölüm riskinde artış yok ??

(Nissen SE, Wolski K. NEJM 2007; 356: 2457.)

- Bu ilaç grubundaki diğer riskler de göz önüne alınarak hasta grubu dođru seçilmeli !!!

- Ödem
- Anemi
- Konjestif kalp yetersizliği (Özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında)
- Sıvı retansiyonu
- Kilo artışı
- LDL-kolesterol artışı (rosiglitazonda daha fazla)
- Transaminazlarda yükselme
- KV olay (fatal ve nonfatal MI) riskinde artış yönünden bu grup ilaçlar halen sorgulanmaktadır. 2007 yılında özellikle rosiglitazon çalışmaları ile ilgili arka arkaya yayınlanan meta-analizlerde birbiri ile çelişen sonuçlar yayınlanmıştır. Haziran 2009'da sonuçları açıklanan "Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcome and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD)" çalışmasında kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından rosiglitazonun diğer OAD ilaçlardan farklı olmadığı bildirilmiştir. Buna rağmen KV olay riskini artırabileceği gerekçesi ile rosiglitazon etken maddeli ilaçlar Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde Eylül 2010'da kullanımdan kaldırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde ise seçilmiş vakalarda rosiglitazon kullanımına devam edilmektedir.
- Graves oftalmopatisi olan hastalarda TZD grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir.
- Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa yol açtıkları bildirilmiştir.
- Yakın zamanda sonuçları açıklanan iki gözlemsel (Fransız Ulusal ve Amerika Birleşik Devletleri Kaiser Permanente Sağlık Sigortası verileri) çalışma, pioglitazonu özellikle uzun süre ve yüksek dozda kullanan erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu gelişme üzerine Fransa ve Almanya'da bu ilacın yeni vakalarda kullanımını durdurulmuştur. Otoriteler, bu konunun kesinliğe kavuşturulması için ileriye dönük, uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç olduğunu vurgulamakta ve bu risk artışına rağmen, diğer antidiyabetik tedavilerin yeterli olmadığı ve pioglitazon tedavisinden yarar görebilecek hastalar olduğu yönünde birleşmektedir. Bu grup hastalarda mesane kanseri ve ilaca bağlı diğer riskleri en aza indirmek için bazı tedbirlerin alınması önerilmiştir. TEMD tarafından da benimsenen bu görüşlere göre:
  - *Aktif veya geçirilmiş mesane kanseri öyküsü bulunan veya sebebi belli olmayan makroskopik hematürisi olan diyabet hastalarında pioglitazon kullanılmamalıdır.*
  - *Halen pioglitazon kullanmakta olan ve hematüri, dizüri, pollakiüri, bel ve karın ağrıları gibi yakınmaları olan hastalarda mesane kanseri yönünden gerekli tetkikler yapılmalıdır.*

- *Pioglitazon başlanması düşünülen hastalarda mesane kanseri risk faktörleri (yaş, sigara kullanımı vb. gibi) sorgulanmalı, fizik muayene ve tam idrar tahlili yapıldıktan sonra yarar gözetiliyorsa ilaca başlanmalıdır.*
- *Özellikle yaşlılarda pioglitazon verilmesi gerekiyorsa -ilacın mesane kanseri yanında, diğer riskleri de göz önünde bulundurularak- mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.*

#### KAYNAKLAR

1. Lewis JD, Ferrara A, Peng Henderson M, Bolker WB, Quesenberry Jr et al. Diabetes Care 2011;34:916-22.
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).
3. FDA Drug Safety Communication: Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Potential Increased Risk of Bladder Cancer After Two Years Exposure 9/17/2010.
4. European Medicines Agency ([www.ema.europa.eu/EMA/CHMP/568062/7/21/2011](http://www.ema.europa.eu/EMA/CHMP/568062/7/21/2011)).

# Hipoglisemi ve KV risk

- Önceki büyük diyabet çalışmalarında intensif kontrol ile uzun yıllar devam eden faydalar tesbit edilmiştir [United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ve Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmaları]. **İLK YIL İÇİNDE HEDEFLERE ULAŞILIRSA UZUN VADEDE DE KOMPLİKASYONLAR AZ !**
  - Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) ve Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) çalışmalarında intensif glukoz kontrolünün yarar sağlamadığı, hatta Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) çalışmasında tüm nedenlere bağlı mortalitede artışa yol açtığı görülmüştür.
  - Nedenler: **hipoglisemi**, yaş, önceden KV hastalık, HbA1c, HDL
- HEDEFE NE KADAR KISA SÜREDE ULAŞMAYA ÇALIŞIRSAK O KADAR SIK HIPOGLİSEMİ YAŞATIRIZ !**

# Hipoglisemi ve KV risk

- ACCORD verilerinin analizi ile en az 1 kez ağır hipoglisemi geçirenlerde **hipoglisemik olay yaşamayanlara göre mortalite yaklaşık 2 kat artıyor** (%6.9 vs %4.1)- ancak standart grupta bu daha fazla?

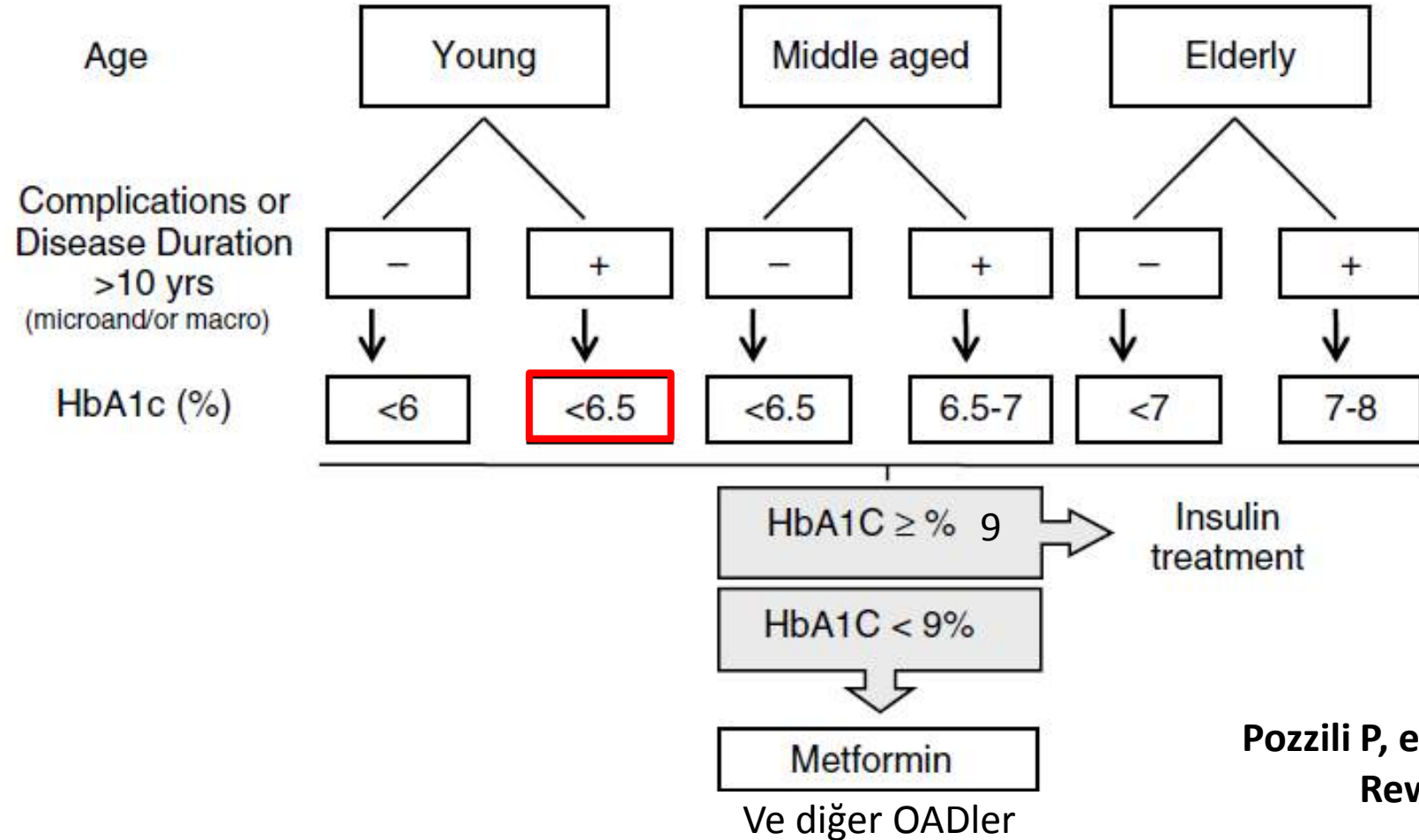
*(Bonds DE, Miller ME, et al. BMJ 2010;340:b4909)*

- ADVANCE verilerinin analizinde ise ağır hipoglisemi majör KV olay riskini artırıyor (HR 2.88; 95%CI: 2.01-4.12), KV ölümleri artırıyor (HR 2.68[1.72-4.19]), ancak KV mortalite prediktif faktörleri için yapılan regresyon analizinde 3 faktör bulunuyor: **ağır hipoglisemi insidansı, bazal VKİ, diyabet süresi.**

*(Mannucci E, Monami M, et al. Nurt Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604)*

- **Hiperglisemi vs hipoglisemi = KV risk ???**

# “kişiyeye özel tedavi hedefleri” ???



Pozzili P, et al. Diabetes Metab Res  
Rew 2010;26:239-44.

# ENJEKTABL ANTİLİPİDEMİK TEDAVİLER



- **Antisense oligonükleotidler**  
Mipomersen; ApoB100'e karşı üretilmiştir.
- **PCSK9 antagonisti monoklonal antikorlar**  
Evolocumab (AMG-145)  
Alirocumab (REGN727/SAR236553 )

Mikrozomal trigliserid transfer protein inhibitörü **lomitapid** ve kuvvetli bir antioksidan probukol esteri olan **AGI-1067** ise oral kullanılan yeni antilipidemikler.

## MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİLERİNDE ADLANDIRMA

### KEMİK

İnsan: denosumab/ Humanize: blosozumab, romosozumab

### KAS-İSKELET

Stamulumab

### DOLAŞIM

İnsan: alirocumab, enoticumab, evolocumab, icrucumab, inclacumab, nesvacumab, orticumab, ramucirumab, vesencumab

Fare: bicirumab, imcirumab

Kimerik: abciximab, valociximab

Humanize: alacizumab, bevacizumab, caplacizumab...

### NÖROLOJİK

İnsan: aducanumab, atinumab, fasinumab,...

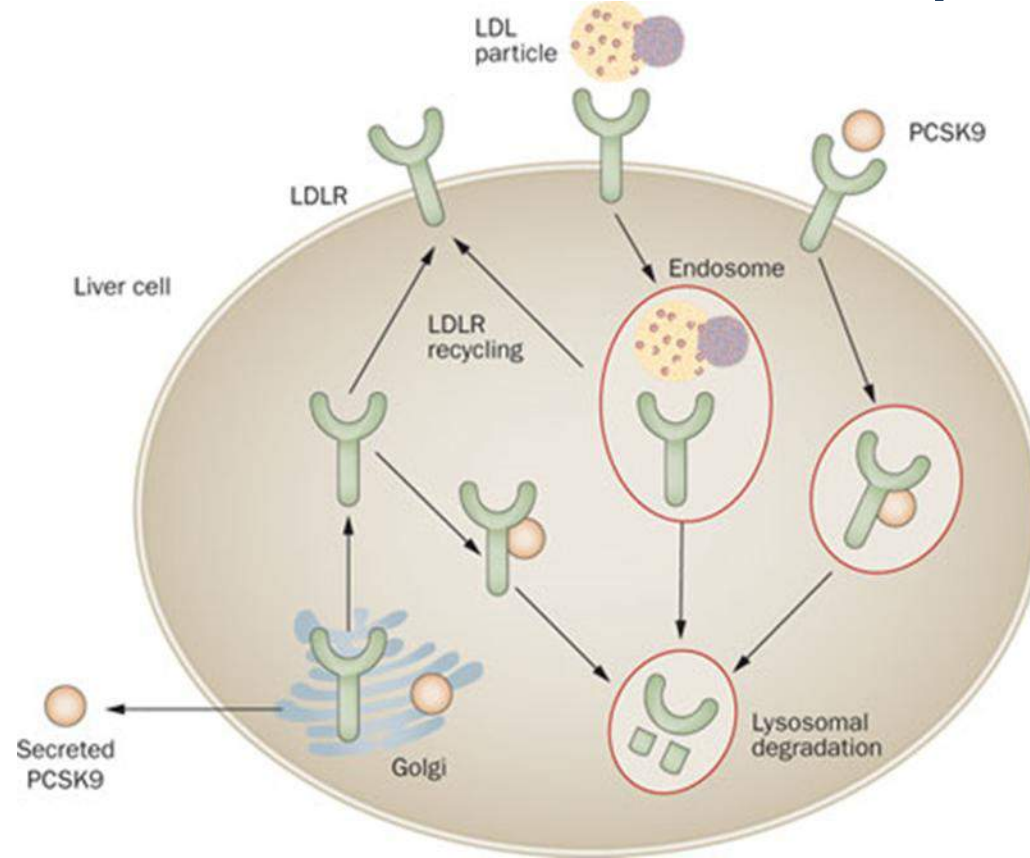
Humanize: bapineuzumab, creneuzumab, solaneuzumab,....

**ANJİOGENEZ İNHİBİTÖRÜ** : ranibizumab



# PCSK 9 nedir?

## Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9



- LDL reseptör yıkımında rol oynayan, regülatuar bir serin proteazdır.

# Evolocumab



- İki veya 4 haftada bir subkutan enjeksiyon ile 21-450 mg doz aralığında etkili.
- Faz 2 çalışmalarında doza bağımlı olarak LDL kolesterolü **%43-55**, Lp(a)'yı **%36**, trigliseridi **%15-20** azaltıyor.
- Faz 2 çalışmalarında (MENDEL, LAPLACE-TIMI, RUTHERFORD, GAUSS) en sık yan etkileri nazofarenjit, enjeksiyon bölgesinde ağrı, kreatinin kinaz yükseklikleri, myozit, transaminaz yükseklikleri.
- OSLER, FOURIER, PROFICIO çalışmaları devam ediyor.
- Statin ve ezetimib ile birlikte kullanımı mümkün.

# Alirocumab

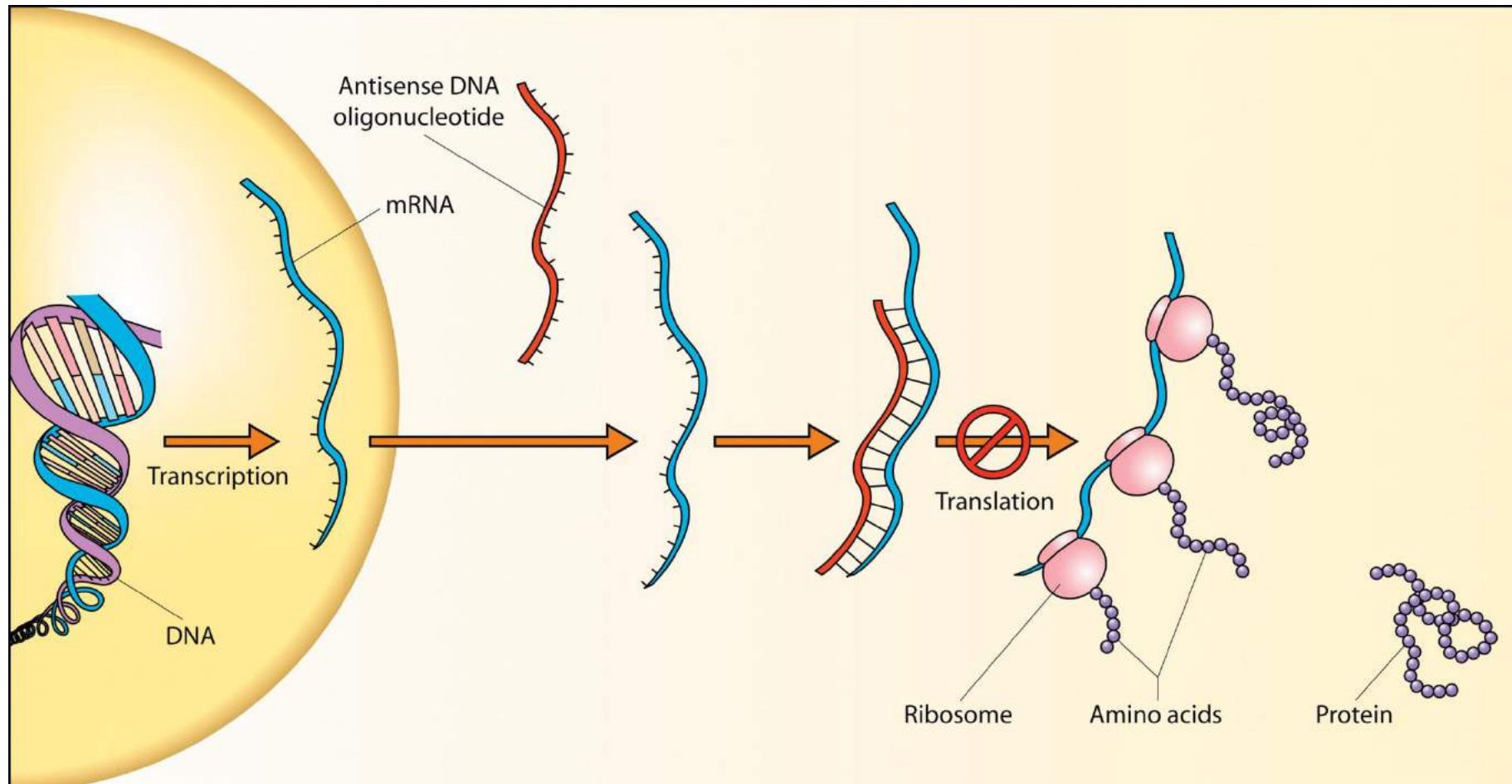
YENİ

- Faz 1 çalışmasında 50-100 ve 150 mg subkutan 2 haftalık dozlar ile LDL kolesterolde % 39.2, %53.7 ve %61.0 azalmalar izlenmiştir.

*(Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. N Engl J Med. 2012;366:1108-18.)*

- Faz 2 çalışmasında 80 mg atorvastatin ile kullanımı %73.2+/- 3.5 mg/dL LDL düşüşü sağlamıştır. *(Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. N Engl J Med. 2012;367:1891-900.)*
- Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu önemli bir yan etkisidir. Yine transaminaz ve kreatinin kinaz yükseklikleri ve myozit yapabilir.
- ODYSSEY Çalışması sonuçları bekleniyor.

# Mipomersen- ApoB100 antisense oligonucleotid



# Mipomersen



- ApoB100 antisense oligonükleotididir.
- ApoB100, LDL, Lp(a) düzeylerini düşürür.
- Haftalık 50-400 mg subkutan enjeksiyon
- LDL-kolesterolde **-45 ± 10%** (200 mg, p= 0.000) ve **-61 ± 8%** ( 300 mg, p=0.000) azalma
- Haftada 200 mg ile LDL'de %47-52 azalma
- Enjeksiyon bölgesinde eritem, transaminazlarda yükselme, **karaciğerde yağlanma (intrahepatik trigliserid artışı nedeniyle)**, grip benzeri reaksiyon.



## LDL hedefi mi, ApoB100 hedefi mi???

- ApoB100: VLDL, IDL, LDL
- LDL- hedef deęer ???

## Sekonder korunmada plak stabilitesinin ölçülmesi ??

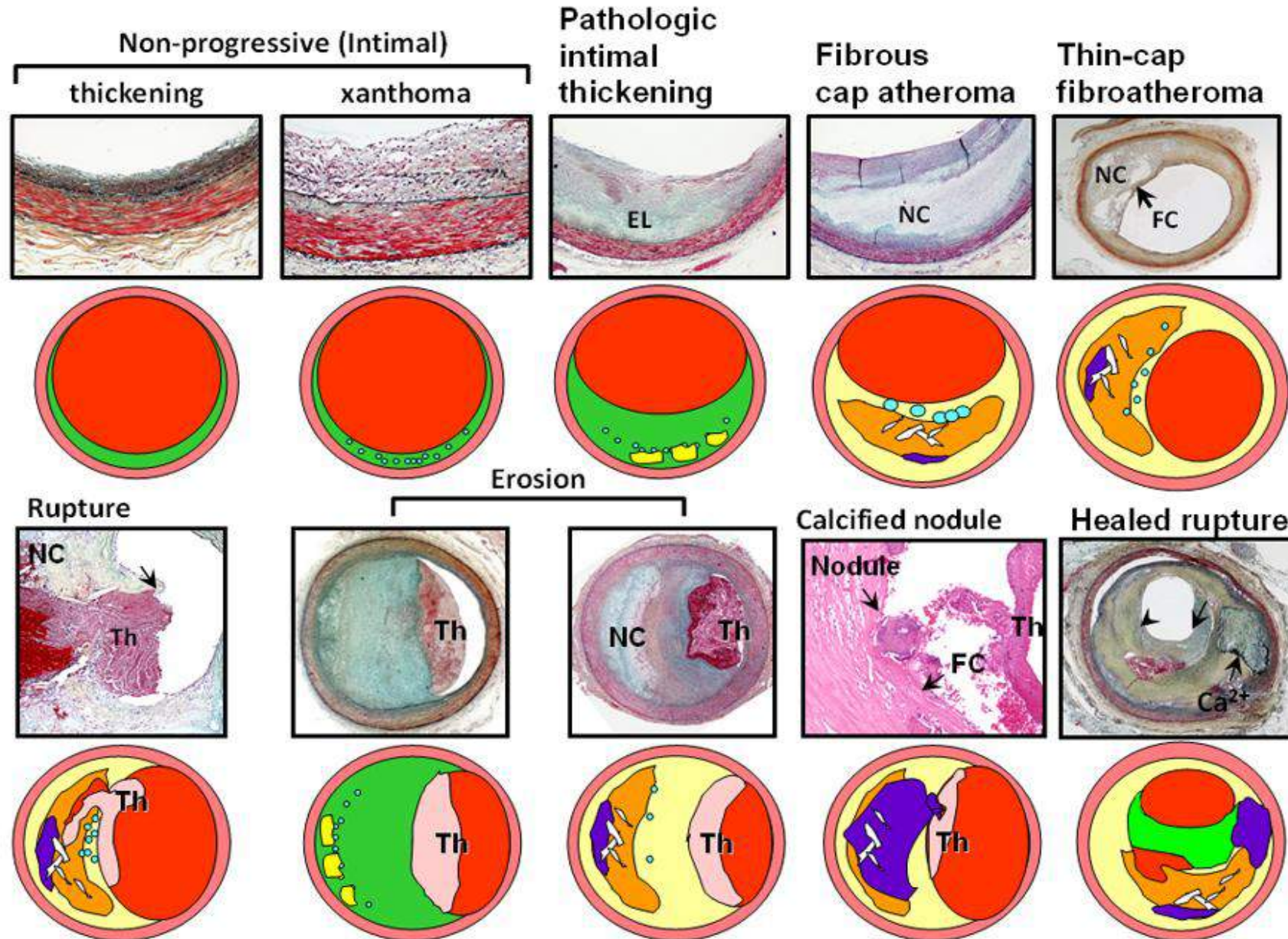
Atheroskleroz hayvan modelleri insandaki hastalığı yansıtmıyor, tek başına IVUS güvenilir değil: Optical Coherence Tomography ??

Kalsiyum içerięi yüksek plaklarda plak daha stabil ve perkütan tedaviler yerine medikal tedaviler ????? HDL infüzyonunun faydası ???

**Nicholls SJ**, Cutri B, Worthley SG, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:2416.  
Campbell IC, Timmins LH, Giddens GP, **Virmani R**, et al. Cardiovasc Eng Technol 2013;4:4.  
Otsuka F, Sakakura K, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014 (Epub).



# İnsanda Atherosklerozun İlerleyişi





# NANO- VE MİKRO-TEKNOLOJİ

## HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE KULLANIM ALANLARI



- **İlaçlarda nano-teknoloji:** mukoadhezif mikrokapsüller, Self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS), nanosüspansiyonlar, pulsatil ilaç verici sistemler  
(Farooq SA, Saini V, Singh R, Kaur K. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences* 2013;6:138-146.).  
Atherom plağına ilaç taşıyan akıllı lipozomlar  
(Walton BL, Leja M, Vickers KS, et al. *Vasc Med* 2010 15: 307-313).
- **Akıllı kontrast ajanlarla tanı**  
Supraparamagnetic Irox Oxide (SPIO), Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide (USPIO), MIONS (Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticles ) ile makrofajların pasif boyanması ve atherom plaklarının görüntülenmesi  
(Ruehm SG, et al. *Circulation* 2001;103:415.).
- **Yapay HDL molekülü**  
(Thaxton, C.S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2009; 131, 1384–1385).
- Glukoz ve trigliserid için yapay **nano-biyosensörler** ile daha hassas ölçüm  
(Ansary A, Faddah LM. *Nanotechnology, Science and Applications* 2010;3 65–76).

# MATEMATİĞİN DİYABET VE HİPERLİPİDEMİDE KULLANIMI



- **HbA1c kinetiği ve LDL-LDLR bağlanması** ile yıkımının matematik analizi
- **Atherom plak oluşum hızının hesaplanması**
- **Glisemik kontrol ve dalgalanmaları daha iyi gösterecek parametrelerin bulunması**
- **Diyet ve yaş ile etkilenebilecek değişimlerin ortaya konabilmesi**
- **Tersine kolesterol transportunun ve HDL kinetiğinin hesaplanması**

(Mc Auley MT, Wilkinson DJ, Jonas JLL, Kirkwood TBL. A whole-body mathematical model of cholesterol metabolism and its age-associated dysregulation. BMC Systems Biology 2012, 6:130.)

(Cilla M, Pena E, Martinez MA. Mathematical modelling of atheroma plaque formation and development in coronary arteries. J. R. Soc. Interface 6 January 2014 vol. 11 no. 90 20130866)

(McCall AL, Cox DJ, Crean J, Gloster M, Kovatchev BP. A novel analytical method for assessing glucose variability: using CGMS in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther. 2006 Dec;8(6):644-53.)

$$\frac{dL}{dt} = \sigma_L - k_L r L - d_L L \quad (\text{S1-1})$$

$$\frac{dH}{dt} = \sigma_H - k_H r H - d_H H \quad (\text{S1-2})$$

$$\frac{dL_{ox}}{dt} = k_L r L - \rho_{in} M L_{ox} \quad (\text{S1-3})$$

$$\frac{dr}{dt} = \sigma_r - r(k_L L + k_H H) - d_r r \quad (\text{S1-4})$$

Variables:  $L = [\text{LDL}]$ ,  $H = [\text{HDL}]$ ,  $L_{ox} = [\text{ox-LDL}]$ ,  $r = [\text{radical}]$ ,  $M = [\text{macrophages}]$ .

$$\frac{dC}{dt} = \rho_C L_{ox} - d_C C \quad (\text{S2-1})$$

$$\frac{dm}{dt} = \rho_m C + (\mu - \rho_M) m P \quad (\text{S2-2})$$

$$\frac{dT}{dt} = \rho_T C - d_T T \quad (\text{S2-3})$$

$$\frac{dP}{dt} = \rho_P T - d_P P \quad (\text{S2-4})$$

$$\frac{dM}{dt} = \rho_M m P + (\rho_{in} - d_{in}) M L_{ox} - d_M M \quad (\text{S2-5})$$

Variables:  $C = [\text{chemo-attractant}]$ ,  $m = [\text{monocytes}]$ ,  $T = [\text{T-cells}]$ ,  $P = [\text{proliferation factor}]$ .

$$\frac{dN}{dt} = (d_M + d_{in} L_{ox}) M + d_S S + d_T T \quad (\text{S3-1})$$

$$\frac{dS}{dt} = \rho_S C - d_S S \quad (\text{S3-2})$$

$$\frac{dG}{dt} = \rho_G S - d_G G \quad (\text{S3-3})$$

Variables:  $N = [\text{Necrotic Core}]$ ,  $S = [\text{SMC}]$ ,  $G = [\text{Collagen}]$ .

# 2003 JNC-7...2014 JNC-8 “consensus” ?

## JNC 8 Recommendations

YENİ

Patient Subgroup	Target SBP (mm Hg)	Target DBP (mm Hg)
≥ 60 years	<150	< 90
< 60 years	<140	< 90
> 18 years with CKD	<140	<90
> 18 years with diabetes	<140	<90

*CKD = chronic kidney disease; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure*

James PA, et al. *JAMA*. 2013 Dec 18. [Epub ahead of print]

# ESH ve NICE Hipertansiyon Kılavuzları

- **NICE 2011 Kılavuzu:** Diyabette, 80 yaş altındaki hastada evre 1 hipertansiyonda (klinik 140/90 mmHg, ABPM veya evde HBPM 135/85 mmHg ve üzeri) ilaç tedavisi başlanır.
- **ESH (European Society of Hypertension) Kılavuzu:** Risk faktörlerine göre sınıflandırma yapılmış. **Glukoz intoleransı risk faktörü olarak sayılıyor ve evre 1 hipertansiyondan itibaren orta risk olarak değerlendiriliyor. Diyabetik hastalar yüksek-normal kan basıncından itibaren (130-139/85-89 mmHg) orta-yüksek riskli grupta yer alıyor. Diyabetiklerde hedef 140/85 mmHg altı, proteinüri varsa sistolik KB 130 mmHg altında olmalı.**

# Hiperlipidemi ve Diyabet

- **ACC/AHA 2013 (American College of Cardiology/American Heart Association)** – KV risk hesaplaması: diyabetik 40-75 yaş arası ve LDL 70-189 mg/dL olanlarda **10 yıllık KV risk %7.5 üzerinde** ise yüksek, altındaysa orta yoğunlukta statin tedavisi öneriliyor.

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. J Am Coll Cardiol 2013/ Circulation 2013.

- **ATP-IV 2014 (Adult Treatment Panel-IV)**: Primer korumada yine risk değerlendirmesi kullanılarak tedavi başlanıyor (NHANES Population dataset). Diyabetik hastalar doğrudan **yüksek risk** grubunda !
- **ESC/EAS Hiperlipidemi Kılavuzu 2011**: SCORE risk skorlaması kullanılıyor. Diyabetik hasta grubu yine **yüksek risk** grubu sayılıyor. LDL hedefi 70 mg/dL altı, HDL'yi yükseltmek ve trigliseridi düşürmek de yüksek risk grubunda önemli!



## Diabetes and the metabolic syndrome: possibilities of a new breath test in a dolphin model

**Michael Schivo<sup>1,2</sup>, Alexander A. Aksenov<sup>3</sup>, Laura C. Yeates<sup>4</sup>, Alberto Pasamontes<sup>3</sup> and Cristina E. Davis<sup>3\*</sup>**

<sup>1</sup> Department of Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of California, Davis, Sacramento, CA, USA

<sup>2</sup> Center for Comparative Respiratory Biology and Medicine, University of California, Davis, Davis, CA, USA

<sup>3</sup> Department of Mechanical and Aerospace Engineering, University of California, Davis, Davis, CA, USA

<sup>4</sup> National Marine Mammal Foundation, San Diego, CA, USA

Nefesteki etan ve penthan test edilerek plazma lipid düzeyleri hakkında yorum yapılabilir.







**Mobile retinopathy detection**

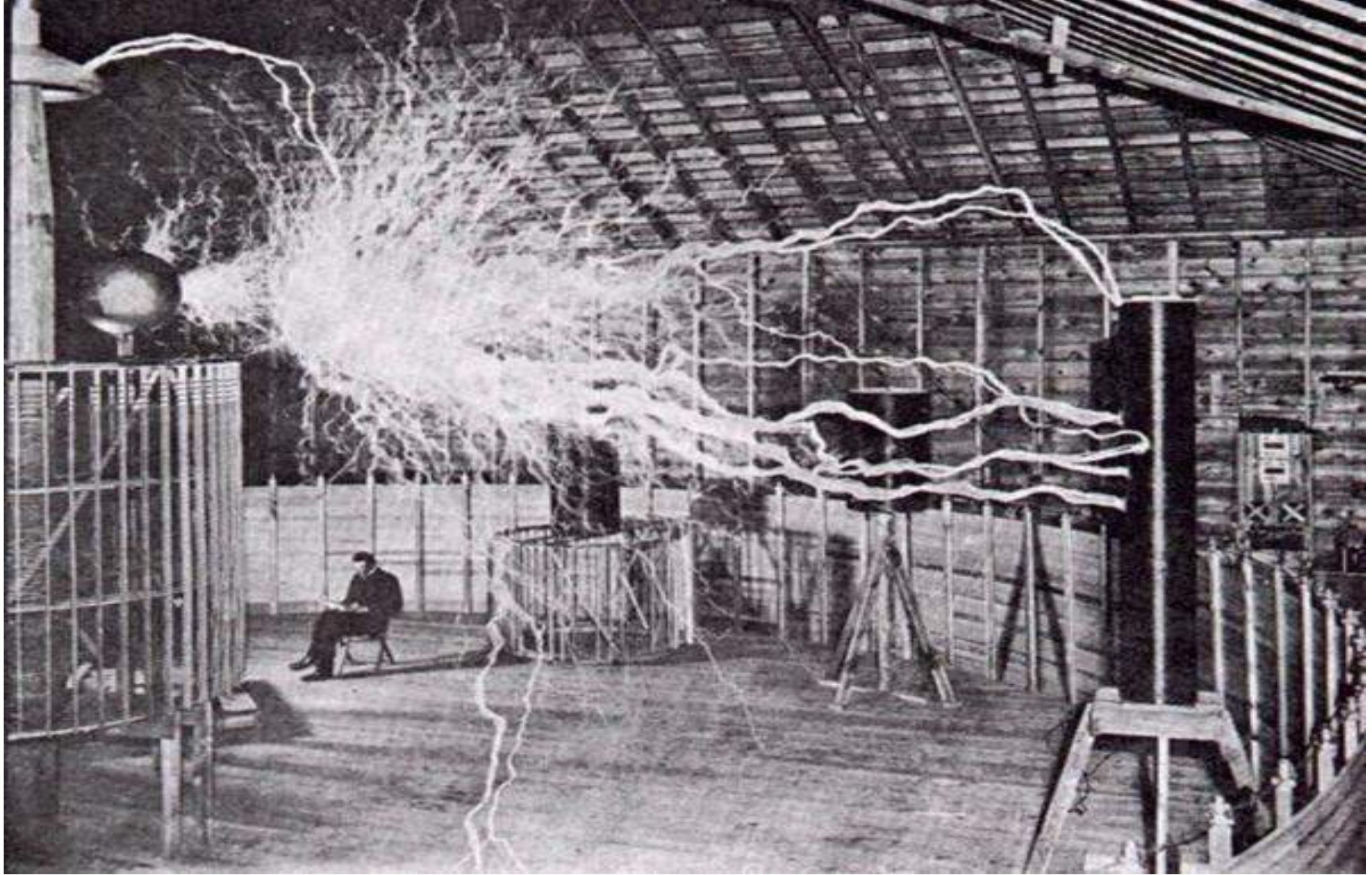


**Cellular phone  
Glucometer  
application**



**Cellular phone USG  
applications**





*Tesla, çalışırken...*