

# Hipertansiyonun *Diabetes Mellitus*, Renal Yetmezlik, Koroner Arter Hastalığı, *Stroke* ve Obezite ile İlişkisi: Mekanizmalar

Nail Çağlar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

*Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2004;13 (2) 14-15

## Hipertansiyon-DM İlişkisi

Hipertansif hastalarda tip 2 DM gelişimi riski 2.5 misli daha fazladır. Tip 2 DM hastalarının %70'inde ise HT vardır. Hipertansif hastaların %50'sinde hiperinsülinemi, insülin direnci bulunmaktadır.

HT-Tip 2 DM ilişkisinde, 1) Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve 2) Endotel disfonksiyonu, temel iki mekanizmadır.

Normalde, insülin, insüline duyarlı hücre yüzeyinde insülin reseptörüne bağlanır, IR kompleksinin otofosforilasyonu ile IR-substrat-1/P-13 kinaz kompleksi oluşur. Bu kompleks insülinin çoğu fonksiyonlarından sorumludur (kemotaksis, glukoz transportu, NO sentezinin aktivasyonu, vasküler yapılarda Na pompa aktivitesi gibi).

Hipertansiyonda, anjiyotensin II insülinin bu etkilerini hücre düzeyinde engeller ve insülin direncine yol açar.

Bozulmuş açlık glukozu (IFG), (AKŞ 110-125 mg/dl) hipertansif hastaların %30'unda vardır. IFG olanların %25'inde sistolik KB yüksektir. Bu hastalarda kardiyovasküler risk ve 8 yıllık kardiyovasküler mortalite yüksektir.

IFG bulunan hastalarda endotel disfonksiyonu (ICAM-1, V-CAM, PAI-1, T-PA antijeni) olmaktadır.

Hiperglisemi oksidatif stres ve *diacylglycerol advanced glycation end products* (AGE) kademeleriyle proteini kinaz C'yi aktive eder ve endotel disfonksiyonuna yol açar.

Hiperglisemi aynı zamanda RAAS'yi aktive etmekte ve PPAR aktivesini ise azaltmaktadır.

## Diyabetik Nefropati Oluşumu

Hiperglisemi intrarenal vasküler dirençte azalmaya sebep olarak intraglomerüler basıncı artırır, lokal sitokin (TGF-B, PDGF, TNF-X) artışına yol açar. Bu bozukluklar sonucu glomerül bağıl membran geçişgenliği bozulur, mezansiyal ve interstisyel matriks genişler ve glomerüloskleroz/tübülointerstisyel fibrozis oluşur.

## Hipertansiyon-Koroner Kalp Hastalığı İlişkisi

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün atherosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 misli daha fazladır. Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard enfarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme re-enfarkt riskini sırasıyla %40 ve 37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Hipertansiyonu olan ve akut miyokard enfarktüsü geçirenlerde post-MI *angina pectoris*, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner *by-pass* operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır. Sistolik kan basıncı 120-129 mmHg olanlar sistolik kan basıncı <110 mmHg olanlarla kıyaslandığında kardiyovasküler mortalite %35 daha fazla olmaktadır.

## Hipertansiyonda koroner kalp hastalığı oluşturan mekanizmalar şunlardır:

**1-Kan basıncı:** Sistolik kan basıncı yüksekliği yaşlılarda, diyastolik kan basıncı yüksekliği gençler-

**Yazışma adresi:** Prof. Dr. Nail Çağlar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi,  
Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06100, Samanpazarı, Ankara

Tel: (0312) 310 33 33/2186

Faks: (0312) 312 52 51

E-posta: caglar@medicine.ankara.edu.tr

de koroner kalp hastalığı için risktir. İzole sistolik kan basıncı yüksekliği de önemlidir. Yüksek normal kan basıncında da koroner arter hastalığı riski artmaktadır.

**2- Endotel diskfonksiyonu** sonucunda adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1 gibi), sitokinlerin (IL 6,8, TNF- $\alpha$  gibi) artışı olmaktadır. Hiperkoagülan durum oluşmakta, nitrik oksit ve prostasiklin gibi antiproliferatif/vazodilatör maddeler azalmakta, endotelin artmaktadır.

**3-Anjiyotensin II aktivitesinin artışı**; endotel disfonksiyonuna, düz kan hücrelerinde ve makrofajlarda adhezyon molekülleri ve sitokinlerin artışına yol açmaktadır. Makrofajlarda kolesterol sentezi artışı ve okside-LDL reseptör artışı olmaktadır.

### Hipertansiyon-Nefropati İlişkisi

HT'de nefropati gelişmesinde önemli mekanizma RAAS'dir.

Renal eferent arteriyollerde aferent arteriyole göre daha çok AT 1 reseptörü vardır ve çapı daha küçüktür. RAAS aktive olduğunda, A II eferent arteriyollerde daha fazla vazokonstriksiyon yapar. Aferent arteriyollerde ise A II nitrik oksit stimülasyonu ile daha az vazokonstriksiyon olur. Bunun sonucu intraglomerüler basınç artar. A II, nefrotoksik reaktif oksijen türevlerini uyararak profibrotik sitokinleri ve "growth factor"lerin sentezini artırır. Aldosteronun da mitojenik ve profibrotik etkileri vardır. Sonuç glomerüloskleroz ve tübülinterstisyel fibrozistir. Glomerüler kapiller hipertansiyon glomerüler geçirgenliği bozar ve fazla protein filtrasyonuna sebep olur. A II aynı zamanda bir transmembran proteini olan, membran bütünlüğünde rolü olan renal nefrin ekspresyonunu bozarak da proteinüri yapar. Proteinü-

rinin kendisi de sitokinleri stimüle ederek tübülinterstisyel hasara yol açar.

### Hipertansiyon-Stroke İlişkisi

Anjiyotensin II serebral arterlerde sentez edilmektedir. A II serebral arteriyollerde vasküler *remodelling* yapar.

Yine A II, kan basıncından bağımsız olarak, NAD(P)H-oksidadz yoluyla serebral arterlerde endotel disfonksiyonuna sebep olur. Hemorajik *stroke* direkt olarak yüksek kan basıncına bağlıdır. İskemik *stroke*, A II ve endotel disfonksiyonu sonucu oluşan vasküler *remodelling* ve enflamasyona bağlıdır.

### Hipertansiyon-Obezite İlişkisi

Obezlerde, adipositlerde A II sentezi artmıştır. Obezlerde hepatositlerin aldosteron sentezi artar.

Obez hipertansiflerde insülin direnci ve hiperinsülinemi siktir.

Bir diğer önemli mekanizma leptin direncinin olmasıdır. Leptin direncinin olması trombotik faktörler, düz kan hücre proliferasyonunu, sempatik aktiviteyi artırır.

### Kaynaklar

1. Schiffrin E; Canadian Institutes of Health Research Multidisciplinary Research Group on Hypertension. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. *Am J Hypertens* 2002;15:115S-122S.
2. Widlansky M, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42(7):1149-1160.
3. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108(12):1527-1532.
4. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004; 116(4):263-272.