

## Tip 2 diyabette metabolik kontrol ve bilinen makrovasküler hastalık arasındaki ilişki: Diyabette VA İşbirliği Çalışması

M. Sue Kirkman<sup>a,b,\*</sup>, Madeline McCarren<sup>c</sup>, Jayendra Shah<sup>d,e</sup>,  
William Duckworth<sup>e,f,g</sup>, Carlos Abraira<sup>h,i</sup>  
The VADT Study Group

<sup>a</sup>The Roudebush Veterans Affairs Medical Center, Indianapolis, IN, USA

<sup>b</sup>Indiana University, Indianapolis, IN, USA

<sup>c</sup>Cooperative Studies Program Coordinating Center, Hines VA Hospital, Hines, IL, USA

<sup>d</sup>Southern Arizona VA Healthcare System, Tucson, AZ, USA

<sup>e</sup>The University of Arizona, Tucson, AZ, USA

<sup>f</sup>Carl T. Hayden VA Medical Center, Phoenix, AZ, USA

<sup>g</sup>The University of Arizona, Tempe, AZ, USA

<sup>h</sup>Miami VA Medical Center, Miami, FL, USA

<sup>i</sup>The University of Miami, Miami, FL, USA

Received 15 March 2005; received in revised form 17 May 2005; accepted 13 June 2005

### Özet

**Sorun:** Makrovasküler hastalık (MVH), özellikle koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabet önde gelen mortalite nedenidir. Yedi yıl süren randomize bir klinik çalışma olan VA Diyabet Çalışmasının amacı Tip 2 diyabetik olduğu bilinen yaşlı hastalarda yoğun glisemik kontrolün MVH riskine olan etkisinin araştırılmasıdır. Hastalarda, çalışmaya dahil edildikleri sıradaki demografik ve klinik değişkenler (özellikle HbA1c) ile yaygın olarak görülen MVH arasındaki ilişki araştırıldı. **Araştırmanın planlanması ve metodlar:** Çalışmaya katılan bilinen makrovasküler hastalığı olan ve olmayan tüm hastaların demografik, tedavileri ve klinik özellikleri karşılaştırıldı, ardından çoklu değişkenlerin HbA1c ile nasıl bir etkileşim içinde oldukları incelendi. Olası etkileyici (karışıklık yaratıcı) değişkenlere göre düzenleme yapıldıktan sonra, HbA1c çeyrek dilimleri ile MVH pre-valansı arasındaki ilişkiyi değerlendirmede lojistik regresyon modellerinden yararlanıldı. **Bulgular:** Pek çok değişkenin önceden mevcut MVH ile ilişkili olduğu gözlemlendi (yaş, diyabet süresi, günlük doz hariç insülin kullanımı, sigara öyküsü, hipertansiyon, vücut kütle indeksi, beyaz ırk, İspanyol kökenli olmayan bir etnik gruba mensup olmak, düşük HDL kolesterol, düşük LDL kolesterol ve yüksek trigliserid düzeyleri ve statin kullanımı). Tek değişkenli analizde, HbA1c ile MVH arasında ilişki bulunamadı (MVH olanlarda %9.4 ± 1.46, olmayanlarda %9.5 ± 1.58). Çok değişkenli analizlerde karışıklık oluşturarak HbA1c ile MVH arasında ilişkiyi etkileyebilecek faktörler azdı. Ancak, yaş faktörüne göre bir düzenleme yapıldığında HbA1c değerlerinin yalnızca en üst çeyrek dilimde odds oranında hafif bir artış gözlemlendi. **Sonuçlar:** Bu kesitsel analizde, makrovasküler hastalığın bazı klinik ve demografik faktörlerle ilişkili olduğu, ancak bu faktörler arasında HbA1c'nin bulunmadığı gözlemlendi. Tip 2 diyabet tanısı alan yaşlı hastalarda, HbA1c düzeyinin yoğun bir şekilde düşürülmesinin, gelecekteki MVH oranını azaltıp azaltmayacağını belirlemesi, bu klinik çalışmanın birincil hedefidir.

**Anahtar kelimeler:** Makrovasküler hastalık; Glisemik kontrol

Journal of Diabetes and Its Complications Türkçe baskı •  
Cilt 2, Sayı 3, 2006.

### Abstract

**The problem:** Macrovascular disease (MVD), especially coronary heart disease, is the most common cause of mortality in Type 2 diabetes. We assessed the association between demographic and clinical variables (particularly HbA1c) and prevalent MVD at time of enrollment into the VA Diabetes Trial (VADT), a 7-year randomized trial to determine whether intensive glycemic control will reduce risk of MVD events in older participants with established Type 2 diabetes. **Research design and methods:** We compared the demographic, treatment, and clinical characteristics of participants with and without known MVD, then assessed the interaction of multiple variables with HbA1c. Logistic regression models evaluated the association between HbA1c quartiles and prevalence of MVD, adjusting for potentially confounding variables. **Results:** Several variables were associated with prevalent MVD (age, duration of diabetes, insulin use but not daily dosage, smoking history, hypertension, BMI, Caucasian race, non-Hispanic ethnicity, lower HDL cholesterol, higher triglycerides, lower LDL cholesterol, and statin use). In univariate analysis, there was no association of HbA1c with MVD (mean: 9.4F1.46% in those with MVD, 9.5F1.58% in those without). Multivariate analyses found little confounding of the lack of association of HbA1c with MVD. Only adjustment for age produced a slight increase in the odds ratio, but only for the highest quartile of HbA1c. **Conclusions:** In this cross-sectional analysis, MVD was associated with a number of clinical and demographic variables but not with HbA1c. Determining whether intensive lowering of HbA1c will reduce the prospective rate of MVD events in this population of older participants with established Type 2 diabetes is the primary objective of our trial.

**Keywords:** Macrovascular disease; Glycemic control

Journal of Diabetes and Its Complications Turkish edition •  
Vol 2, No 3, 2006.

\*Yazışma adresi: 545 Barnhill Dr., EH 421, Indianapolis, IN 46202, USA. Tel.: +1 317 274 0550; fax: +1 317 274 4311.

E-mail address: mkirkman@iupui.edu (M.S. Kirkman).

## 1. Giriş

Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, makrovasküler hastalık (MVH) riskinin, Tip 2 diyabetik hastalarda belirgin olarak arttığı bilinmektedir (*Geiss, Herman, & Smith, 1995; Haffner, Lehto, Ronnema, Pyorala, & Laakso, 1998; Kannel & McGee, 1979; Wingard & Barrett-Connor, 1995*). Diyabet, aralarında obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi durumların bulunduğu çok sayıda makrovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ancak, bilinen diğer risk faktörleri kontrol edildiğinde dahi, MVH riski diyabetle bağımsız olarak ilişkili olmayı sürdürür (*Haffner et al., 1998; Stamler, Vaccaro, Neaton, & Wentworth, 1993*). Bu da, bizzat hipergliseminin bir makrovasküler risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Diyabetin metabolik kontrolü ile prevalansı (*Knuiman, Welborn, McCann, Stanton, & Constable, 1986; Krolewski, Laffel, Krolewski, Quinn, & Warram, 1995*) ve insidensi (*Chase ve ark., 1989; Klein, Klein, Moss, & Cruikshanks, 1994; Stratton ve ark., 2000; The Diabetes Control and Complications Research Group, 1993*) büyük ölçüde, diyabetin, retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkilidir. Ancak metabolik kontrol ile mevcut veya yeni ortaya çıkmış MVH arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmaların bazılarında bu 2 durum arasında ilişki olmadığı (*Meigs ve ark., 1997; Smith, Chen, Au, McDonnell, & Fihn, 2004*) gözlenirken, bazı çalışmalarda mikrovasküler olaylarla olduğundan daha zayıf bir ilişki olduğu (*Klein, 1995; Stratton ve ark., 2000*), hatta yüksek doz insülin ile tedavi edilen hastalarda, yeni ortaya çıkmış MVH ile metabolik kontrolün düzelmesi arasında olasılıkla paradoks bir ilişki olduğu (*Abaira ve ark., 1997; Levin ve ark., 2000*) gözlenmiştir.

VA Diyabet Çalışması (VADT), 7 yıllık bir klinik çalışma olup, diyabet tanısı alan kişilerde yoğun glisemik kontrolün primer veya sekonder MVH riskine etkisini belirlemeye yönelik olarak planlanmıştır. MVH olan ve olmayan hastalar çalışmaya alınarak, bu geniş hasta popülasyonunda metabolik kontrol (bazal HbA1c düzeyi) ile önceden mevcut MVH arasındaki ilişkinin araştırılmasına çalışılmıştır.

## 2. Metodlar

### 2.1. VA diyabet çalışması (VADT)

Aralık 2000'de başlayan çalışmaya diyabet tanısı

alan 1792 kadın ve erkek hasta dahil edilmiştir. Katılan hastalar 40 yaşın üzerinde olup glisemik kontrolleri iyi değildi. Yetersiz glisemik kontrol, en az bir oral antihiperglisemik ajanın maksimum dozda veya insülin kullanımına rağmen bazal HbA1c  $\geq$  %7.5 olması şeklinde tanımlandı. MVH öyküsü olan hastaların çalışmaya alınabilmeleri için MVH dışlama kriterlerinin (Kanada Kalp Birliği Sınıf III veya IV anjina, New York Kalp Birliği Sınıf III veya IV konjestif kalp yetmezliği; alt ekstremitede mevcut gangren) dışında kalmaları, ayrıca çalışmaya katılmalarından önceki 6 ay içinde inme, miyokard infarktüsü veya revaskülarizasyon işlemi geçirmemiş olmaları gerekmekte idi. Çalışmaya katılanlar rastgele olarak, daha önce tanımlandığı şekilde (*Abaira ve ark., 2003*), yoğun glisemik kontrol (HbA1c < %6) veya standart (HbA1c yoğun gruptan %1.5 yüksektir) glisemik kontrol olmak üzere 2 kola ayrılarak, her 2 kolda da diğer makrovasküler risk faktörleri yoğun biçimde kontrol altında tutuldu. MVH olması veya olmaması ve çalışmanın başlangıcında insülin kullanıp kullanmadıklarına göre hastalar alt gruplara ayrıldılar. Burada yer alan analiz, çalışmanın başlangıcındaki katılımcılarına aittir. Hesaplanmış LDL kolesterol değeri dışında, her değişken için verilen değerlerin %96'dan fazlası bu analizler için mevcuttu.

### 2.2. Glisemik kontrol ve lipid incelemesi

Tüm katılımcıların hemoglobin A1c ve lipid düzeyleri tarama sürecinde ölçüldü. Hastaların bulunduğu yerlerde alınan kan örneklerinin tümü Boston'daki Tufts Üniversitesine gönderilerek ölçümler tek bir merkezde yapıldı. HbA1c ölçümleri, turbidimetrik immün inhibisyon yöntemi ile (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) gerçekleştirildi. Bu yöntemin referans aralıkları %4.8-6.0 arasında idi. Total ve HDL kolesterol ve trigliserid derişimleri enzimatik yöntemle (Roche Diagnostics) saptanırken, trigliserid düzeyleri 400 mg/dl'den düşük olan hastalarda LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı (*Friedewald, Levy, & Fredrickson, 1972*).

### 2.3. Bilinen MVH tanımı

Hastanın öyküsünde veya bilgisayar kayıtlarında miyokard infarktüsü, koroner revaskülarizasyon, Kanada Kalp Birliği Sınıf I veya II anjina, New York Kalp Birliği Sınıf I veya II konjestif kalp yetmezliği; klodikasyon, ekstremitelerde ciddi iskemi, ekstremitelerde revaskülarizasyon, iskemi nedeni ile

Tablo 1  
Makrovasküler hastalığı (MVH) olan ve olmayan katılımcıların özellikleri

Değişken	MVH olan	MVH olmayan	p değeri
Yaş, yıl (ortalama, S.S.)	62 (8.3)	58 (8.6)	<.001
DM süresi, yıl (ortalama, S.S.)	13 (8.0)	11 (7.0)	<.001
İnsülin kullanımı	%62	%46	<.001
Günlük insülin dozu (ortalama ünite, S.S.)	65 (43)	61 (42)	.1573
Sulfonilüre kullanımı	%57	%65	.0011
Metformin kullanımı	%66	%70	.0781
Afrika kökenli Amerikalı	%14	%22	<.001
İspanyol kökenli	%12	%22	<.001
Hipertansiyon	%81	%66	<.001
Sigara kullanımı (halen veya bırakmış)	%79	%69	<.001
BKİ (ortalama, S.S.) (kg/m <sup>2</sup> )	32 (4.4)	31 (4.5)	<.001
Total kolesterol (ortanca, çeyrekler arası aralık) (mg/dl)	171 (151-200)	180 (157-206)	<.001
HDL kolesterol (ortanca, çeyrekler arası aralık) (mg/dl)	33 (28-39)	35 (30-42)	<.001
LDL kolesterol (ortanca, çeyrekler arası aralık) (mg/dl)	100 (82-121)	108 (90-129)	<.001
Trigliseridler (ortanca, çeyrekler arası aralık) (mg/dl)	172 (120-254)	155 (108-229)	.011
Statin kullanımı	%73	%48	<.001
HbA1c (ortalama, S.S.)	9.4 (1.46)	9.5 (1.58)	.221

Tablo 2  
Demografik ve klinik değişkenler ile HbA1c çeyrek dilimleri arasındaki korelasyon

	1. çeyrek < % 8.3	2. çeyrek % 8.3–8.9	3. çeyrek % 9.0–10.2	4. çeyrek % 10.2	Eğilimin p değeri
Yaş, (ortalama, yıl.)	62	61	60	57	<.001
DM süresi (ortalama, yıl.)	12	12	11	11	.120
İnsülin kullanımı (%)	49	50	51	58	.008
Günlük insülin dozu (ortalama, ünite)	57	61	67	65	.0308
Sulfonilüre kullanımı (%)	63	65	62	58	.1262
Metformin kullanımı (%)	70	71	68	65	.0820
BKİ (ortalama, kg/m <sup>2</sup> )	31	31	31	31	.224
Kolesterol (ortanca, mg/dl)	170	172	176	185	<.001
HDL (ortanca, mg/dl)	35	35	34	33	.131
LDL (ortanca, mg/dl)	100	101	104	111	.012
Trigliserid (ortanca, mg/dl)	153	146	165	178	.110
Afrika kökenli Amerikalı (%)	13	19	19	22	.002
İspanyol kökenli (%)	12	16	22	22	<.001
Sigara içen veya bırakmış (%)	73	76	74	68	.368
Hipertansiyon (%)	72	74	70	73	.754
Statin kullanımı (%)	59	61	59	55	.259

ampütasyon, inme, geçici iskemik atak veya karotis revaskülarizasyonu, bilinen MVH olarak tanımlandı.

#### 2.4. İstatistiksel analiz

Ortalamalar arasındaki farkın hesaplanmasında *t* testi, oranlar arasındaki farkın hesabında *ki-kare* testinden yararlanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki

ilişkinin araştırılmasında Pearson korelasyon katsayısı, kategorik değişkenler arasındaki ilişki için ise Mantel-Haenszel *ki-kare* trend testi kullanıldı.

HbA1c çeyrek dilimleri ve MVH arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizinden yararlanıldı ve çok değişkenli analizlerde olası etki yapabilecek faktörleri elimine edebilmek için

gerekli düzenlemeler yapıldı. HbA1c için en düşük çeyrek dilim (%7.5-8.2) referans olarak alındı. Eş değişken olarak kabul edilen ölçümler Tablo 2'de yer almıştır.

### 3. Bulgular

#### 3.1. Çalışma popülasyonu

Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 60, standart sapması 8.7 idi. Büyük çoğunluğu (%97) erkek hastalardan oluşmakta idi. Hastaların %18'i etnik kimliklerini İspanyol veya Latin kökenli (Hispanik) olarak belirttiler. Hastaların çoğunluğu (%80) beyaz ırka mensup olup %18'i Afrika kökenli Amerikalı, az sayıda hasta ise Asyalı, yerli Amerikalı veya Hawaii ya da Pasifik adaları kökenli olduklarını ifade etti. Katılımcıların önemli bir kısmı (%89.1) en az lise düzeyinde, %35'i lise sonrası yüksek okul eğitimi aldıklarını, %12'si ise yüksek okul mezunu olduklarını belirttiler. Katılanların 1/3'i tam zamanlı, %9'u kısmi zamanlı bir işte çalışırken, %19'u işsiz veya çalışmayacak durumda, %39'u ise emekli idi.

En fazla koroner arter hastalığı (toplam kohortun %39'u) olmak üzere katılanların toplam %46'sında MVH öyküsü vardı. Diyabet süresi ortalama 11.5 yıl, standart sapması 7.5 idi. Ortalama HbA1c düzeyi %9.44  $\pm$  1.53 bulundu. Hastaların %52'si, tek başına ya da oral ajanlarla kombine olarak insülin kullanırken geri kalanı yalnızca oral ilaç almakta idi. Katılanlar genel olarak obez olup ortalama BKİ 31.3  $\pm$  4.5 kg/m<sup>2</sup> idi. Tüm olguların %72'si hipertansifti, ortalama kan basıncı 131 / 77 ( $\pm$  17/10) mmHg idi. Olguların %17'si halen sigara içmekte olan hastalardan, %56'sı sigarayı bırakmış olanlardan, %27'si ise hiç sigara kullanmamış olan hastalardan oluşuyordu. Açlık lipid profili sonuçları ise şu şekilde idi (ortanca değer, çeyrekler arası aralık): total kolesterol, 177 mg/dl (155-203); HDL-kolesterol, 34 mg/dl (29-41); LDL kolesterol, 104 mg/dl (86-126); ve trigliserid, 162 mg/dl (112-238).

Tablo 1'de görüldüğü gibi MVH olan hastalar daha yaşlıydı, sıklıkla sigara içen ya da sigarayı bırakmış hastalardı, hipertansif olma eğilimleri daha fazla idi, diyabet süreleri daha uzundu ve insülin kullanma oranı daha yüksekti. Günlük toplam insülin dozu ve metformin kullanımı açısından gruplar arasında fark yoktu. MVH olan hastalar arasında, çalışmanın başladığı sırada sülfonilüre grubu ilaç kullananların oranı daha düşüktü. İrk ve etnik kökenin MVH ile anlamlı bir bağlantı gösterdiği, MVH olan hastaların daha çok beyaz ırktan, daha azının İspanyol veya Latin

kökenli oldukları gözlemlendi.

MVH olan katılımcıların HDL-kolesterol düzeylerinin daha düşük, trigliseridlerinin daha yüksek ve LDL-kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü. LDL-kolesterol düzeylerindeki bu paradoksal durumun nedeni, MVH olan katılımcılarda statin kullanımının, MVH olmayanlara göre daha fazla olmasından kaynaklanabilir.

#### 3.2. HbA1c ve MVH arasındaki ilişki

Tablo 1'de de görüldüğü gibi, MVH olan ve olmayan hastalar arasında ortalama HbA1c düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (%9.4  $\pm$  1.46 ve %9.5  $\pm$  1.58, p= 0.221); medyan değerler birbirinin aynı idi (%9.0). MVH prevalansı da HbA1c çeyrekleri arasında eşdeğer olup, en yüksek HbA1c çeyrek dilimi ile en düşük çeyrek dilim arasındaki odds oranı tamamen aynı idi (1.0; %95 güven aralığı 0.75-1.31). Ayrıca açlık plazma glukozu çeyrek dilimleri ve MVH arasında da ilişki olmadığı görüldü (veriler gösterilmemiştir.).

#### 3.3. HbA1c ve diğer makrovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkinin araştırılması

MVH ve metabolik kontrol arasındaki ilişki, HbA1c ile diğer makrovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiden etkilenmiş olabilir. Tablo 2'de de görüldüğü gibi, HbA1c çeyrek dilimleri büyüdükçe total kolesterol, LDL-kolesterol, bilinen insülin kullanımı ve ortalama günlük insülin dozu artarken, ortalama yaş azalmaktadır. HbA1c çeyrek dilimleri büyüdükçe İspanyol kökenlilerin veya Afrika kökenli Amerikalıların oranı da artmaktadır. Metformin ve sülfonilüre kullanımının ise HbA1c çeyrek dilimleri arasında farklılık göstermediği görülmüştür.

#### 3.4. Olası etkileyici faktörlere göre düzenleme yapıldıktan sonra HbA1c ile bilinen MVH arasındaki bağımsız ilişkilerin analizi

HbA1c, bilinen MVH risk faktörleri, diyabet süresi ve diyabette uygulanan tedavi arasındaki ilişkiler, metabolik kontrol ve bilinen MVH arasındaki olası bir ilişkiyi maskeleyebilir. Her ne kadar, Tablo 1 ve 2'deki değişkenlerin çoğu, bilinen MVH riskine anlamlı katkı yapmış olsa da, HbA1c ile MVH arasındaki ilişkinin fazla bir etkisi olmadığı görülmüştür. Çok değişkenli analizlerde, Tablo 2'de gösterilen değişkenlere göre düzenleme yapıldığında, yalnızca yaşa göre yapılan düzenleme sonunda, MVH odds oranının artan HbA1c

ile arttığı, ancak bu farkın HbA1c'nin en yüksek (>%10.2) çeyrek dilimi ile en düşük çeyrek dilimi (<%8.3) karşılaştırıldığında görüldüğü gözlemlendi [odds oranı 1.3 (1.05-1.77)].

#### 4. Tartışma

Glisemik kontrol ile diyabetin mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonlarının varlığı (Knuiman ve ark., 1986; Krolewski ve ark., 1995) ya da gelişme riski (Chase ve ark., 1989; Klein ve ark., 1994; Stratton ve ark., 2000; *Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu, 1993*) arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Glisemik kontrolü iyileştiren girişimler, bu komplikasyonların gelişimini ve ilerlemesini büyük ölçüde yavaşlatmaktadır (Ohkubo et al., 1995; *Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu, 1993*; İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması [UKPDS], 1998). Mikrovasküler komplikasyonlardan retinopati ve nefropati büyük oranda diyabete özgü olduğundan, kronik hiperglisemi ile aralarında güçlü bir bağ bulunması şaşırtıcı değildir.

Tip 2 diyabette morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni makrovasküler ya da kardiyovasküler hastalıktır. Koroner arter, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar diyabete spesifik olmayıp, bu komplikasyonların hem diyabetik hem de diyabetik olmayan bireylerde glisemik olmayan değişkenlerle bazı ilişkileri olduğu bilinmektedir. Bazı yayınlarda, diyabetteki glisemik kontrol ile MVH varlığı (Singer, Nathan, Anderson, Wilson, & Evans, 1992) veya MVH gelişme riski (Khaw ve ark., 2004; Klein, 1995; Kuusisto, Mykkanen, Pyörala, & Laakso, 1994; Laakso, 1996; Selvin ve ark., 2004; Stratton ve ark., 2000) arasındaki bir ilişkiden söz edilmektedir. Buna karşın, bazı araştırmacılar, bizim bulduğumuz gibi, HbA1c düzeyi ile tip 2 diyabette bilinen MVH arasında herhangi bir ilişki bulmamışlardır (Meigs et al., 1997; Smith et al., 2004).

Ayrıca, her ne kadar yoğun ve standart glisemik kontrolün karşılaştırıldığı bazı çok önemli klinik çalışmalarda, mikrovasküler komplikasyon gelişimi ya da ilerleme riskinde çarpıcı azalmaların olduğu gözlemlenmiş olsa da, yoğun glisemik kontrolün MVH riskini azalttığını kanıtlamak kolay olmamıştır. Ne DCCT ne de Kumamoto çalışmasında, MVH gelişiminde anlamlı bir etki gösterilmemiş olmakla birlikte bu sonucun, adı geçen çalışmalardaki MVH gelişme oranının çok düşük olması ile kısıtlandığını söylemek mümkündür. İngiltere Prospektif Diyabet

Çalışması [UKPDS]'nda uygulanan yoğun glisemik kontrolün toplam MVH veya MVH mortalitesi üzerine anlamlı bir etkisi olmamakla birlikte, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü olgularında istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bir azalma görülmüştür (p=.052; *UK Prospective Diabetes Study, 1998*). Bunun aksine, bizim burada sunduğumuz çalışmanın (VA Cooperative Study) erken pilot çalışmasında, insülin ile tedavi edilen tip 2 diyabetli hastalarda, yüksek doz insülin kullanarak uyguladığımız yoğun glisemik kontrolün MVH üzerinde olumsuz bir etki eğilimi gösterdiğini farkettilik (Abraira ve ark., 1997; Levin ve ark., 2000).

Diyabetik kontrol düzeyleri optimalin altında olan bir emekli gaziler grubunda, ham ya da ayarlanmamış analizlerde, bilinen MVH ile glisemik kontrol arasında bir ilişki bulunamazken, yaşa ve etnik kökene göre ayarlama yapıldığında, yalnızca çok kötü glisemik kontrol (HbA1c > 10.2%) ile bilinen MVH arasında bir ilişki olduğu gözlemlendi. Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışma popülasyonunun neredeyse tamamının erkek olması, kadınlarda olası daha güçlü bir ilişkinin bulunmasını engellemiş olabilir. Ancak, diyabette mikrovasküler ya da makrovasküler sonuçların araştırıldığı diğer çalışmalarda da cinsiyetler arasında büyük farklılıklar gösterilememiştir. İkincisi, glisemik kontrolü nispeten iyi olan (HbA1c < 7.5%) hastaları çalışmaya almadık. Ancak yine de, hastaların HbA1c değerleri geniş bir dağılım aralığına sahipti. Diğer yayınlarda, HbA1c ile komplikasyon gelişimi arasında doğrusal ya da eğrisel bir ilişki olduğu, HbA1c düzeyleri arttıkça riskin de keskin bir şekilde arttığı bildirilmiştir (Stratton ve ark., 2000; *The Diabetes Control and Complication Research Group, 1993*). Her ne kadar, bazı uzmanlara göre HbA1c düzeyleri arttıkça risk eğrisinde bir 'yatıklaşma' görülmekte ise de, bu gözlem miyokard infarktüsü insidensini güncellenmiş ortalama HbA1c düzeyleri ile karşılaştıran tek bir çalışmaya aittir. Sonuçların, hazard oranları şeklinde ifade edildiği çalışmalarda ya da herhangi bir diğer makrovasküler komplikasyon için benzeri sonuçlarla karşılaşılmamış ya da risk eğrisinde bir 'yatıklaşma' görülmemiştir (Stratton ve ark., 2000).

Bizim bulgularımız, diyabetik popülasyonlarında geniş bir glisemik kontrol dağılımı görülen diğer yazarların bulguları ile de uyum içindedir (Meigs ve ark., 1997, Smith ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda 'sağ kalanların neden olduğu bir sapma' söz konusu olabilir, çünkü MVH olup da çalışmaya katılmadan

önce geçirdikleri olayı takiben en az 6 ay süre ile sağ kalan hastalar da çalışmaya alınmıştır. Ancak sağ kalanların neden olduğu bu sapmanın, büyük bir etkiyi tamamen ortadan kaldırdığına düşünmüyoruz. Çalışmaya katılan diyabetik hastalardan bazılarında asemptomatik MVH olması ve bazılarında da MVH açısından çoklu risk faktörlerinin bulunması nedeni ile, MVH varlığının yalnızca bilinen klinik olaylarla tanımlanması, bazı araştırmacılara göre çalışmamızın zayıf bir yönünü oluşturabilir. Ancak, tüm belli başlı epidemiyolojik analizler ve klinik çalışmalarda, üzerinde durulan ya da beklenen klinik sonuç, asemptomatik MVH değil, makrovasküler olayın bizzat kendisidir. Son olarak, dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, glisemik kontrol ve bilinen MVH varlığı, makrovasküler olaydan en az 6 ay sonra bir kez ve pek çok olguda anlamlı olarak geç bir zamanda araştırılmıştır. Bilinen MVH olan hastaların, geçirdikleri makrovasküler olaydan önceki yıllarda glisemik kontrollerinin anlamlı düzeyde yetersiz olması ve MVH tanısı konduktan sonra glisemik kontrolün düzeltilmesi için daha fazla çaba gösterilmesi de bir olasılıktır. MVH öyküsü olan hastalarda LDL-kolesterol düzeylerinin daha düşük olması ve bu hastaların büyük olasılıkla statin tedavisi alıyor olması da, bu fenomeni destekleyecek bir örnektir. Ancak, çalışma popülasyonundaki ortalama lipid ve kan basıncı düzeyleri nispeten düşük iken, HbA1c düzeyinin oldukça yüksek olması, glisemik kontrolün anlamlı düzeyde düzelmediğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada, yoğun glisemik kontrolün, makrovasküler olayların primer veya sekonder olarak önlenmesi üzerindeki etkisinin araştırılması hedeflendi. Çalışmamız, makrovasküler olaylarda %21 oranında göreceli bir azalmayı %86 oranında saptama gücüne sahipti. Glisemik kontrol ve bilinen MVH arasında bir bağlantının bulunmamasına rağmen, yoğun glisemik kontrolün yeni ortaya çıkacak makrovasküler olayların ortaya çıkış riskini azaltıp azaltmayacağını belirlenmesi önemlidir. HbA1c'nin, bilinen MVH'dan ziyade (Meigs ve ark., 1997, Smith ve ark. 2004) gelecekte ortaya çıkabilecek makrovasküler olaylara işaret ettiğine dair net kanıtlar bulunmaktadır (Klein, 1995; Kuusisto ve ark., 1994; Laakso, 1996). Yoğun glisemik kontrole ilişkin olarak daha önce yapılan çalışmalarda, MVH'nin sıklıkla sekonder bir sonuç olarak ortaya çıkması nedeni ile kesin bir sonuca ulaşmak mümkün olmamıştır. Ayrıca, daha önce yapılan klinik çalışmalarda lipidler ya da kan basıncı gibi diğer makrovasküler risk faktörlerinin yoğun bir şekilde

tedavi altına alınması nadiren söz konusu idi. Yine, aspirin gibi koruyucu ilaçların geniş bir şekilde kullanımı yaygın değildi.

Yoğun glisemik kontrolün tamamen risksiz olduğunu söyleyebilmek mümkün değildir, çünkü kilo almayı hızlandırdığı ve hipoglisemi riskini arttırdığı bilinmektedir. Hatta, bu çalışmanın ön denemesinde, yoğun glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini arttırabileceği öne sürülmüştü (Abaira ve ark., 1997; Levin ve ark., 2000). Yoğun glisemik kontrolün, Tip 2 diyabetin klinik açıdan anlamlı komplikasyonları ve özellikle de makrovasküler komplikasyonlarını azaltma konusunda açık bir şekilde oluşturduğu yararların, getirdiği risklerden çok daha baskın olup olmadığını bilmek önemlidir. Çalışmanın her 2 glisemik (yoğun glisemik kontrol ve standart glisemik kontrol) kolunda da tüm hastalara aspirin vermesi ve lipid düzeyleri ile kan basıncının agresif takip ve tedavisi, glisemik kontrolün makrovasküler olaylar üzerindeki etkisini izole edebilmemizi sağladığı gibi, standart glisemik kontrol kolunda görülebilecek, klinik açıdan anlamlı bir mikrovasküler risk artışını da azaltacak ya da ortadan kaldıracaktır (UK Prospective Diabetes Study, 1998; Vijan, Hofer, & Hayward, 1997). Bugüne kadar glisemi dışındaki girişimlerin, diyabette makrovasküler riskin azaltılmasında, yoğun glisemik kontrole göre daha etkili olduğunun kesin bir şekilde gösterilmiş olması (Huang, Meigs, & Singer, 2001) ve bizim çalışmamızda da gördüğümüz gibi, kan basıncı ve lipid düzeyleri kontrol altına alınan hastalarda glisemik kontrol ile bilinen MVH arasında bir ilişki bulunmaması karşısında, makrovasküler olayların azaltılmasında yoğun glisemik kontrolün, bir avantaj sağlamadığı sonucu çıkarılabilir. Yoğun glisemik kontrolün riskleri ve daha yüksek bir maliyeti de bulunduğu göz önünde tutulduğunda, vardığımız bu sonuç oldukça önemlidir, çünkü uzun süredir diyabetik olan ve yaşam beklentileri nedeniyle klinik olarak mikrovasküler komplikasyon gelişme riski düşük (Vijan ve ark., 1997), ancak makrovasküler morbidite ve mortalite riski yüksek olan hastalarda, kaynakların, glisemi dışındaki risk faktörleri üzerinde odaklanması gerektiğini düşündürmektedir.

## Teşekkür

Bu çalışmayı destekleyen kurumların başında gelen Emekli Gazi Subaylar Derneği Araştırma ve Geliştirme Bölümü İşbirliği Çalışmaları Programına, ayrıca Amerikan Diyabet Birliği, Ulusal Göz Enstitüsü, Glaxo

SmithKline, Novo Nordisk, Aventis ve Kos Farmasötik Şirketlerine teşekkür ederiz. VADT çalışmasına katılan araştırmacılar daha önceki makalemizin ekinde (Abraira ve ark., 2003) yer almaktadır. Çalışmanın ön sonuçları özet şeklinde Haziran 2004'de, Amerikan Diyabet Birliği'nin 64. Yıllık Bilimsel Toplantısı'nda ve Eylül 2004'de 12. Uluslararası Endokrinoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

## Kaynaklar

- Abraira, C., Colwell, J., Nuttall, F., Sawin, C., Henderson, W., Comstock, J., Emanuele, N., Levin, S., Pacold, I., & Lee, H. S. (1997). Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II DM (VACSDM) Group: Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Archives of Internal Medicine*, 157, 181-188.
- Abraira, C., Duckworth, W., McCaren, M., Emanuele, N., Arca, D., Reda, D., & Henderson, W. (2003). Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *Journal of Diabetes and its Complications*, 17, 314-322.
- Chase, H. P., Jackson, W. E., Hoops, S. L., Cockerham, R. S., Archer, P. G., & O'Brien, D. (1989). Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Medical Association*, 261, 1155-1160.
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18, 499-502.
- Geiss, S., Herman, W. H., & Smith, P. J. (1995). Mortality in non-insulindependent diabetes. In M. Harris (Ed.), *Diabetes in America/National Diabetes Data Group*, (2nd ed., pp. 133-155). Bethesda, MD: National Institutes of Health.
- Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., & Laakso, M. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 339, 229-234.
- Huang, E. S., Meigs, J. B., & Singer, D. E. (2001). The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Medicine*, 111, 633-642.
- Kannel, W. B., & McGee, D. L. (1979). Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *Journal of the American Medical Association*, 241, 2035-2038.
- Khaw, K. -T., Wareham, N., Bingham, S., Luben, R., Welch, A., & Day, N. (2004). Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Annals of Internal Medicine*, 141, 413-420.
- Klein, R. (1995). Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 18, 258-268.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., & Cruikshanks, K. J. (1994). Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Archives of Internal Medicine*, 154, 2169-2178.
- Knuiman, M. W., Welborn, T. A., McCann, V. J., Stanton, K. G., & Constable, I. J. (1986). Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes*, 35, 1332-1339.
- Krolewski, A. S., Laffel, L. M. B., Krolewski, M., Quinn, M., & Warram, J. H. (1995). Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 332, 1251-1255.
- Kuusisto, J., Mykkanen, L., Pyorala, K., & Laakso, M. (1994). NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*, 43, 960-967.
- Laakso, M. (1996). Glycemic control and the risk of coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: The Finnish studies. *Annals of Internal Medicine*, 124(1S-II) (Suppl.), 127-130.
- Levin, S. R., Coburn, J. W., Abraira, C., Henderson, W. G., Colwell, J. A., Emanuele, N. V., Nuttall, F. Q., Sawin, C. T., Comstock, J. P., Silbert, C. K., for the VA Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Feasibility Trial Investigators. (2000). Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23, 1478-1485.
- Meigs, J. B., Singer, D. E., Sullivan, L. M., Dukes, K. A., D'Agostino, R. B., Nathan, D. M., Wagner, E. H., Kaplan, S. H., & Greenfield, S. (1997). Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): The NIDDM Patient Outcomes Research Team. *American Journal of Medicine*, 102, 38-47.
- Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., Kojima, Y., Furuyoshi, N., & Shichiri, M. (1995). Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 28, 103-117.
- Selvin, E., Marinopolos, S., Berkenblit, G., Rami, T., Brancati, F., Powe, N., & Golden, S. H. (2004). Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 141, 421-431.
- Singer, D. E., Nathan, D. M., Anderson, K. M., Wilson, P. W. F., & Evans, J. C. (1992). Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes*, 41, 202-208.
- Smith, N. L., Chen, L., Au, D. H., McDonnell, M., & Fihn, S. D. (2004). Cardiovascular risk factor control among veterans with diabetes. *Diabetes Care*, 27 (Suppl. 2), B33-B38.
- Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., & Wentworth, D. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 2, 434-444.

- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Hadden, D., Turner, R. C., Holman, R. R., the UK Prospective Diabetes Study Group. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *British Medical Journal*, 321, 405-412.
- The Diabetes Control and Complications Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329, 977-986.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*, 352, 837-853.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications. *British Medical Journal*, 317, 703-713.
- Vijan, S., Hofer, T., & Hayward, R. (1997). Estimated benefit from glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Annals of Internal Medicine*, 127, 788-795.
- Wingard, D. L., & Barrett-Connor, E. (1995). Heart disease and diabetes. In M. Harris (Ed.), *Diabetes in America/National Diabetes Data Group*, (2nd ed., pp. 429-448). Bethesda, MD: National Institutes of Health.