

T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
ŞEF: UZM. DR. ALİ YAYLA

**KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN OLGULARDA
İNSÜLİN DİRENCİ VE BOZULMUŞ/DİYABETİK GLUKOZ
TOLERANSI SIKLIĞININ SAĞLIKLI POPULASYONLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZLEM NURAY SEVER

İstanbul 2006

ÖNSÖZ

İç hastalıkları ihtisasım süresince hiç bir konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen başta I. İç Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Ali YAYLA olmak üzere, Şef Yardımcısı Sayın Uzm. Dr. Taflan SALEPÇİ ve tüm I. İç Hastalıkları Kliniği uzmanlarına, asistanlarına, hemşirelerine ve personeline şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Yelda BAŞARAN'a; Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Ahmet Cevri YILDIZ'a; hastanemiz Biyokimya Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Asuman ORÇUN'a; Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Serdar ÖZER'e ve Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Şefi Sayın Doç. Dr. Benan ÇAĞLAYAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesindeki yardım ve katkılarından dolayı Sayın Uzm. Dr. Mehmet SARGIN'a, Efor Testi Laboratuvarı Hemşiresi Sayın Gülbahar ERDOĞAN'a ve Endokrinoloji ve Diyabet Ünitesi Hemşiresi Sayın Şengül IŞIK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, hoşgörülerini ile her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Hayatta en büyük şansım olduğuna inandığım, her konuda sınırsız destek sağlayan sevgili eşim Op. Dr. Gökhan Bülent SEVER'e teşekkür ederim.

Dr. ÖZLEM NURAY SEVER

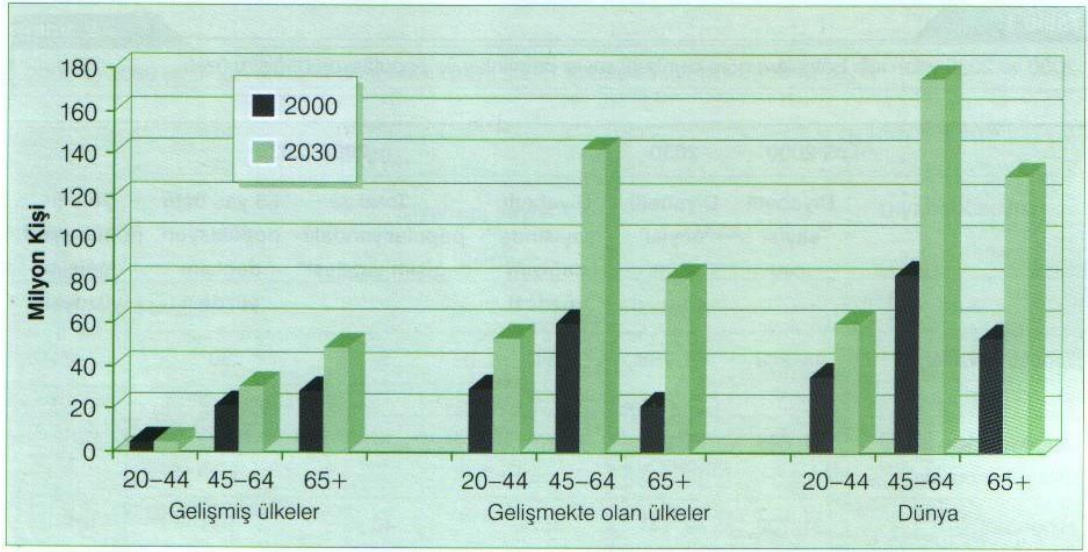
İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	3
GİRİŞ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	7
MATERYAL VE METOD	73
BULGULAR	76
ÖZET.....	87
KAYNAKLAR.....	88

GİRİŞ

19. yüzyıl sonlarına kadar bulaşıcı hastalıklar tüm dünya ülkelerinde mortalite ve morbiditenin ana nedeni olmuştur (1). Sanayileşmiş ve gittikçe modernleşen toplumlarda konutlaşma, sanitasyon, su kaynağı, beslenme gibi konularda önemli iyileşmeler kaydedilmiş, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere hastalık profillerinde radikal değişikliğe yol açmıştır. 1998 Dünya Sağlık Raporunda ‘ gelişmekte olan ülkelerin, ekonomileri büyüdüğü gibi, batı tipi yaşam tarzı ve eşlik eden risk faktörlerine (sigara, yüksek yağlı diyet, sedanter yaşam) adaptasyonu ile bulaşıcı olmayan hastalıklar daha sık görülür hale gelecektir’ ifadesi yer bulmuştur (2).

Bulaşıcı olmayan hastalıkların başında gelen kanser, kalp hastalığı, hipertansiyon, tip2 diyabet ve bunların ortaya çıkardığı morbidite ve mortalite büyük sorun teşkil etmeye başlamıştır (3, 4). Bu hastalıklar içerisinde tip2 diyabet büyük öneme sahiptir. Populasyonlardaki büyüme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalanslarında artışlar, yaşlanma, kentleşme nedeni ile diyabetli hasta sayısı da hızla artmaktadır (5). Tip2 diyabet prevalansı dünyada bölgeler arasında dramatik farklılıklar göstermektedir, tüm Dünya’da çok sayıdaki insanı etkilemektedir (6, 7, 8). Diyabet, şu an bir çok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. 2000 yılı için yapılan analizde Dünya’da 141.9 milyon tip2 diyabetli hasta olduğu tahmin edilmektedir. Bu, erişkin dünya nüfusunun yaklaşık %3.8’ine tekabül eder (9). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından, 2003 ve 2005 yılları için diyabetli hasta sayısı tahminleri sırası ile 194 milyon ve 334 milyon olarak bildirilmiştir (9). Gelişmiş ülkelere orta derecede bir artış beklenirken gelişmekte olan ülkelere özellikle orta yaş grubunda ciddi artışlar beklenmektedir.



Şekil 1. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler ve dünyadaki Tip 2 diyabetlilerin yıllara ve yaş gruplarına göre tahmini dağılımı

Dünya'nın bir çok ülkesinde obezite prevalansındaki artış ve diyabet gelişiminde obezitenin rolü göz önüne alındığında gelecekteki diyabet vakalarının burada bahsedilenden oldukça fazla olması beklenebilir (5).

Türkiye çapında diyabet sıklığını taramak için yapılmış çalışma, TURDEP çalışmasıdır (10). Bu çalışma sonuçları ülkemizde populasyonun %7.2' sinde diyabet ve %6.9'unda bozulmuş glukoz toleransı olduğunu göstermiştir. Ayrıca TURDEP çalışmasındaki olguların yaşları göz önüne alındığında orta yaş grubunda diyabet sıklığının çok daha fazla olduğu görülmektedir. Bu çalışmada ayrıca diyabet tanısı konan hastaların 1/3'ünün daha öncesinde diyabetli olduğunu bilmediği görülmüştür. Bu rakam, ülkemizde de diyabetin oldukça yaygın görüldüğünü göstermektedir. Aynı çalışmada %25'ler civarında obezite sıklığı olduğu düşünülürse, ülkemizin de Dünya'da söz konusu olan problemler ile karşı karşıya olduğu rahatlıkla öngörülebilir.

Yeni tespit tip 2 diyabet olguları incelendiğinde tanı konulduğu anda bu hastaların %80-100'ünde endotel disfonksiyonu, %50'sinde hipertansiyon ve %30-

40'ında iskemik kalp hastalığı olduğu görülmüştür. Buradan da anlaşılacağı üzere muhtemelen tip 2 diyabet tanısı çoğu olguda geç konulmaktadır.

Diyabetin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir (11). Ancak son yıllarda diyabet ve günümüzde onun öncüsü sayılan metabolik sendrom, insülin direnci ve bozulmuş açlık glikozu olarak adlandırılan klinik tabloların önceleri düşünüldüğünden daha ciddi birer risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (12). Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve morbidite normal popülasyona göre 2-3 kat fazladır (13). Bu nedenlerle koroner arter hastalığı olmayan diyabetik bir kişinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için risk düzeyi önceden koroner arter hastalığı bulunan diyabetik olmayan bir kişi ile eşdeğer olarak kabul edilmektedir (14). Diyabetiklerde kardiyovasküler komplikasyonlar mortalitenin %80'den fazlasından sorumludur. Diyabetiklerde görülen kardiyovasküler komplikasyonların hem mortalite hem de morbidite açısından en sık karşılaşılanı koroner arter hastalığı(KAH)'dır. KAH, diyabetiklerde hem daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta hem de koroner lezyonlar daha kompleks ve yaygın olma eğilimi göstermektedir. Diyabetik hastalardaki endotel disfonksiyonu, proinflamatuvar durum, lipoproteinlerdeki bozukluklar, tromboza eğilim ve otonom disfonksiyon artmış kardiyovasküler olaylardan sorumlu mekanizmalardır. Yoğun glisemik kontrol makrovasküler komplikasyonları önlemede yeterli değildir (15). Bunun nedeni olasılıkla aterosklerozun multifaktöryel olması ve de hipergliseminin bu risk faktörlerinden sadece biri olmasıdır. Bu risk faktörleri ve kardiyovasküler komplikasyonların varlığı klinik olarak diyabetin başlangıcından önce gösterilmiştir. Bu neden ile erken ve agresif risk faktörü tedavisi hem diyabet komplikasyonlarını önleyebilmekte hem de diyabetin ortaya çıkışını azaltabilmektedir (16).

Yukarıdaki bulguların ışığında tez çalışmamızda bilinen diyabeti olmayan koroner arter hastalığı olan olgularda insülin direnci ve bozulmuş/diyabetik glukoz toleransı sıklığını sağlıklı popülasyonla karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS

Tanım: Diabetes Mellitus (DM) insan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır (17).

Epidemiyoloji: DM tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Özellikle yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi'nde (TURDEP) 20 yaş ve üzeri bireylerde %7.2 oranında diyabet saptanmıştır (10).

Tip 2 Diyabet, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yaşayan Avrupa kökenli insanlarda geçmiş yıllara kıyasla hızla artmaktadır. Gerçekten de bu popülasyonda yaşı 20'nin üzerinde olanlarda, öncelikle tip 2 diyabet olmak üzere, diyabet olduğu bilinenlerin oranı %5 civarındadır ve bu oran sürekli yükselmektedir. 1993 yılından beri ABD'de her yıl yeni tanı konan vaka sayısı 625.000'dir ve günümüzdeki toplam tip 2 diyabetli sayısı ise 7,5 milyondur.

Avrupa Birliği (AB) bünyesinde yapılmış olan bütün çalışmalar her iki diyabet tipinin de görülme sıklığının arttığını ve tip 2 diyabet ile obezite arasında güçlü bir birliktelik bulunduğunu göstermektedir. Bu ülkelerde tanı konulan bütün tip 2 diyabet vakalarının %70-90'ında obezite mevcuttur ve Avrupa Birliği'ndeki bütün ülkeler obezitenin, özellikle erkeklerde olmak üzere, belirgin olarak arttığını bildirmektedir. Avrupa Birliği'nde bugün yaklaşık 12,5 milyon diyabet tanısı almış hasta bulunmaktadır. Bu sayının 2010 yılında 18 milyon civarında olması beklenmektedir. WHO verilerine göre herhangi bir popülasyondaki tip 2 diyabet prevalansı %1 ile %50 arasında değişmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Pima Kızılderililerinde diyabet görülme sıklığı %50'ye yakındır; aynı popülasyonda %15 civarında da bozulmuş glukoz toleransı görülür. Pasifik adalarında yaşayan Nauru halkındaki tip 2 DM prevalansı da %40 ile Pima Kızılderililerinkine yakındır.

Tanı: DM tanısı klinik semptomlar ve biyokimyasal bulgularla konulmaktadır. Plazma glukoz düzeyindeki yükselmeye eşlik eden poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı patognomoniktir.

1985 yılında WHO tarafından standardize edilen DM tanı kriterleri 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından yeniden düzenlenmiş ve öncesinde 140 mg/dl olan açlık kan şekeri düzeyi 126 mg/dl'ye çekilmiştir. Rastlantısal ölçülen kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması da tanı için yeterli kabul edilmektedir.

Amerikan Diyabet Birliği, DM tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) DM tanı kriterleri:

1) Bir hafta arayla ölçülen, en az 8 saatlik tam açlık sonrası venöz plazma glukoz seviyesinin iki ayrı ölçümde 126 mg/dl veya üzerinde saptanması.

2) Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi klinik bulguların eşlik ettiği, rastlantısal (herhangi bir saatte veya toklukta) venöz plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması.

3) OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol) olması.

Yukarıdaki üç kriterden herhangi birisinin varlığı DM tanısı için yeterli bulunmuştur.

AKŞ <100 mg/dl ise normal kabul edilir. 100-126 mg/dl ise bozulmuş açlık glukozu (BAG-IFG, Impaired Fasting Glucose) olarak tanımlanır ve bu durumda oral glukoz tolerans testi (OGTT) endikasyonu vardır. 75 gr glukoz kullanılarak yapılan OGTT ile 2. saat kan şekeri <140 mg/dl ise normal olarak kabul edilir. 140-200 mg/dl

arası ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT-IGT, Impaired Glucose Tolerance) olarak değerlendirilir.

Tablo 1. 2003 Amerikan Diyabet Birliği (ADA) Diyabet Tanı Kriterleri

	AKŞ (mg/dl)	2. Saat KŞ (mg/dl)
Normal	<100	<140
Bozulmuş Açlık Glukozu	100 – 126	-
Bozulmuş Glukoz Toleransı	-	140 – 199
Diabetes Mellitus (DM)	>126	≥200

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

OGTT diyabet tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Ancak testin standardize edilememesi ve hastalar tam olarak hazırlanmadan uygulanması hatalı değerlendirmelere yol açabilmektedir. OGTT sırasında birçok faktör glukoz toleransına etki ederek hiperglisemik bir eğrinin ortaya çıkmasına yol açabilir. Açlık plazma glukoz değerleri en az iki kez 126 mg/dl nin üzerinde ise diyabetin tanısı için OGTT gerekmez. Bu testten önce kişinin en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmesi (en az 150 gr/gün) gerekmektedir. Teste tercihen sabah erken saatlerde başlanmalı ve kişi test günü 10 ile 12 saat açlıkla teste gelmelidir. Sakin bir ortamda gerçekleştirilen test sırasında kahve, sigara içilmesine izin verilmemeli ve hasta glukoz toleransını bozabilecek ilaçlar (oral hipoglisemikler, beta blokerler, tiazid grubu diüretikler, nikotinik asid türevleri vb.) kullanılıyorsa, en az bir hafta önce kesilmiş olmalıdır. OGTT yapılırken hastanın yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon, akut ağır stresler, travma, büyük cerrahi girişimler, akut kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar gibi bir öyküsü olmamalıdır. OGTT değerlendirilmesinde kullanılan tanı kriterlerinin akut ve kronik hastalıklar sırasındaki durumlara göre değil, tamamen sağlıklı bireylere göre saptanmış olduğu unutulmamalıdır.

OGTT sırasında, başlangıç kanı alındıktan sonra kişi birkaç dakika içinde glukozlu suyu içer ve sonrasında 30 dakika aralıklar ile kan verir. Alınan serum örneklerinde yalnızca glukoz değil mümkünse insülin ve C-peptid ölçümleri de yapılmalıdır; çünkü ancak bu şekilde hiperinsülinemi ve insülin rezistansı durumları

değerlendirilebilir. OGTT uygulamalarında kullanılacak glukoz dozu endikasyona göre değişmektedir.

Gestasyonel diyabet taramasında 50 gr glukoz uygulaması yapılırken, DM tanısı için 75 gr, reaktif hipoglisemide ise 100 gr glukoz ile OGTT yapılır.

OGTT Endikasyonları:

Taramalar sırasında anormal veya sınırda glukoz değerlerinin varlığı (AKŞ: 100-126 mg/dl).

Gestasyonel diyabet tanısı koymak.

Şişmanlığa eşlik eden diyabet veya glukoz tolerans bozukluğunun gösterilmesi (Sendrom X düşünülen vakalar).

Otozomal dominant geçişli bir diyabet şekli olan ‘MODY tip’ diyabetli ailelerin bireyleri.

Genç yaşta açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar.

Travma, cerrahi girişim, myokard enfarktüsü gibi stresli akut durumlarda hiperglisemi veya glukozüri saptanan kişilerde akut durum geçtikten sonra glukoz metabolizmasını değerlendirmek amacıyla

Makrozomik bebek (>4000 gr) doğuran ve kötü obstetrik hikayesi olan kadınlar.

Polikistik Over Sendromu (PCOS) bulunan kadınlar. [Günümüzde polikistik over sendromunun obeziteden bağımsız olarak insülin direncine yol açtığı ve bu hastaların yaklaşık %30’unda bozulmuş glukoz toleransı, %7-16’sında da aşikar tip 2 diyabet olduğu gösterilmiştir (18)].

Reaktif hipoglisemik yakınmaları olan kişiler.

Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG; Impaired Fasting Glucose-IFG)

Bozulmuş Açlık Glukozu Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA-1997) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO-1999) kriterlerine göre açlık kan şekerinin 110 ile 125 mg/dl arasında olmasıdır. 2003 yılında ADA normal açlık glukozunun üst sınırını 100 mg/dl'ye düşürmüştür. WHO'nun bozulmuş açlık glukozu kriterlerinde OGTT sonrası 2. saat glukoz değerinin 140 mg/dl'nin altında olması belirtilmişse de, ADA kriterlerinde 2. saat için herhangi bir değer belirtilmemiştir (19).

Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT; Impaired Glucose Tolerance-IGT)

Bozulmuş Glukoz Toleransı tanısı için hem ADA 1997 hem de WHO 1999 kriterlerinde OGTT sonrası 2. saat kan glukozunun 140 ile 199 mg/dl arasında olması gerektiği bildirilmiştir. WHO, IGT tanısı için açlık kan şekerinin 126 mg/dl'nin altında olması gerektiğini bildirmektedir. ADA ise IGT tanısı için herhangi bir AKŞ değeri bildirmemiştir (19).

Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması (ADA 1997)

- 1- Tip 1 Diyabet
 - a. İmmünolojik
 - b. İdiyopatik
- 2- Tip 2 Diyabet (Ağırlıklı olarak insülin direnci ve insülin salgı bozukluğu)
- 3- Diğer spesifik tipler
 - a. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler:
 - i. Kromozom 12, HNF-1a (MODY3)
 - ii. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
 - iii. Kromozom 20, HNF-4a (MODY1)
 - iv. Mitokondrial DNA bozuklukları
 - v. Diğer

- b. İnsülin etkisinde genetik defektler:
 - i. Tip A insülin rezistansı
 - ii. Leprechaunizm
 - iii. Rabson-Mendenhall sendromu
 - iv. Lipoatrofik diyabet
 - v. Diğer
- c. Ekzokrin pankreas hastalıkları:
 - i. Pankreatit
 - ii. Travma / pankreatektomi
 - iii. Neoplazi
 - iv. Kistik fibroz
 - v. Hemakromatozis
 - vi. Fibrokalkülöz pankreatit
 - vii. Diğer
- d. Endokrinopatiler:
 - i. Akromegali
 - ii. Cushing sendromu
 - iii. Glukagonoma
 - iv. Feokromasitoma
 - v. Hipertiroidizm
 - vi. Somatostatinoma
 - vii. Aldosteronoma
 - viii. Diğer
- e. İlaçlar:
 - i. Vacor
 - ii. Pentamidin
 - iii. Nikotinik asit

- iv. Glukokortikoidler
- v. Tiroid hormonu
- vi. Diazoksid
- vii. Beta adrenerjik agonistler
- viii. Tiazidler
- ix. Fenitoin
- x. Alfa interferon
- xi. Diğer

f. Enfeksiyonlar:

- i. Konjenital Rubella
- ii. Sitomegalovirüs (CMV)
- iii. Diğer

g. İmmünite ile ilişkili nadir diyabet formları:

- i. "Stiff-man" sendromu
- ii. Anti-insülin reseptör antikorları
- iii. Diğer

h. Bazen diyabetle beraber görülen genetik sendromlar:

- i. Down sendromu
- ii. Klinefelter sendromu
- iii. Turner sendromu
- iv. Wolfram sendromu
- v. Friedreich ataksisi
- vi. Huntington koresi
- vii. Laurence-Moon-Biedl sendromu
- viii. Miyotonik distrofi
- ix. Prader – Willi Sendromu
- x. Diğer

Diyabetin Sınıflandırılmasında Ayırıcı Tanı Basamakları

Yukarıda saydığımız diyabet etyolojileri arasında en sık rastlanılan gruplar tip 1 ve tip 2 diyabet gruplarıdır. Diyabet tedavisi ile hastalara faydalı olabilmek ve oluşabilecek komplikasyonları en aza indirebilmek için erken ve doğru teşhis konulmalı ve ayırıcı tanı tam olarak yapılmalıdır.

Tip 1 DM ve Tip 2 DM arasında klinik bakımdan mevcut olan en önemli fark kişinin insülin tedavisine ihtiyacı olup olmamasıdır. Tip 1 diyabeti olanlar diyabetik ketoasidoz nedeniyle ölmek için mutlaka insülin kullanmak zorundadır. İnsüline bağımlı diyabet (IDDM) bu nedenle tip 1 diyabetin diğer bir adıdır. Oysa Tip 2 DM de bazal koşullar altında diyabetik ketoasidozu önlemek için insülin kullanılması zorunlu değildir ve bu yüzden tip 2 diyabet ‘insüline bağımlı olmayan diyabet’ (NIDDM) olarak da anılır.

Bu iki diyabet tipini birbirinden ayırt etmemize yarayan başka özellikler de mevcuttur. Bir diyabetlinin tanı konulduğu andaki yaşı ne kadar ileri ise o kişinin tip 2 diyabet olma ihtimali o kadar yüksektir. Ancak bu kesin bir kural değildir. Tip 1 diyabet nadir de olsa ileri yaşlarda görülebildiği gibi, tip 2 diyabet de genç yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca tip 2 diyabetliler genellikle fazla kiloludur ve obezite tip 1 diyabette çok ender olarak görülen bir durumdur. Son olarak tip 1 diyabet genellikle akut bir şekilde ortaya çıkarken, tip 2 diyabet çoğu zaman asemptomatik hipergliseminin farkına varılmasıyla tanı alır. Ancak bu genellemelerin istisnaları pek sık görülmemekle beraber mevcut olabilir.

Bugün için dünyanın birçok ülkesinde çocuklarda epidemik olarak tip 2 DM görüldüğü bildirilmekte ve bu durumun genetik ile obezite, inaktivite, yağ ve kalori oranları yüksek diyetle beslenme gibi çevresel faktörlerin birlikte bulunması sonucu oluşan insülin direncinden meydana gelen poligenik bir durum olduğu düşünülmektedir.

Diyabetin tipi hakkında bilgi veren üç laboratuvar testi mevcuttur. Bunların en basit olanı aç iken veya hastaya glukagon verildikten sonra yapılan plazma insülin düzeyi ölçümleridir. Eğer hasta öncesinde insülin ile tedavi edilmiş ise C-peptid düzeylerinin ölçülmesi gerekir.

Aç karnına bakılan insülin düzeylerinin çok düşük olması ve daha da önemlisi İV (intra venöz) glukagonun insülin salgılanmasını sağlayamaması, diyabetin tip 1 olduğunu gösterir. Aynı yöntem ile yapılan ölçümlerde insülin düzeyindeki artışlar ne kadar fazla ise bu hastada tip 2 DM bulunma olasılığı da o kadar güçlüdür.

Tip 1 ve tip 2 diyabeti ayırt etmemizi sağlayan adacık hücre antikoru (ICA); GAD65 veya IA2 laboratuvar testleri daha özgün testlerdir ve yaygın olarak bulunmamakla birlikte teknik olarak yeterli donanımına sahip araştırma laboratuvarlarında yapılabilmektedirler.

ICA'nın 20 IDF ünitesi üzerinde olması, birden fazla antikor pozitifliği (IAA, GAD65 ve IA2), birinci faz insülin sekresyon bozukluğu tip 1 DM için risk oranının %90'ın üzerinde olduğunun bir göstergesidir (20).

Tip 1 ve tip 2 diyabetin daha iyi anlaşılabilmesinin yolu bu hastalığın patogenezinde önemli bir yere sahip insülin hormonunun yapısı, kinetiği ve etkilerinin anlaşılmasından geçer.

İnsülinin Moleküler Yapısı Ve Sentezi

İnsülin yaklaşık olarak 6000 dalton büyüklüğünde polipeptid yapılı bir hormondur. Kısa (A) ve uzun (B) iki amino asit zincirinden oluşmaktadır. A zinciri 21, B zinciri 30 amino asit içerir. Bu iki zincir birbirlerine sistein rezidüleri arasında yer alan iki adet disülfür köprüsü ile bağlıdır. A zincirinde ise zincir içi bir disülfür köprüsü daha bulunur.

İnsülin, pankreasta Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde sentez edilir. Bu hücrelerdeki ribozomlarda önce prepro-insülin adı verilen tek zincirli, 110 aminoasitli bir

öncü molekül sentezlenir. Preproinsülin granüllü endoplazmik retikulum membranını geçip lümene ulaştığında 24 aminoasitlik N terminali kopar ve proinsülin meydana gelir. Bu molekül kendi içinde kıvrılır ve üç disülfür köprüsü oluşur. Sonra bu molekül golgi aygıtına transfer olur ve burada yer alan proteazların etkisiyle 35 amino asitlik bir segmentinden (C peptid) daha ayrılır ve veziküller içinde insülin olarak depolanır. C peptidin ayrılmasıyla oluşan insülin proinsülininden daha insoluble bir molekül haline gelir ve Zn^{+2} iyonu ile birlikte hegzamerik kristaller halinde çöker. Parsiyel endositozla insülin salgılanırken Zn^{+2} , ekimolar C peptid ve az bir miktarda proinsülin de salgılanır.

β hücrelerinin uyarılması ve insülin salınımındaki bağlantıda Ca^{+2} önemli rol oynar. Ca^{+2} insülin yüklü veziküllerin hücrenin içinden membranın iç yüzeyine taşınmasını ve ekzositozla salgılanmak üzere yapışmalarını sağlar. Siklik adenosin mono fosfat (cAMP) ve inozitol trifosfat (IP3) ise endoplazmik retikulum ve mitokondrilerden Ca^{+2} salınımını sağlar (21).

Pankreasta İnsülinin Salgılanması:

İnsanda pankreasta depo edilmiş olarak bulunan insülin miktarı yaklaşık olarak 10 mg kadardır. Bu havuzdaki insülinin, salgılanma kinetiği açısından, erken salınan küçük bir havuz ve daha geç salınan büyük bir havuz halinde depolandığı öngörülmektedir. Pankreas bazal olarak, yani bir uyarı olmadan, 1 ünite/saat (yaklaşık 40 μ g) insülin salgılar. Bunun %50'si karaciğerden ilk geçişte metabolize edilir, kalan kısım böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere diğer hedef dokularda yıkıma uğrar. Günde salgılanan miktarı yaklaşık olarak 2 mg (50 IU) kadardır. İnsülinin plazma yarı ömrü ise ortalama 5-6 dakikadır ve karaciğer, böbrekler ve çizgili kaslardaki hedef hücreler tarafından yakalanmış insülinin yarı ömrü 3 saate kadar uzar.

β hücrelerinin en duyarlı olduğu uyarıcı glukozdur. Bu hücrelerin yüzeyinde glukoreseptörler denilen glukozla özgü reseptörler mevcuttur. Ayrıca glukozun membran dış yüzünden içeri taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcıları (GLUT-2) bulunur. β hücrelerine giren glukoz bifazik bir insülin salınımına yol açar. Glukoreseptörler kalsiyum kanallarını

açarak, hücre içi kalsiyum miktarını arttırarak hızlı bir şekilde insülin salgılatırlar. Bu dönem kısa sürer ve 'erken faz' adını alır. İnsülin salgılanması hızla azalırken daha uzun süreli insülin salgılanmasının olacağı ikinci dönem 'geç faz' başlar. Bu fazda hem depo edilmiş insülin hem de yeni sentez edilen insülin salgılanır. Bu salgılanmada β hücreleri içine giren glukozun metabolitleri de etkili olur. Buradaki anahtar enzim glukokinazdır. β hücrelerindeki glikoliz intrasellüler ATP düzeyini arttırır; bu da ATP'ye duyarlı K^+ kanallarını kapatır ve hücrede depolarizasyona neden olur. Depolarizasyon sonucunda membrandaki voltaj bağımlı Ca^{2+} kanalları açılır ve hücre içine Ca^{2+} girişi artar. Geç fazda etkili diğer bir mekanizma da hücre membranında fosfoinozidit hidrolizinin artışı ile protein kinaz C' nin aktivasyonu ve oluşan IP_3 ile hücre içi Ca^{2+} artışıdır. İnsülin sekresyonu ile ilgili yapılmış çalışmalarda her 10 dakikada bir küçük miktarlarda insülinin pulsatil olarak plazmaya salgılandığı, 80 ve 150 dk aralıklarla daha büyük miktarlarda insülinin plazmaya verildiği tespit edilmiştir. Öğünler veya diğer major uyarılar varlığında ise bazal salgılananın 4-5 katı insülinin 2-3 saat içinde bazal seviyeye dönecek şekilde salgılandığı tespit edilmiştir.

İnsülin Salınımının Düzenlenmesi :

İnsülin salınımına etkili bir çok faktör bulunmaktadır. Pankreas Langerhans adacıklarında bulunan β hücrelerinden insülin salgısı besinler ve bazı hormonlar gibi bir takım faktörlerden etkilenir. Bu faktörleri inceleyecek olursak;

- 1- **Besinler:** Bunlar insülin salgılatıcılarının temelini oluştururlar. Bu besinsel yapıtaşları karbonhidratlar (glukoz, fruktoz ve mannoz), amino asitler ve yağ asitleridir. Fruktoz sindirim sistemindeki absorpsiyonu ile glukozla dönüşerek etki eder. Glukoz ise daha önce bahsedildiği gibi β hücreleri için temel uyarandır. Proteinlerin sindirimi ile oluşan amino asitlerin tümü insülin salgılatırlar. Bunların içinde en güçlü etkinliğe sahip olanı arginindir ve neredeyse glukozu eş değer etki gösterir. Bu amino asit ayrıca glukozun insülin salgılatıcı etkisini de arttırır. Lösin daha zayıf etkili bir amino asittir

fakat glukozdan bağımsız etkiye sahiptir. Yağ sindirimi sonucunda oluşan yağ asitleri ve i.v. infüzyonla verilen yağ asitleri de insülin salgılanmasını artırır. Bu etkilerini sindirim sisteminde salgılanmasını arttırdıkları gastrik inhibitör polipeptid (GİP) aracılığı ile yaparlar. Ayrıca uzun süreli açlıklarda plazmada serbest yağ asitlerinin düzeyinin artması ketoasidoz gelişmesini engeller.

- 2- **Mide ve barsak hormonları:** Besinlerin alınımı ve sindirimiyle bir çok hormon ortaya çıkar. Bu hormonlar daha çok direkt etkiyle değil de glukozun β hücrelerini stimüle etme yeteneğini artırarak etki gösterirler. Bunlar arasında (GIP, glukagon benzeri peptid-1, gastrin, sekretin, kolesistokinin, vazoaktif intestinal polipeptid, enteroglukagon) ön plana çıkan GIP'tir ve oral alınan glukozun, i.v. verilen glukozdan daha fazla insülin salgılatmasına neden olur.
- 3- **Glukagon:** Bu hormon pankreasın α hücrelerinde sentez edilir ve insülinle birlikte karbonhidrat metabolizmasında önemli role sahiptir. Glukoz glukagon salınımını inhibe eder, glukagon ise glisemiye arttırarak indirekt yolla insülin salınımını artırır. İnsülin ise α hücreleri üzerine parakrin etki göstererek glukagon salgısını direkt olarak azaltır. Bu hormon aşırı insülinin yol açtığı hipogliseminin düzeltilmesinde en önemli faktördür.
- 4- **Nöronal Düzenlenme:** Hipotalamus insülin salgısının nöronal düzenlenmesinde etkili bir yapıdır. Ventromedial hipotalamusun uyarılmasıyla insülin salgısı inhibe olurken, ventrolateral kısım insülin salgısını artırır. Bu etki vagal stimülasyonla olur ve yemek yeme eyleminin sefalik fazındaki insülin artışından sorumludur. Sempatik sistem baskın olarak insülin salgısını inhibe edici etki göstermekle birlikte her iki yönde de etkilidir.

- 5- **Diğer hormonlar:** Büyüme hormonu ve somatomedinler, kortizol, östrojenler, progesteron ve somatomamotropin gibi hormonlar indirekt yolla insülin salgısında değişikliğe yol açarlar. Bu etkilerini plazmadaki substrat miktarını değiştirerek yaparlar.
- 6- **Diğer faktörler:** Somatostatin pankreas Langerhans adacıklarındaki delta hücresinden salgılanır. İnsülin, glukagon ve pankreatik polipeptidin güçlü bir inhibitörü olarak görev yapar. Ayrıca mide - barsak mukozasının kan akımını ve motilitesini azaltarak yağların absorpsiyonunu geciktirir. Bu mekanizmalarla insülin salgısını azaltır. Dopamin ve serotonin de insülin salgısını inhibe ederler ve pankreas adacık hücrelerinde bulunurlar. Langerhans adacıkları β hücrelerinden salgılanan bir inhibitör de adacık amiloid polipeptittir. Tablo 2 'de insüline zıt yönde çalışan bazı hormonların temel metabolik olaylar üzerine etkileri görülmektedir.

Tablo 2. İnsüline zıt yönde çalışan hormonların bazı metabolik olaylar üzerine etkisi

Hormon	İnsülin salıverilmesi	Kas glukoz uptake'i	Hepatik glukojenoliz	Glukoneog enez	Ketogenez	Lipoliz	Proteoliz
Glukagon	↑	-	↑	↑	↑	↑	-
Adrenalin	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↑
Büyüme hormonu	-	↓	-	↑	↑	↑	↓
Glukokortikoidler	-	-	↑	↑	↑	↑	↑
Tiroid hormonları	-	-	↑	↑	↑	↑	↑

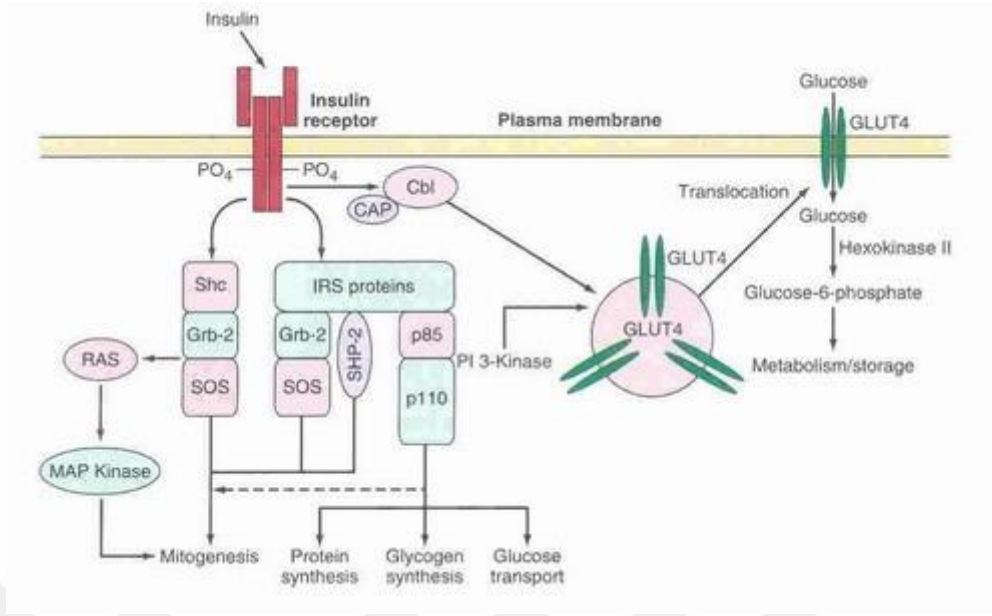
↑: artırır, ↓: azaltır, -: belli bir etki göstermez

İnsülin Reseptörü ve Post-reseptör Olaylar:

İnsülin aracılığı ile sinyal iletiminin temel mekanizması, büyüme faktörleri ailesinin diğer üyelerinde olduğu gibidir. Tüm büyüme faktörleri hücre yüzeyindeki reseptörleri uyarırlar. İnsülin salgılanıp sistemik dolaşıma verilince hedef hücrelerindeki

reseptörlere bağlanarak etki eder. Bu reseptörler hücre membranında yer alan tirozin kinaz tipi reseptörlerdir. Bu reseptöre insülin bağlandığında insülinin etkisini başlatan sinyal oluşur, aynı zamanda insülin-reseptör kompleksi membrandan ayrılarak hücre içine girer. Burada lizozomlarda insülin yıkılır ve reseptör tekrar kullanılmak üzere hücre yüzeyine döner. İnsülin reseptörü genellikle tek bir prekürsör proteinden gelişen hücre dışında yer alan iki α ve transmembran yerleşimli iki β alt biriminden oluşan bir tetramer yapısındadır. İki α alt birimi reseptörün hücre dışı bağlanma bölgesini oluştururken β alt birimlerinin membran ve sitoplazmaya uzanım gösteren kısmı tirozin kinaz aktivitesi gösterir. İnsülin reseptörün α alt birimine bağlanınca β biriminde oto-fosforilasyon gerçekleşir. Oto-fosforilasyon tirozin kinaz aktivitesini artırır. Bu olaydan sonra insülinin hücre içindeki etkilerinden sorumlu olan insülin reseptör substrat -1 (IRS-1) adlı protein tirozin, serin ve treonin rezidülerini fosforile eder. IRS-1 ayrıca birçok fonksiyonel proteini de aktive eder. İnsülin bağımlı dokularda membrandan glukoz transportunu IRS- 1'in IP3-kinaz aracılığı ile fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat oluşumunu arttırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. İnsülin sitoplazmada yerleşmiş bulunan ve glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz transporterlarının (GLUT) translokasyonunu sağlayarak onları işlevsel duruma getirir. Bu transporterlar 5 adettir ve insüline en duyarlısı GLUT-4'dür. İskelet kası ve yağ dokusunda hakim olan glukoz taşıyıcısı olduğundan insülinin glukoz üzerindeki etkilerinin çoğundan sorumludur (21).

Genel olarak bakıldığında insülinin etkileri, hücresel düzeyde saniyeler veya dakikalar içinde olan kinazların fosforilasyonu, defosforilasyonu, glukoz ve iyon transportunda değişimler ile daha geç ortaya çıkan etkiler olan hücre içinde enzimlerin ve bazı proteinlerin sentezinin arttırılması şeklinde oluşur.



Şekil 2. İskelet kasında insülin sinyal transdüksiyon yolu.

(İnsülin reseptör substratları (IRS ve Shc proteinleri). Bu proteinlere bağlanarak insülinin metabolik etkilerini başlatan proteinler [Grb-2, SOS, SHP-2, p65, p110, fosfotidilinositol-3-kinaz (PI-3-kinaz)] (22))

İnsülinin Etkileri:

İnsülin direkt veya indirekt olarak bütün organların çalışmasını etkileyen ve genelde anabolizan yönde etkileri olan bir hormondur. Glukozun, yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezleri ve/ veya depolanmasına yönelik metabolik yollarda görev alır. İnsülinin bazı major metabolik olaylar üzerindeki etkileri tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3. İnsülinin metabolik olaylar üzerine etkisi

Metabolik olay	Etki	Metabolik olay	Etki
<u>Glukoz metabolizması</u>		<u>Protein metabolizması</u>	
Glikojenez	↑	Protein sentezi	↑
Glukoz oksidasyonu	↑	Glukoneojenez	↓
Glukojenoliz	↓	Proteoliz	↓
Ketojenez	↓	Üreojenez	↓
<u>Yağ metabolizması</u>		<u>Diğer maddelerin metabolizması</u>	
Lipoliz	↓	ATP oluşumu	↑
Lipojeniz	↑	DNA ve RNA oluşumu	↑

↑: artırır, ↓: azaltır

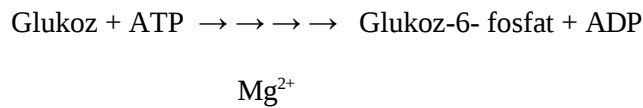
İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri: İnsülin temel olarak hücrelerde glukoz kullanımını artırıcı etkiye sahiptir. Glukozun hücrelere girişi kolaylaştırılmış difüzyonla olur. Bu olayda insülinin birkaç rolü vardır. Bunlardan birincisi hücre membranındaki glukoz taşıyıcılarının (GLUT) sayısını arttırmak yoluyla, diğeri de hücre içindeki glukozun fosforilasyonu ile hücre içi serbest glukoz miktarını azaltarak, hücre dışı ve içi arasında glukoz konsantrasyon gradyentini arttırmak suretiyle olur. Bu iki olayı daha ayrıntılı olarak inceleyecek olursak;

- 1- Glukoz taşıyıcıları (GLUT): Birden beşe kadar numaralandırılmış integral proteinlerdir. GLUT-1 ve GLUT-4 insülinle uyarılabilen alt gruplardır. Bu iki alt grup çizgili kaslar, yağ dokusu, meme bezi hücreleri ve fibroblastlarda bulunur. İnsülin yokluğunda sitoplazmada veziküller içinde yerleşik bulunan bu proteinler ortama insülin gelince translokasyon ile hücre membranına transfer edilirler, ayrıca insülin bu moleküllerin sentezini de artırır. Bu yüzden bu dokulara glukozun girişi insüline bağımlıdır. GLUT-1 ve GLUT- 4'ün dışındaki taşıyıcılar insülinle stimüle edilmezler. Bu nedenle barsak

epitel hücreleri, karaciğer, pankreas β hücreleri gibi GLUT-2 içeren hücrelerde, nöronlar, eritrositler, böbrek tubulus hücrelerinde hücre içine glukoz transportu birincil olarak insülinden bağımsızdır. Fakat hücre içinde glukozun fosforilasyonundan sorumlu enzimlerin aktive olması yani glukoz konsantrasyon gradyentini arttırmak için insülin gereklidir.

- 2- Hücre içine giren glukozun fosforilizasyonu: İnsülin hücre içinde glukozun fosforilizasyonundan sorumlu heksokinazların sentezini arttırarak glukoz konsantrasyon gradyentini artırır ve bu sekonder etkisiyle hücre içine glukoz girişi artar. Heksokinazlar I'den IV'e kadar numaralandırılırlar. Heksokinaz IV'ün diğer bir ismi glukokinazdır ve glukoz metabolizmasında önemli role sahip karaciğer ve pankreas β hücrelerinde yer alır. Oysa daha önce bahsedildiği üzere bu hücrelerde bulunan GLUT-2' ler insülinden bağımsız çalışırlar. Yani insülin yokluğunda glukoz hücre içine girer fakat kullanılamaz. İskelet kası, yağ dokusu ve myokardda bulunan enzim heksokinaz II'dir. Bu hücrelerde bulunan GLUT-4 ise insüline bağımlı çalışır.

Glukokinaz



Glukokinazın yer aldığı bu reaksiyon tek yönlü işler ve oluşan Glukoz-6- fosfat hücre membranını geçemez ve karaciğer hücresinde dört değişik yola sapabilir. Bu yollardan birincisi glikolizdir (Embden-Meyerhof yolu). Burada sitoplazma içinde piruvat oluşuktan sonra laktik aside yıkılır (anaerobik faz) ve oluşan enerji ATP şeklinde depolanır. Pirivat oluşuktan sonra ortamda oksijen varsa, purivat mitokondrilere transfer edilir ve daha fazla ATP elde edilir (Trikarboksilik asit siklüsü). Glukoz-6-fosfatın ikinci

metabolizma yolu ise glikojenezdir ve glikojen olarak depolanabilir. Diğer bir alternatif yol da hekzoz monofosfat şantı üzerinden NADPH kaynağı olan gliseraldehit-3-fosfata dönüşümdür. Bütün bu yollar insülin tarafından aktive edilirken glukoz-6-fosfataz'la glukoz oluşumu insülin tarafından inhibe edilir. Glikojenoliz yani karaciğerde glikojenden glukoz oluşumu da insülin tarafından inhibe edilir. Kas glikojeninin plazma glukozuna katkısı yoktur çünkü bu dokuda glukoz-6- fosfataz bulunmaz. İnsülinin diğer etkili olduğu bir olay da glikoneogenezin inhibisyonudur. Glukoneogenezde purivat ve amino asitlerden glukoneogenetik enzimler ile glukoz üretilir. Bu enzimler de sadece karaciğerde varolduğundan çizgili kaslarda gerçekleşemez. İnsülin glikoneogenetik enzimleri baskılayarak gereksiz glikoneogenez-glikoliz siklusunu önler. Bu olay insülin ile glukagon arasındaki dengeye bağlıdır. İnsülinin yağ ve kolesterol metabolizması üzerine etkileri anabolik yöndedir. Yağ dokusu hücrelerinde hormona duyarlı lipoprotein lipazı baskılayarak lipolizi inhibe eder, yani trigliseritlerin serbest yağ asitlerine hidrolizini engeller. Bunun tersi yöndeki olay yani trigliserid sentezi (lipogenez) ise insülin tarafından stimüle edilir. İnsülin protein sentezi üzerine de anabolizan etkiye sahiptir. İnsülin hücrelerde mRNA ve tRNA sentezini artırır, ATP oluşumunu artırarak amino asitlerin tRNA ile birleşmelerini sağlar, ribozomlarda peptid sentezini başlatan başlangıç komplekslerinin oluşumunu sağlayarak amino asitlerin büyüyen peptid zincirine katılmalarını sağlar. Yani protein sentezini arttırıcı yönde özellik gösterir (21).

İNSÜLİN DİRENCİ

‘İnsülin direnci’, insülinin, kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin, bozulmuş olduğunu anlatan bir deyimdir. Mutlak insülin direnci, yaşamla bağdaşmayacağından, bu nisbi bir dirençtir. İnsülin direnci derecesi, kişiden kişiye değişir. İnsülin direnci olan bireylerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için, ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır(23). İnsülin direnci için, normal konsantrasyondaki insülinin, normalden daha az

biyolojik yanıt oluşturması, durumudur da denebilir. Başka bir anlatım ile, belirli bir konsantrasyondaki insülinin, glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azalmasıdır. Normalde, insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca, glukozu, kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, burada ya glikojen olarak depolanmasını, ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki bu etkilerine karşı, direnç oluşarak, hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da, insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda, oluşan insülin direncini karşılayacak, ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar, insülin salgısı artışı ile, metabolik durum kompanze edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için, β hücreleri, sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta, normoglisemi sağlanırken, insülin düzeylerinde de, 1.5-2.0 kat, hatta bazen daha da yüksek bir seviye oluşur.

İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde en çok dile getirilen faktördür(24). İnsülin direnci, obezite de sık görülmekle birlikte, obez olmayan ve normal OGTT'si olan bireylerin, %25'inde; esansiyel hipertansiyonlu hastaların da, yine yaklaşık %25'inde, saptanmıştır. İnsülin direnci, polikistik over sendromlu (PCOS) kadınların da yaklaşık üçte birinde görülen bir durumdur. Bu yüzden, insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir. 1936'da Himswort, insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan, iki tip diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek, insülin direnci kavramını, ilk kez dile getirmiştir. Daha sonra, 1988'de Reaven, şişmanlık, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının, tesadüften öte bir sıklıkta, aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek, bunların, aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bundan yola çıkarak, Reaven, insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner hastalıktan oluşan, insülin direnci sendromunu (sendrom X)'i tarif etmiştir.

İnsülin geninde, yapısal mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde, proteolitik parçalanma bölgesindeki, yapısal anomaliye bağlı olarak, proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı, doku yanıtı azalarak, direnç oluşur. (Prereseptör düzeyde insülin direnci).

İnsülinin, biyolojik etkisini gösterebilmesi için, mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekir. İnsülin reseptörü, birbirlerine disülfid bağı ile bağlı, alfa ve beta olmak üzere, iki alt üniteden oluşur. 130 bin dalton ağırlıklı alfa subünitesi, hücre dışına oturmuştur ve insülini bağlar. 90 bin dalton ağırlıklı olan beta subünitesi, sitoplazmada yerleşmiş olup, insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir ve insülin bağlandığında, aktive olarak, kendi kendisini fosforilize eder. (Reseptör düzeyinde insülin direnci) Reseptör düzeyinde insülin direnci, insülinin bağlanma defekti olup, bundan iki bozukluk sorumludur.

- 1- Reseptör sayısının azalması
- 2- Reseptör mutasyonları

Son yıllarda, insülin direncinin oluşmasında en büyük katkıyı, postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı, ileri sürülmektedir. Bunlar;

- İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- Glukoz transportunda azalma
- Glukoz fosforilasyonunda azalma
- Glukojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- Glukoliz/glukoz oksidasyonunda defektler

İnsülin, reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde, reseptördeki tirozin kinazın, önemli bir rolü vardır. Tip 2 diyabetiklerde, reseptör tirozin kinaz aktivitesinin, reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından bağımsız olarak azaldığı, gösterilmiştir. İlginç olarak, hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi

ile, tirozin kinaz aktivitesinin, normale yaklaştığı gösterilmiştir. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile, insülin direncinde sağlanan düzelmenin, tirozin kinaz aktivitesini normalleştirilmesi, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını, bu durumun da, insülin direncinin bir nedeni değil de, sonucu olabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda, insülin sinyal ileti yolundaki önemli substratlardan, IRS-1 geninde mutasyonlar saptanmakla beraber, bu durumun insülin direncini açıklamadığı düşünülmektedir. Hem IRS-1 fosforilasyonu, ve hem de insülin ile uyarılmış PI3-kinaz aktivasyonlarının azalması, insülin sinyal ileti yolundaki major anomalilerden sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının, insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.

Hem tip 2 diyabetiklerde, hem de obezitede, insülinin, glukoz depolanmasını (glukojen sentezlenmesini) uyarması bozulmuştur. Yapılan birçok çalışmada, ileride diyabet gelişecek normal glukoz toleranslı bireylerde, insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin, bozulmuş glukojen sentezi olduğu gösterilmiştir.

Hepatik yağ asitleri normalde trigliseritlerle esterleşir. Trigliseritlerden bazıları çok düşük dansiteli lipoprotein(VLDL) ile hepatositlerin dışına taşınır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda, hepatositler içinde lipit düzeyinin artması (çoğunlukla trigliserit formunda), yağ asitlerinin alımını ve sentezini uyaran enzim sistemleriyle, yine yağ asitlerinin oksidasyonunu ve hücre dışına taşınmasını uyaran enzim sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanır.

İnsülin direncinin moleküler patogenezi, anlaşıldığı kadarıyla, multifaktöryeldir. İnsülin etkisinin, inhibisyonunda rol oynayan bazı moleküler hedefler tanımlanmıştır. Bunlar arasında, aşağıdakiler sayılabilir: Rad(ras associated with diabetes), temel hücre işlevlerini (büyüme, farklılaşma, veziküler transport ve sinyal transdüksiyonu) engeller; PC-1 (insülin direncinde rolü olan bir membran glikoproteini), insülin tarafından uyarılan tirozin kinaz aktivitesini azaltır; leptin, insülin reseptörü substrat-1'in defosforilasyonunu indükler; yağ asitleri, insülin tarafından uyarılan periferik glukoz alımını engeller; tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), insülin reseptörü substrat-1'in, insülin tarafından indüklenen

fosforilasyonunu azaltır(down-regulation) ve insüline bağımlı glukoz transport molekülü, GLUT-4'ün ekspresyonunu düşürür. İnsülin direnci, aynı zamanda, iki temel mekanizma ile, hepatositlerde yağ birikimine yol açar. Bunlar, lipoliz ve hiperinsülinemidir.

İNSÜLİN DİRENCİNİN ÖLÇÜLMESİ

Bugün, insülin direncini ölçmek amacıyla, birçok araştırmacılar tarafından, doğrudan yada dolaylı olarak birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlarını kısaca şöyle özetleyebiliriz.

1- İNDİREKT METODLAR:

İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi:

- Açlık insülin düzeyi
- Açlık insülin/glisemi oranı
- Açlık insülin/C-peptid oranı
- OGTT de, 1. saat insülin düzeyi
- OGTT de, 1. saat insülin/glisemi oranı

2- DİREKT METODLAR:

İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi:

a- İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:

- Homeostasis model assestment (HOMA)
- Continuous infusion of glucose with model assestment (CIGMA)
- Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
- Hiperglisemik klemp

b- Sadece insülin direncini ölçen metodlar:

- Öglisemik hipereinsülinemik klemp testi
- İnsülin tolerans testi.

İNSÜLİN DİRENCİNİN İNDİREKT ÖLÇÜMÜ

Açlık insülin düzeyleri:

Son yıllarda yapılan gözlemler, açlık insülin düzeyinin de, tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi >13 mU/ml olanların %74 ünde; >18 mU/ml olanların da tümünde, insülin direnci saptanmıştır.

İnsülin, glukoz ve C-peptid oranlarına göre insülin direnci:

Klinikte, pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren populasyon çalışmalarında, hastalardan elde edilen, açlık insülin, C-peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ($p<0.01$)

İnsülin (pM) / glisemi oranı (pM) >22

Glisemi (mg/dl) / insülin (mU/ml) oranı <6

İnsülin (pM) / C-peptid (pM) oranı >0.1 bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir.

OGTT'de 1.saat insülin düzeyi:

Normal bireylerde OGTT'de, glukoz verilmesinden 1 saat sonra, insülin düzeyi 150 mU/ml'nin altındadır. Bunun üzerindeki insülin değerleri, insülin direncini gösterir.

İnsülin tolerans testi:

İnsülinin, İV verilmesini izleyerek, lineer olarak azalan glisemi düzeyi, insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası, bazal kan örneği alınıp, 0.05 – 0.1 IU/kg dozunda, kısa etkili insülin, İV verildikten sonra, 0., 3., 6., 9., 12., ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden, glukoz yarılanma zamanı($t_{1/2}$), Least Square Analysis yöntemi ile bulunur.

İNSÜLİN DİRENCİNİN DİREKT ÖLÇÜMÜ

Homeostasis Model Assesment (HOMA):

Bireyden alınan, glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile, Beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan 3'er kan örneğinin ortalaması, glukoz mmol/litre, insülin mU/ml, c- peptid mmol/litre birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda, Beta hücre fonksiyonlarında(%B), ve insülin direnci(R) hakkında bir bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde ($r:0.83$, $p<0.0001$) ve diyabetik hastalarda ($r: 0.92$, $p<0.0001$) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur. (%B için 32; R için %31). (25)

Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA):

Hem glukoz intoleransı, insülin rezistansı, hem de Beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı, arteriyelize edilir.(60°C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek.). Diğer koldan, 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50., 55., ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değerın ortalamasından elde edilen rakamlar, (glukoz, mmol/l ; insülin, mU/ml ; C-peptid, mmol/l birimlerine dönüştürülerek), hastanın Beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır.(normal bireylerde $r:0.79$, $p<0.0002$; diyabetik hastalarda $r:0.91$, $p<0.0002$).

Minimal Model (Sık aralıklı İVGTT):

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen, glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinden, glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Teste sabah, 10 saatlik açlık sonrası başlanır ve 5 dakika aralıklarla, 4 kez kan alındıktan sonra, 0.5 mg/kg glukoz İV olarak hızlıca verilir. Sonraki üç saat içinde, 26 kez kan alınır ve bir bilgisayar

programı yardımı ile hesaplama yapılır. Pratik hayatta yaygın değildir fakat bilimsel araştırmalarda kullanılan bir testtir.

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp

Periferik insülin direncini belirlemede, -altın standart- olarak kabul edilen bir testtir. Testin temel prensibi, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun, kullanım hızını saptamaya dayanır.

İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli personel gerektiğinden, bu test de rutinde pek kullanılmaz fakat araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir.

Hiperqlisemik Klemp:

Hasta, HECT'de olduğu gibi teste hazırlanır. Glisemi düzeyini, 210 mg/dl düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla, testin ilk 14 dakikasinda, 9.622 mg/m³ dozunda hızlı glukoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5–10 dakika aralarla alınan, arteriyelize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan glisemi değerini, bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek glukoz infüzyon dozları, yeniden belirlenir. Bu test de nisbeten invaziv ve pahalı bir testtir ve pek yaygın değildir.

TİP 2 DİYABET ETYOPATOGENEZİ

Diyabet hastalarının yaklaşık %93'ünü oluşturan tip 2 diyabet etyopatogenezi henüz çok açık değildir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik ve sinsiy seyirlidir. Hastayı hekime getiren sebepler poliüri, polifaji, polidipsi olabileceği gibi halsizlik, kilo kaybı, el, ayak veya yüzde uyuşma ve görme bozuklukları da olabilir. İlk tanı konulduğunda kronik komplikasyon bulunması hiç nadir değildir. Tip 2 diyabetli hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsü hemen tüm hastalarda mevcut olmasına rağmen bugüne kadar net bir genetik kanıt elde edilememiştir. Genetik karakter tek yumurta ikizlerinde hastalığın çıkışındaki konkordans ile açıklanmıştır.

Tip 2 diyabetin etyolojisinde üç faktörün rol oynadığı ileri sürülmektedir (26).

Bunlar:

1. Periferik dokulardaki insülin direnci
2. Pankreastan insülin salınım kusuru.
3. Karaciğerde glukoz üretiminin artması.

Yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, fiziksel ve ruhsal stres, glukokortikoid ilaçlar, gebelik gibi nedenlerle oluşabileceği varsayılan periferik dokularda, özellikle çizgili kaslarda, insülinin fizyolojik etkilerine karşı direncin temel bozukluk olduğu düşünülmektedir.

TİP 2 DİYABET OLUŞUMU ÖNCESİ KLİNİK DÖNEMLER VE RİSK FAKTÖRLERİ

Tip 2 diyabet oluşumu ve öncesi klinik dönemler;

- 1- Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG-IFG)
- 2- Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT-IGT)
- 3- Tip 2 DM olarak özetlenebilir.

Açlık plazma glukoz düzeyi 110-126 mg/dl arasında olmasına rağmen OGTT ile 2.saat plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl'nin altında olan bireylerde, açlık glisemi homeostazisinin bozukluğu söz konusudur (IFG). Ancak bu durum diyabet tanısı için yeterli değildir. Bu grup olgular açlık glisemi yüksekliği olarak sınıflandırılır ve genellikle bir süre sonra bu bireylerde IGT gelişir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, IGT olan hastalarda diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskinin %26, 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin ise %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu dönemin tanıdan yaklaşık 2 - 12 yıl önce oluştuğu tahmin edilmektedir. Tip 2 diyabetlilerde ise açlık hiperglisemisi ve postprandial hiperglisemide artış karakteristiktir. Bu duruma hepatik glukoz üretiminin baskılanamaması ve periferik glukoz kullanımının azalması neden olmaktadır. Daha sonraki dönemlerde insülin direncinin artışı ve β hücre fonksiyonundaki azalmaya bağlı olarak, diyabetin tüm semptom ve klinik bulguları ortaya çıkmakta, çevresel faktörlerin etkisi ile de hiperglisemi ağırlaşmaktadır. Faz 1

adını alan bu dönemde yaşam kalitesini arttırıcı önlemler (kilo kaybı, doğru beslenme planı, egzersiz vb.) ve bazı oral ilaçlar ile glisemi kontrolü sağlanabilir. Bundan sonra gelen Faz 2 döneminde ise çoğu kez oral ilaç kombinasyonlarına geçilir ve kontrol bu şekilde sağlanır. En son dönemde ise β hücre fonksiyonlarındaki progresif azalma nedeniyle hastada insülin kullanma ihtiyacı açığa çıkar ve replasman tedavisine geçilir. Tip 2 diyabetlilerde sekonder direnç adını alan bu durumun %2-5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir (27).

Tip 2 DM İçin Majör Risk Faktörleri:

- Ailede DM öyküsü.
- Obezite (BKİ >27; ve bel / kalça oranı >1 olanlar)
- Etnik köken.
- Yaş (45 yaş ve üstü).
- Öncesinde tespit edilmiş IFG veya IGT olması.
- Hipertansiyon.
- Hiperlipidemi (HDL <35 mg/dl, ve/veya trigliserid (TG) >250 mg/dl).
- Gestasyonel DM veya 4000 gramdan daha ağır bebek doğurmuş olmak.
- Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olanlar.
- Diyabetojenik ilaç kullananlar.
- Glukozürisi bulunan kişiler (28).

KORONER ARTER HASTALIĞI

GİRİŞ:

Koroner kalp hastalığı gelişmiş batılı ülkelerde gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer alan bir hastalıktır. Gelişmiş Batı ülkelerinde bütün ölümlerin en az yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve bunların dörtte üçü de aterosklerotik koroner arter hastalığına (KAH) bağlıdır. Amerika’da her yıl 600.000 kişi iskemik kalp

hastalığından dolayı ölmekte ve bunların yarısında olay ani gelişmektedir. Genel olarak görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazladır (4:1). Kırk yaşından önce koroner arter hastalığı görülme oranı 8:1; 40-60 yaş arası 4:1 ve 70 yaş sonrasında 1:1'dir. Erkeklerde en çok 50-60, kadınlarda ise 60-70 yaş grubunda rastlanılmaktadır.

Ülkemizde de durum artık farklı değildir. Yani Türkiye'de de kalp hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır (29). Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanakları nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı da artmaktadır. Koroner kalp hastalığı klinik olarak ortaya çıktıktan sonra uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri belirli olup yüksek bir maliyet getirmektedir. Bu yöntemlerin uygulanması bir bakıma konunun kolay yönünü oluşturmaktadır. Oysa yapılan çalışmalar göstermektedir ki, koroner ateroskleroz önemli ölçüde önlenilebilir veya geciktirilebilir bir hastalıktır.

Epidemiyoloji:

Son yıllarda batı Avrupa ve ABD'de koroner kalp hastalığı mortalitesinde düşme olmasına rağmen bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmamıştır. Koroner kalp hastalığı Avrupa ülkelerinde 45 yaşın üzerindeki erkeklerde ve 65 yaşın üzerindeki kadınlarda 1. sıradaki ölüm nedeni olarak yer almaktadır (30). Ancak doğu ve batı Avrupa ülkeleri arasında çarpıcı bir farklılık da gözlenmektedir. Doğu Avrupa ülkelerinde batının 5 katına kadar varabilen bir sıklıkla karşılaşmakta olup yine batıda mortalite düşmesine karşılık doğuda yükselme eğilimindedir. Benzer biçimde aynı ülke içinde düşük sosyo-ekonomik düzeydeki gruplarda morbidite ve mortalite daha yüksek olmaktadır. Bunda rol oynayan başlıca etkenler düşük sosyo-ekonomik gruplarda kötü beslenme alışkanlıklarının, sigara kullanımının, şişmanlığın daha fazla oluşu yanı sıra iş koşullarının daha ağır, sosyal desteğin daha az oluşu gibi psikososyal etkenlerin varlığıdır.

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülen TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre Türkiye’de yaklaşık 2 milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir (29). Koroner kalp hastalığının ülkemizde yıllık mortalitesi binde 5.1, kadınlarda ise 3.3’tür. Bu sayılar ülkemizi Avrupa ülkeleri arasında en yüksek sıralara oturtmaktadır. Yine resmi veriler ve TEKHARF verileri ortak değerlendirildiği zaman görülmektedir ki, ülkemizde tüm ölümlerin %45’i kalp damar hastalıklarından, %36’sı kalp hastalıklarından, %32’si ise koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerden ziyade gelişmiş ülkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında halen 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 1.4 milyon artarak 3.4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir.

Erişkin nüfusun önemli bir bölümünün bu hastalıktan aktif yaşlarda, yani orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerinde etkilenmesi olayın ekonomik boyutunu da arttırmaktadır.

Türk toplumunda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak sigara içimi, hipertansiyon, DM ve şişmanlık, trigliserid yüksekliği ile bunlarla ilişkili olan HDL kolesterol düzeyi düşüklüğü ön plana çıkmaktadır. Korunma çalışmalarında da bu risk faktörlerine öncelik verilmesi gerekmektedir.

Koroner Arter Hastalıkları

Koroner arterlerde meydana gelen daralma ve tıkanıklıklar sonucunda bu damarların beslediği kalp kasında kalıcı veya geri döndürülebilir hasar meydana gelebilmektedir. Günümüzde koroner arterlerde en sık görülen edinsel hastalık ateroskleroz sonrasında gelişen iskemik kalp hastalığıdır. Aterosklerotik tutulmanın en sık yerleştiği bölge sağ koroner arterin akut margin ile posterior descending dalları arasında kalan bölümdür (Crux). İkinci sıklıkta LAD’nin proximal yarısına yerleşir. Hastalığın üçüncü sıklıkta yerleştiği yer sağ koroner arterin çıkışı ile marginal dalı arasındaki segmenttir. Aterosklerotik lezyonlar karakteristik olarak çok sayıdadır ve

çoğunlukla birden fazla arterde yerleşir. Koroner arter hastalıkları ve bunun sonucunda myokardial beslenme bozukluklarına sıklıkla sebep olan patolojiler şu şekilde sıralanabilir:

- 1- aterosklerotik koroner arter hastalığı
- 2- non-aterosklerotik koroner arter hastalığı

1- ATEROSKLEROTİK KORONER ARTER HASTALIKLARI (%99)

ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ:

Koroner arter hastalıkları, inme ve periferik damar hastalıkları başlıkları altında incelenen aterosklerotik hastalıklar, arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasıyla sonuçlanabilen bir süreci içerir. Bunların anlaşılabilmesi için aterosklerotik hastalıkların altında yatan nedenin, yani aterom plağının, oluşumuna neden olan olayların, arter duvarında yaptığı değişikliklerin ve plağın komplike olmasını tetikleyen etmenlerin bilinmesinde yarar vardır.

Yakın zamana kadar aterom plağının sadece yağ, kireç ve fibröz dokudan oluştuğu düşünülürdü. Bu yapının zaman içinde yavaş yavaş büyüdüğü, kritik bir düzeye ulaştınca klinik bozukluklara neden olduğu ve lümeni tam tıkayınca da akut değişiklikler oluşturduğuna inanılırdı. Ancak son yıllarda moleküler biyoloji ve hücre biliminde elde edilen çarpıcı gelişmeler ile durumun böyle olmadığı anlaşıldı. Artık aterom plağının dinamik ve yaşayan bir oluşum olduğu bilinmektedir. Damar duvarının yapısında bulunan hücreler, buraya göç eden kan hücreleri, bunların salgıladıkları çeşitli maddeler, enfeksiyon ajanları ve bütün bu sıralananların birbirleriyle etkileşimi, aterom plağına dinamik bir özellik verir. İşte o nedenledir ki, koroner aterosklerozun gidişinin belirlenmesinde sadece aterom plağının anatomik özelliklerinin, bir başka deyişle lümeni ne kadar daralttığına bilinmesi ile yetinilmemekte, plağın ne kadar dinamik olduğunun da öğrenilmesine çalışılmaktadır.

Normal arter duvarı:

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En iç, bir başka deyişle lümeni çevreleyen tabaka intima'dır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimayı oluşturur. Öbür memelilerden farklı olarak, insan intimasında az sayıda düz kas hücresi de bulunmaktadır.

Orta tabakaya media adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glukozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur.

En dış tabaka ise adventisyadır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur (31).

Aterogeneze rol alan hücreler:

Endotel hücresi: Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir bariyer, nontrombojenik bir yüzey, pek çok vazomotorik madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur.

Endotel hücreleri arasındaki bağlar, normalde albuminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkıdır. Lipoproteinler albuminden çok daha büyük olduğundan endotel bariyerini ancak transsitotik –yani plazmalemma vesikülleri aracılığıyla- geçebilirler. Bu mekanizma lipoprotein reseptörlerinden bağımsızdır ve kandaki lipoprotein düzeyi ile ilişkilidir. Endotel zedelendiğinde, bu bariyer özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak, aterosklerozun gelişimini hızlandıran esas basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gelişen olaylar (oksidasyon vs.) olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri

tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL'nin oluşması aterogeneizde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır (31).

Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi heparan sülfatla kaplı olmasına ve salgıladığı prostasikline (PGI₂) bağlı olarak nontrombojenik bir yüzey oluşturur. PGI₂ kuvvetli bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Endotel hücreleri ayrıca plazminojen de dahil olmak üzere fibrin yıkıcı ürünler salgırlar. Bununla beraber, prokoagulan etkileri de olan ve von Willebrand faktörü gibi pıhtılaşma faktörleri de salgılayan endotelin, bu özelliğinin sadece yaralanma durumunda açığa çıktığı düşünülmektedir.

Endotel hücrelerinin bir başka önemli özelliği de tek katlı olmaları ve iyileşirken bu özelliklerini korumak zorunda olmalarıdır. Diğer bir deyişle, hasar gören bölgelerde kümeleşerek kolay iyileşme sağlayamazlar, sadece bölgeyi çevreleyen hücreler rejenerasyondan sorumludur, bu yüzden de iyileşme bu hücrelerin üreme kapasiteleri ile sınırlıdır.

Yukarıda da sözü edildiği gibi endotel hücreleri ayrıca aterogeneizde rol oynayan çok sayıda maddenin ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludur. Bunlar arasında daha önce adı geçen PGI₂ dışında, nitrik oksit (NO), endotelin, anjiotensin dönüştürücü enzim gibi vazoaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddeler de vardır. Bunlar arasında aterogeneizde önemli olanlara daha sonra tekrar değinilecektir.

Düz kas hücreleri: Normal arter duvarının media tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin esas görevi arter tonusunu sağlamaktır. Aterosklerotik plağın gelişimi sırasında mediadan intimaya geçen bu hücreler, lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alır. Bu yüzden düz kas hücrelerinin intimada birikmesi, ilerlemiş lezyonun göstergesi kabul edilir.

Düz kas hücre kültüründe iki ayrı fenotip tanımlanmıştır. Birinci grup yoğun miyofibriller içeren kontraktıl fenotiptir. Bunlar media tabakasında yerleşiktir, endotelin, katekolamin, anjiotensin II gibi vazokonstriktörlere ve prostaglandin E, PGI₂, NO, nöropeptitler, lökotrienler gibi vazodilatatörlere yanıt verir. Bununla beraber örneğin PDGF gibi mitojenlere kayıtsızdır.

Kontraktıl fenotip uyarıldığında, kontraktıl elemanların azalması, endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciklerinde gelişme ile sentetik fenotip oluşur. Bu fenotip aterosklerotik lezyonlarda bulunan gruptur ve kontraktıl fenotipin aksine vazoaktif maddelere yanıtsız kalırken, PDGF gibi mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif aşamasında aktif rol alırlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludurlar.

Düz kas hücreleri ayrıca, makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosit edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücrelerini (foam cells) oluştururlar.

Makrofajlar: Makrofajlar, dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Her inflamatuvar olayda olduğu gibi, aterosklerotik plakta da yoğunlukla bulunurlar. Monositi kandan intimaya çeken güç, okside LDL partiküllerinin uyarıcılığı ile oluşan bazı kemotaktik maddelerdir. Bunlar arasında en iyi bilineni makrofaj kemotaktik proteini-1 (MCP-1)'dir. MCP-1, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofaj tarafından salgılanır. Dokuya geçen monosit, monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF)'ün etkisiyle makrofaja dönüşür. M-CSF de, yine okside LDL'nin uyarıcılığı altında endotel hücrelerince salınır. Makrofajlar bir kez lezyona yerleştikten sonra kendileri de pek çok biyolojik madde salgılayarak, yeni makrofajların gelmesini, düz kas hücreleri, fibroblast ve monositlerin çoğalmasını ve bağ dokusu sentezini uyarırlar.

Ayrıca köpük hücre oluşturan asıl hücreler makrofajlardır. Daha önce endotel tarafından başlatılan LDL partiküllerinin oksidasyonunu makrofajlar tamamlar. Bu oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülünün üzerindeki apoB proteini, scavenger (çöpçü) reseptörler tarafından tanınacak şekle dönüşürler. Düz kas hücreleri üzerinde de

scavenger reseptörler vardır ama aterosklerotik plaktaki esas fagositik hücreler yine makrofajlardır. Makrofajlar, scavenger reseptör aracılığıyla okside LDL'yi fagosit edip parçalarlar. Oluşan kolesterol bileşikleri, kolesterol esterleri şeklinde depolanırlar. Ancak hücrenin kolesterol yüklenmesiyle, scavenger reseptörlerde bir down regülasyon olmadığından, depolanma işi hücrenin ölümüne dek sürer. Böylelikle lipid damlacıkları ile dolan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür.

Aterosklerotik plaktaki makrofajın ömrü kesin olarak bilinmemektedir. Fakat bu hücreleri bekleyen olası iki senaryo vardır. Ya plak içinde ölür ve diğer makrofajlar tarafından fagosit edilir, ya da plak üzerindeki endotelin sıyrılmasıyla kana karışır ve dalak ile lenf düğümleri tarafından dolaşımdan temizlenirler.

Trombositler: Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde (α granüller) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salıverilmesine neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogenezde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın, trombosit agregasyonunu artırarak, bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir.

Yine de, trombositlerin asıl etkisi, aterosklerozun bu erken evrelerinde değil, ilerlemiş lezyonun tehlikeli bir komplikasyonu olan trombüs oluşumundadır (31).

T-Lenfositleri: Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4+ hem de CD8+ hücrelerin bulunması, aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sistemine, hatta belki de otoimmüniteye ilişkin bileşenlerin de rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır. Makrofajların bağışıklık sisteminde T-lenfositlere antijen sunan birincil hücreler olduklarının bilinmesi ve aterosklerotik plakta T-lenfositlerle yoğun etkileşimlerinin gösterilmiş olması da bu kanıyı desteklemektedir. Yine de bugüne kadar olası antijenlerin

gösterilmesi mümkün olmamıştır. Ancak yapılan bazı çalışmalar, okside LDL'nin temel antijenik yapılardan biri olabileceğine ilişkin kanıtlar ortaya koymuştur.

Aterogeneze temel basamaklar:

Endotel disfonksiyonu: Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur (31).

Koroner arter hastalığı açısından aile anamnezi pozitif olan kişilerin, koroner arterleri normal veya çok az hasta olsa bile, koroner arter kan akımı regülasyonunda bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bu da mikrodolaşım düzeyinde koroner endotel disfonksiyonunun belirtisidir. Endotel disfonksiyonu ayrıca aile anamnezi pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç erişkinlerde, Tip 2 diyabeti olan hastaların birinci derece akrabalarında, insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda da gösterilmiştir.

Önemli bir bulgu olarak, tıkaçıcı olmayan hafif düzeyde koroner arter hastalığı olan 157 hastalık bir başka çalışmada, ciddi endotel disfonksiyonu saptanan grupta, saptanmayan gruba kıyasla anlamlı oranda daha fazla kardiyak olay –myokard infarktüsü, kardiyak ölüm, revaskülarizasyon- görülmüştür.

Endotel disfonksiyonu, okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesiyle oluşur. Normal endotelin fonksiyonlarındaki bozulma kendini başlıca şu şekilde gösterir:

Endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur.

NO yapım ve salgılanmasının azalması sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır.

Endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon gelişir.

Endotel hücrelerinde asimetrik dimetilarginin yıkımının azalması nedeniyle düzeyi artar ve bu da NO sentezini inhibe eder.

Yüksek kolesterol düzeyi, endotelden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olur ki bunlar da NO'e bağlanarak aktivitesini bozarlar.

LDL'nin oksidasyonu: Kronik hiperlipidemide dolaşımdaki düşük molekül ağırlıklı lipoproteinler endotel hücreleri tarafından alınarak oksitlenir. Bu oksitlenmede lipoprotein yapısındaki apo E proteini çok az değişikliğe uğradığından oluşan lipoprotein partiküllerine minimally modified (çok az değiştirilmiş) LDL (mmLDL) adı verilir. Okside LDL'nin aterogenezdeki etkileri şu şekilde sıralanabilir:

Scavenger (çöpçü) reseptörlerce tanınarak makrofajlar ve düz kas hücrelerince fagosit edilir.

Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerine sitotoksik etki gösterir.

Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir.

Endotel adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) üretimini uyararak monosit ve T-lenfositlerinin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır.

Plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur.

Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır.

İmmünojeniktir, antikor oluşumunu etkiler.

Köpük Hücre Oluşumu: LDL molekülünün ilk modifikasyonu endotel hücresinde olur. Oluşan mmLDL'nin aterosklerozun patogenezindeki rolünden daha önce bahsedilmişti. mmLDL daha sonra makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin etkisiyle tekrar okside edilir. Malondialdehit, apo B proteinin lizin halkasını değiştirerek lipoprotein molekülünü, makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörlerce daha kolay tanınabilecek yönde şekillendirir. Böylelikle makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosit edip parçalar ve kolesterol esterleri biçiminde depo eder. Hücrenin kolesterol yüklenmesi, çöpçü reseptör sayısında bir down regülasyona neden olmadığından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, TNF- α ve metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar.

Düz kas hücrelerinin üzerinde de çöpçü reseptörler vardır. Bu hücreler de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur.

Erken evredeki lezyonlarda lipid çoğunlukla hücre içindedir. Ancak hücre dışı aralıkta da elektron mikroskopuyla görülebilecek kadar az miktarda lipid damlacıkları bulunur.

Lipid çekirdeğinin (lipid core) oluşumu: Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır: dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da, köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunluğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir.

Köpük hücre oluşumunda rol alan iki hücre tipinin, yani makrofaj ve düz kas hücresinin yaşam süresi bilinmemektedir. Ancak ileri lezyonlarda düz kas hücre proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğu gösterilmiştir ki, bu da bu hücrelerin uzun ömürlü olduklarını düşündürmektedir.

Buna karşılık makrofajların aterosklerotik plaklarda çoğaldıkları ve dolaşımdaki monositlerin de sürekli olarak plak içine girdikleri bilinmektedir. Bu yüzden plaktaki makrofaj sayısının kontrolsüz olarak artmasını engelleyen faktörün hücre ölümü olduğu fikri mantıklı görünmektedir. Nitekim ilerlemiş aterosklerozda hücre ölümünün yaygın bir özellik olduğu gösterilmiştir (31).

Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitlerin de etkisi olmakla beraber asıl mekanizma apoptozdur. Apoptozda, MCSF-1 gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın yanı sıra TNF- α 'nın rolü vardır.

Aktif plakta lipid çekirdek çevresinde metalloproteinaz üreten makrofaj kümeleri vardır. Metalloproteinazlar bağ dokusunun yıkımından sorumludur.

Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşama da lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.

Fibröz başlık (fibrous cap) oluşumu: Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur.

Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Düz kas hücrelerinin mediadan göçü ve proliferasyonu, PDGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile gerçekleşir. Bu faktörler aterogeneizde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilir. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerinin sentezlenmesini de uyarırlar. TNF- β da güçlü bir bağ dokusu sentezi uyarıcısı olmasına rağmen, bugüne dek bulunan en güçlü düz kas hücresi proliferasyonu inhibitörüdür. TNF- β , aktiflenmiş makrofaj ve trombositlerden salgılanır. Stimülatör ve inhibitör bu maddeler arasındaki etkileşim, düz kas hücrelerinin proliferatif cevabını belirler.

Bugün artık fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer yandan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işlemleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır.

Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom adı verilir. Lipid çekirdek ve fibröz tabakanın lezyondaki miktarı, plağın vulnerabilitesini (zedelenebilirliğini), bir başka deyişle, komplikasyon gelişimine ne kadar açık olduğunu belirleyen esas etkindir. Şöyle ki, fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, fibröz başlık ne kadar inceyse, yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla plak da komplikasyona o kadar açıktır (31).

Fibröz başlığın yapımında düz kas hücrelerinin rolü düşünüldüğünde, plağın stabilizasyonunda da önemli görev üstlendikleri anlaşılır.

İmmün mekanizmalar: Plaklarda T-lenfositlerin bulunduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerin görevi olasılıkla interferon- γ salgılayarak düz kas hücre proliferasyonunu düzenlemektir.

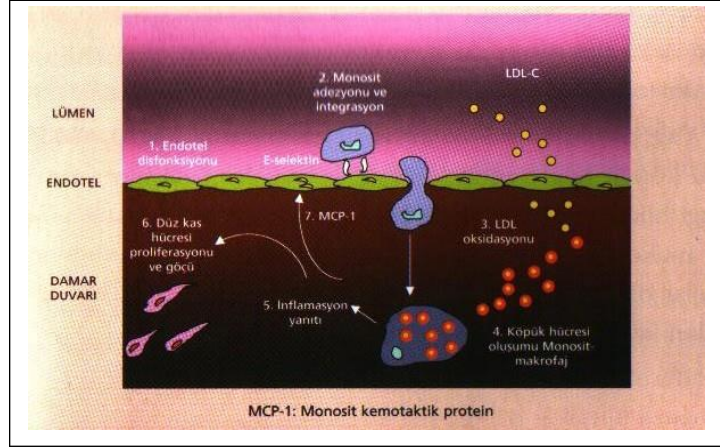
B-lenfositler ise plakların yapısında bulunmamalarına rağmen, çevre adventisyada bol miktarda bulunurlar ve okside LDL'ye karşı antikor üretirler. Bu antikorların düzeyi plazmada ölçülerek aterosklerotik olayın aktivite ve yaygınlığı belirlenebilir.

Plak vaskülarizasyonu: Normal media damarsız bir yapıdır. Ancak intimal kalınlaşma olduğunda, adventisya tabakasından lezyonun tabanına doğru yönelen yeni damarlanmalar olur. Bu damarlarda yoğun biçimde adhezyon molekülü sunumu olduğu gösterilmiştir. Büyük olasılıkla monositlerin lezyona girdikleri bir başka yol da yeni gelişen bu damarlardır.

ATEROSKLEROZ PATOGENEZİNİ AÇIKLAMAYA YÖNELİK

HİPOTEZLER:

Aterosklerotik süreci hangi olayın yada olaylar dizisinin başlattığı bilinmemektedir. Bu süreci açıklamaya yönelik geliştirilen hipotezler içinde en yaygın kabulü hasara tepki (response to injury) hipotezi görmektedir. Ross tarafından ortaya atılan bu varsayımda olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immunolojik olaylar ile infeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur.



Şekil 3. “Hasara Tepki” hipotezine göre aterosklerozun oluşumu

Disfonksiyon, endotelin yukarıda sıralanan işlevlerinde dengesizliğe neden olur. Gevşeme ile kasılma, anti ile pro-trombojenite ve antiproliferasyon ile proliferasyon arasındaki denge bozulur. Aktive olmuş endotel hücrelerinden, adhezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1), sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, bFGF) salgılanır.

Salgılanan çekici maddeler ile, lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgırlar. IL-1 β , TNF- α gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanında protrombojenik bir özellik de verirler.

Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofaj hücrelerinin okside LDL’yi fagosit ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofaj, büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler ve prokoagulan maddeler salgırlar. Bunlar, endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstriksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olur (31).

ATEROSKLEROZUN LEZYONLARI:

Yağlı çizgi, yaygın intima kalınlaşması ve fibröz plak diye üçe ayrılır.

Yağlı çizgi:

On yaşındaki çocuklarda bile görülebilen ateroskleroz lezyonudur. Makroskopik olarak bakıldığında damar lümeninde sarı alanlar olarak görülürler. Bu görünümü, endotel altında birikmiş olan, içleri yağ damlacıkları ile dolu köpük hücreleri verir. Bu evrede, lipidlerin lezyona girişi ile çıkışı arasında dinamik bir denge vardır. Örneğin kan LDL düzeyinin azaltılması ile lezyona göç eden lipid miktarı azalırken çıkan lipid düzeyi artar ve lezyon geriler. Yerinde sadece bir skatris dokusu kalır. Buna karşılık lezyona giren LDL düzeyi çıkandan fazla ise lezyon sonraki evrelere ilerler. Yağlı çizgilerin gerek koroner arterlerdeki gerekse sistemik arterlerdeki yerleşimlerinin daha ileri evredeki ateroskleroz lezyonları ile aynı olması, bu lezyonların bir bölümünün ilerlediklerinin kanıtı sayılmaktadır.

Yağ çizgilerinin esas hücresel elemanı içi yağ damlacıkları ile dolu köpük hücreleridir. Bir kez köpük hücresi oluştu mu, bunun hangi hücreden kaynaklandığını söylemek güçtür. Ancak monoklonal antikolar ile yapılan çalışmalarda bunların çoğunluğunun makrofajlar olduğu, geri kalanının ise düz kas hücreleri ve T- lenfositlerden kaynaklandığı bilinmektedir.

Yaygın intima kalınlaşması:

İntimada, bağ dokusu ile çevrelenmiş düz kas hücrelerinden oluşan bir yapıdır. T- lenfositler, makrofajlar ve hücre dışı lipid birikintileri öbür elemanlarıdır.

Fibröz plak:

Ateroskleroz lezyonunun en ileri biçimidir. Kireç içerir ya da trombüs ve/veya hemoraji ile birlikte bulunur ise komplike lezyondan söz edilir.

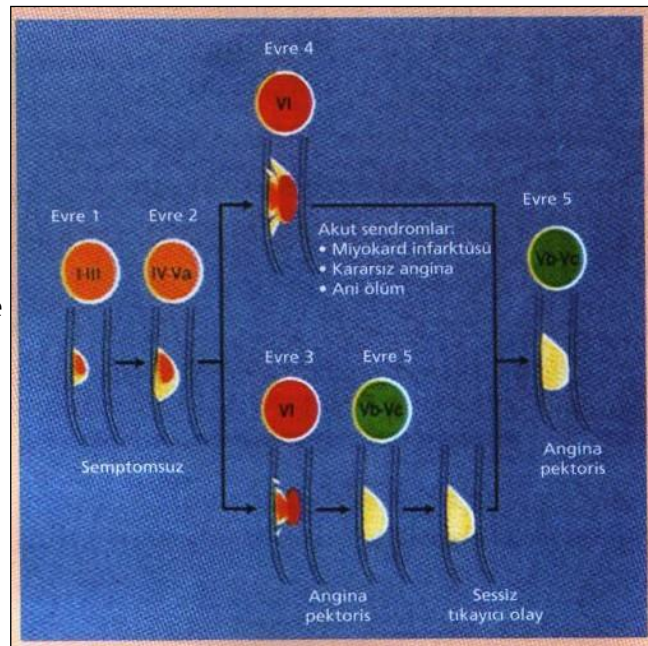
Makroskopik olarak beyaz renklidir. Lümeneye doğru büyür ve lümeni kritik düzeyde daraltırsa klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur.

Mikroskopik olarak bu lezyonda da büyük miktarlarda düz kas hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositler bulunur. Bu evrede mediadan intimaya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel işlevi lümendeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipid çekirdeği birbirinden ayırmaktır. Fibröz başlıktaki düz kas hücreleri ekstrasellüler matriks yapma yeteneği olan onarıcı fenotiptedir. Bir plakta fibröz başlığı onarma yeteneği bir tek bu hücrelerde vardır. Fibröz başlıkta düz kas hücrelerinin yanında kollajen fibrilleri, elastin, proteoglikanlar ve glukozaminoglikanlar bulunur. Fibröz başlığın hacminin bütün plağın hacmine oranı, ya da daha basit bir deyişle kalınlığı, oluşacak klinik durumları belirlemede en önde gelen etmendir (31).

Plakların durağan yapıda olduğu kabul edilirse lezyonların makro ve mikroskopisine göre yapılan bu sınıflama yeterli görülebilir. Ancak ateroskleroz lezyonlarının dinamik bir yapısı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Amerikan Kalp Birliği (AHA) ateroskleroz lezyonlarının tipleri ve evrelerini 1995 yılında yeniden tanımlamıştır. Buna göre lezyonlar ilerleme süreci göz önüne alınarak 6 tipe ve 5 evreye ayrılmaktadırlar (32).

Şekil 4.

“American Heart Association” evreleme ve lezyon tiplerine göre aterosklerozun ilerlemesi



Evre 1: Küçük bir lezyondur ve genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülür. Yıllar içinde ilerleyebilirler. Tip I-III lezyonlar bu evreye girerler. Tip I lezyon içi yağ damlacıkları ile dolu makrofaj kökenli köpük hücrelerinden oluşur. Tip II lezyonda hem makrofajlar hem de düz kas hücreleri ve bunların yanında hücre dışı lipid birikintileri de vardır. Tip III'te düz kas hücrelerinin çevresinde bağ dokusu, fibriller ve yağ birikintileri bulunur.

Evre 2: Bu evrede artık bir plak oluşmuştur. Bu plağın ille de damar lümenini kritik düzeyde daraltması gerekmez. Ancak lipid içeriğinin fazla olması nedeniyle bu plak hasar görmeye (komplike olmaya) açıktır. Bu evrede iki tip lezyon görülür. Tip IV lezyonda yukarıda sıralanan hücresel elemanlar yanında fibröz doku ile karışmış çok miktarda hücre dışı lipid birikintileri vardır. Tip Va'da ise ortada, hücre dışı yağdan oluşan lipid çekirdek ve bunun üzerinde ince bir fibröz başlık vardır. Evre 2 akut fazlar olan 3 yada 4'e ilerleyebilir. Bu sonuncular da fibrotik evre olan 5'e dönüşebilir.

Evre 3: Akut komplike olmuş tip VI lezyonları içerir. Tip IV ya da Va lezyonların hasar görmesi ile oluşur. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs lümeni tam olarak tıkayabileceği gibi küçük de olabilir. Hasarın onarımı ve duvarda oturan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve daha tıkayıcı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar oluşur. Bu döneme evre 5 denir. Tip Vb ve Vc lezyonlar damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturdukları için angina pectorise neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluşmuşsa klinik bulgu vermeden sessiz kalabilir.

Evre 4: Bu evrede de akut komplike olmuş tip VI lezyonlar vardır. Bu lezyonların evre 3'tekilerden farkı duvardaki trombüsün büyüklüğüdür. Tıkayıcı bir trombüstür ve akut koroner sendromlara neden olur.

Evre 5: Evre 3 ile 4'teki lezyonlar, damar lümenini daraltıcı-tıkayıcı fibrotik tip Vb ve Vc'ye dönüşebilirler. Bu lezyonlar evre 5'in tipik lezyonlardır.

PLAĞIN YAPISI VE OLUŞTURDUKLARI KLİNİK TABLO ARASINDAKİ

İLİŞKİ:

Kararlı (stable) aterosklerotik plak:

Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi, komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Bir plağı kararlı kılan yapısal özellikler şunlardır:

Kalın bir fibröz başlık. Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu yapısal özellik plağa mekanik travmalara direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır.

Fibröz başlık, düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengindir.

Lipid çekirdek plağın toplam hacminin %40'ından azdır.

Lezyondaki inflamasyon (makrofaj ve T-lenfosit) hücrelerinin sayısı azdır.

Bu özellikleri taşıyan bir aterom plağı lümende kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyürse oluşturacağı klinik tablo kararlı angina pectoristir. Ancak büyüme her zaman lümeneye doğru olmaz. Duvardaki yeniden biçimlenme (remodelling) ile, damar, dış çapını artırır. Bu durumda büyüme dışı doğrudur ve lümeni etkilemez. Hacim olarak büyük bir aterom plağı olsa bile, bu şekilde oluşan bir aterom plağını anjiyografik olarak tanımak olanaklı olmayabilir.

Plağa kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz başlığın temel elemanı düz kas hücreleridir. Düz kas hücreleri, plağın mekanik gücünü artırmakla kalmayıp, proliferasyon olarak ve kollajen salgılayarak yaralanmış plağın onarılmasını da sağlar (31).

Kararsız (unstable; vulnerable) aterosklerotik plak:

Kararlı plağın aksine kolay hasar görebilecek, bir başka deyişle komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilir. Aşağıda sıralanan özellikler bu tür plakların ortak özellikleri olarak kabul edilirler:

Plağın toplam hacminin %40'ından daha büyük olan lipid çekirdek.

Çok sayıda inflamasyon hücreleri (makrofaj ve T-lenfosit).

Düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık.

Fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma.

Lezyon tipleri ile yukarıda sıralanan özellikler birlikte değerlendirilirse, kararsız plakların tip IV ve Va olduğu anlaşılmaktadır. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken, akut koroner sendromlardan sorumlu olanların %80-90 oranında bunlar olduğuna inanılmaktadır. Bir plak komplike olduğu zaman akut koroner sendromlara neden olabileceği gibi tamamen sessiz de kalabilir. İleri düzeyde koroner damar daralmasına neden olan lezyonların %70'inin komplike olup onarılmış lezyonlar olduğu saptanmıştır (31).

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, omuz bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Plağı kararsız kılan da inflamasyon hücrelerinin etkinliği ile düz kas hücrelerinin onarım hızı arasındaki dengedir.

İnflamasyon hücreleri çeşitli yollarla fibröz başlıkta yaralanmaya neden olur. Makrofajlar, doğrudan doğruya dokundukları düz kas hücrelerinde apoptozisi uyarır. Fibröz başlıktaki düz kas hücreleri, media tabakasındakilerden farklı olarak yenilenmeye değil, yaşlanmaya eğilimli bir fenotiptirler. Bu özellikteki düz kas hücrelerinde mitojenik uyarı yenilenmeye değil apoptozise yol açar. Bunun yanında makrofajlar proteolitik enzimler de salgılar. Metalloproteinaz (kollajenaz, jelatinaz, stromelizin) (MMP) denen bu enzimler, fibröz başlığın kollajen matriksini parçalarlar. Aktive olmuş T- lenfositlerinden de bir sitokin olan INF- γ salgılanır. Bu sitokin hem düz kas hücrelerinin proliferasyonunu hem de bu hücrelerin kollajen üretimini baskılar. Bunların yanında aktive olmuş makrofajlardan salgılanan IL-1 β ve TNF- α ile T-lenfositlerden salgılanan INF- γ sinerjistik etki göstererek düz kas hücrelerinin ölümüne neden olur.

Yaralanarak fibröz başlığını yitirmiş olan plaktaki prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumunu tetikler. Adezyon molekülleri, kemotaktik proteinler (MCP-1) ve monosit koloni stimülan faktör (M-CSF) ile lezyona sürekli olarak çekilen makrofajların yaşamı, lipid damlacıkları ile dolduktan

sonra apoptotik ölüm ile sonuçlanır. Parçalanmış makrofajlardan saçılan MMP, proteinleri parçalarken hücre zarında mikropartiküller halinde bulunan fosfaridilserinin saçılması güçlü bir prokoagulan etkinlik gösterir.

Yukarıda yazılanlardan da anlaşılacağı gibi bir aterom plağının komplike olması için ille de koroner arteri kritik düzeyde daraltacak kadar büyük olması gerekmez. Daha küçük oldukları için önceden myokard iskemisine neden olmayan ancak yukarıda sıralanan özelliklere sahip plaklar da yaralanarak akut koroner sendromlara yol açarlar.

2-

NON-ATEROSKLEROTİK KORONER ARTER HASTALIKLARI:

Akut MI geçiren hastaların ortalama %4-7'si ve 35 yaş altındaki hastalarda bu oranın yaklaşık 4 katı, koroner anjiyografi, nekropsi veya her ikisinde de gösterilebileceği gibi aterosklerotik koroner arter hastalığına sahip değildir (33).

- a. Kalıtsal koroner arter anomalileri
- b. Koroner anevrizmalar
- c. Koroner arter embolileri
- d. Koroner arter diseksiyonu
- e. Koroner arter spazmı
- f. Koroner arter travması
- g. Koroner arter arteriti
- h. Metabolik bozukluklar
- i. İntimal proliferasyon
- j. Kokain kullanımı
- k. Myokardın gereksinim-sunum uyumsuzluğu

Aterosklerosis için çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar reversibl (geri dönebilen) ve irreversibl (geri dönmeyen) faktörler olarak ikiye ayrılır:

Reversibl: Sigara (10adet/gün), hipertansiyon, hiperkolesterolemi, fiziksel inaktivite, oral kontraseptif kullanımı, alkol, obezite.

İrreversibl: İleri yaş, erkek cinsiyet, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı hikayesi varlığı (55 yaş altı), Diabetes Mellitus, kişilik yapısı (A tipi denilen stresli kişilik)

İSKEMİK KALP HASTALIKLARININ KLİNİK ŞEKİLLERİ:

Koroner kalp hastalığı şu klinik şekillerden biriyle karşımıza çıkabilir:

1- Kronik koroner sendromlar (Asemptomatik KAH (sessiz iskemi), kararlı angina, variant angina)

2- Akut koroner sendromlar (Kararsız angina, ST elevasyonsuz MI, ST elevasyonlu MI, ani ölüm)

KRONİK KORONER SENDROMLAR:

A- Sessiz İskemi: Kalbin oksijen talebi ile gelen kan arasında dengesizlik meydana gelirse myokard iskemisi ortaya çıkar. İskeminin tipik bulguları egzersizle oluşan stabil angina pectoris veya sessiz iskemi olabileceği gibi dramatik ve beklenmedik şekilde ortaya çıkan akut myokard infarktüsü de olabilir. İskeminin en sık formlarından biri ise sessiz iskemidir ve çoğunlukla erken tanınmadığı için tedavisi de gecikmektedir. İskemik kalp hastalığını gösteren belirtiler olmaksızın iskeminin objektif bulgularının varlığı belirlenirse sessiz iskemi var demektir. Sessiz iskeminin 3 tipi vardır:

Tip 1- Ciddi koroner arter hastalığı ve (+) efor testi olduğu halde herhangi bir kardiak belirtisi bulunmayan hastalar bu tipe girer. Bu hastaların bir kısmı MI geçirirken bile ağrı duymazlar.

Tip 2- MI geçirdikten sonra spontan veya egzersiz testi ile ağrısız iskemi bulguları olan kişiler.

Tip 3- Genellikle kronik stabil angina, unstabil angina veya printzmetal angina gibi bilinen şekillerde anginası olan hastalarda saptanan ve daha sık görülen sessiz iskemi ataklarıdır.

Yapılan araştırmalarda erişkin orta yaşlı hastalarda belirtisiz koroner arter hastalığı görülme sıklığı %3-4 olarak bulunmuştur. MI sonrasında bu hastaların %25- 50'sinde sessiz iskemi geliştiği görülmüştür. Sessiz iskemi daha ağır koroner arter hastalığı ile ve daha kötü prognozla ilişkilidir. Genelde ani ölüm riski bu hastalarda 2 kat fazladır. Özellikle cerrahi açıdan önemli olan nokta kalp transplantasyonlarında hemen tüm nöronal yollar kesildiği için ileri evrede bu hastalarda gelişen koroner perfüzyon bozukluklarında sessiz iskemi gelişmesidir. Sessiz iskemi bulunan hastalarda da temel tedavi prensipleri geçerlidir. İlaç tedavisinde beta blokerler, Ca kanal blokerleri ve nitratlar kullanılır. Vazokonstriksiyon tabloya hakimse Ca blokerleri veya nitratlar tercih edilir. Kalp krizi sonrası hastalarda beta blokerler morbidite ve mortaliteyi azaltmada tercih edilirler. Sessiz iskemide cerrahinin rolü tam olarak belirlenememiştir. Ancak ileri koroner hastalığı bulunan ve sol ventrikül disfonksiyonu bulunan hastalarda cerrahi tedavinin yararı kesindir. Özellikle sol ana koroner hastalığı veya sol ventrikül disfonksiyonu ile birlikte ciddi 3 damar hastalığı bulunan sessiz iskemik kişilerde cerrahi tedavi yapılmalıdır.

B- Stabil Angina Pectoris: Angina pectoris sıklıkla aterosklerotik kalp hastalığına bağlı olarak ortaya çıkar. Lezyon bölgesinde veya normal damarlarda damar spazmı sonrasında da gelişebilir. Angina pectoris teşhisi esas olarak hikayeye dayanır ve çok subjektiftir. Angina sıklıkla egzersizle gelişir ve dinlenme ile yatışır. Yemek sonrası, heyecanlanma veya soğuğa maruz kalma durumlarında da angina tetiklenebilir. Hastalar genellikle anginayı ağrı olarak değil göğüste sıkışma ve basınç hissi, yanma veya hazımsızlık olarak tanımlarlar. %90 oranında sternum ortasından başlayan ve sola genellikle de sol kola ve omuza yayılan ağrı şeklinde tarif ederler. Angina kısa sürelidir ve rahatsızlık kalmadan tamamen geçebilir. 30 dakikadan fazla süren ağrılar nadirdir ve unstabl angina, kalp krizi (MI) veya başka bir teşhisi düşündürmelidir. Aynı zamanda bu rahatsızlığın bir önemli özelliği de nitrat preperatlarının alınması sonrasında geçmesi en azından hafiflemesidir. Bazı hastalarda göğüsteki bu basınç hissini yanında soğuk

terleme, ölüm korkusu, kusma-bulantı gibi vagal uyarının artışına bağlı semptomlar da bulunabilir. Hastaların ayırıcı tanısında; psikojenik göğüs ağrısı, hiatus hernisi veya reflü özafajiti, özafagus spazmı, perikardit, safra kesesi ağrısı vb. hastalıklar ayırt edilmelidir.

Tanı Kriterleri: Genellikle stres veya egzersizle uyarılan, nitratlar veya istirahatle hızla düzelen göğüs ağrısı, ağrı veya stres testi esnasında iskeminin EKG veya sintigrafik bulgularının saptanması, koroner angiografide majör koroner arterlerde önemli daralma veya tıkanıklıkların görülmesidir.

C- Prinzmetal Angina: Ortaya çıkaran faktörler bulunmaksızın oluşan göğüs ağrısı ve EKG de ST segment elevasyonu ile karakterize klinik bir sendromdur. Genellikle 50 yaş altındaki bayanlarda ortaya çıkar ve sabahın erken saatlerinde uykudan uyandıktan sonra oluşması karakteristiktir. Genel patolojik zeminde vasküler spasm vardır ve bu nedenle medikal tedavide Ca kanal blokerlerine iyi yanıt alınır.

Angina Pectoris tedavisi: Ana tedavi prensipleri ikiye ayrılır: Akut atakların ve sonraki atakların önlenmesi.

Akut Atakların Önlenmesi: Dilaltı nitrogliserin ilk seçenek ilaçtır ve 1-2 dk. içinde etkisini gösterir. Doz 3-5 dakika aralıklarla tekrar edilebilir. 3 tablete cevap vermeyen veya 20 dk.'dan uzun süren göğüs ağrıları infarktüs gelişmekte olduğunu gösterir ve dikkatli ve daha ileri tedaviye ihtiyaç olduğuna işaret eder.

Sonraki Atakların Önlenmesi: Hastalarda her şeyden önce ortaya çıkarıcı faktörler belirlenmelidir. Bunlar arasında soğuk, hipertansiyon, aritmi, kuvvetli egzersiz vb. yer alır. Bunun yanında değişik ilaç seçeneklerinden biri ya da birkaçı birden tedaviye eklenmelidir.

AKUT KORONER SENDROMLAR:

Akut koroner sendromlar (AKS) deyimi kararsız angina, ST elevasyonsuz myokard infarktüsü ve ST elevasyonlu myokard infarktüsü gibi akut iskemik kalp hastalıkları spektrumunu tanımlamakta kullanılır. Amerika'da akut koroner sendromlar yılda 2 milyon hastaneye yatıştan ve ölümlerin %30'undan sorumludur. Tanı ve

tedavideki büyük gelişmelere rağmen halen onbinlerce insan tanıdaki gecikmeler, güçlü farmakolojik ve girişimsel tedavi stratejilerinin uygulanmasındaki başarısızlıklar ve sekonder korunma önlemlerinin uygulanmasındaki yetersizlikler nedeniyle ölmektedir (34).

SINIFLANDIRMA:

AKS ile başvuran hastaların başlangıç tedavisine yönelik kararlar seri EKG çekimleri ve kardiyak enzimlere göre kararsız angina veya akut MI olarak sınıflandırmadan önce alınmalıdır. İlk değerlendirmeyi kolaylaştırmak açısından hastalar EKG’de birbirini takip eden en az iki derivasyonda ≥ 1 mm ST elevasyonu olup olmamasına göre ST elevasyonlu AKS veya ST elevasyonsuz AKS olarak sınıflandırılır.

ST ELEVASYONLU AKUT KORONER SENDROMLAR:

- A. Klinik Sendrom: ST elevasyonlu AKS, prognozu erken reperfüzyon tedavisi (perkütan koroner girişim veya fibrinolitik tedavi) ile arttığı için "reperfüzyona uygun" AKS olarak da adlandırılır. Geliş EKG’sinde sol dal bloğu veya posterior MI olan hastalar da reperfüzyon tedavisinden fayda görürler.
- B. Sıklık: Amerika’da yılda 600 000 AKS vakasına rastlanmaktadır.
- C. Klinik: ST elevasyonlu AKS’larda en sık başvuru semptomu göğüs, boyun veya çenede baskı, yanma, sıkıştırıcı tarzda tarif edilen rahatsızlık hissidir. Semptomlar 30 dakikadan uzun sürer. Daha önceden angina hikayesi olmayanlarda da AKS ve buna bağlı semptomlar gelişebilir. Hastaların %50’sinde AKS gelişimini tetikleyen bir sebep vardır. Atipik semptomlarla başvurular (halsizlik, dispne, kalp yetersizliği, baş dönmesi) kadınlarda, yaşlılarda ve diyabetik hastalarda daha sıktır.
- D. Sınıflandırma: ST elevasyonlu MI ile gelen hastalar reperfüzyon tedavisine uygunluk, infarktın yerleşimi ve eşlik eden mekanik, iskemik veya elektriksel komplikasyonlara göre tanımlanırlar.

- E. EKG: Tanı için birbirini takip eden en az iki derivasyonda ≥ 1 mm ST segment elevasyonunun olması gerekir. Reperfüzyon olmadığı sürece hastaların %80'inde Q dalgası gelişir. Yeni gelişen veya yeni gelişmiş olma ihtimali yüksek olan sol dal bloklü hastalar ile sol sirkumfleks arter tıkanmasına bağlı posterior MI'lı hastalar da reperfüzyon tedavisinden fayda görürler. Eğer hiperakut (dev, sivri) T dalgaları varsa reperfüzyon tedavisi hazırlanırken ST segment elevasyonunu göstermek için 15 dakika içerisinde tekrar EKG çekilmelidir. Pacemaker'ı olan hastalarda ST segment değişikliklerini değerlendirebilmek için pacemaker hızı kalbin kendi hızından daha düşük bir hıza ayarlanmalıdır.
- F. Patofizyoloji: ST elevasyonlu MI'nın en sık nedeni rüptüre veya çatlamış olan aterosklerotik plak bölgesinde gelişen tıkaçıcı trombüstür. Rüptürler daha çok orta derecede stenoz (<%70) olan yumuşak, lipid içeriği yüksek ve ince fibröz başlık içeren bölgelerde gelişir. Koroner reperfüzyon olmazsa subendokardiyumda başlayan nekroz epikardiyuma doğru yayılır ve bu EKG'de Q dalgasıyla temsil edilen transmural infarktüsle sonuçlanır. Aterotrombotik artıkların embolizasyonu koroner reperfüzyon sağlansa bile myokardiyal perfüzyonun ve sol ventrikül fonksiyonunun düzelmesini engelleyebilir. Daha önceden geçirilmiş MI veya angina hikayesi olmayan hastaların yapılan koroner anjiyografilerinde %40'ında tek damar koroner arter hastalığı, %30'unda 2 damar koroner arter hastalığı, %15'inde 3 damar koroner arter hastalığı ve %10-15'inde anlamlı derecede olmayan daralma tespit edilmiştir. Öte yanda geçirilmiş MI veya angina hikayesi olan hastaların koroner anjiyografilerinde %50 oranında 3 damar koroner arter hastalığı ve %15 oranında kritik sol ana koroner arter darlığı tespit edilmiştir.

G. Tedavi: Tecrübeli girişimsel kardiyolog olup olmaması ve trombolitik tedavi verilebilme uygunluğuna bağlı olarak akut reperfüzyon tedavi yaklaşımlarından birisi (perkütan koroner girişim veya fibrinolizis) önerilmektedir. Primer stent uygulaması balon anjioplastiye (PTCA) tercih edilmelidir. Ek olarak verilmesi gereken farmakolojik tedavi aspirin, heparin, beta blokerler, ACE inhibitörleri ve nitratları içermelidir. GP IIb/IIIa inhibitörlerinin rutin kullanımı da uygun gibi görünmektedir. Yapılan son çalışmaların sonuçları ST elevasyonlu MI hastalarının perkütan koroner girişim uygulanan merkezlere transferinin fibrinolitik tedavi verilmesine tercih edilmesi gerektiği doğrultusundadır. Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda düşük doz fibrinolitik veya GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımı doku perfüzyonunu arttırabilir. Bu yaklaşımı değerlendiren daha ileri çalışmalar devam etmektedir.

H. Prognoz: Akut MI geçiren bir çok hasta daha hastaneye gelmeden önce ve diğer %10'u hastanede izlem altındayken ölmekte ve sonuçta %25- 30'luk bir mortalite oranı ortaya çıkmaktadır. Hastane ölümlerinin büyük bir çoğunluğu ilk iki gün içerisinde olmakta bu da erken girişimin önemini ortaya koymaktadır. Birinci yılda olan ölümler ise ilk 12 hafta içerisinde çoğunlukla sol ventrikül disfonksiyonu ($EF < 40\%$), semptomatik kalp yetersizliği, kompleks ventrikül aritmileri, önemli koroner arter darlığı veya sol ventrikül anevrizması olan hastalarda gerçekleşmektedir. Koroner kan akımının akut MI'ın ilk 12 saatinde sağlanıp myokardın kurtarılması, sol ventrikül fonksiyonunun korunması, daha az hastane içi komplikasyon (kalp yetersizliği, pulmoner emboli, aritmiler) gelişmesi ile sonuçlanır. Bu faydalar koroner kan akımının sağlanma zamanına bağlıdır: eğer koroner kan akımı semptomların

başlangıcından sonraki ilk 1-2 saatte sağlanabilirse relatif hastane içi ölüm riski %50 azalır.

ST ELEVASYONSUZ AKUT KORONER SENDROMLAR:

- A. Klinik Sendromlar: Kararsız angina ve ST elevasyonsuz MI
- B. Sıklık: ST elevasyonsuz AKS'lara bağlı Amerika'da yılda 1,5 milyon hastane yatışı olmaktadır. Takip eden 3 dekada bu sayının %50 artacağı tahmin edilmektedir.
- C. Klinik: Kararsız angina istirahat anginası, yeni başlangıçlı şiddetli angina veya şiddeti artan angina olarak ortaya çıkabilir. Semptomlar ST elevasyonlu AKS'dakilere benzer şekildedir ve çoğunlukla 30 dakikadan daha az sürer. Atipik başvuru şikayetleri (halsizlik, dispne, kalp yetersizliği, baş dönmesi) kadın, diyabetik ve yaşlılarda daha sıktır. 30 dakikadan uzun süren semptomlar sıklıkla artmış kardiyak enzimler ve akut MI ile ilişkilidir. ST elevasyonsuz MI angina hikayesi olanlarda olabileceği gibi daha önce hiçbir şikayeti olmayanlarda da olabilir ve %50'sinde tetikleyici bir faktör bulunmaktadır. İnfarktüslerin %20'ye yakını doktor veya hasta tarafından farkedilmeden geçirilmektedir.
- D. Sınıflandırma: Hastalar ilk olarak başvuru semptomları, EKG ve kardiyak enzim değerlerine göre risk kategorilerine ayrılır (kısa dönemde ölüm veya MI gelişimi açısından yüksek, orta, düşük risk). Risk sınıflandırması yapılarak GP IIb/IIIa inhibitörleri ve erken invazif girişim tedavilerinden en çok faydayı görecektir uygun hastaların seçimi yapılabilir. Akut infarktüs/iskemiler, yerleşim bölgesi, eşlik eden mekanik, iskemik, elektriksel komplikasyonlara göre sınıflandırılırlar.
- E. EKG: EKG'de hızlı rezolüsyon gösteren geçici ST elevasyonu, iskemik ST depresyonu, T dalga inversiyonu, non-spesifik ST-T değişiklikleri olabilir. Ancak EKG tamamen normal de olabilir. Bu klinik sendromlar nadiren Q dalgalı MI'a çevrilir (~%25).

F. Patofizyoloji: ST elevasyonsuz AKS'ların en sık nedeni plak rüptürü olan bölgede gelişen tıkaçıcı olmayan trombüsteki platelet agregatlarının mikrovasküler embolizasyonudur. ST elevasyonlu AKS'ların aksine bir epikardiyal koroner arterin tam tıkanması nadirdir, myokard nekrozunun yaygınlığı daha azdır ve Q dalgası vakaların ancak küçük bir kısmında gelişir. Kararsız anginada semptomlar, platelet aktivasyonu ve endotel disfonksiyonuna bağlı periyodik tromboz ve dinamik vazokonstriksiyonun yol açtığı geçici koroner kan akımı azalmasına bağlıdır. Tıkaçıcı trombus varlığı kararsız anginada %10-20, ST elevasyonsuz MI'da %20-40 ve ST elevasyonlu MI'da

%80'in üzerindeki oranlarda bulunur. ST elevasyonlu MI ile karşılaştırıldığında ST elevasyonsuz MI daha çok spontan reperfüzyon, daha iyi kollateral gelişimi, ileri yaş ve daha çok eşlik eden hastalıkla (daha önce geçirilmiş MI, çoklu damar hastalığı, hipertansiyon, kalp yetersizliği, diyabet, periferik arter hastalığı) ilişkilidir.

G. Tedavi: Başlangıç tedavisi hastanın risk kategorisine göre verilmelidir. Yüksek riskli hastalarda girişimsel tedaviye ek olarak verilen GP IIb/IIIa inhibitörü en iyi tedavi seçimidir. Orta risk grubundaki hastalara antitrombin tedavi tek başına veya GP IIb/IIIa inhibitörü ve/veya girişimsel tedavi ile birlikte verilir. Düşük risk grubundaki hastalar kronik stabil anginalı hastalar gibi ele alınıp medikal tedavi ile ayaktan izlenir. Hastaneye yatırılan hastalara kontrendikasyon olmadığı sürece aspirin, beta bloker, nitrat, antitrombin ilaçlar verilmeli ve kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır. Klopidoğrel ve GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımı biraz karmaşıktır. Medikal tedavi başlanan hastalar 4-6. saatlerde tekrar değerlendirilmeli ve EKG'de anlamlı ST-T değişiklikleri veya pozitif troponin tespit edilmesi durumunda perkütan koroner girişime yönlendirilmelidir. Aynı şekilde rekürren iskemi, sol ventrikül disfonksiyonu (EF<%40) gelişimi, daha önceden perkütan koroner girişim/CABG uygulanmış olması ve efor testinde

yüksek risk tespit edilmesi durumunda da hastalara perkütan girişim uygulanmalıdır. ST elevasyonsuz MI'da olası olumsuz etkiler nedeniyle fibrinolitik tedaviden kaçınılmalıdır.

H. Prognoz:

- a. Kararsız angina: Güçlü antiplatelet ve antitrombin ilaçlar ile çağdaş girişimsel tedavi yaklaşımlarının uygulandığı dönemlerden önce kararsız anginalı hastaların medikal tedavi ile hastane içi erken dönem (4-6 hafta) mortalitesi %1-4, ölümcül olmayan MI sıklığı ise %7-9 seviyelerinde seyrediyordu. Birinci yılın sonunda kardiyak nedenlere bağlı ölüm %8- 18, ölümcül olmayan MI %14-22 ve tekrar hastaneye yatış %28-40 oranındadır. Klopidoğrel, GP IIb/IIIa inhibitörleri, enoksaparin gibi ilaçların erken kullanımı ve erken girişimsel tedavi stratejilerinin uygulanması ile daha iyi klinik sonuçlar elde edilmesine rağmen hastalar halen kardiyovasküler olaylar açısından artmış risk taşımaktadırlar.
- b. ST elevasyonsuz MI: ST elevasyonlu MI ile karşılaştırıldığında ST elevasyonsuz MI daha küçük infarkt alanı, daha iyi sol ventrikül fonksiyonu korunması ve daha düşük hastane içi mortalite oranı ile ilişkilidir. Bununla beraber ST elevasyonsuz MI tıkalı olmayan daha ileri stenozla, daha fazla rezidüel canlı myokard ve çoklu damar hastalığı ile ilişkili olduğundan reinfarkt riski daha fazladır. Bu yüzden 1 yıllık mortalite oranları ST elevasyonlu MI ile benzerdir.

ANI ÖLÜM: Ani kalp ölümü için bir çok tanım sunulmuştur. En yaygın olarak kabul edilmiş olanı Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanımlamadır: "altta yatan yada önceden varolan hastalığı olsun olmasın son olayın 6 saati içinde, travmatik olmayan, beklenmedik şekilde gerçekleşen ölümdür". Eğer ölüme tanık olunmamışsa kişi son durum öncesindeki son 24 saat içinde sağlıklı olarak gözlenmelidir.

Epidemiyolojik çalışmalar ani kalp ölümü ile KAH varlığı arasında güçlü bir bağ olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada hastane dışında cereyan eden ventrikül fibrilasyonu sonrası canlandırılan %70'ten fazla hastada kardiyovasküler hastalık hikayesi vardır ve %90'ından fazlasının en azından bir koroner arterinde belirgin daralma olduğu bulunmuştur (35).

KORONER ARTER HASTALIĞI TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER:

- 1- İstirahat EKG
- 2- Egzersiz EKG
- 3- İstirahat Ekokardiyografisi
- 4- Stress Ekokardiyografisi
- 5- Myokard perfüzyon görüntülemesi
- 6- Koroner arter anjiyografisi

EGZERSİZ EKG TESTİ

Tanı, prognoz ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmedeki önemli katkısı nedeniyle egzersiz testi kardiyovasküler tıptaki yerini korumaya devam etmektedir. Egzersiz testi yapıldığında veriler testin objektiflerine göre değerlendirilmelidir. Klinik alanda egzersiz testi ön planda tanı ve prognoz değerlendirilmesi amacıyla kullanılır (36).

METODLAR

American Heart Association, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ve American College of Sports Medicine gibi organizasyonların 20 yılı aşan çalışmaları tarayıp hazırladıkları rehberler metodlarda bütünlük sağlamıştır. Mümkün olduğunca bu rehberlere uyulmalıdır. Güvenlik önlemleri, gerekli donanım, hasta hazırlığı, test tipi ve protokolü seçimi, testi sonlandırma nedenleri ve test sonrası izlem egzersiz testi öncesi belirlenmesi gereken konulardır.

TEST ÖNCESİ HAZIRLIK

Egzersiz testi için hazırlıklar şunları içerir:

Kişiye testten önce en az iki saat bir şey yememesi, sigara içmemesi ve teste rahat kıyafet giyerek gelmesi söylenmelidir.

Kontrendikasyonları atlamamak için test öncesi kısa bir anamnez alınmalı ve fizik muayene (özellikle sistolik üfürümleri değerlendirmek için) yapılmalıdır.

Kullanılan ilaçlar özellikle sorgulanmalı ve olası elektrolit bozuklukları düşünülmelidir. Nelerin kullanıldığını saptamak için ilaç kutuları beraber getirilmelidir. Testin amacı değerlendirildikten sonra, aniden kesilmeleri durumunda ani ölümler görülebileceği için B-blokerler hekim kontrolü altında ve tedricen kesilmelidir.

Test öncesi hem yatar hem de ayakta 12-derivasyon EKG'si gereklidir. İyi cilt hazırlığı biraz rahatsız edici olsa da iyi iletimin sağlanması ve parazitin önlenmesi için gereklidir. Egzersiz elektrodlarının yerleşiminden kaynaklanan farklılıklar kol elektrodlarının göğüse değil omuzlara konulması ve bazal EKG'nin yatarak çekilmesiyle en aza indirilebilir.

Bu şekilde ekstremita derivasyonları farklı konumda çekilen EKG, test öncesi çekilen istirahat EKG'si gibi referans kabul edilebilir.

Test öncesi hiperventilasyon gerekli değildir. Gerek koroner arter hastalığı olan gerekse olmayanlarda hiperventilasyonla ST-segment değişimleri görülür ya da görülmeyebilir. Yanlış-pozitif sonuçları azaltmada bu yöntemin faydalı olduğu artık düşünülmemektedir.

EGZERSİZ TESTİ KONTRENDİKASYONLARI (36):

Mutlak:

- Akut myokard infarktüsü (2 gün içinde)
- Daha önce medikal tedaviyle stabil edilmemiş kararsız angina
- Semptoma veya hemodinamik bozulmaya yol açan kontrol edilemeyen kardiyak aritmiler

- Semptomatik ciddi aort stenozu
- Kontrol altında olmayan semptomatik kalp yetersizliği
- Akut pulmoner emboli ya da pulmoner infarktüs
- Akut myokardit veya perikardit
- Akut aort disseksiyonu

Göreceli:

- Sol ana koroner arter stenozu
- Orta derece stenotik kapak hastalığı
- Elektrolit anormallikleri
- Şiddetli arteriyel hipertansiyon
- Taşıaritmî veya bradiaritmîler
- Hipertrofik kardiyomyopati ve diğerk çıkış yolu obstrüksiyonuna yol açan nedenler
- Yeterli düzeyde egzersiz yapmaya mani mental veya fiziksel durumlar
- Yüksek derece atriyoventriküler blok

Egzersiz Testi Çeşitleri

Kardiyovasküler sistemde stres oluşturacak üç tip egzersiz vardır: İso metrik, dinamik ve her ikisinin kombinasyonu. Kasın hareket etmeden kontraksiyonu (elin yumruk yapılıp sıkılması gibi) olarak tanımlanan isometrik egzersiz vücudun oksijen sağlayabilme kapasitesiyle orantısız şekilde sol ventrikül basınç yükünü arttırır (36).

Egzersiz Testini Sonlandırma Endikasyonları:

Mutlak Endikasyonlar:

- Artan iş yüküne karşı sistolik kan basıncında düşme
- Yeni gelişen veya şiddeti artan anginal göğüs ağrısı
- Santral sinir sistemi semptomları (ataksi, baş dönmesi, presenkop)
- Perfüzyon bozukluğu belirtileri (solukluk veya siyanoz gibi)

- Ciddi aritmiler (multiform kompleksler, triplet ritmler gibi yüksek derece ventriküler aritmiler)
- EKG veya sistolik kan basıncı takibinde teknik sorunlar
- Hastanın durmak istemesi

Göreceli Endikasyonlar

ST segment sapması, kavşak depresyonu veya belirgin QRS aks kayması gibi ST veya QRS değişiklikleri

- Artan göğüs sıkıntısı
- Yorgunluk, nefes alma zorluğu, wheezing, bacaklarda kramp veya intermitan kladikasyon
- Supraventriküler aritmileri içeren daha az ciddi aritmiler
- Ventriküler taşikardiden ayırımı yapılamayan yeni dal bloğu gelişmesi

Ekg Yorumlanması

ST Analizi: ST-segment depresyonu, yeni büyük oranda kalbin göğüs boşluğundaki yerleşimine bağlı olan, subendokardiyal iskeminin global bir göstergesidir. ST segment depresyonu koroner arter lezyonlarının yerini göstermez. V5 anlamlı ST-segment depresyonlarında başta gelen derivasyondur. Yalnız diğer segmentlerde olan depresyonlar genellikle istirahat EKG'sindeki Q-dalgası oynamasından kaynaklanır. İnferiyor derivasyonlarda (II,aVF) ST-segment depresyonu sıklıkla, PR segmentten başlayıp ST-segment depresyonu-segment başlangıcına dek uzanabilen, atrial repolarizasyon dalgası nedeniyledir. ST-segment depresyonu sadece bu derivasyonlarda görüldüğünde ve diyagnostik Q dalgası da yoksa sıklıkla yanlış pozitif cevaptır. İstirahat döneminde görülen ST-segment depresyonu ise genellikle yanlış pozitif değildir. Bu dönemdeki analizin eklenmesi egzersiz testinin tanısal değerini artırır (36).

İstirahat EKG'sinde geçirilmiş myokard infarktüsü bulgusu olan Q dalgaları varlığında ST-segment elevasyonu olması duvar hareket bozukluğu nedeniyledir; ST-segment depresyonu eşlik etmesi ise başka bir iskemik bölgeyi ya da resiprok

değişiklikleri yansıtır. İstirahat EKG normal olduğunda egzersizde saptanan ST-segment elevasyonu ise ciddi iskemiye (spazm veya kritik lezyon) bağlıdır, eşlik eden ST-segment depresyonu ise resiproktur. Bu tarz ST-segment elevasyonu sık değildir, çok aritmojeniktir ve sorumlu bölgeyi lokalize eder. Egzersizde görülen ST-segment elevasyonu (Q dalgası üzerinde değil) ve ST-segment depresyonunun her ikisi de iskemiye gösterir. Fakat aralarında bariz fark vardır. Elevasyon transmural iskemiye bağlıdır, aritmojeniktir, prevalansı % 0.1'dir ve spazm veya ciddi lezyon olan arteri lokalize eder. Depresyon ise subendokardiyal iskemiye bağlıdır, aritmojenik değildir, prevalansı % 5-50'dur, çok nadiren spazma bağlıdır ve lokalize etmez. Standart anormal kriteri PR izoelektrik hattından 1 mm, eğer istirahatte depresyon varsa daha çok, horizontal veya aşağı yönlü ST-segment depresyonu olmasıdır. Bilgisayar analizi yorumlamaya yardımcı olabilir fakat artefaktlara yol açabileceği için işlenmemiş ilk veriler ön planda tutulmalıdır. Çok sayıda bilgisayarlı ST-segment skoru önerilmiş olmakla beraber sadece standart kriterlerin kullanıldığı görsel yorumlamayla eşdeğer gözükmemektedirler. Bilgilerin çoğu V5 derivasyonundadır. Maksimum egzersiz ve istirahatin 3.dakikası ST-segment depresyonunun değerlendirileceği en önemli yerlerdir. EKG kaydı istirahatte 5 dakika ya da yeni gelişen değişiklikler düzelene kadar devam etmelidir.

Süreksiz ventriküler taşikardilere rutin treadmill testinde pek rastlanmaz (prevalans < % 2), iyi tolere edilir ve prognozu altta yatan beraberindeki iskemi ve sol ventrikül hasarı belirler.

Standart Egzersiz Testi Kullanımı İçin ACC/AHA Rehberi

Task force 1986 ve 1997'de egzersiz testi için rehberler oluşturmuştur (37). Son baskıda oldukça dramatik, egzersiz testinin kadınlarda ve istirahat EKG değişiklikleri olan bir çok hastada görüntüleme teknikleri yerine ilk tercih olmaları gibi, değişiklikler yapılmıştır. Aşağıdaki sınıflamada egzersiz testi endikasyonları özetlenmeye çalışılmıştır:

Sınıf I: Egzersiz testinin faydalı ve etkin olduğuna dair delil ve/veya ortak karar olan durumlar

Sınıf II: Egzersiz testinin faydalı ve etkin olduğuna dair farklı delil ve/veya ortak karar olan durumlar

Sınıf IIa: Delil/görüşlerin fayda/etkinlik tarafına ağır bastığı durumlar (muhtemelen uygun)

Sınıf IIb: Delil/görüşlerin fayda/etkinlik lehine daha zayıf olduğu durumlar (uygun olabilir)

Sınıf III: Egzersiz testinin faydalı ve etkin olmadığına, bazı durumlarda zararlı olabileceğine dair delil ve/veya ortak karar olan durumlar (uygun değil)

Egzersiz testi adaylarında stabil göğüs ağrısı, tıbbi tedavi ile stabilize edilmiş unstabil göğüs ağrısı olan, myokard infarktüsü veya revaskülarizasyon sonrası hastalar olabilir. Rehberde belirtilen endikasyonlar aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

Koroner Arter Hastalığı Teşhisi Amacıyla

Tıkalı koroner arter hastalığı tanısı amacıyla kullanılması egzersiz testinin en sık uygulama alanlarından biridir. Bu alandaki delillerin büyük kısmı göğüs ağrısı, koroner arter hastalığına bağlı diğer semptom yada EKG bulguları olanlar da mantıken dahil edilerek, olan hastalardan elde edilmiştir. Test öncesi yaş, cinsiyet ve semptomlar açısından orta düzeyde koroner arter hastalığı olma olasılığı olan yetişkinlerde (tam sağ dal bloğu veya 1 mm'den az istirahat ST-segment depresyonu olanlar dahil) uygulanması testin uygun olduğu (sınıf I) durumdur. Testin olası tanısal değeri olan (sınıf IIa) bir durum vazospastik anginası olan hastalardır. Test öncesi yaş, semptomlar ve cinsiyet açısından koroner arter hastalığı olma ihtimali düşük veya yüksek olan hastalarda, digoksin alan ve sol ventrikül hipertrofisi olan ve 1 mm'den az bazal ST-segment depresyonu olan hastalarda testin etkinliği kanıt/görüşe daha az dayalıdır (sınıf IIb). Wolf- Parkinson-White sendromu, sol dal bloğu, elektronik pacemaker yada 1 mm'den daha çok istirahat ST-segment depresyonu olan hastalarda testin yapılması uygun değildir (Sınıf

III). Tanısı zaten belli olan geçirilmiş myokard infarktüsü olan, koroner anjiyografide ya da başka bir girişimle anlamlı darlık saptanan hastalarda tanısal amaçlı egzersiz testi yapılmamalıdır. İskemi ve risk değerlendirmesi amacıyla ise yapılabilir. Testin tanısal değeri test öncesi orta derecede olasılığı olanlarda en yüksektir. Koroner arter hastalığı tanısı amacıyla yapılan egzersiz testi en sık duyarlılık ve özgüllük olarak ifade edilir. Çalışma sonuçları darlık derecesinin % 50 veya % 70 olarak değerlendirilmesine göre ayrılır. Koroner anjiyografi ve egzersiz testi yapılan geçirilmiş myokard infarktüsü olmayan 11,691 hastayı içeren 58 çalışmanın metaanalizinde geniş, bir duyarlılık ve özgüllük yelpazesi saptanmıştır. Ortalama duyarlılık % 67 ve ortalama özgüllük % 72'dir. Göğüs ağrısı olan hastalarda hem koroner anjiyografi hem de egzersiz testi yapılarak hazırlanma sürecinin taraflı olmasından sakınılan çalışmalarda koroner arter hastalığı tanısı için 1 mm horizontal veya aşağı yönlü ST-segment depresyonunun duyarlılık ve özgüllüğü yaklaşık % 50 ve % 90'dır. Egzersiz EKG'sinin gerçek tanısal değeri yüksek özgüllüğünde yatar, fakat klinik ve hemodinamik değişkenlerin de tartılmasıyla duyarlılık artırılabilir.

Asemptomatik Bireylerde Sessiz Koroner Arter Hastalığının Taranması

Egzersiz testi gibi bir tanı testi asemptomatik bireylerde koroner arter hastalığını taramak için uygulanabilir. Daha önce belirtildiği gibi egzersiz testinin bu şekilde kullanıldığı 12 çalışma bulunmaktadır. Hastalar sessiz koroner arter hastalığı için egzersiz testi ile taranmış ve 5-10 yıl takip edilmiştir. Tahmin edileceği üzere çalışmaların hedef son noktalarına göre farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hedef son nokta olarak angina alındığında anormal egzersiz cevabı saptananların takibinde nonspesifik semptomların koroner arter hastalığı olarak değerlendirilmesi olasıdır. Ölüm ve myokard infarktüsü gibi kesin son noktaların planlanması bu durumdan sakınılmasını sağlar ve daha doğru olur. Son nokta olarak ilk sekiz çalışmada angina, son dört çalışmada ise ölüm ve myokard infarktüsü kabul edilmiştir. Duyarlılık % 50, özgüllük % 90, risk oranı 9, pozitif cevabı öngörme (pozitif prediktif değer) oranı % 25'tir. Yani anormal test sonucu olan her dört

hastadan birinde kardiyak olay gelişmektedir. Hatırlatılması uygun olan bir nokta bu olayların bir kısmının koroner arter hastalığına bağlı olmayan ve doğru değerlendirilmeyen angina olduğudur. Son dört çalışma çok daha büyük çalışmalardır ve son noktalar kesin objektif olaylardır. Testin hassasiyeti yüzde 25, özgüllüğü % 90, risk oranı 4, pozitif cevabı öngörme oranı ise sadece % 5 bulunmuştur. Bu test sonucu anormal çıkan her 20 vakadan sadece birinde kardiyak olay görülecek demektir. Bu sınırlı öngörü kapasitesi nedeniyle asemptomatik kişilerde tarama yapılması önerilmez. Aksi halde birçok gereksiz ileri tetkik yapılacaktır. Risk faktörlerinin tartılarak test öncesi olasılık değerinin artırılmaya çalışılması yanlış pozitif sonuçları azaltamamıştır. Teorik olarak bir risk faktörü skoru kullanılarak bu tarz bir yaklaşımda bulunulabilir. Angina gibi daha yumuşak son noktaların kabul edilmesi testin duyarlılık ve öngörü tahmin değerini artırır. Test sonuçlarının kimseye gösterilmemesi ile bundan sakınılabılır, fakat etik olmaz. Göğüs ağrısı olan asemptomatik bireylerin bir kısmının anginasının sahiden de koroner arter hastalığına bağlı olduğu göz önüne alınırsa katı veya katı ve yumuşak son noktaların alındığı çalışmalarda duyarlılığın % 25 ile 50 arasında olması gerekir. Girişimsel çalışmalar açısından yumuşak son noktalar çok uygun olmakla birlikte tanı amaçlı çalışmalarda önemli tahmin hatalarına yol açarlar.

Tarama testlerinde popülasyon seçimiyle ilgili düşünülmesi gereken başka kriterler de vardır. Birincisi, popülasyon tamamen asemptomatik olmalı ve toplumu yansıtacak rastgele seçilmiş, bir popülasyon olmalıdır. Genellikle uç noktaları; en sağlıklı ve sağlıklıları açısından kişisel endişeleri olan (ör: aile öyküsü, kabul etmek istemedikleri semptomlar,...) oluşturdıkları için gönüllüler tecih edilmez. Gönüllüler biraz yanıltıcı olurlar.

Eldeki verilere göre prevalansın düşük olduğu popülasyonlarda önemli boyutlarda yanlış pozitif sonuçlar görülmektedir. Bu nedenle bilinen koroner arter hastalığı olmayan asemptomatik bireylerde egzersiz testi açısından sınıf I endikasyon yoktur.

Çok sayıda risk faktörü olanlara, ağır egzersiz yapmayı planlayan ,özellikle sedanter, 40 yaş üzerindeki erkek, 50 yaşın üzerindeki kadınlara, etkilenmeleri durumunda toplum sağlığına tehdit oluşturabilecek işlerde çalışanlara yada başka hastalıklar (ör: kronik böbrek hastalığı) nedeniyle koroner arter hastalığı riski yüksek olanlara kesin kanıta dayalı olmamakla beraber egzersiz testi yapılabilir (sınıf IIb).

Asemptomatik erkek ve kadınlarda rutin tarama testi yapılması söz konusu değildir (sınıf III).

Diğer Tanı Testleriyle Karşılaştırma

Testin özelliklerini belirlemede standart egzersiz testinin kullanılması uygun olur. Testin yapılması için gerekli ekipman ve personele ulaşmak kolaydır. Egzersiz testi ekipmanı göreceli olarak ucuzdur, tamamen değiştirilmesi veya ileri versiyona çevrilmesi önemli bir sorun değildir. Test doktor ofisinde yapılabilir. Enjeksiyon ve radyasyona maruz kalması söz konusu değildir. Tanıya yönelik öykü alma ve fizik muayenenin bir uzantısı olarak kabul edilebilir. Aynı zamanda fizik kapasite ve yaşam kalitesinin ne kadar kısıtlandığını göstermesi yanında bir major risk faktörünün değiştirilmesi (fiziksel aktivite yokluğu) ve rehabilitasyon açısından ilk adım olabilir.

Bazı yeni yöntemlerin ST-segment analizi yapılmasına engel teşkil eden istirahat EKG değişikliklerinin (1 mm'den fazla ST-segment depresyonu, sol dal bloğu, Wolf-Parkinson-White sendromu) olduğu durumlarda koroner arter hastalığı tanısını koyma ve iskemiye lokalize edebilme avantajları vardır. Egzersiz yerine uygulanabilen yöntemlerle hastanın egzersiz yapması gerekliliği ortadan kalkar ve özellikle yürüyemeyecek hastalarda önem arzeder. Yeni teknolojik yöntemlerin tanısal yetileri daha iyi olmakla beraber özellikle skorlarda egzersiz testinde ST segmentinden başka şeyler de kullanıldığında bu durum geçerli olmayabilir.

Testin değerlendirilmesi Feinstein ve Guyatt'ın kritik analizleri ile oldukça gelişmiştir. Birkaç araştırmacı bu rehberler ve metaanalizleri de kullanarak mevcut testlerin anjiyografik koroner arter hastalığı tanısı koydurabilecek özellikleri konusunda

ortak bir görüşe varmıştır. Listedeki teknikler arasında elektron-beam bilgisayarlı tomografi (EBBT), koroner arter kalsifikasyonunu kantitatif olarak ölçebilen bir radyografik teknik bulunmaktadır. Nükleer perfüzyon görüntüleme hem daha önce yaygın olan talyum radyografik görüntülerini hem de talyum ve diğer ajanların emisyonlarının bilgisayarla iyileştirildiği daha modern single-foton -emisyon bilgisayarlı tomografiyi (SPECT) içermektedir.

Duyarlılık ve özgüllük arasında ters orantılı bir ilişki olduğu ve seçilen normal/anormal sınırına göre değişiklikleri için öngörme yeteneği (prediktif değer) (doğru bir şekilde normal/anormal ayırımı yapılabilmiş, olan hastaların yüzdesi) testleri karşılaştırmada daha uygun bir ölçüt olacaktır. Mesela egzersiz testi ve EBBT'nin duyarlılık ve özgüllüğü neredeyse zıtken testlerin öngörme yetenekleri aynı olabilir. Bu testlerin normal/anormal sınırının değiştirilmesi ile (örneğin: ST segment depresyonu miktarını azaltmak veya kalsiyum skorunu yükseltmek) testlerin duyarlılık ve özgüllüğü benzer olacaktır. Öngörme yeteneği 100 testten doğru olarak sınıflanan birey sayısı olarak yorumlanabileceğine göre, basitçe öngörme yeteneği değerlerinin birbirinden çıkarılmasıyla bir testte diğer teste göre ne kadar hastanın daha çok doğru sınıflandırıldığı anlaşılabilir. Fakat bu durumda prevalansı % 50, prediktif değer (+) %25 uygun tanı testiyle orta derecede olası (öngörme yeteneği), olan bir hastalığın araştırıldığı kabul edilir. Egzersizle yapılmayan stres testleri oldukça yararlıdır. Tanıya yönelik çalışmalarda tanı zaten konmuş olduğu için daha önce myokard infarktüsü geçirmiş olanlar dışlanmalıdır.

Egzersiz Testi Skorları

ST segment depresyonu yanında ek verilerin araştırıldığı egzersiz testi çalışmaları gözden geçirilerek bu şekilde testin daha iyi değerlendirilebileceği görülmüştür . Son yayınlarda Duke prognostik skoru tanıya yönelik olarak genişletilmiş ve bazı denklemlerin kullanıldığı bir ortak yaklaşımla skorlar diğer popülasyonlara daha iyi uygulanabilir hale gelmiştir.

Risk Değerlendirilmesi ve Prognoz

Risk belirlenmesi ve myokard infarktüsü sonrası standart egzersiz testinin diğer iki uygulama alanıdır. Birlikte yaşamı tehdit edici ve/veya revaskülarizasyona engel teşkil eden komorbid durumların bulunması durumunda test yapılmamalıdır (sınıf III).

Egzersiz EKG'nin ikinci major yapılma nedeni semptomları olan ya da koroner arter hastalığı öyküsü olanlarda risk değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi amacıyla yapılmasıdır. Bu amaçlı uygun endikasyonun olduğu (sınıf I) durumlar; ilk kez araştırılan hastalar veya bilinen ya da şüpheli koroner arter hastalığı olanların klinik durumlarında belirgin değişme olmasıdır.

Egzersiz testi digoksin kullananlarda ve istirahat EKG'si anormal olanlarda prognostik saptama amacıyla yapılabilir ancak bu konudaki yararlılığı çok açık değildir (sınıf IIb). Preeksitasyon , ventrikül pace ritmi, 1 mm'den fazla ST-segment depresyonu ve sol dal bloğu olanlarda da egzersiz testi prognostik (özellikle egzersiz kapasitesi) açısından yapılabilir, fakat iskemi saptamak için kullanılamaz. Tedaviyi yönlendirmek amacıyla periyodik takibi yapılan stabil hastalarda da test yapılabilir. Duke treadmill skoru major prognostik faktörlerden ikisini birleştirmektedir (örn.: egzersiz kapasitesi ve egzersize bağlı iskemi) ve şiddetle önerilmektedir.

MATERYAL VE METOD

OLGULAR:

Çalışmaya Temmuz 2005- Ocak 2006 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye ve Kardiyoloji Polikliniğine başvuran koroner arter hastalığı tanısı olan, bilinen diyabeti olmayan 60 hasta ardışık olarak alındı. Kontrol grubu olarak asemptomatik, standart egzersiz testi maksimal negatif olan veya yapılan koroner anjiyografisi normal olarak değerlendirilen, bilinen diyabeti olmayan ve yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ) açısından eşlendirilmiş 40 olgu alındı.

Olguların çalışmaya alınma kriterleri:

Üç aydan uzun süre önce geçirilmiş MI hikayesi olan hastalar

Koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı tespit edilmiş olan hastalar

Bilinen diyabet tanısı olmayan hastalar

KC hastalığı, böbrek yetersizliği, KOAH, KKY gibi kronik hastalık öyküsü olmayan hastalar

Çalışmaya alınma konusunda bilgilendirilmiş ve onayları alınmış hastalar

Kontrol grubunun çalışmaya alınma kriterleri:

Koroner arter hastalığı yönünden asemptomatik ve standart egzersiz testi maksimal negatif olan veya koroner anjiyografileri normal olarak kabul edilen olgular

Bilinen diyabet tanısı olmayan olgular

KC hastalığı, böbrek yetersizliği, KOAH, KKY gibi kronik hastalık öyküsü olmayan olgular

Çalışmaya alınma konusunda bilgilendirilmiş ve onayları alınmış olgular

ÇALIŞMA METODU

Daha öncesinde AMI tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesinde yatarak fibrinolitik veya primer perkütan koroner girişim ile tedavi uygulanma öyküsü olan hastalar ve koroner arter hastalığı semptomları nedeniyle yapılan koroner anjiyografilerinde kritik darlığa neden olan lezyon ve/veya lezyonlar sebebiyle PTCA, stent girişimi ve/veya CABG öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların boy ve vücut ağırlıkları ölçüldü, Beden Kitle İndeksi, Quetelet İndeksi ($BKİ = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy (cm}^2\text{)}$) kullanılarak hesaplandı.

Kontrol grubu olarak hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve BKİ eşlendirilmiş olgular alındı. Bu olguların anamnezi, öyküleri ve fizik muayeneleri koroner arter hastalığı semptom ve bulguları açısından negatifti. Daha sonra kontrol grubundaki bu hastalara Bruce protokolüne göre standart egzersiz testi uygulandı. Egzersiz testinin sensitivitesini daha da artırmak amacıyla hastalar 4. stage'e (13 METs'e) kadar koşturuldu. Hastaların hepsinde hedef kalp hızına ulaşıldı. Bu şekilde standart egzersiz testi maksimal negatif olan hastalar çalışmaya alındı. Hedef kalp hızına ulaşamayan, 4. stage'i (13 METs'i) tamamlayamayan, anlamlı ST segment değişikliği olan, angina tarifleyen, senkop-presenkop gelişen, uygun kan basıncı cevabı oluşmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca atipik angina yakınması nedeniyle daha öncesinde koroner anjiyografi girişimi uygulanıp sonuçta anlamlı koroner arter hastalığı saptanamayan 15 hasta da kontrol grubuna dahil edildi. Her iki gruba da 75 gram glukoz ile insülin yanıtı 2 saatlik OGTT uygulandı. -10, -5 ve 0. dakikalarda insülin ve glukoz değerlerine bakıldı, bunların ortalaması alınarak HOMA-R değerleri hesaplandı, bu şekilde insülin salınımındaki pulsasyon farklılıklarının ortalaması alınmış oldu. Bazal HbA1c ve rutin biyokimyasal parametrelere bakıldı. Hastaların biyokimyasal tetkikleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında Hitachi 911 otoanalizöründe tayin edildi. A1c düzeyleri immunoturbidimetrik yöntem ile ölçüldü.

Standart egzersiz testi Schiller CS200 egzersiz testi ekipmanı ile Bruce treadmill protokolüne göre yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 11.5 programında Student t testi ve ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Tüm sonuçlar $\pm$ SD ile verildi ve p değerin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya alınan vaka grubu ile kontrol grubunun demografik bilgileri karşılaştırıldığında, gruplar arasında yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi açısından fark saptanmadı. Aşağıdaki tabloda bu bilgiler gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışma Gruplarının Demografik Verileri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
Olgu Sayısı	60	40	
Yaş (yıl)	54.02 ± 8.3	54.03 ± 7.5	A.D.*
Cinsiyet (kadın/erkek)	17/43	13/17	A.D.
BKİ (kg/cm²)	26.87 ± 3.6	26.59 ± 2.5	A.D.

*A.D.: Anlamlı Değil

Olguların lipid parametreleri karşılaştırıldığında, vaka grubunda total kolesterol 192.43±36.9 mg/dl iken kontrol grubunda 199.26±29.7 mg/dl idi (p>0.05). HDL kolesterol vaka grubunda 45.38±10,9 mg/dl kontrol grubunda 49,0±15,3 mg/dl (p>0.05) ve LDL kolesterol vaka grubunda 117,51±35,0 mg/dl kontrol grubunda 126,06±31,5 mg/dl (p>0.05) idi. Trigliserid ise vaka grubunda 156,26±93,0 mg/dl kontrol grubunda 126,63±50,0 mg/dl idi (p>0.05). Tablo 5’de lipid parametreleri gösterilmiştir.

Tablo 5. Lipid parametreleri

	Hasta grubu	Kontrol Grubu	P
T.Kol (mg/dl)	192.23 ± 37	199.29 ± 30	A.D.
HDL (mg/dl)	45.38 ± 11	49.0 ± 15	A.D.
LDL (mg/dl)	117.51 ± 35	126.06 ± 32	A.D.
Trigliserid (mg/dl)	156.26 ± 93	126.63 ± 50	A.D.

Açlık kan şekeri, vaka grubunda 98.08±15.1 mg/dl ve kontrol grubunda 95.25±12.9 mg/dl idi (p>0.05). 120. dakika kan şekeri ise vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (149.25±56.2 mg/dl vs.124.78±37.9 mg/dl, p=0.011). Bazal insülin değerleri, hasta grubunda 13.01±8,9 U/L ve kontrol grubunda 10.11±6.1 U/L (p=0,066) idi. C-peptid, hasta grubunda 3,3042±1,0989 ve kontrol grubunda 2,4406±1,05149 ve P=0,016 idi. HOMA değeri hasta grubunda 3,4606±2,3577 ve kontrol

grubunda $2,5577 \pm 1,90371$ ($P=0,045$) idi. Hasta grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yukarıda da görüldüğü gibi 120. dakika kan şekeri, C-peptit ve HOMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Bazal insülin değerleri arasında istatistiksel anlamlılık olmasa da belirgin farklılık vardı. Açlık kan şekeri değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 6. Çalışma Gruplarının Kan Şekeri ve İnsülin Rezistansı Parametreleri

Açısından Karşılaştırılması

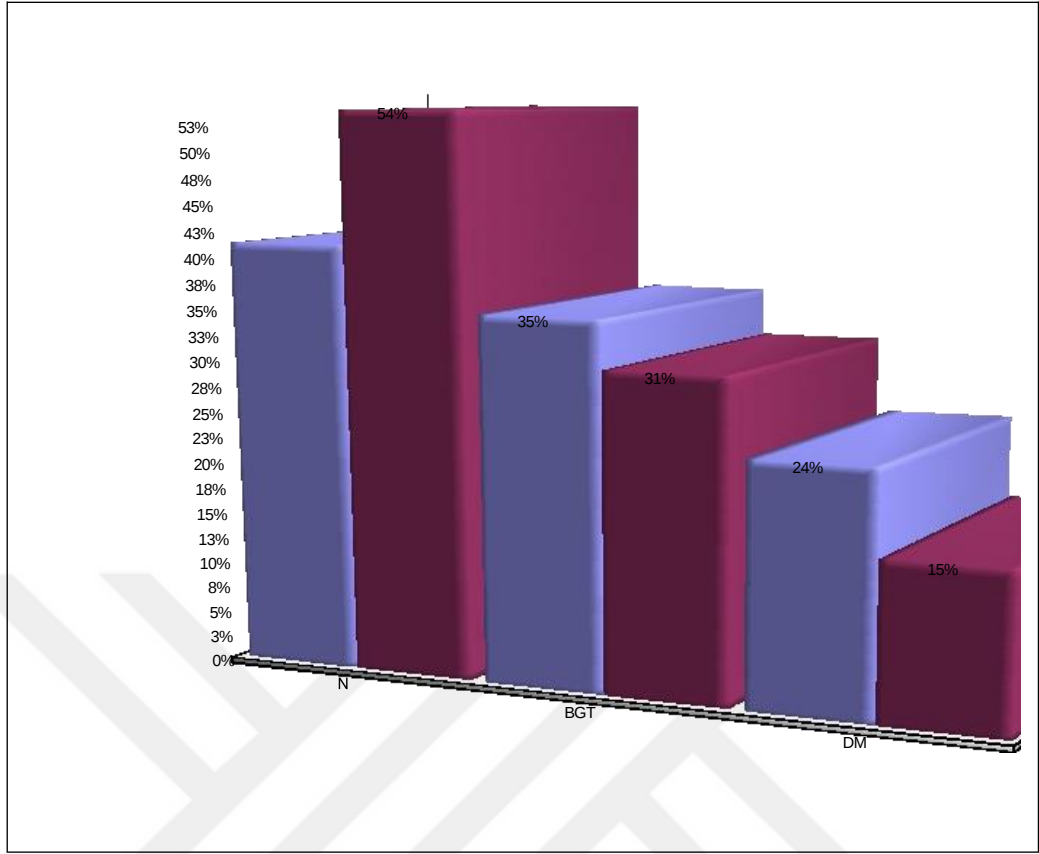
	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
AKŞ (mg/dl)	98,08± 15,1	95,25±13	0.317.
120 dk. KŞ (mg/dl)	149,25± 56,2	124,78±38	0.011
Bazal insülin (U/l)	13,01±9	10,11±6,1	0,066
C-Peptit (ng/ml)	3,3042±1,0	2,4406±1,0	0.016
HOMA-R	3,4606±2,4	2,5577±1,9	0.045

Hastalar OGTT sonucuna göre normal, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetik glukoz toleransı olanlar şeklinde değerlendirildi. Hasta grubunda 27 (%45) olgu normal, 25 (%41,7) olguda BGT ve 8 (%13,3) olguda DM saptandı. Kontrol grubunda ise 28 (%70) olgu normal, 10 (%25) olguda BGT ve 2 (%5) olguda DM saptandı. Bu şekilde gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($P=0,015$).

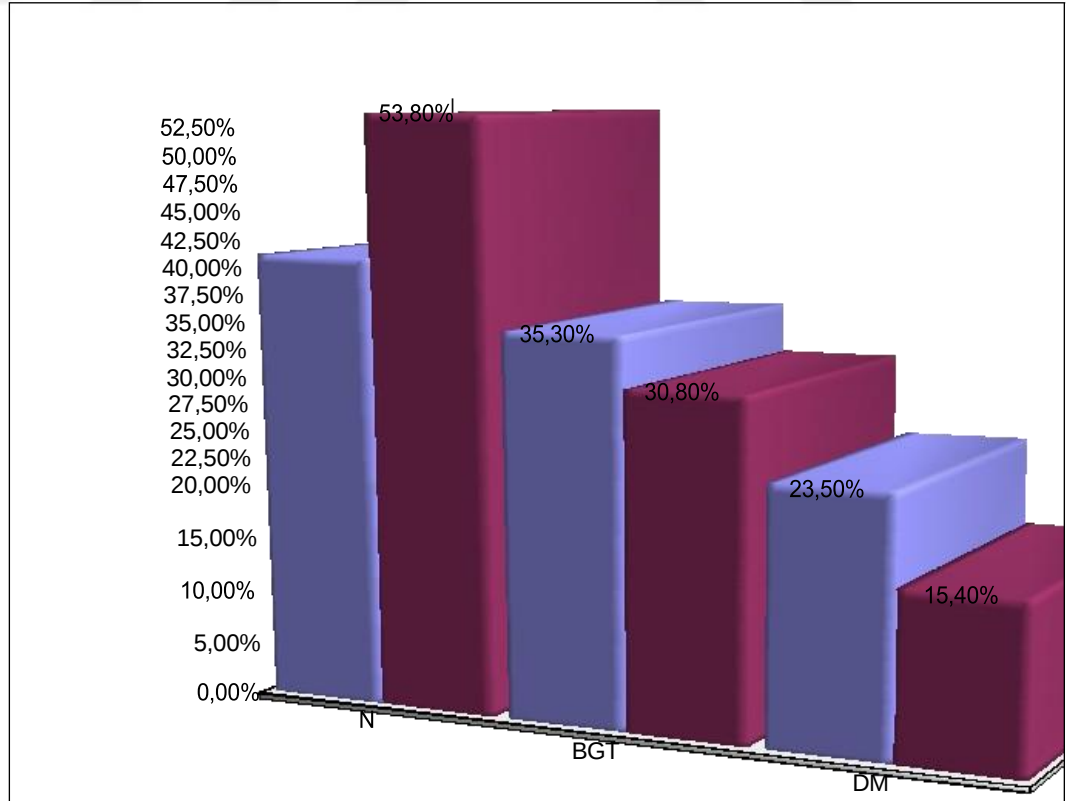
Tablo 7. Çalışma Gruplarının Glukoz Tolerans Durumu

	Normal	BGT	DM
Vaka Grubu (sayı/%)	27 (%45)	25 (%41,7)	8 (%13,3)
Kontrol Grubu (sayı/%)	28 (%70)	10 (%25)	2 (%5)

Cinsiyet açısından gruplar değerlendirildiğinde sonuçlar şu şekilde idi: kadın hasta grubunda 7 (%41.2) olgu normal, 6 (%35.3) olguda BGT, 4 (%23.5) olguda diyabet mevcutken; kadın kontrol grubunda 7 (%53.8) olgu normal, 4 (%30.8) olguda BGT, 2 (%15.4) olguda diyabet saptandı. Erkek hasta grubunda 20 (%46.5) olgu normal, 19 (%44.2) olguda BGT, 4 (%9.3) olguda diyabet saptanırken; erkek kontrol grubunda 21 (%77.8) olgu normal, 6 (%22.2) olguda BGT, 0 (%0) olguda diyabet saptandı.



Grafik 1. Kadın cinsiyete göre glukoz toleransı

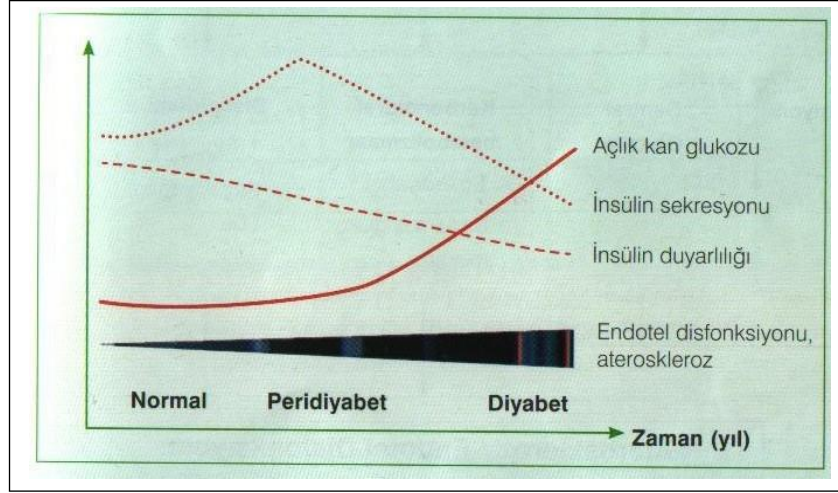


Grafik 2. Erkek cinsiyete göre glukoz toleransı

TARTIŞMA

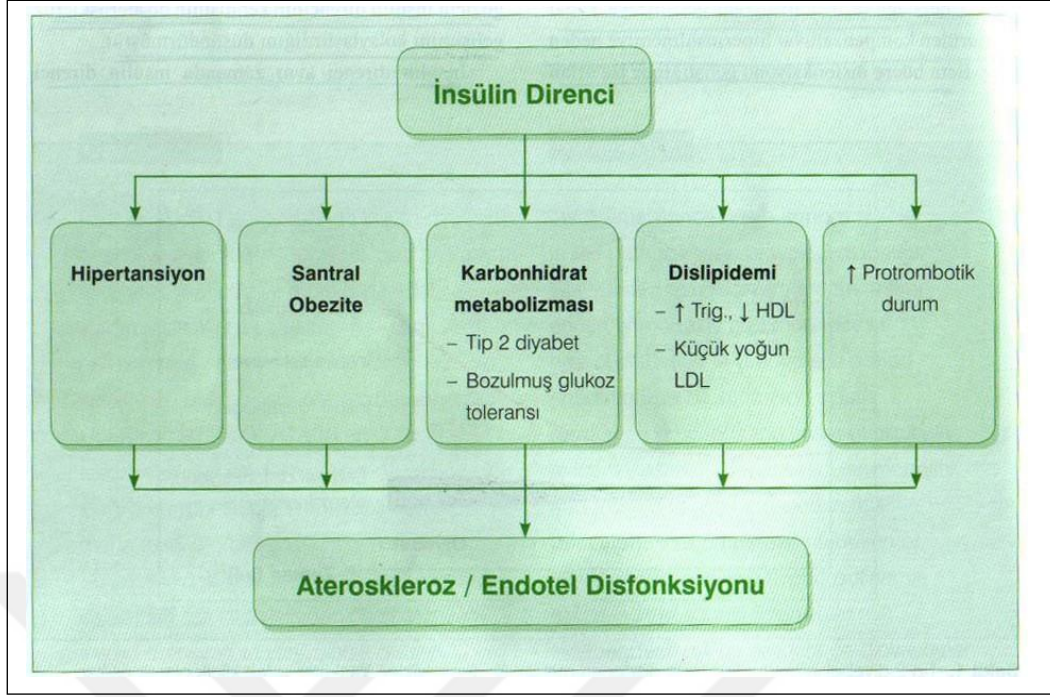
İnsülin direnci, Tip 2 diyabetin doğal sürecinde anahtar patojenik parametredir. İnsülin direnci varlığı beta hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar sürdürülen kompensatuar hiperinsülinemiye neden olur. Beta hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise artan insülin direncine kompensatuar yanıt yetersiz hale gelir ve Tip 2 diyabet tanısı koyduran hiperglisemi düzeylerine ulaşılır. İnsülin direncine neden olan mekanizmaların aydınlatılması ve insülin etkisini artıran farmakolojik tedavilerin geliştirilmesi için yoğun araştırmalar yapılmaktadır (38).

Tip 2 diyabeti olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (39). Tip 2 diyabeti olan hastaların kardiyak mortalite açısından taşıdıkları risk, myokard infarktüsü öyküsü olan hastaların taşıdığı risk ile benzer düzeydedir (14). Hastaların önemli bir kısmında prediyabetik dönemde komplikasyonların ortaya çıkışı, bozulmuş glukoz toleransı ve postprandial hiperglisemiye olan ilgiyi arttırmıştır. Bu hastalardaki yüksek kardiyovasküler hastalık riski, çoğunlukla ateroskleroz gelişiminin sonucudur (40). Diyabette gözlenen hızlanmış ateroskleroz gelişiminin nedeni multifaktöryeldir; hiperglisemi, dislipidemi ve yüksek oksidatif stresin önemli olduğu gösterilmiştir (41, 42). Aşık diyabet öncesinde kompensatuar hiperinsülinemi sayesinde kan glukozu normal düzeylerde tutulduğu uzun süren bir insülin direnci dönemi vardır (43). Kardiyovasküler riskin bu prediyabetik dönemde de arttığı gösterilmiştir (44, 45). Şekil 5’de Tip 2 diyabet gelişimi ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ilişkisi gösterilmiştir. Bu gözlem insülin direncinin kendisinin de ateroskleroz gelişimini kolaylaştırdığını düşündürmüştür.



Şekil 5. Tip 2 diyabet gelişim sürecinde gözlenen metabolik değişiklikler

İnsülin direnci aynı zamanda insülin direnci sendromunun (metabolik sendrom) önemli bir parçasıdır. İnsülin direnci sendromu ilk olarak obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin kümelenmesi ile karakterize, kardiyovasküler riskin önemli ölçüde arttığı klinik bir sendrom olarak tanımlanmıştır (46). İnsülin direnci sendromunda insülin direncinin, hipertansiyon ve dislipidemi gibi sendromun diğer komponentlerinin gelişiminde rol oynayan ana komponent olduğu ileri sürülmüştür. Şekil 6'da insülin direnci sendromu ve yol açtığı klinik ve biyokimyasal anormallikler görülmektedir. Pek çok risk faktörünün birlikte bulunduğu metabolik sendrom gibi durumlarda ateroskleroz gelişiminde risk faktörlerinin bağımsız etkilerini değerlendirmek güçtür. Buna karşın, tartışmalı olsa da, insülin direnci ve hiperinsülineminin koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörleri oldukları ve bu faktörlerin getirdiği risk düzeylerinin hiperlipidemide gözlenen risk düzeyine yakın olduğu bildirilmiştir (42, 47, 48).



Şekil 6. İnsülin direnci sendromu ve ilgili klinik-biyokimyasal anormallikler

Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayan en önemli faktörlerdendir (49). İnsan ve hayvan çalışmalarında insülin direnci durumlarında endotel disfonksiyonu varlığı gösterilmiş, aradaki ilişkide rol oynayan mekanizmaların aydınlatılması için araştırmalar başlatılmıştır (45).

Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip bireylerde aşıkardiyovasküler hastalık gelişiminden önce endotel fonksiyonlarında anormallikler izlenmesi, ateroskleroz gelişiminde endotel disfonksiyonunun kilit özellikle erken basamak olması hipotezi ile uyumludur (50).

İnsülin direncinin tip 2 diyabete ilerleyişi ile endotel disfonksiyonundan ateroskleroza kadar ilerleyen sürecin paralel seyrettiğine dair kanıtlar artmaktadır (51).

Egzersiz testi noninvazif, kolay erişilebilir ve uygulanabilir olması, komplikasyon oranlarının diğer tanı yöntemlerine kıyasla düşük olması nedeniyle asemptomatik bireylerde koroner arter hastalığının taranması amacıyla kullanılabilir. Daha önce belirtildiği gibi egzersiz testinin asemptomatik bireylerde koroner arter hastalığı tespiti

amacıyla kullanıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır. ACC/AHA 1997’de egzersiz testi uygulamaları için bir rehber yayınlamış ve asemptomatik bireylerde egzersiz testi uygulamasını sınıf I olarak değerlendirmiştir. Egzersiz testinin sensitivitesi 4. stage’e (13 METs’e) ulaşıldığında, hedef kalp hızının %85’ine ulaşıldığında ve maksimum kalp hızı* maksimum sistolik basınç >20.000 olduğunda belirgin şekilde artmakta ve yeterli görülmektedir (52). Kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için yapılan bir çok çalışmada oral glukoz tolerans testi kullanılmıştır. Basit ve standardize edilmiş bir test olması ve 2. saatteki glisemi düzeyinin bir öğündeki glisemi düzeyine yakın olması OGTT’nin avantajlarıdır. Öglisemik- hiperinsülinemik klemp testi insülin direncinin tanısında altın standarttır, ancak uygulama zorluğu ve uzun zaman alması nedeniyle sınırlı sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalarda uygulanabilir. Bu nedenle biz bu çalışmamızda uygulama kolaylığı ve öglisemik-hiperinsülinemik klemp testi ile korelasyonu nedeniyle HOMA’yı kullanmayı tercih ettik (R:0,88, P<0,0001; R:0,85, P<0,0001 ve R:0,73, P<0,0001). HOMA uygulaması ile ilgili olarak Medline kullanılarak yapılan literatür taramasında 572 çalışma görülmüştür. Bu çalışmaların %50’sinden fazlasında HOMA modeli nondiyabetik popülasyonda uygulanmıştır (53, 54, 55).

Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip anjiyografik olarak koronerleri normal olan bireylerde insülin direnci varlığı, anormal endotel bağımlı koroner arter cevabı ile korelasyon gösterilmiştir. Bu çalışmalarda insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasında saptanan ilişkinin, tabloya eşlik eden hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır. Sağlıklı insanlarda patolojik düzeylerde hiperinsülineminin endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiş olmasına karşın, diyabetik hastalarda uygulanan insülin tedavisinin endotel fonksiyonlarını düzelttiği saptanmıştır. UKPDS çalışmasında diyabetik hastalara uygulanan agresif insülin tedavisi ile makrovasküler hastalık insidansında önemli değişiklik gözlenmezken mikrovasküler hastalık insidansında azalma izlendiği bildirilmiştir.

Diyabet-makrovasküler hastalık ilişkisinde en geniş kapsamlı bilgi veren araştırma DECODE çalışmasıdır (56). Diyabet prevalansını belirlemenin yanısıra tüm nedenlere bağlı mortalite oranını ve kardiyovasküler prognozu ortaya koymayı amaçlayan bu araştırmanın sonucunda postprandial glukoz düzeyi ile koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler mortalite arasında lineer bir ilişki olduğu, postprandiyaal glukoz seviyesi 200 mg/dl'yi aştığında mortalitenin de arttığı saptanmıştır (15). Honolulu Kalp Çalışmasında da, 2. saatteki glisemi düzeyinin koroner arter hastalığı için önemli bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur (57). Bazı araştırmacılar karotis intima-media kalınlığı ile postprandial glisemi ile ilişkisini göstermişlerdir. Literatürdeki bir çok çalışmada açlık kan şekeri hiperglisemi ile ilişkili ölüm riskini göstermede tek başına yetersiz olduğu ortaya konulmuş ve oral glukoz tolerans testinin bozulmuş glukoz toleransını gösteren ek prognostik bilgi vereceği ifade edilmiştir (58). FUNAGATA çalışmasında ise bozulmuş glukoz toleransının kardiyovasküler risk oluşturduğu ancak bozulmuş açlık glukozunun risk oluşturmadığı iddia edilmiştir (59).

Büyük çaplı prospektif çalışmalarda insülinin koroner arter hastalığı ile bağımsız korelasyonu ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (42). Yakın zamanda Quebec bölgesinde yaşayan erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada sistolik kan basıncı, medikasyonlar, aile öyküsü ve plazma trigliserid, apolipoprotein B, yüksek LDL ve düşük HDL düzeylerine göre düzeltilerek yapılan çoklu analiz sonucunda açlık insülin düzeylerinin iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (47).

Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) çalışmasında açlık hiper insülinemisi, toplumda daha sık rastlanan apolipoprotein E 3/3 fenotipinden ziyade 2/3 fenotipine sahip erkeklerde koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (60). Başka bir çalışmada hiperinsülinemi yüksek trigliserid düzeyleri varlığında koroner arter hastalığı riskini artırmıştır (61). Bu sonuçlar, hiperinsülineminin yalnızca bazı etnik gruplarda veya bazı spesifik risk faktörlerine sahip hastalarda koroner arter hastalığı için risk faktörü

oluşturduğunu veya hiperinsülineminin yalnızca insülin direncinin bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir.

Cinsiyetin insülin direnci ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiye etkisi net değildir. Erkeklerden elde edilen verilere karşılık bayanlarda Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışması dışında hiperinsülinemi ve koroner arter hastalığı riski arasında ilişki saptanamamıştır (62). Östrojen hormonu, vasküler sisteme olan etkileri ile insülinin veya kardiyovasküler metabolik sendromun aterosklerotik sürece olan katkılarını azaltıyor olabilir. Android tipte adipozitenin hem erkeklerde hem de kadınlarda hiperinsülinemi, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı ile daha fazla korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Dolayısı ile jinoid obeziteye sahip kadınlarda insülin ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin daha zayıf olması olasıdır.

Günümüze kadar insülin direnci ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran ve insülin etkisinin direk olarak ölçüldüğü çalışmalar, hasta sayısı açısından küçük ölçekli kalmıştır. Buna karşın bu çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında, insülin direnci ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin hiperinsülinemiden daha güçlü olduğu görünmemektedir (42).

Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) çalışmasında Hispanikler, Hispanik olmayan beyazlar ve Afrika kökenli Amerikalılardan oluşan popülasyonda insülin konsantrasyonları yerine direk olarak insülin etkisi ölçülmüştür (63). Hispanik olmayan beyazlarda sigara içimi, lipid düzeyleri, hipertansiyon ve antihipertansif medikasyonlar, diyabet ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığına insülin direnci ile karotis intima media kalınlığı arasında ilişki olduğu saptanmış ve bu bulgu insülin direncinin aterogenez üzerine bağımsız etkisi olduğunu düşündürmüştür. Aynı çalışmada Afrika kökenli Amerikalılarda ise insülinemi veya insülin direnci ile intima media kalınlığı arasında ilişki saptanamamıştır. Açlık ve postprandial 2. saatteki insülin seviyeleri ile intima-media kalınlığı arasında hiçbir etnik grupta önemli ilişki gösterilememiştir. IRAS çalışmasında hasta popülasyonun %50'sinden fazlasının kadın olduğu göz önüne alınırsa

elde edilen sonuçlar insülin direnci ve koroner arter hastalığının bayanlarda da ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Aynı grup üzerinde yapılan bir başka çalışmada insülin direnci ve koroner arter hastalığı arasında demografik özellikler, hipertansiyon, sigara içimi ve dislipidemiye göre düzeltme yapıldığında da tutarlı bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (64). Bu düzeltmeler sonunda, plazma insülin ve intima media kalınlığı arasındaki ilişkiye benzer şekilde, açlık insülin düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasında gözlenen ilişkinin istatistiksel önemini kaybettiği görülmüştür.

Ülkemizde diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansının araştırıldığı TURDEP çalışmasında diyabet prevalansı %7,2, BGT prevalansı %6,7 olarak bulunmuştur. Ayrıca diyabetlilerin %32'sinin daha önce tanı konulmamış (yeni) diyabetli olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda bilinen diyabeti olan olgular çalışmaya alınmadığı halde hasta grubunda bozulmuş glukoz toleransı %41,7, diyabet %13,3 sıklığında saptandı. Kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %25 ve %5 idi. Diğer ülkelerde yapılan yayınlar da daha önce tanı konulmamış diyabet prevalansının arttığını göstermektedir. Böylece bozulmuş glukoz toleransının ve tanı konulmamış diyabetin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu ortaya çıkmıştır (65). Ancak koroner arter hastalığı ile bozulmuş glukoz toleransının ilişkisine dair bir prevalans çalışması bulunmamaktadır.

BGT'nın koroner arter hastalığına nasıl sebep olduğu daha öncede tartışıldığı gibi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bir çok hastada BGT'na hipertansiyon, obezite ve dislipidemi gibi risk faktörleri eşlik etmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi yapılmış 225 olguda, diyabetik ve BGT olan hastaların, nondiyabetik hastalara göre yüksek oranda koroner arter hastalığına yakalandığı gösterilmiş ve BGT olan grupta hipertansiyon ve hipertrigliserideminin ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (66). Ayrıca hiperglisemi tek başına da bir risk faktörü olarak ortaya çıkabilir. Hiperglisemi koagülasyon mekanizmasında tromboza neden olan değişikliklere yol açmaktadır. Hiperglisemik hastalarda protrombin, fibrinopeptit A,

faktör VII düzeylerinde artışla beraber trombosit agregasyonunda artış gözlenmektedir (67, 68).

Stabil angina pectorisi olan ve bilinen diyabeti olmayan 363 erkek hastada yapılan bir çalışmada, %52,3 oranında bozulmuş veya diyabetik glukoz toleransı saptanmıştır (69). 73 hastanın oluşturduğu 3 damar hastalığı olanlar grubunda diyabetik glukoz toleransı %34 bulunmuş iken koroner arter hastalığı olmayan 61 hastada %5 bulunmuştur. Aynı çalışmada tutulan damar sayısı ile yükleme sonrası glukoz düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Nurkalem Z. ve Sargın M. yaptıkları çalışmada akut koroner sendrom vakalarını incelemişlerdir. Anjiyografide koroner lezyon saptanan 52 hastanın 37'sinde (%71) OGTT sonuçlarına göre bozulmuş (n:23, %44) veya diyabetik (n:14, %27) glukoz toleransı saptamışlardır. Hem BGT hem de diyabet sıklığı ile tutulan koroner damar sayısı arasında korelasyon saptamışlardır. Ayrıca tutulan damar sayısı ile postprandiyal glukoz düzeyi arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptamışlardır (70).

Diyabetik yada BGT olan hastaların hipertansiyon, dislipidemi, obesite gibi eşlik eden risk faktörleri de göz önüne alınarak daha agresif tedavi yaklaşımları ile izlenmeleri önerilmekte ve bu sağlandığında da komplikasyonların daha başarılı bir şekilde önlenebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda açlık kan şekeri sonuçlarına göre bilinen diyabeti olmayan ve koroner arter hastalığı olan hastalarda normal populasyonla kıyaslandığında daha yüksek oranda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet görülmesi dikkat çekiciydi. Normal veya bozulmuş açlık kan şekeri olan koroner arter hastalarında OGTT uygulaması, yüksek kardiyovasküler risk taşıdığını bildiğimiz tanı konulmamış diyabetlilerin veya BGT'li kişilerin erken tespiti, kardiyovasküler risklerinin belirlenmesinde ve tedavinin modifikasyonunda yararlı bir yaklaşım olacaktır.

ÖZET

Son yıllarda diyabet ve günümüzde onun öncüsü sayılan metabolik sendrom, insülin direnci ve bozulmuş açlık glukozu tablolarının ateroskleroz için ciddi birer risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. Yeni tespit tip 2 diyabet olgularının tanı konulduğu anda %80-100'ünde endotel disfonksiyonu, %50'sinde hipertansiyon ve %30-40'ında iskemik kalp hastalığı olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada bilinen diyabeti olmayan, koroner arter hastalığı olan olgularda insülin direnci ve bozulmuş/diyabetik glukoz toleransı sıklığını sağlıklı popülasyonla kıyaslamayı amaçladık.

Çalışmaya koroner arter hastalığı tanısı olan, bilinen diyabeti olmayan 60 hasta ardışık olarak alındı. Kontrol grubu olarak asemptomatik, standart egzersiz testi maksimal negatif olan veya yapılan koroner anjiyografisi normal olarak değerlendirilen bilinen diyabeti olmayan ve yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi açısından eşlendirilmiş 40 olgu alındı. Her iki gruba da 75 gram glukoz ile insülin yanıtı 2 saatlik OGTT uygulandı. HOMA-R, C-peptit ve lipid değerlerine bakıldı.

Çalışma sonunda 120. dakika kan şekeri, C-peptit ve HOMA-R değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). hasta grubunda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet sıklığı daha fazla idi (BGT için %41.7 vs %25 ve diyabet için %13.3 vs %5 $p<0.05$).

Sonuç olarak normal veya bozulmuş açlık glukozu olan koroner arter hastalarında OGTT uygulaması, yüksek kardiyovasküler risk taşıdığını bildiğimiz tanı konulmamış diyabetlilerin veya bozulmuş glukoz toleranslı kişilerin erken tespiti, kardiyovasküler risklerinin belirlenmesinde ve tedavinin modifikasyonunda yararlı bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- WHO (1998) The World Health Report 1998. Life in the 21st Century – a Vision for All. Geneva, Switzerland: WHO.
- 2- Is insulin resistance the main cause of impaired fasting glycaemia? : C. Ito., H. Sasaki., S. Ishida., R. Maade., H. HaredaThe International Diabetes Federation Abstract Volume of The 18th Congress. S:144
- 3- Hennekens GH, Buring JE. Epidemiology in Medicine. Boston: Little and Brown Company, 1987.
- 4- Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Diabetes Care 1995; 18: 1050-1064.
- 5- Zimmet P. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes in adults. Diabetologia 1999; 42: 499-518.
- 6- Sarah W, Gojka R, Anders G, et al. Global prevalence of diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1047-1053.
- 7- McCarty D, Zimmet P: Diabetes 1994 to 2010: Global estimates and projections. Melbourne, International Diabetes Institute, 1994.
- 8- Zimmet P. Challenges in diabetes epidemiology – From West to the rest. Diabetes Care 1992; 15: 232-252.
- 9- King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes reporting group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993; 16: 157-177.
- 10- Green A, Hirsch NC, et al. The changing world demography of type 2 diabetes. Diabetes Metab res rev 2003; 19: 3-7.
- 11- Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results

- of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.
- 12- Gu K, Cowie C, Haris M. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA 1999; 281: 1291-1297
- 13- Payzin S. Diyabetik dislipidemide statinlerin yeri. Türkiye Klinikleri Kard. 2004; 4 (ek): 9-12
- 14- King H, Aubert AU, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21 1414-1431
- 15- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-234
- 16- The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group, Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999; 354: 617-621
- 17- Garber A.J. Diabetes Mellitus. ‘ Internal Medicine. Editor: Stein J. H., Mosby Year Book, St. Louis, p: 1391 - 1392 ’, 1994.
- 18- Lavin N. Manuel Of Endocrinology & Metabolism (3rd Edition 2002) S:630
- 19- Reaven G, Strom T. Tip 2 Diyabet – Sorular ve Cevaplar 2003. S:55
- 20- Yılmaz. C , Yılmaz. M. T, İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2000. S:30-31.
- 21- Kayaalp O S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (Hacettepe-TAŞ 9. Baskı 2000) Cilt 2;S:1252-64.

- 22- Casper D.L, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D Jameson J L. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2005 16th ed. McGraw Hill S: 2155
- 23- Holleman F, Hoekstra J. Insulin Lispro. N Engl J Med, 1997, 17: 176-182.
- 24- Canadian Lispro Study Group; Ross SA, Zinman B, Campos RV, Strack T. A comparative study of insulin Lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. Clin Invest Med, 2001, 24: 292-298.
- 25- McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long acting agent for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Drugs, 2001;61(11):1599-1624
- 26- De Fronzo RA, Lilly Lecture. The triumvirate: Beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes: 37 ; 667-687, 1988
- 27- Klinik Obezite : Peter G. Kopelman & Micheal J. Stock. 2000 S:1
- 28- C.Yılmaz. , M. T. Yılmaz., Ş İmamoğlu. Diabetes Mellitus 2000 S:30-31.
- 29- F.B. Hu, M.J. Stampfer, S.M. Haffner, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 1129-1134
- 30- Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000, S.11-25.
- 31- Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma; Argos Yayınları, İstanbul, s.31-61, 2001
- 32- Grignani G, Soffiantino F. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. Circulation 1991; 83 (suppl II): II- 128
- 33- Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst's The Heart, 10th edition, McGraw Hill, 3. Cilt, s.1207-1237, 2002.

- 34- Califf RM. Akut Koroner Sendromların Esasları, Avrupa Kitapçılık, İstanbul, s.1-12, 2003.
- 35- Lown, B. Sudden cardiac death: The major challenge confronting contemporary cardiology. *Am. J. Cardiol.* 43:313, 1979
- 36- Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst's The Heart*, 10th edition, McGraw Hill, 1. Cilt, s.461-479, 2002.
- 37- Yang JC, Wesley RC, Froelicher VF. Ventricular tachycardia during routine exercise testing: risk and prognosis. *Arch Internal Med*; 151: 349-353, 1991.
- 38- Cefalu WT. Insulin Resistance: Celular and Clinical Concepts. *EBM* 2001; 226:13-26.
- 39- Kirpichnikov D, Sowers JR. Diabetes mellitus and diabetes associated vascular disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2001; 12: 225- 230.
- 40- Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights fom an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1543-1550.
- 41- Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-942.
- 42- Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med* 1998; 105: 4S-14S.
- 43- Zimmet P, Alberti K. The changing face of macrovascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus in different cultures: an epidemic in progress. *Lancet* 1997; 350: S1-S4.
- 44- Haffner SM, Stern M, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary artery disease start ticking before the onset of clinical diabetes. *JAMA* 1990; 263:2893- 2898.

- 45- Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, et al. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabetic Medicine* 2003; 20: 255-268.
- 46- Reaven GM, Banting Lecture 1988; Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
- 47- Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
- 48- Pyöälä M, Miettinen H, Halonen P et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 538-544.
- 49- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- 50- Schachiner V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906
- 51- Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ, et al. Insulin resistance and endothelium. *Am J Med*. 2004; 117: 109-117.
- 52- Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, et al. The prognostic value of exercise capacity. *Am Heart J*; 122: 1423-1431, 1991.
- 53- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419
- 54- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirror the

glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63

55- Wallace TM, Levy JC, Mathews DR. Use and Abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495

56- Yılmaz MT, Salman S. Diyabetik hastada postprandiyal glukoz düzeyinin önemi. *Aktüel Tıp Dergisi*; 8 (2): 14-18, 2003.

57- Rodriguez BL, Curb JD, Burcfield CM, Huang B, Sharp DS, Lu GY, Fujimoto W, Yano K. Impaired glucose tolerance, diabetes and cardiovascular disease risk factor profiles. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*; 19 (6): 587-590, 1996.

58- Wolever TMS, Chiasson JL, Csima A, et al. Variation of postprandial plasma glucose, palatability and symptoms associated with standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose. *Diabetes Care*; 21: 336-340, 1998.

59- Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarahi H, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*; 22 (6):920-924, 1999.

60- Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, et al. Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype: a report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol.* 1994; 4: 40-45.

61- Yarnell JWG, Sweetnam PM, Marks V, et al. Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations? The Caerphilly Prospective Study. *Br Heart J* 1994; 71: 293-296.

62- Nabulsi AA, Folsom AR, Heiss G, et al. Fasting hyperinsulinemia and cardiovascular disease risk factors in non-diabetic adults: stronger associations in lean versus obese subjects. *Metabolism* 1995;44: 914-922.

- 63- Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1809-1817.
- 64- Rewers M, D'Agostino R Jr, Burge G, et al. Coronary artery disease is associated with low insulin sensitivity independent of insulin levels and cardiovascular risk factors. *Diabetes* 1996; 45 (suppl 2): 52A.
- 65- Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis*; 144 (1): 229-235, 1998.
- 66- Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a Glycemic threshold for mortality risk? *Jpn Heart J*; 32 (1): 35-43, 1991.
- 67- Alain D. Baron, MD. Vascular Reactivity. *Am J Cardiol*; 84: 251-271, 1999.
- 68- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow- mediated endothelium- dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*; 34: 146-154, 1999.
- 69- Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycemia and therapeutic prospects. *Diabetologia*; 36: 1119-1125, 1993.
- 70- Nurkalem Z, Sargin M, Alper A, Uyarel H, Sargin H, Samur H, Uzunlar B, Karabulut A, Tezel T. Nondiyabetik akut koroner sendrom vakalarında postprandiyal hipergliseminin koroner lezyonlarla ilişkisinin araştırılması. *Endokrinolojide yönelişler*; 12 (5): 175- 179, 2003.