

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
KARDİYOLOJİ SERVİS ŐEFLİĐİ

STABİL ANJİNA PEKTORİS HASTALARINDA TİP 2
DİABETES MELLİTUS'UN İNVAZİV OLARAK ÖLÇÜLEN
AORTİK NABİZ DALGA HIZI ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

Haluk ÜN
Hv.Tbp.Ütđm.

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL
2016

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
KARDİYOLOJİ SERVİS ŐEFLİĐİ

STABİL ANJİNA PEKTORİS HASTALARINDA TİP 2
DİABETES MELLİTUS'UN İNVAZİV OLARAK ÖLÇÜLEN
AORTİK NABİZ DALGA HIZI ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

Haluk Ün
Hv.Tbp.Ütđm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim
Hastanesi Kardiyoloji Servisi Tıpta Uzmanlık Tezi
olarak hazırlanmıőtır.

TEZ DANIŐMANI
Zafer Işılak
Doç. Tbp.Yb.

İSTANBUL
2016

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eēitim Hastanesi Komutanlıēına:

“Stabil Anjina Pektoris Hastalarında Tıp 2 Diabetes Mellitus’un İnvaziv Olarak  l  len Aortik Nabız Dalga Hızı  zerine Olan Etkisinin İncelenmesi” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Servisi’nde Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp.Yb. Zafer Işılak (imza)

GATA HEH Kardiyoloji Servisi

Bařkan : Prof.Tbp.Alb. Mehmet UZUN (imza)

GATA HEH Kardiyoloji Servis řefi

 ye : Prof.Dz.Tbp.Alb. Atilla İYİSOY (imza)

GATA Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD

 ye : Prof.Dr. Eralp ULUSOY (imza)

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yedek  ye : Prof.Dr. Fethi KILIÇARSLAN (imza)

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yedek  ye : Doç.Tbp.Yb. Alper UÇAK (imza)

GATA HEH Kalp Damar Cerrahisi Servisi

ONAY:

Hv.Tbp.  tēm. Haluk  n’ n 30.06.2016 tarihinde savunduēu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

(imza)

Dekan

TEŞEKKÜR

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kardiyoloji Servisi'nde uzmanlık eğitimimi tamamlıyor olmaktan dolayı büyük gurur ve heyecan duymaktayım. Eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübesi ile bilimsel ufkuma büyük katkı sağlayan, tezimin hazırlanmasının her aşamasında sürekli teşvik ve desteklerini gördüğüm, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç.Tbp.Yb. Zafer Işılak'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde emeklerini ve deneyimlerini esirgemeyen, baştabibimiz saygıdeğer hocam sayın Prof.Dz.Tbp.Tüma. Bekir Sıtkı CEBECİ'ye ve servis şefimiz Prof.Tbp.Kd.Alb. Mehmet UZUN'a teşekkürü bir borç bilirim. Bilgi, deneyim ve örnek aldığım hekimlik vasıfları ile uzmanlık eğitimime büyük katkıda bulunan kıymetli hocalarım Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb. Ejder KARDEŞOĞLU'na, Prof.J.Tbp.Alb.Namık ÖZMEN'e, Doç.Tbp.Alb. Ömer YİĞİNER'e şükranlarımı sunarım.

Kardiyoloji Servisi'nde uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini ve yardımını gördüğüm başasistanlarım Doç.Tbp.Yb. Mustafa APARCI, Doç.Tbp.Yb. Murat YALÇIN, Doç.Hv.Tbp.Yb. Ömer UZ'a çok teşekkür ederim. Klinikte beraber çalıştığımız kıymetli uzmanlarımız Dz.Tbp.Yzb. Gökhan DEĞİRMENCİOĞLU ve tezimin istatistik hesaplamalarını yapan Tbp.Yzb. Uğur Küçük'e, değerli asistan arkadaşlarım Tbp.Kd.Ütğm. Burhan BIÇAKCI, Hv.Tbp.Ütğm. İbrahim DAĞAŞAN ve Hv.Tbp.Ütğm. Emrah Burak ÖLÇÜ'ye, tezimin anjiyografik ölçümler safhasında yardımlarını esirgemeyen tüm hemodinami laboratuvarı çalışanlarına, değerli hemşirelerimize ve tüm sağlık personeline çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen eşim ve aileme şükranlarımı sunuyorum.

ÖZET

Stabil Anjina Pektoris Hastalarında Tip 2 Diabetes Mellitus'un İnvaziv Olarak Ölçülen Aortik Nabız Dalga Hızı Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi

Çalışmanın amacı; stabil anjinası olan hastalarda diyabetin invaziv nabız dalga hızı (INDH) üzerine olan etkisinin ortaya konulması, klinik ve laboratuvar verileri ile karşılaştırılmasıdır.

Çalışmaya stabil anjina pectoris şikayeti ile koroner anjiyografi kararı verilen toplam 63 hasta katıldı. Hastaların 17'sini kadın, 46'sını erkek hasta oluşturdu. Hastaların 33'ünde Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) saptanmazken, 30'unda DM tespit edildi. Çalışmaya dahil olan hastaların koroner anjiyografiye hazırlık aşamasında alınan anamnezde risk faktörleri ve biyokimyasal test sonuçları kaydedildi. Koroner anjiyografi işlemi sırasında INDH hesaplandı.

Diyabetik grupta INDH ortalaması 12.6 ± 3.11 m/s, diyabeti olmayan grupta 9.9 ± 1.86 m/s olup diyabet grubundaki nabız dalga hızı yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Diyabetik grupta hipertansiyon %73.3 oranında iken, diyabeti olmayan grupta %45.5 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: 0.025$). Diyabetik grupta ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 27.5 kg/m^2 iken, diyabeti olmayan grupta 26.3 kg/m^2 olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.015$). Diyabetik grupta İNDH ile klinik parametreler arasındaki korelasyon incelendi. İNDH ile VKİ, yaş arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r: 0.856$, $p < 0.001$ and $r: 0.433$, $p=0.017$).

Bu çalışmanın, koroner arter hastalarında diyabet kontrolü ile arteriyel sertlik parametrelerinde iyileşmenin araştırılmasının ve dolayısıyla kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasının amaçlandığı prospektif çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz. Ayrıca koroner arter hastalığı açısından yüksek risk grubunda bulunan diyabetlilerde koroner anjiyografisi normal ya da non kritik olanlarda İNDH hesaplanarak ileriye yönelik risk faktörü olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler : Koroner Arter Hastalığı, Diabetes Mellitus, Nabız Dalga Hızı

Yazar Adı : Hv.Tbp. Ütgm. Haluk Ün

Danışman : Doç. Tbp.Yb. Zafer Işılak

SUMMARY

Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Invasively Measured Aortic Pulse Wave Velocity in Patients with Stable Angina Pectoris

The aim of this study is to reveal the effects of diabetes in patients with stable angina pectoris on invasive pulse wave velocity (IPWV) and to correlate these effects with clinical and laboratory data.

Sixty-three patients who underwent coronary angiography because of stable angina pectoris were enrolled in the study. Seventeen patients were female and 46 patients were male. Thirty patients were Type 2 diabetic and 33 patients were non-diabetic. Risk factors and biochemical test results of study participants were recorded from anamnesis taken during angiography preparation period. Invasive aortic pulse wave velocity was calculated during coronary angiography.

In the diabetic group mean IPWV was 12.6 ± 3.11 m/s, in the non-diabetic group mean IPWV was 9.9 ± 1.86 m/s. Invasive pulse wave velocity was statistically significantly higher in the diabetes group ($p < 0.001$). While the rate of hypertension in diabetic group was 73.3% and 45.5% in non-diabetic group, the difference was found statistically significant ($p = 0.025$). In the diabetic group mean body mass index (BMI) was 27.5 kg / m^2 , while in the non-diabetic group mean BMI was 26.3 kg/m^2 , difference between the groups was found statistically significant ($p = 0.015$). Correlation between IPWV and clinical parameters were investigated in diabetic patients. Invasive pulse wave velocity found strongly positive correlated with BMI and age ($r: 0.856, p < 0.001$ and $r: 0.433, p = 0.017$ respectively).

We conclude that this study can guide further prospective trials which investigates effects of diabetes regulation on arterial stiffness parameters in coronary artery patients to reduce cardiovascular mortality and morbidity. Risk of coronary artery disease is very high in diabetic patients. Invasive pulse wave velocity calculation in diabetic patients whose coronary angiography is normal or with non-critical coronary stenosis may be proposed as a prospective risk factor.

Keywords : Coronary Artery Disease, Diabetes Mellitus, Pulse Wave Velocity

Author : Hv.Tbp. Ütğm. Haluk Ün

Supervisor: Doç. Tbp.Yb. Zafer Işılak

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI	2
2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi	2
2.1.2. Endotel Fonksiyon Bozukluğu	2
2.1.3. Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu.....	3
2.1.4. Köpük Hücre Oluşumu	3
2.1.5. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu	3
2.1.6. Fibröz Kılıf Oluşumu.....	3
2.1.7. Ateroskleroz Gelişim Evreleri	4
2.1.7.1. Klasik Sınıflama (30).....	4
2.1.8. Plâğın Yapısı.....	4
2.1.8.1. Kararlı (Stable) Plak	4
2.1.8.2. Kararsız (unstable, vulnerable) Plak	5
2.1.9. Risk Faktörleri	5
2.1.9.1. Yaş ve Cinsiyet	5
2.1.9.2. Aile Öyküsü	5
2.1.9.3. Hipertansiyon.....	6
2.1.9.4. Sigara Kullanımı	6
2.1.9.5. Diyabet.....	6
2.1.9.6. Dislipidemi.....	7

2.1.9.7. Obezite	7
2.2. DİABETES MELLİTUS	7
2.2.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	7
2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	8
2.2.3. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	8
2.2.4. Aterosklerozis ve Diyabet	9
2.2.5. Diyabet ve Koroner Arter Hastalığı.....	10
2.3. ARTERİYEL SERTLİK	10
2.3.1. Tanım.....	10
2.3.2. Fizyopatoloji.....	13
2.3.3. Nabız dalga hızı (NDH).....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	16
3.2. DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	16
3.3. İNVAZİV NABIZ DALGA HIZI (İNDH) ÖLÇÜMÜ	16
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	28
5.1. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCORD	: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study
CABG	: Koroner arter bay-pass greft operasyonu
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
İNDH	: İnvaziv nabız dalga hızı
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MI	: Myokart infarktüsü
MR	: Magnetik rezonans görüntüleme
PTCA	: Perkütan transkateter anjiyoplasti,
STEMİ	: ST segment yükselmeli myokart infarktüsü
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri çalışması
TG	: Trigliserit
TK	: Total kolesterol
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1: Ateroskleroz progresyonu	4
2.2: Arteriyel sertlik ve komorbiditeler	12
3.1: İnvaziv nabız dalga hızı (İNDH) ölçümü	17
4.1: İnvaziv nabız dalga hızının diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması	20
4.2: İNDH'nın DM ve DM olmayanların arasında karşılaştırılması	20
4.3: Hipertansiyonun diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması	21
4.4: Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'nin diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması	21
4.5: Kan lipid parametrelerinin diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması	22
4.6: Koroner arter hastalığı gruplarının diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması	23
4.7: Üre ve kreatinin değerlerinin diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması	23
4.8: İnvaziv nabız dalga hızının KAH grupları arasında karşılaştırılması	24
4.9: İNDH'nın ile KAH grupları arasında karşılaştırılması	25
4.10: Grupların VKİ ve İNDH ile ilişkisi	25
4.11: Diyabetik grupta İNDH ile kreatinin arasındaki ilişki	26

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1: Diabetes Mellitus tanı kriterleri	8
4.1: Hasta gruplarının klinik ve demografik özellikleri.....	19
4.2: Hasta gruplarının klinik ve anjiyografik özellikleri,.....	19
4.3: Diyabeti olmayan grupta İNDH ile klinik parametrelerin korelasyonu	27
4.4: Diyabetik grupta İNDH ile klinik parametrelerin korelasyonu	27



1. GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de koroner arter hastalığı (KAH) morbidite ve mortalite bakımından ilk sıradadır (1,2). Aterosklerozis risk faktörleri kontrol altına alındığında sıklığı önemli derecede azalan çok faktörlü hastalıkların arasında en sık görülen örnektir (3,4).

Arteriyel stiffness yaşlanma ve metabolik bozukluklar ile yakın bir ilişkisi vardır ve bunlarla doğru orantılı olarak arteriyel sertlik artma görülmektedir (5). Arteriyel sertlik sistolik kan basıncı ve nabız basıncını arttırır, diyastolik kan basıncını ise düşürür. Arteriyel stiffness; kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, renal yetmezlik, stroke ve demans gibi vasküler hastalıklar için de belirleyicidir (6-8).

Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hastalığı bulunanlarda yaygın ateroskleroz saptanmış ve patogeneze bu durumun sorumlu olduğu düşünülmüştür (9).

Sağlıklı kişilerde nabız dalga hızı (NDH) 3-5 m/sn dir. Hipertansiyon, DM, ileri yaş ve son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda NDH kardiyovasküler olayların bir prediktörüdür (10-12). İnvaziv nabız dalga hızı ölçümü pratik bir ölçüm yöntemi olmaması sebebiyle sık olarak tercih edilen bir yöntem değildir. Non-invaziv yöntemler ise daha kolay olduğu kabul edilse de maliyet ve zaman kısıtlılığından pratik uygulamalarda tercih edilen yöntemler değildir. Koroner anjiyografi ise koroner arter hastalığı tanı ve tedavisinde tercih edilen en etkili ve altın standart olarak kabul edilen yöntemdir. Yapılan bir çalışmada sağ judkins kateter ve femoral sheath üzerinden nabız dalga hızı ölçümünün etkinliği gösterilmiştir. Koroner anjiyografisi yapılan stabil durumdaki anjina pektoris bulanan hastalarda işlem esnasında elde edilen verilerle nabız dalga hızı ölçümü yapılabilir. Koroner arter hastalığı bakımından yüksek riskli gruba giren diyabet hastalarında koroner anjiyografisi normal ya da non kritik olanların ileriye yönelik risk faktörü açısından değerlendirilmesi yapılabilir. Diyabeti bulunan hastaların koroner arter hastalığına ilişkin takibi ile ilgili invaziv nabız dalga hızı ölçümü şeklinde bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada stabil anjinası olan hastalarda rutin koroner anjiyografi sırasında elde edilen nabız dalga hızı ile diyabet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı (KAH), dünyadaki mortalite sebepleri arasında en sık görülenidir. Myokart infarktüsünde sebep olarak gösterilen durum koronerlerdeki aterosklerozdur (13). Ülkemizde de bu durum farklı değildir ve Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının sonuçları birlikte incelendiği takdirde ülkemizde görülen bütün ölümlerin %45'inin kalp damar hastalıklarından, %36'sının kalp hastalıklarından, %32'sinin de KAH'lığınan kaynaklandığı tesbit edilmektedir (14). Ülkemizde KAH'lığı görülme sıklığı %3,8'dir. Toplumumuzda bulunan 60 yaş üzerindeki bireylerin %15'ini etkilemektedir (15).

2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz arter intimasında plazmadan köken alan aterojenik lipoprotein birikimine karşı gelişen kompleks bir inflamatuvar yanıttır (16). Ateroskleroz süreci, intima tabakasında sınırlıdır.

2.1.2. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

İnsan vücudundaki en büyük organ sistemi endoteldir ve birden fazla fonksiyonel görevi vardır. Bu fonksiyonlardan birkaçı; vasküler tonusun devamı, antiinflamatuvar süreç ve antitrombotik süreçlerdir (17). Ross ve Glomset 1976 yılında, "hasara yanıt" hipotezini ateroskleroz patogenezi ile ilgili olarak tanımlamışlardır (18). Oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikiminin arter duvarında hasar oluşturacak biçimde düz kas hücrelerine bağımlı bir tamir sürecini başlattığı düşünülmüştür (19,20).

Süreç sırasında endotel hasarlanması ile lipoproteinlerin geçişi artar fakat aterosklerozun ilerlemesindeki temel problem geçişin artışından farklı olarak, lipoprotein oksidasyonu şeklinde olduğu bildirilmiştir (21,22).

2.1.3. Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu

LDL oksidasyonu ile endotelyum hücrelerinin aktiflenmesini sağlayan sinyal molekülleri sentezi yapılır (23). Endotel hasarının yoğun olarak gözleendiği bölgelerde transport artar ve inflamatuvar oluşumu yaşanan hücrelerde LDL oksidasyonu gerçekleşmiş olur (24).

2.1.4. Köpük Hücre Oluşumu

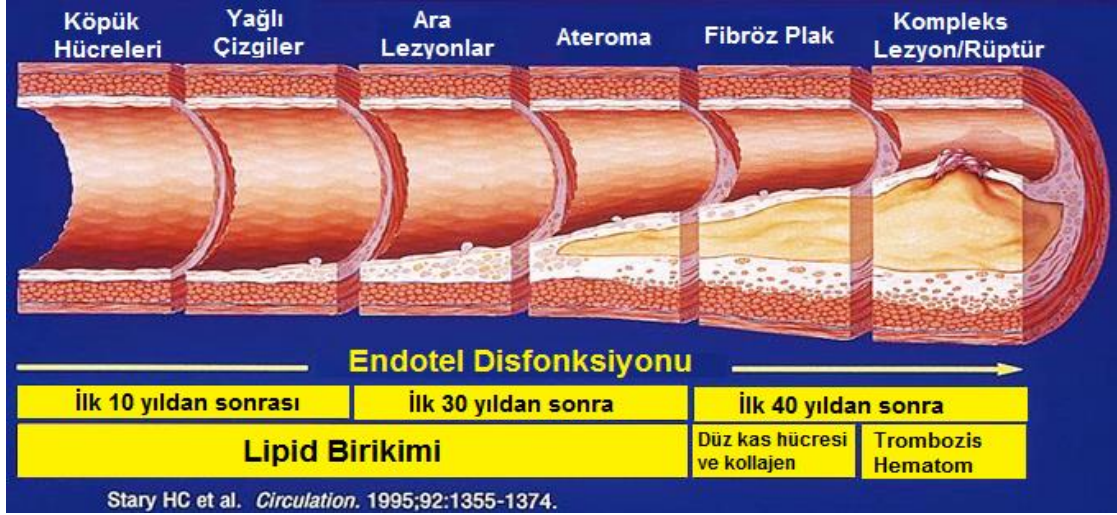
Makrofajlar okside olan LDL'nin birikmesi ile birlikte köpük hücresine dönüşür. Oluşan köpük hücresi aterosklerozun öncü hücresini oluşturmuş olur. Brown ve Goldstein, temizleyici reseptörleri kullanarak makrofajların, aşırı miktarda bulunan LDL'yi toplayabildiğini göstermişlerdir (25,26). Okside LDL'nin toplanması ile birlikte makrofajın lipid yüklü köpük hücresine dönüşünceye kadar olan süreç gerçekleşmiş olur.

2.1.5. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu

Lezyonun ilerlemesi ile hücrenin dış kısmında da lipid birikmeye başlar. Bu şekilde oluşan lipid çekirdek, intimanın bağ dokusu yapısı içindeki hücre yıkım ürünleri ve kolesterol ile kaplanmış alanlardır. Bu aşamada bahsi geçen lipid çekirdeğinin üzeri şimdilik fibrotik bir tabaka ile örtülmemiştir (27,28).

2.1.6. Fibröz Kılıf Oluşumu

Lipit çekirdeğinin üzerini örten fibröz kapsülü genel olarak düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusu hücreleri oluşturur. Lezyonun yaşı ilerledikçe kapsülde bulunan düz kas hücre sayısında da artış gözlenir. Lipid çekirdek ve onu çevreleyen fibröz kapsülden meydana gelen ilerlemiş durumdaki lezyona fibroaterom denir.



Şekil 2.1: Ateroskleroz progresyonu (29)

Şekil 2.1’de ateroskleroz gelişim evreleri şematize edilmiştir.

2.1.7. Ateroskleroz Gelişim Evreleri

2.1.7.1. Klasik Sınıflama (30)

- a. **Yağlı çizgi:** Yağ damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesi ile oluşur. Aynı bölgede meydana geldikleri için ileri evre lezyonlara dönüşebileceği tahmin edilir (31).
- b. **Yaygın intima kalınlaşması:** Bağ dokusu içerisinde çok miktarda düz kas hücresinden meydana gelir. İnflamatuar hücreler ve lipid birikintileri yapıyı meydana getiren diğer elemanlarıdır.
- c. **Fibröz plak:** Genellikle damar yüzeyinden kabarık ve makroskobik olarak beyaz renklidir. Çok yoğun bağ dokusundan meydana gelen bir fibröz başlık ile örtülüdür. Bu lezyona kanama, tromboz veya kalsifikasyon eklendiğinde kompleks lezyondan söz edilir.

2.1.8. Plâğın Yapısı

2.1.8.1. Kararlı (Stable) Plak

Aterom plâğının kararlı olarak nitelendirilmesi kompleks olma riskinin düşük olduğunu gösterir. Fibröz başlık kalınlığı plâğın her bölgesine eşit bir şekilde dağılmıştır. Bu eşit dağılıma plâğa mekanik travmalara karşı dayanma yetisi sağlar. Plâğın etrafındaki çevresel gerilimin etkisini azaltır (32,33). Total hacmin

%50'sinden azı lipid çekirdeğidir. Aterom plağı hacim olarak büyük yer kaplasa bile bu şekilde oluşan bir aterom plağı anjiyografik olarak saptanamayabilir (34,35).

2.1.8.2. Kararsız (unstable, vulnerable) Plak

Kolay hasar görebilecek ya da başka ifade ile komplikasyon riski yüksek bulunan plaklar kararsız plaklar olarak adlandırılır. Bu tür plakaların lipid çekirdekleri plağın toplam hacminin %50'sinden daha büyüktür. Buna ek olarak da inflamatuvar hücre sayısı fazladır (36-38). Bu tür yüksek riskli plaklar çoğunlukla ana koroner damarlarının proksimal kısımlarına toplanmış olduğu gözlenir (39,40).

2.1.9. Risk Faktörleri

Aterosklerotik kalp hastalığına sebep olan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları değiştirilebilen risk faktörü (örn; hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom) bazıları ise değiştirilemeyen (örn: cinsiyet ve yaş) risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Günümüzde bu risk faktörlerine ek olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bilinen bazı faktörler de mevcuttur (41-43).

2.1.9.1. Yaş ve Cinsiyet

Yaş koroner arter hastalığı için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür. Erkeklerde risk her geçen 10 yılla birlikte artar ve erkeklerle kadınlar kıyaslandığında, premenopozal kadınlarda riskin yaklaşık 10 yaş daha genç bir erkeğin risk durumu ile eşit olduğunu gösterir (44-46). Avrupa'da 75 yaş altındaki kadınlarda kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm sıklığı %42 iken bu oran erkeklerde %38 şeklinde kendini göstermektedir (47,48).

2.1.9.2. Aile Öyküsü

Koroner hastalık da hastanın birinci derece akrabasında görülen erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsünün bulunması, hastanın durumu ile ilgili değerlendirilmesi gereken en ciddi verilerdendir. Baba ya da diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne ya da diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığının görülmüş olması, o kişide ateroskleroz ve buna bağlı akut koroner sendrom gelişim riskini 1,3-1,6 kat arttırmaktadır (49,50).

2.1.9.3. Hipertansiyon

Kan Basıncı Düşürücü Tedaviye İlişkin İşbirliği Çalışmaları, kan basıncını düşürmenin mortaliteye olan etkisi ile ilgili araştırma yapmışlardır (51). Bu araştırmadan çıkan sonuçlar değerlendirildiği takdirde kan basıncındaki azalma ne kadar fazla ise kardiyovasküler hastalık riskindeki azalmanın da o oranda büyük olduğunu sonucuna varılmıştır.

2.1.9.4. Sigara Kullanımı

Tütün kullanımı, 60 yaşından büyük kişilerde rölatif myokard infarktüsü riskini iki kat, elli yaşından küçük kişilerde ise rölatif myokard infarktüsü riskini beş kattan daha fazla arttırmaktadır (52,53). Gözlemsel, kohort ve laboratuvar çalışmaları sigara kullanımının endotelial fonksiyon (54), trombosit fonksiyonu (55), oksidatif ürünlerin oluşumu (56), inflamasyon oluşumu (57,58), fibrinolizis ve vazomotor sistemlerin fonksiyonunu etkileyerek aterosklerotik sürece katkıda bulunduğunu göstermiştir. Sigara LDL oksidasyonunu hızlandırır ve inflamasyon sürecini başlatmış olur (59,60). Sigaranın, üretilen endotel kökenli nitrik oksit seviyesini etkileyerek düşürdüğü gözlenmiştir (62,63). Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın metaanalizi yapıldığında sigara içmeyen bir insanın da tütün dumanına maruz kalma riskinin %20-30 artırdığı saptanmıştır (64,65).

2.1.9.5. Diyabet

Diyabet hastalığının dünyada 2008 yılında öngörülen prevalansı %10'dur (66). Diyabet, özellikle bozulmuş glukoz toleransı ve tip-2 diyabetes mellitusun varlığı çok sayıdaki diğer koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilişkilidir. Bu risk faktörleri dislipidemi, obezite, hipertansiyon, prokoagülasyon, albüminüri ve inflamasyon belirteçlerini içermektedir (67,68). Miyokard infarktüsü hikayesi olmayan tip 2 diabetes mellitus hastalarındaki Mİ riskinin %20, mortalite riskinin %15 saptanması ve bu risk oranının diyabeti olmayan MI öyküsü olan hastalarla benzer olması sebebi ile bu sonuca varılmıştır (69-71).

2.1.9.6. Dislipidemi

Birçok randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanan güçlü kanıtlar total kolesterol (TK) ve LDL kolesterol (LDL) düzeylerini düşürmenin kardiyovasküler hastalıkları engelleyebildiğini göstermektedir. Bu sebeple, TK ve LDL seviyelerini belirli bir düzeyde tutma tedavinin birincil hedefidir (72-74).

2.1.9.7. Obezite

Obezitenin diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı riskini ve bazı kanserlerin riskini önemli ölçüde arttırdığı yapılan araştırmalarda kesin olarak gösterilmiştir (75,76). Obezitenin sebep olduğu metabolik bozuklukların birçoğu kardiyovasküler sistemi etkileyerek koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır (77,78).

2.2. DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus vücuttaki glukozun yetersiz kullanıldığı ve hipergliseminin geliştiği karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. İnsülin salgılanmasında yaşanan eksiklik, insülin yokluğuna ya da dokuların insüline duyarlılığındaki azalmasına neden olmakta, buna bağlı olarak da karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozulmaktadır (79).

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması verilerine göre 20 yaş üzerindeki tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6.7 olarak tespit edilmiştir. ADA (American Diabetes Association) kriterleriyle tanı almamış diyabetin prevalansı 5.4 milyondur (79,80).

2.2.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Klasik diyabet semptomlarının; poliüri, polidipsi, kilo kaybı varlığı ve herhangi bir zamanda bakılan plazma glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dL olması ya da açlık plazma glukoz seviyesinin ≥ 126 mg/dL olması veya oral glukoz tolerans testinde 2. saatte plazma glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dL olmasıdır (81,82).

Tablo 2.1’de Diabetes Mellitus, glukoz tolerans bozukluğu, bozulmuş açlık glukozu tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Diabetes Mellitus tanı kriterleri

	Diabetes Mellitus	Glukoz Tolerans Bozukluğu	Bozulmuş Açlık Glukozu	Normal
Açlık Plazma Glukozu	≥126		110-125	<110
OGTT 2. Saat	≥200	140-199		<140
Rastgele Ölçüm	≥200			

Yapılan 5 etiyolojik çalışmanın sonuçlarında, diyabetin sıklığı %7,2, bozulmuş glukoz tolerans sıklığı %6,7 olarak saptanmıştır. Her ikisinin de anlamlı bir şekilde kadınlarda daha sık olduğu gösterilmiştir (83).

2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Toplumda en sık görülen diabetes mellitus alt grubudur. Tip 2 diabetes mellitus insülin rezistansı, yetersiz insülin salgılanması ve aşırı hepatik glukoz üretimi ile karakterizedir. Hastalığın erken döneminde pankreas β hücrelerinden insülin salgısını artırır, böylece insülin direnci oluşmasına rağmen glukoz toleransı normal saptanır. Ardından vücudun insülin direncini yenmek için gerekli hiperinsülinemik durumu koruyamaması ile postprandial hiperglisemi oluşumu yaşanır. Sonunda insülin salgısının iyice azalması ve karaciğerde glukoz salgısının fazlaşması ile açlık kan glukozunda yükselme durumu oluşur (84-86).

2.2.3. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar: Diyabetik Ketoasidoz (DKA), Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma, Hipoglisemi

Kronik Komplikasyonlar: Mikrovasküler (Retinopati, nefropati, nöropati), Makrovasküler (Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar)

Diğer Komplikasyonlar: Gastrointestinal (gastroparezi, diyare), genitoüriner (seksüel disfonksiyon), dermatolojik komplikasyonlar, infeksiyonlar, katarakt, glokom (87).

2.2.4. Aterosklerozis ve Diyabet

Diyabet koroner arter hastalığı için güçlü bir risk faktörü oluşturmalarının yanı sıra hiperlipidemi ile birlikte bu risk daha da artar (88). Diyabetik hastalarda trigliseridlerin fazlalığı ve HDL azlığı aterosklerozun görülmesini hızlandırır (89).

Diyabetiklerde kan glukoz seviyesinin kontrolünün, ateroskleroz gelişimini engellemede tek başına yetersiz olması; aterosklerozun multifaktöryel seyri ve hipergliseminin bu faktörlerden yalnızca bir tanesi olmasıyla açıklanabilir. Diyabetin yanında koroner arter hastalığı için ek risk faktörleri varlığı aterosklerozun oluşma riskini daha fazla arttırmaktadır (90,91).

Diyabetiklerde yapılan, hipergliseminin seviyesi ile mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonlar ve diğer mortalite sebepleri arasında doğrusal bir ilişkinin bulunduğu gözlenmiştir (92,93). Diyabetik hastalar, MI yaşayan hastalar arasında sayıca üstün olmakla birlikte aynı zamanda diyabeti olmayanlara göre daha kötü bir prognoz gösterirler (94-96). Diyabetli hastalarda sessiz miyokardiyal iskemi %20 oranından fazla olarak bildirilmektedir. Diyabet, kardiyak otonomik disfonksiyona neden olur ve iskemiye karşı ağrı yanıtını olumsuz yönde değiştirir (97). Farklı çalışmalarda, erkeklerde ve kadınlarda, semptomatik ya da asemptomatik kronik hipergliseminin diğer risk faktörlerinden bağımsız, tek başına bir risk faktörü olduğu görülmektedir (98). Otuz yaşın üzerinde olanlar ve böbrek komplikasyonu gelişen diyabetlilerde mortalite artışı daha fazladır ve proteinüri olmayan olgulardan 15 kat daha çoktur (99,100). Tip 2 diyabetin gelişmesinde önceki prediyabetik dönemde metabolik sendrom bileşenleri olan dislipidemi, mikroalbuminüri, hipertansiyon, hemostatik ve inflamatuvar belirteçlerin arttığı saptanmıştır (101). Tip 2 diyabetli hastalarda gerek glukoz yüklemesinden sonraki değerler, gerekse postprandiyal glukoz değerleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında açlık glukoz düzeyinden bağımsız olarak direkt bir ilişki bulunduğu görülmüştür (102). Postprandiyal glukoz seviyelerinin kontrolü, diyabet ile ilişkili makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları önleyebilir (103). Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE) çalışmasında 2. saat postprandiyal hipergliseminin bozulmuş açlık seviyelerine oranla kardiyovasküler risk yönünden daha prediktif olduğu gösterilmiştir (104,105).

2.2.5. Diyabet ve Koroner Arter Hastalığı

Diabetes mellitus kardiyovasküler hastalıkların gelişmesindeki en önemli risk faktörlerinden biridir (106). Diyabetli hastalarda endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardiyovasküler komplikasyon oluşumunda anahtar görev aldığı düşünülmektedir (107,108). Diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyon oluşmasında hızlanmış ateroskleroz en önemli etkindir (109). United Kingdom Prospective Diabetes Study çalışmasına göre Tip 2 diabetes mellitus hastalarında HbA1c'de %1, azalma mikrovasküler komplikasyonlarda %25, myokard infarktüsü insidansında %16 azalma gösterir (110,111).

Hiperlipidemi endotel disfonksiyonuna sebep olur ve düz kas hücrelerinde proliferasyonu başlatır (112). Ayrıca hiperglisemi arteriyel duvarda doğrudan da nitrik oksit salgılanması inhibe etmekte ve buna bağlı olarak vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon gerçekleşmektedir. Tüm bu faktörlere bağlı olarak diyabetik hastaların %80'ninden fazlasında tromboza bağlı ölümler görülmektedir (113,114). Kemp ve Ellestad'ın çalışmalarında efor testi sırasında hastalarda angina pectoris gelişmediğini saptamışlar ve sessiz myokard iskemisine dikkat çekmişlerdir (115,116). Sessiz myokard infarktüsüne bağlı ölen diyabetli hastalara yapılan otopsilerde kardiyak parasempatik ve sempatik liflerde diyabetik nöropatik değişikliklerin olduğu tespit edilmiştir (117,118).

2.3. ARTERİYEL SERTLİK

2.3.1. Tanım

Normal çalışan kalp sistolde kanı pompalar. Bu sırada aort esnek olduğu için genişler ve enerjiyi depolar. Depolanan bu enerji diyastol sırasında kanın periferik gitmesi için kullanılır ve böylece kan akımı sürekli olur. Oluşan basınç dalgası arteriyel ağacın dallanma noktalarında yansımalarla uğrar. Basınç dalgasındaki bu yansımalar da arteriyel sertlikten etkilenir.

Birim alana uygulanan kuvvete stres, kuvvetin oluşturduğu deformasyon oranına ise strain denir. Elastik modulus ise stres ve strain ilişkisi olarak açıklanabilir. Arteriyel elastisite; belirli bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap değişikliği, yani arteriyel duvarların esneyebilirliğidir. Sertlik (Stiffness) ise; damar duvarında elastik doku azalmasından kaynaklanan damar katılaşması ve

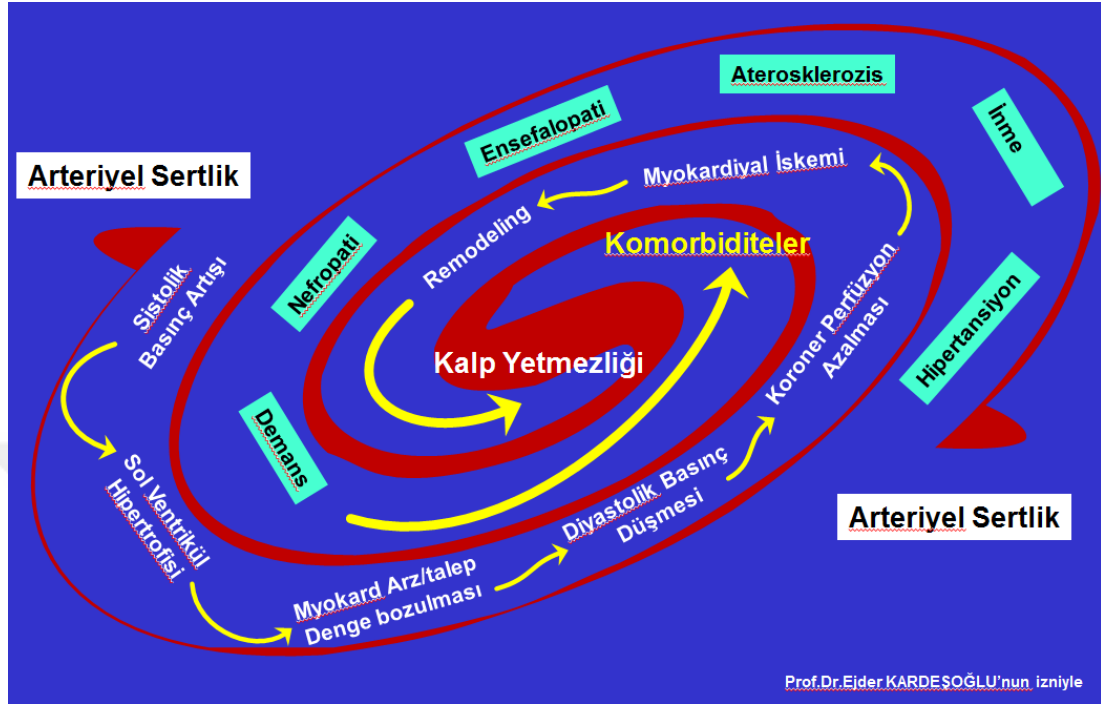
bu sebeple de arteriyel elastisitenin azalmasıdır. Elastisite ve sertlik her ikisi de kalitatif terimler olmakla birlikte kantitatif karşılıkları ‘kompliyans ve distensibilite’ dir. Arteriyel sertlik damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en çok kullanılan terimdir. Arteriyel sertlik artarsa yansıyan basınç dalgası daha hızlı hareket ederek daha erken döner. Bunun sonucunda: Santral sistolik kan basıncı artarken diastolik basınç düşer ve santral nabız basıncı artar, sol ventrikül kütlesi ve yükü artar. Böylece kalbin iş yükü artar. Diyastol sırasında koroner perfüzyon düşer.

Kan damarlarının duvar elemanları; damar biçimi ve yapısı, damar iç basıncı, kan volümü ve otheregülatuar mekanizmalar arteriyel kompliyansı meydana getirmektedir (119). Damar duvar bileşenlerinin meydana getirdiği kompliyansın damar çapı ve transmural basınçla bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır. Damar duvar bileşenleri ve damarların biçimi ile damar iç basıncı ve kan volümü arasındaki doğrusal olmayan bağlantı vardır. Bu bağlantıda damar duvar bileşenleri fiziksel özellikleri belirleyicidir. Damarların kompliyansındaki değişimler kardiyak debi ve sistolik kan basıncı üzerinde önemli etkilere sebep olabilmektedir. Sol ventrikülde sistol sırasında atılan stroke volüm basınç oluşturmaktadır. Buna karşılık arteriyel sistemde genişleme olur. Arterlerdeki depo volüm de arteriyel kompliyansa bağımlıdır. Sistol esnasında aorta ve büyük arterlerde çok miktarda volüm depolanabilir. Bu da arterdeki kompliyansa bağılıdır. Bu sebeple proksimal aorta ve majör dalları arteriyel sirkülasyon kompliyansında en çok paya sahiptirler.(120) Arteriyel kompliyansın azalması kan damarlarının mekanik olaylara tavır değişikliğine neden olur. Böylece sol ventrikül, büyük-küçük arter ve arteriyollerin büyümesini ve yeniden şekillenmesi etkiler (121).

Elastin oranı arttıkça esneklik artar ve nabız dalga hızı düşer, kollojen oranı arttıkça esneklik azalır nabız dalga hızı yükselir. Glikozaminoglikanların depolanması ve glikasyon son ürünlerinin damar duvarında artışı, damar yapısını bozarak nabız dalga hızını artırır. Arter duvarındaki gerilim, arter çapı ve arter duvarının kalınlığı ile doğru orantılıdır (Laplace Kanunu): Arter ne kadar genişleyebilirse (ne kadar esnek ise) teorik olarak onu eski haline getirmeye yarayan kuvvet (gerilim kuvveti) o kadar yüksek olmalıdır.

Arteriyel sertlik parametreleri; Nabız Dalga Hızı, Arttırma İndeksi (Augmentaston index), Arteryal Kompliyans, Ambulatuvar Arteryal Sertlik İndeksi, X

ray Kalsifikasyon Skorlaması olarak sıralanabilir. Bu yöntemler arasında aortik nabız dalga hızı ölçümü altın standart yöntemidir.



Şekil 2.2: Arteriyel sertlik ve komorbiditeler

Şekil 2.2’de arteriyel sertliğe bağlı gelişen fonksiyonel değişimler ve klinik tablolar gösterilmiştir.

Arteriyel sertlik; hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolemi, diyabet gibi bilinen aterosklerotik risk faktörleri ve yaşlanmanın sonucu olarak gelişmektedir. (122,123). Artmış aortik sertlik veya azalan kompliance; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunu gösterir (124,125). İleri yaş ve kan basıncının damar üzerindeki etkileri elendikten sonra artmış arteriyel sertlik; koroner arter hastalığı, periferik damar ve serebrovasküler (126) aterosklerozunun göstergesidir (127). Arteriyel sertlik yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da ilişkilidir. Kronik renal yetersizlik, diyabet, ateroskleroz gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucu olarak arteriyel sertlik artmaktadır (127).

Arteriyel sertlik nabız basıncında ve sistolik kan basıncında artışa, diastolik kan basıncında ise azalmaya neden olmaktadır. Arteriyel sertlik, total mortalite göstergesi olmanın yanı sıra; miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, renal yetmezlik, demans ve stroke gibi vasküler hastalıklar için de belirleyicidir (127,128).

2.3.2. Fizyopatoloji

Vasküler duvarın yapısal bütünlüğü, esnekliği elastin ve kollajen proteinlerine bağlıdır. Bu moleküllerin yavaş, aynı zamanda düzenli olarak yapım ve yıkımı ile oranları sabit dengede kalır. Dengenin bozulması, normal elastin azalması ve anormal kollajenin aşırı sentezlenmesine yol açarak vasküler sertliğe sebep olur (129).

Damar duvarındaki ekstrasellüler matriks; glikoprotein, proteoglikan, kollajen ve elastinden oluşur. Elastisite ve bütünlüğü sağlayan elastin-kollajen yapım ve yıkımı, matriks metalloproteinazları (elastaz, kollajenaz, jelatinaz vb) tarafından organize edilir. Metalloproteinazlar elastin ve kollajenin dönüşümünü artırarak ekstrasellüler matriksin zayıflamasına sebep olmaktadır (129,130.)

Arteriyel sertliğin bulgusu olan artmış matriks metalloproteinaz aktivasyonuna; hücre adezyon molekülleri, endotel disfonksiyonu ve ileri glikasyon yıkım ürünleri, proinflamatuvar sitokinlerin artışı, oksidatif stres ve aktive renin-anjiotensin-aldesteron sistemi sebep olmaktadır (131).

Sertliği artan damarların intimasının histopatolojik incelenmesinde; bozuk elastin molekülleri, anormal endotel hücreleri, artmış kollajen, matriks metalloproteinaz, vasküler düz kas hücreleri ile makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu, hücre içi adezyon molekülleri ve sitokinlerin artışı gözlenir (129).

2.3.3. Nabız dalga hızı (NDH)

Arteriyel nabız, kalp kontraksiyonu sonucu oluşan bir dalgalanmadır. Sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanan kan ile aortda meydana gelen akım arteriyel dolaşım boyunca pulsasyonlara sebep olur. Aortadan periferik arterlere iletme sırasında nabız dalgasının biçiminde hem amplitüd hem de kontur yönünden değişiklikler olmaktadır. Arteriyel sistem özellikleri ve ventrikül kontraksiyonlarına bağımlı olan arteriyel dalgalanmanın anlaşılması ile arteriyel hemodinaminin ve dalga taşınma modellerinin incelenmesi önem kazanmıştır. Böylece periferik ve santral arterlerde diyastolik ve sistolik kan basınçları arasındaki irtibat belirlenmiş olup nabız basıncının iki veya üç dalganın birleşiminden ortaya çıktığı anlaşılmıştır (132). Birinci dalga kalpten periferik iletilen dalga, ikinci dalga periferden dönen dalganın yansıması ve üçüncü dalga kalbe yansıyan dalgadır. Başlangıç dalgası sol ventrikül kontraksiyonu ve arteriyel sertliğe bağlı olmakla birlikte yansıyan dalga ise

arteriyel sertlik ve dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle bağlantılıdır. Genç erişkinlerde arterler çok daha esnektir; bu sebeple dalganın iletilme hızı düşüktür, yansıyan dalga ise yalnızca diyastolde görülebilir. Yaşlı bireylerde arterlerin esnekliği azalmış, nabız dalga hızı artmış ve yansıyan dalga sistolik basıncın çıkan kolunda görülür hale gelmiştir. Nabız dalgasının morfolojisinde yaş ile ortaya çıkan bu karakteristik değişimler nabız dalga hızının ve aort sertliğinin artışına bağlanmaktadır. Böylece sistemik arterlerde akım ve basınç dalgasının amplitüd ve konturu sertliğin, arteriyel hemodinamiklerin ve dalga yansımalarının temeline dayandırılabilir. Arteriyel kompliyansı ve sertliği indirekt olarak ölçmede en çok nabız dalga hızı kullanılmıştır. Noninvaziv olarak elde edilen verilerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir.

2015 yılında yapılan bir metaanalizde arteriyel sertliğin karotid-femoral dalga hızı ile non invaziv olarak ölçümü Klas 1A olarak önerilmiştir. Aynı çalışmada Asya popülasyonunda başka arteriyel segmentlerden elde edilen vasküler sertlik indeklerinin kardiyovasküler sonuçları belirlemede yararlı olduğu belirtilmiştir. (133)

$NDH = \text{İki dalga arası uzaklık}(D) \text{ (metre)} / \text{İki dalga arası süre}(\Delta t) \text{ (saniye)}$ olarak formülize edilmektedir.

Nabız dalga hızı ölçüm yöntemleri; Aplanasyon Tonometrisi (Sphygmo Cor, Comlior), Pletismografi, Infrared Sensörler (Pulsemetrik), Osilometrik Yöntemler (Arteriograph, Mobil-oGraph, Doppler USG, MR (genişleme ve şekil değişikliğini ölçer) olarak sıralanabilir.

Aplanasyon Tonometrisi, perifer arterdeki basınç dalgalarının transfer fonksiyonu kullanılarak santral basınç ve santral basınç dalgaları hakkında bilgi sağlanmasıdır. Periferik arterdeki basınç dalgaları bu arterlerin üstüne konulan sensörler sayesinde algılanır. Bu algılanan basınç dalgaları otomatik olarak (software) ölçülmesi istenen parametreleri ölçer. Arteryal ağaç boyunca damarlar histolojik, hücresel ve moleküler olarak değişiklik gösterir. Bu durum nabız dalga hızlarının değişik arter bölümlerinde farklı olmasına neden olur. Örneğin NDH çıkan aortada 4–5m/s, abdominal aortada 5–6m/s ve iliak ve femoral arterlerde 8–9m/s civarındadır. Bu nedenle perifer damarlardan ölçülen NDH santral NDH'nı öngörebilmesi için bu fizyolojik faktörler göz önüne alınmalıdır (134). Transfer

fonksiyonu bu fizyolojik prensibin software tarafından kabaca hesaplanması yoluyla sonuçların düzenlenmesi işlemidir.

2.3.4. Arteriyel Sertlik ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

Aort ve büyük damarların esnekliği ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki bulunmaktadır (134). Genel kabul gören görüş ile arteriyel sertlik arttığında sistol sonunda yansıyan dalganın daha erken geri dönmesine yol açmakta, bu da nabız basıncının, sistolik kan basıncının artması ve diyastolik kan basıncının azalmasına sebep olmaktadır. Nabız basıncı ile koroner arter hastalığı arasındaki kuvvetli bağlantılar arter sertliğinin koroner arter hastalığında risk faktörü olduğunu düşündüren ilk kanıt olarak kabul edilmektedir (135,136). Azalmış aort elastisitesi veya artmış nabız dalga hızı sol ventrikül artıyükünün bir indeksidir (137). Ciddi koroner aterosklerozda azalmış aort elastisitesi; sol ventrikül ejeksiyonu karşısında bir direnç oluşturur ve koroner kan akımı azalır; ardından miyokard oksijen arz-talep oranı bozulur ve miyokard iskemisi artar.

Biz bu çalışmada koroner arter hastalığı için yüksek riskli aday konumunda olan diyabetlilerin takip ve tedavisinde nabız dalga hızının kullanımını hedef aldık. Stabil anjinası olan hastalarda diyabetin invaziv nabız dalga hızı üzerine olan etkisini araştırmayı planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma protokolü için GATA Haydarpaşa etik kurulundan izin alındı. Çalışmaya dahil edilmek üzere GATA Haydarpaşa Kardiyoloji bölümüne başvuran ve herhangi bir sebeple koroner anjiyografi endikasyonu olan hastalar arasından seçildi. Bu hastalar arasında dahil edilme hariç edilme kriterlerine uygun olanlara çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil olan hastaların koroner anjiyografiye hazırlık aşamasında alınan anamnezde risk faktörleri, biyokimyasal test sonuçları tespit edildi. Hastaların anjiyografileri Judkins yöntemi ile bağımsız uzmanlar tarafından femoral arter yoluyla yapıldı. Koroner anjiyografi işlemi sırasında invaziv aortik nabız dalga hızı hesaplandı ve koroner arter hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. Stabil anjina ile koroner anjiyografi endikasyonu alan,
2. Femoral yol ile koroner anjiyografi işlemi yapılan,
3. Koroner arter hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

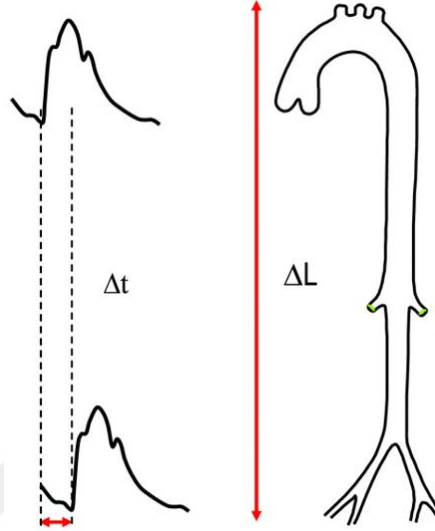
3.2. DIŞLANMA KRİTERLERİ

1. Aort cerrahisi öyküsü olan,
2. Orta ve ciddi kapak yetmezliği ya da darlığı olan,
3. Ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ($EF < 40\%$) olan,
4. Atrial fibrilasyon, atrial flutter ve diğer taşiaritmi-bradikardisi olan,
5. Aort yapısını bozan sistemik hastalığı olan (Marfan, Ehler-Danlos..)
6. Akut koroner sendromlu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. İNVAZİV NABİZ DALGA HIZI (İNDH) ÖLÇÜMÜ

Choi ve arkadaşlarının 2007 yılındaki bir çalışmada uyguladıkları invaziv nabız dalga hızı ölçüm yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde planlı koroner anjiyografi hastalarında sağ judkins kateter aortada belirli bir konumdayken basınç kaydı alınıyor. Aynı kayıt femoral giriş bölgesinden de yapılıyor. Basınç kayıtları EKG ile eş zamanlı yapılarak dalga hızının iletme süresi hesaplanıyor. Kateter konumu ve

uzunluğundan mesafe, basınç-EKG kaydı farkından zaman hesaplanarak invaziv nabız dal hızı (İNDH) hesaplanıyor (138).



Şekil 3.1: İnvaziv nabız dalga hızı (İNDH) ölçümü

Şekil 3.1’de aort kökü ve femoral bölgeden basınç kaydı ile zaman, kateter lokalizasyonu ile de mesafe ölçümü gösterilmektedir.

Ölçümler rutin koroner anjiyografi işlemi devam ederken alınması planlandı. Sağ judkins kateter ile sağ koroner görüntülemesi yapılırken aort üzerinden kateter ile EKG ile eş zamanlı basınç trase kaydı alındı. Bu sırada kateterin sheath dışında kalan kısmı da ölçüldü. Koroner anjiyografi tamamlanıp, sheath çekilmeden önce hastanın tansiyon değeri kontrol edildiği sırada ekg ve sheath üzerinden basınç kaydı alındı. Kullanılan kateter ve sheath boyutları da kaydedildikten sonra hesaplamalar yapıldı.

Nabız dalga hızı = yol/zaman, formülüne göre; Yol, aort kökü ve femoral bölge arası, zaman ise aortik ve femoral basınç traseleri arasındaki süre farkı olarak hesaplandı. Formül sonucunda elde edilen değer invaziv nabız dalga hızını oluşturdu.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatiksel analizler SPSS sürüm 16.0 (SPSS Inc. Released 2007. SPSS for Windows, Version 16.0. Chicago, SPSS Inc.) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel(histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi.

Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanılarak verildi. Ordinal değişkenler için tanımlayıcı analizler frekans tabloları kullanılarak verildi. İki grup arasında normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Gruplar arasında cinsiyet, hipertansiyon, sigara ve koroner arter hastalığı sıklığı Ki-kare ya da Fisher kesin ki-kare testleri (Hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumlarda) kullanılarak karşılaştırıldı. Koroner arter hastalığı grupları arasında invaziv nabız dalga hızları tek yönlü ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasında korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıkları Pearson testi ile hesaplandı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 63 hasta katıldı. Hastaların 17 'si kadın, 46'sı erkek hasta oluşturdu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1'de hasta gruplarının klinik ve demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta gruplarının klinik ve demografik özellikleri

	DİYABET YOK		DİYABET VAR		p*
	ORTALAMA	SS	ORTALAMA	SS	
Yas	61.3636	±9.05476	68.2667	±10.53052	0.007
TK	197.5758	±44.89295	184.0000	±44.81610	0.235
LDL	118.8182	±38.79470	107.9467	±35.00360	0.249
HDL	54.1212	±33.64684	49.0667	±9.57343	0.431
TG	136.7879	±56.08574	147.1333	±76.09374	0.539
VLDL	28.1636	±10.92170	29.0333	±15.29815	0.795
KRE	1.0530	±0.16168	1.0857	±0.43520	0.701
URE	34.4545	±10.52108	42.1333	±21.04959	0.079
İNDH	9.9455	±1.86616	12.6567	±3.11998	<0.0001
VKI	26.3273	±1.59281	27.5400	±2.23524	0.015

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL:Çok düşük dansiteli lipoprotein, TG:Trigliserit, TK:Total kolesterol,KRE: Kreatinin, İNDH: İnvaziv Nabız Dalga Hızı, VKİ: Vücut kitle indeksi * SS: Standart Sapma, ** Bağımsız gruplar t testi,

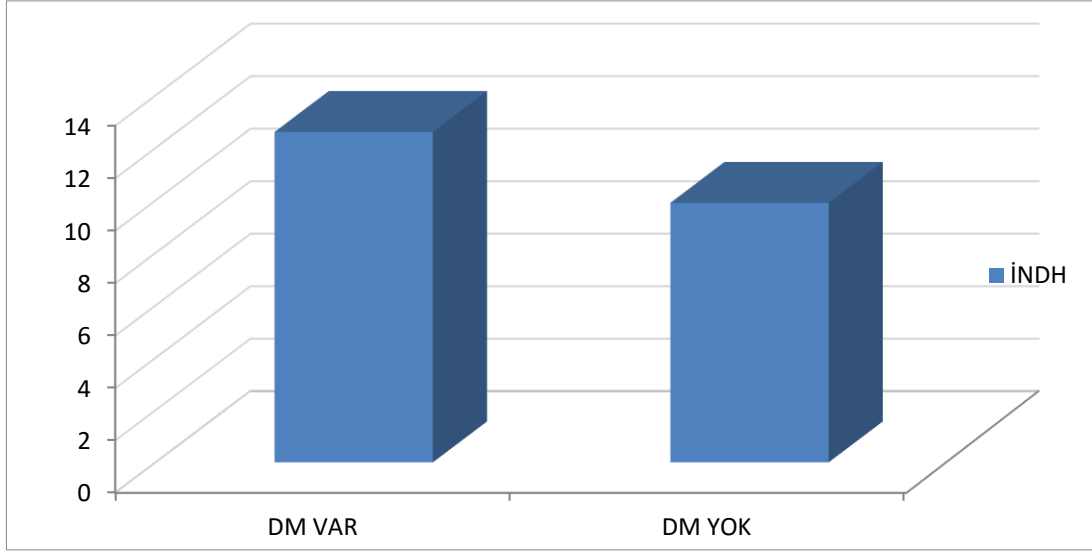
Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) hastalığı olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılan hastaların 33'ünde DM saptanmazken, 30'unda DM tespit edildi. Çalışma grupları arasında yaş, invaziv nabız dalga hızı (INDH), vücut kitle indeksi (VKI) arasında anlamlı farklılığın olduğu saptandı.

Tablo 4.2'de hasta gruplarının klinik ve anjiyografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hasta gruplarının klinik ve anjiyografik özellikleri,

	n	%	n	%	p**
ERKEK/ KADIN	24/9		22/8		0.957
HT	15	%45.5	22	%73.3	0.025
SİĞARA	11	%33.3	13	%43.3	0.414
TIBBİ TEDAVİ	14	%42.4	6	%20	0.056
PTCA	17	%51.5	19	%63	0.344
CABG	2	%6.1	5	%16.7	0.181

(HT: Hipertansiyon, İNDH: İnvaziv Nabız Dalga Hızı, PTCA: Perkütan transkateter anjiyoplasti, CABG: Koroner arter bay-pass greft operasyonu) *n: Hasta Sayısı, **Ki-kare testi

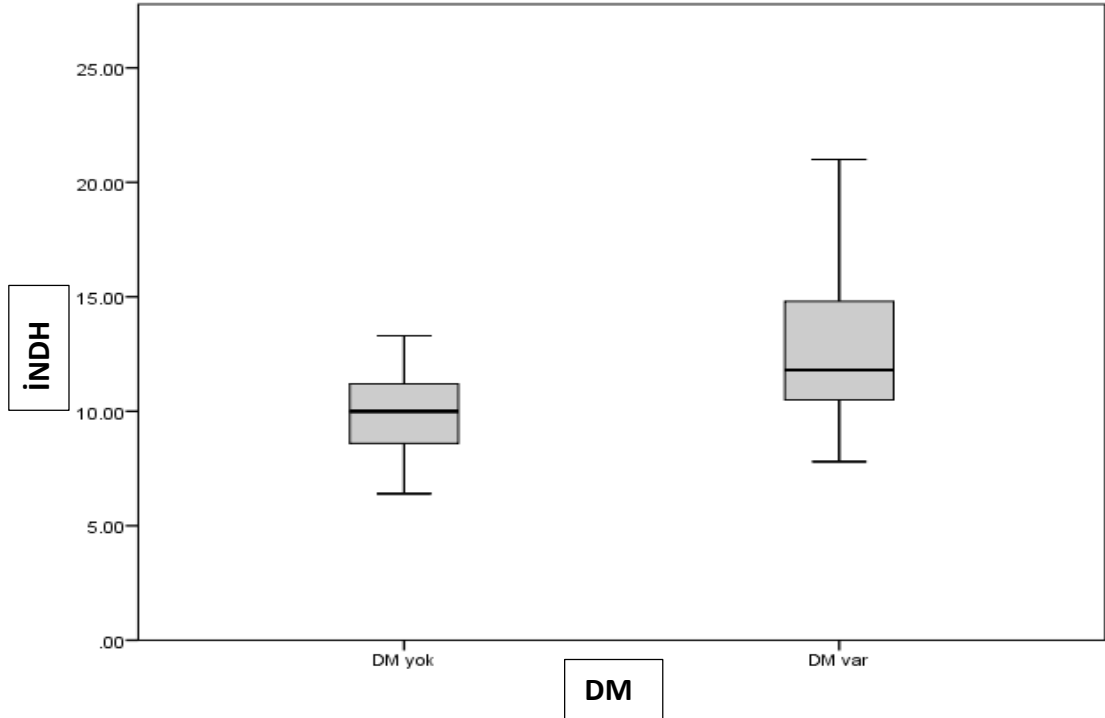


Şekil 4.1: İnvaziv nabız dalga hızının diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması

DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

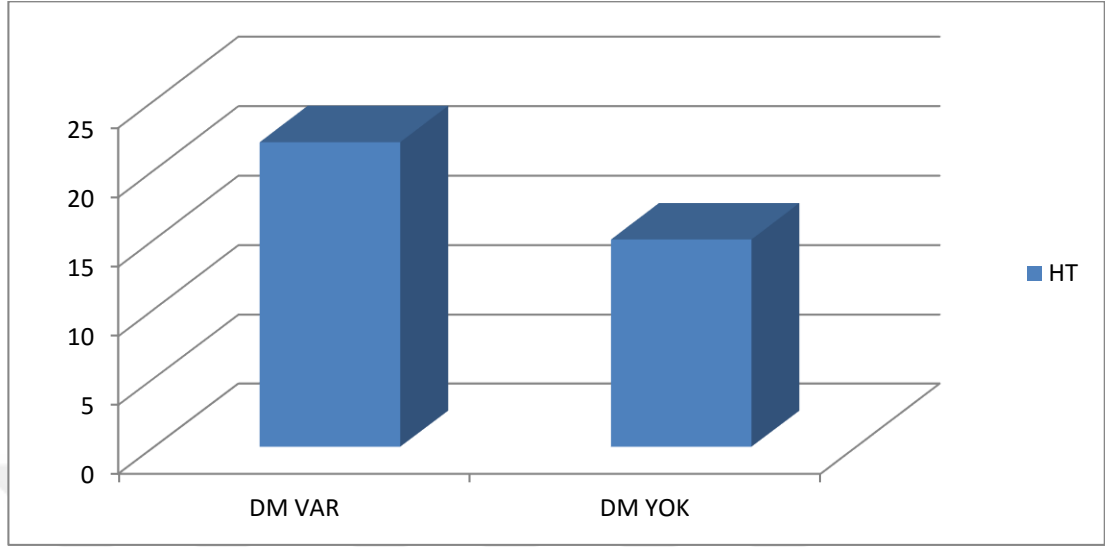
Diyabetik grupta İNDH ortalaması 12.6 ± 3.1 m/sn, diyabeti olmayan grupta 9.9 ± 1.8 m/sn olup gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu ($p < 0.001$).

Şekil 4.1’de invaziv nabız dalga hızının diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 4.2: İNDH’nın DM ve DM olmayanların arasında karşılaştırılması

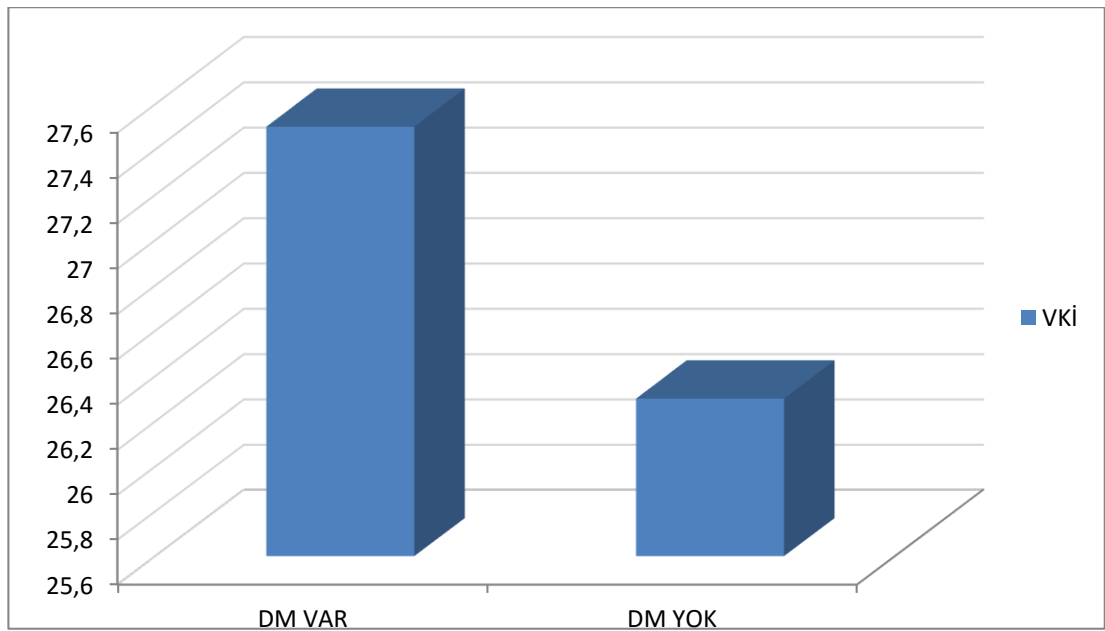
Şekil 4.2’de invaziv nabız dalga hızının diyabetik ve diyabeti olmayan hastaların karşılaştırılması gösterilmektedir.



Şekil 4.3: Hipertansiyonun diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması

Diyabetik grupta hipertansiyon %73.3 oranında iken, diyabeti olmayan grupta %45.5 olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.025$).

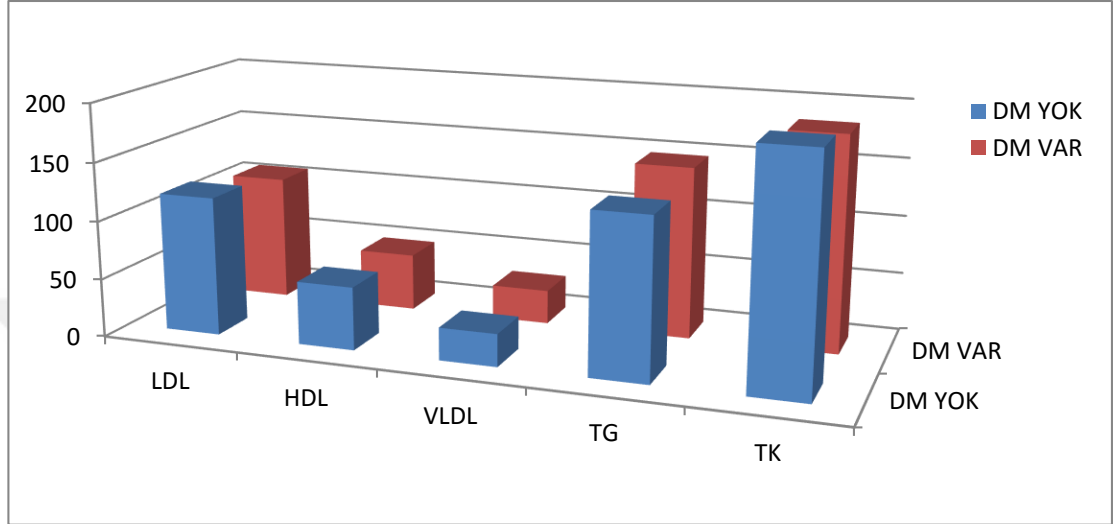
Şekil 4.3’de hipertansiyonun diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması gösterilmektedir.



Şekil 4.4: Vücut Kitle İndeksi (VKİ)’nin diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması

Diyabetik grupta vücut kitle indeksi 27.5 kg/m^2 iken, diyabeti olmayan grupta 26.3 kg/m^2 olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: 0.015$).

Şekil 4.4’de Vücut Kitle İndeksi (VKİ)’nin diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması gösterilmektedir.

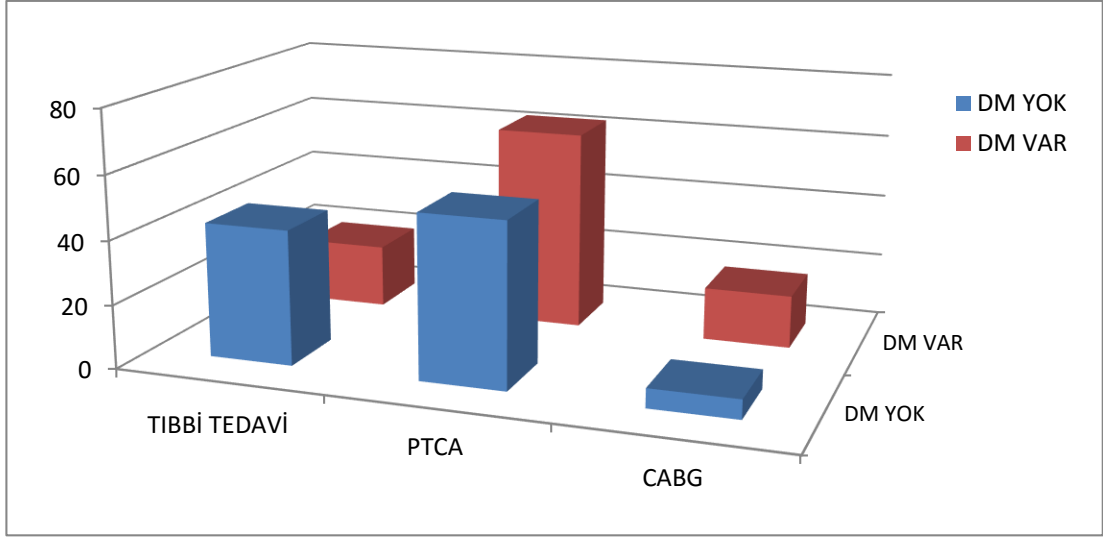


Şekil 4.5: Kan lipid parametrelerinin diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, TK: Total kolesterol

Şekil 4.5’de kan lipid parametrelerinin diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması gösterilmektedir.

Diyabetik grupta LDL değeri 107.9 mg/dl iken, HDL: 49 mg/dl , VLDL: 29 mg/dl , TG: 147.1 mg/dl , TK: 184 mg/dl ; diyabeti olmayan grupta LDL değeri 118.8 mg/dl , HDL: 54.1 mg/dl , VLDL: 28.1 mg/dl , TG: 136.7 mg/dl , TK: 197.5 mg/dl olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Sırasıyla $p: 0.249$, $p: 0.431$, $p: 0.795$, $p: 0.539$, $p: 0.235$).

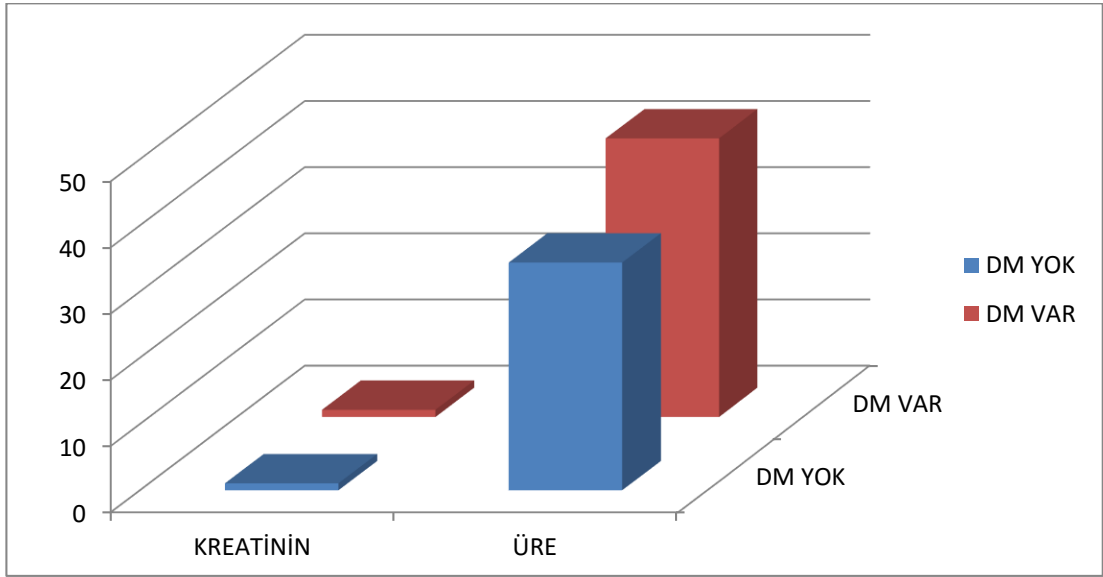


Şekil 4.6: Koroner arter hastalığı gruplarının diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması

PTCA: Perkütan transkateter anjioplasti, CABG: Koroner arter bay-pass greft operasyonu

Şekil 4.6'de koroner arter hastalığı gruplarının diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması gösterilmektedir.

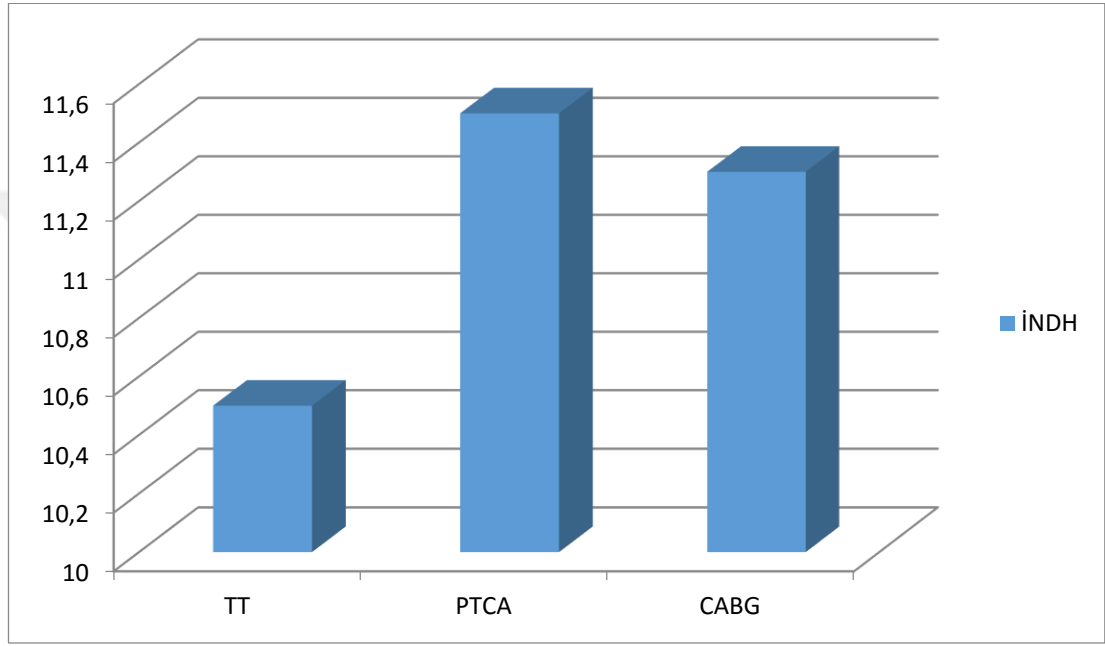
Koroner anjiyografi sonuçları, diyabetik grupta; Tıbbi tedavi %20, PTCA %63, CABG %16.7 olarak saptandı. Diyabeti olmayan grupta Tıbbi tedavi %42.4, PTCA %51.5, CABG %6.1 olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Sırasıyla p: 0.056, p: 0.344, p: 0.181).



Şekil 4.7: Üre ve kreatinin değerlerinin diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması

Hastaların üre ve kreatinin değerleri incelendiğinde, diyabetik grupta; Ortalama kreatinin değeri 1.08 (± 0.43), ortalama üre değeri 42.13 (± 21.04) olarak saptandı. Diyabeti olmayan grupta; Ortalama kreatinin değeri 1.05 (± 0.16), ortalama üre değeri 34.45 (± 10.52) olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Sırasıyla p: 0.701, p: 0.079).

Şekil 4.7’de üre ve kreatinin değerlerinin diyabeti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması gösterilmektedir.

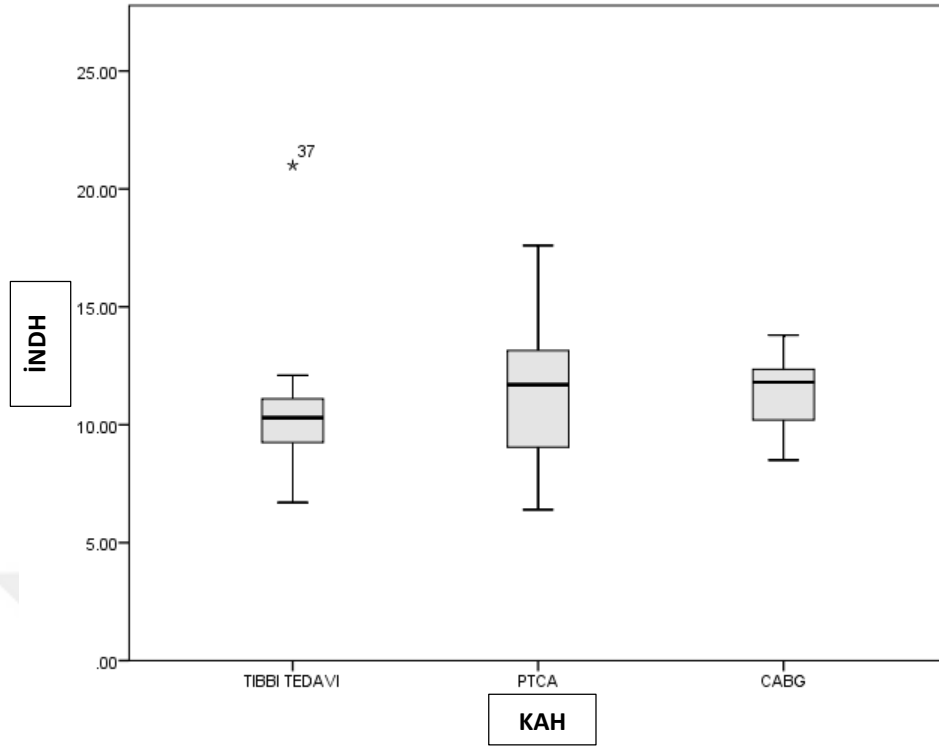


Şekil 4.8: İnvaziv nabız dalga hızının KAH grupları arasında karşılaştırılması

PTCA: Perkütan transkateter anjioplasti, CABG: Koroner arter bay-pass greft operasyonu

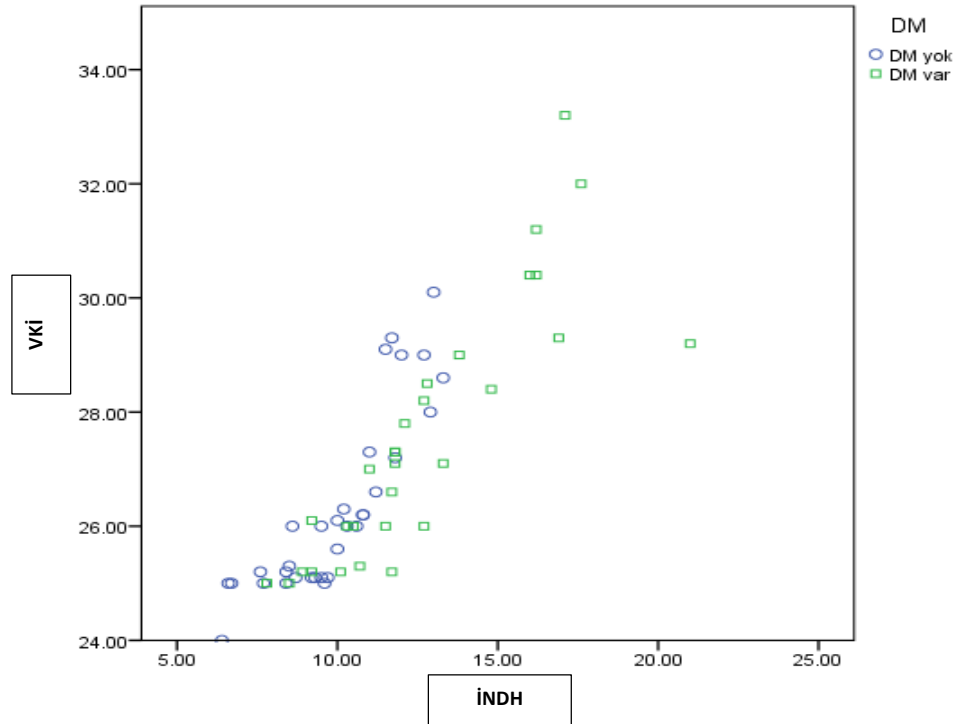
Koroner arter hastalığı grupları arasında nabız dalga hızı değerlendirildiğinde; Tıbbi tedavi grubunda 10.5 ± 2.81 m/s, PTCA grubunda 11.5 ± 3.05 m/s, CABG grubunda 11.3 ± 1.81 m/s olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.441).

Şekil 4.8’de invaziv nabız dalga hızının KAH grupları arasında karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 4.9: İNDH'nın ile KAH grupları arasında karşılaştırılması

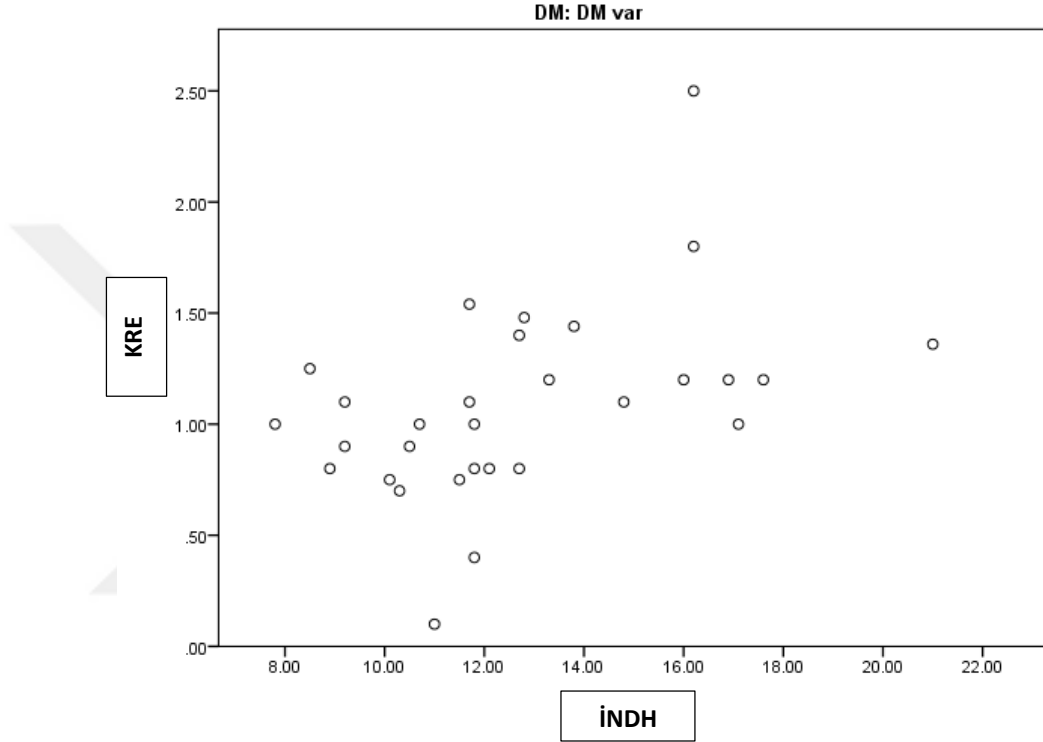
Şekil 4.9'de invaziv nabız dalga hızının koroner arter grupları arasında karşılaştırılması gösterilmektedir.



Şekil 4.10: Grupların VKİ ve İNDH ile ilişkisi

Diyabeti olan ve olmayan gruplarda İNDH ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü korelasyon saptanmıştır.

Şekil 4.10'da grupların vücut kitle indeksi ve nabız dalga hızı ile ilişkisi gösterilmiştir.



Şekil 4.11: Diyabetik grupta İNDH ile kreatinin arasındaki ilişki

Diyabetik hasta grubunda İNDH ile kreatinin arasında orta düzeyde korelasyon saptandı.

Şekil 4.11'de diyabetik grupta invaziv nabız dalga hızı ile kreatinin arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Diyabeti olmayan grupta İNDH ile klinik parametreler arasındaki korelasyon incelendi. İNDH ile Yaş, VKİ arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ($p < 0.005$).

Tablo 4.3'de diyabeti olmayan grupta invaziv nabız dalga hızı ile klinik parametrelerin korelasyonu gösterilmektedir.

Tablo 4.3: Diyabeti olmayan grupta İNDH ile klinik parametrelerin korelasyonu

		TK	LDL	HDL	TG	VLDL	KRE	ÜRE	İNDH	VKİ
YAŞ	p	0.746	0.752	0.491	0.050	0.068	0.330	0.467	0.000	0.013
	r	0.059	0.057	0.124	-0.344	-0.321	-0.175	-0.131	0.585	0.428
TK	p		0.000	0.657	0.221	0.550	0.282	0.537	0.317	0.428
	r		0.931	0.080	0.219	0.108	-0.193	0.111	-0.180	-0.299
LDL	p			0.836	0.564	0.911	0.320	0.558	0.274	0.079
	r			-0.037	0.104	-0.020	-0.179	0.106	-0.196	-0.310
HDL	p				0.020	0.484	0.989	0.563	0.447	0.586
	r				-0.403	0.126	0.002	-0.104	0.137	0.098
TG	p					0.000	0.757	0.634	0.088	0.046
	r					0.821	0.056	0.086	-0.301	-0.350
VLDL	p						0.621	0.897	0.149	0.094
	r						0.089	0.023	-0.257	-0.296
KRE	p							0.124	0.376	0.966
	r							0.273	-0.159	-0.008
ÜRE	p								0.718	0.813
	r								-0.065	-0.043
İNDH	p									0.000
	r									0.861

Diyabetik grupta İNDH ile klinik parametreler arasındaki korelasyon incelendi. İNDH ile Yaş, VKİ arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ($p<0.005$). İNDH ile kreatinin üre değerleri arasında ise zayıf pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4.4: Diyabetik grupta İNDH ile klinik parametrelerin korelasyonu

		TK	LDL	HDL	TG	VLDL	KRE	ÜRE	İNDH	VKİ
YAŞ	p	0.347	0.215	0.979	0.234	0.248	0.000	0.000	0.017	0.014
	r	0.178	0.233	0.005	-0.224	-0.218	0.632	0.611	0.433	0.443
TK	p		0.000	0.134	0.012	0.011	0.989	0.967	0.299	0.923
	r		0.889	0.280	0.455	0.459	-0.003	-0.008	0.196	0.019
LDL	p			0.116	0.358	0.349	0.908	0.842	0.273	0.805
	r			0.293	0.174	0.177	0.022	-0.038	0.207	-0.047
HDL	p				0.207	0.209	0.672	0.823	0.897	0.598
	r				-0.237	-0.236	-0.081	-0.043	0.025	-0.100
TG	p					0.000	0.429	0.832	0.728	0.857
	r					1.000	-0.150	-0.040	-0.066	0.034
VLDL	p						0.439	0.833	0.729	0.851
	r						-0.147	-0.040	-0.066	0.036
KRE	p							0.000	0.012	0.020
	r							0.755	0.453	0.422
ÜRE	p								0.045	0.056
	r								0.369	0.353
İNDH	p									0.000
	r									0.856

Tablo 4.4’de diyabetik grupta invaziv nabız dalga hızı ile klinik parametrelerin korelasyonu gösterilmektedir.

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus önemli bir mortalite sebebi olmasının yanı sıra ateroskleroz görülme sıklığını arttırması ile ilişkili olarak da mortaliteye katkısı vardır (139). Kardiyovasküler mortalite diyabeti olmayanlara göre diyabetli erkeklerde 2-3 kat, diyabetli kadınlarda 3-5 kat fazladır. Tüm diyabetli hasta ölümlerinin %70-80'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumlu tutulur ve bu ölümlerin %75'i koroner arter hastalığına bağlıdır (140,141).

Diyabetli hastalarda koroner arter hastalığının erken saptanması diyabet tanısı olmayanlara kıyasla daha zordur. Diyabetli hastalarda sessiz miyokard iskemisi olması belirgin bir semptom vermeden koroner arter hastalığının ileri ve prognostik olarak önemli seviyesine ulaşmasına sebep olmaktadır. Hatta bazen koroner arter hastalığının ilk belirtisi ani kardiyak ölüm ya da akut miyokard infarktüsü olabilmektedir (142,143). Bu sebeple diyabet tanısı olan tüm hastalar daha önceden myokard infarktüsü geçirmiş hastalar gibi koroner arter hastalığı açısından dikkatli olarak takip edilmelidir. Biz de bu doğrultuda diyabeti olan hastaların koroner arter hastalığı açısından takip ve tedavilerine yön verebilmek amacıyla invaziv nabız dalga hızı verilerini inceledik. Çalışmamızda stabil koroner arter hastalığı olan bireylerde koroner anjiyografi sırasında elde edilen invaziv nabız dalga hızı ile diyabet arasındaki ilişki araştırılmıştır. Koroner arter hastalığı açısından yüksek risk grubunda bulunan diyabetlilerde koroner anjiyografisi normal ya da non kritik olanlar ileriye yönelik risk faktörü açısından değerlendirilebilir. Diyabetli hastaların koroner arter hastalığı takibi açısından tedavilerine yön vermede invaziv nabız dalga hızı ile ilgili çalışma bulunmadığından çalışmamızın bu alanda bir ilk olduğunu vurgulayabiliriz. Bu çalışmada stabil anjinası olan hastalarda diyabet ile rutin koroner anjiyografi sırasında elde edilen nabız dalga hız verilerini baz alarak değerlendirmede bulunduk.

Kardiyovasküler hastalık ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki; genellikle yaygın tutulum gösteren aterosklerozun, koroner arterlerin yanı sıra aortu da etkilemesi ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmalar, büyük arterlerin sertliğindeki artışın, kardiyovasküler hastalık gelişme riskini ve mortaliteyi arttırdığını göstermektedir. Koroner arter hastalığı olan diyabetli hastalarda 10 yıllık mortalite %70' lere ulaşmaktadır (144,145). Diyabetlilerde uzun dönem içinde gösterilebilen koroner

patoloji olmadan da kardiyak fonksiyonel bozukluklar saptanabilmektedir. Bunun sebebi koroner anjiyografide epikardiyal major damarlar ve bu damarların dallarının görüntülenebilmesi ve koronerin mikrovasküler tutulumudur. Bunun yanı sıra saptanabilen koroner darlık olmadan da görülebilen miyokart iskemisinin etyolojisinde endotel disfonksiyonu da suçlanmaktadır (146). Bu doğrultuda çalışmamıza stabil anjina pectoris yakınması olan ve koroner anjiyografi planlanan toplam 63 hasta katıldı. Hastaların 17 'si kadın, 46'sı erkek hasta oluşturdu. Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) hastalığı olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılan hastaların 33'ünde DM saptanmazken, 30'unda DM tespit edildi. Çalışma grupları arasında yaş, invaziv nabız dalga hızı (INDH), vücut kitle indeksi (VKI) arasında anlamlı farklılığın olduğu saptandı. Diyabeti olan ve olmayan bu gruplar arasındaki fark literatür verileri ile uyumlu olarak sonuçlandı.

Diyabetli hastalarda patogeneizde ateroskleroz suçlanmaktadır. Otopsi ve anjiyografi serilerinde diyabetli hastalarda daha yaygın ve ciddi ateromatöz hastalık saptanmıştır (147). Diyabetlilerde arter duvarında bazal membran kalınlaşması, konsantrik hiyalin kalınlaşması ve doku proteinlerinin yıkımını kapsayan değişiklikler oluşturarak yapar. Bu değişiklikler arterde sertlik ve elastikiyeti değiştirmektedir. Diyabetlilerde yapılan çalışmalarda bildirilen arter segmentinin sertliğinin arttığıdır. Monier ve arkadaşları (148) insülin bağımlı diyabetiklerde diyabeti olmayan kontrol grubuna göre sertlikte artma bulmuşlardır. ARIC çalışmasında Tip 2 diyabetli hastalarda glikoz düzeyi ile karotis arterin artan sertlik değeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (149). Çalışmamızın temel noktası olan diyabetin nabız dalga hızı üzerine olan etkisini incelediğimizde; Diyabetik grupta INDH ortalaması 12.6 ± 3.1 m/sn, diyabeti olmayan grupta 9.9 ± 1.8 m/sn olup gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu ($p < 0.0001$). yapmış olduğumuz çalışma sonuçlarında da literatür bilgilerine uygun olarak diyabetik grupta invaziv nabız dalga hızında artış tespit ettik.

Obezite prevalansı ergenlerde ve çocuklarda olan dramatik artışı, gelişmekte ve gelişmiş olan toplumlarda gösterilmiştir. Dünya çapında 2.8 milyon insan her yıl kilolu olmak ya da obezite nedeniyle yaşamını yitirmektedir (150). Obezitenin diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı riskini ve bazı kanser türlerinin riskini ciddi derecede arttırdığı gösterilmiştir (151). Çalışmamızda

diyabetik hasta grubunda hipertansiyon %73.3 oranında iken, diyabeti olmayan hasta grubunda %45.5 olarak tespit edildi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p:0.025**). Diyabetik hasta grubunda vücut kitle indeksi 27.5 kg/m^2 iken diyabeti olmayan hasta grubunda 26.3 kg/m^2 tespit edildi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: 0.015$). Çalışma verilerimizin mevcut literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Bunun yanı sıra yine çalışma verilerimize göre diyabetik hasta grubunda LDL değeri 107.9 mg/dl iken, HDL: 49 mg/dl , VLDL: 29 mg/dl , TG: 147.1 mg/dl , TK: 184 mg/dl ; diyabeti olmayan hasta grubunda LDL değeri 118.8 mg/dl , HDL: 54.1 mg/dl , VLDL: 28.1 mg/dl , TG: 136.7 mg/dl , TK: 197.5 mg/dl bulundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Sırasıyla $p: 0.249$, $p: 0.431$, $p: 0.795$, $p: 0.539$, $p: 0.235$). Literatür verileri ile uyumlu olmayan sonuçları çalışmanın kesitsel bir çalışma olması ve hastaların hiperlipidemi tedavilerinin kesilmeden çalışmanın yürütülmesine bağlayabiliriz.

Diabetes mellitus kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde en önemli risk faktörleri arasındadır (152). Diyabetli hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardiyovasküler komplikasyon oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (153, 154). Diyabetik olmayan hasta grubunda sessiz iskemi sıklığı %1-4 arasında iken, diyabeti olan popülasyonda bu oran %10-30 olarak bildirilmektedir. Milan Ateroskleroz ve Diyabet çalışmasında (MISAD) 925 tip 2 diyabetli ve asemptomatik hastanın %12' sinde, stres testinde iskemiyle uyumlu ST depresyonu saptanmıştır ve bu hastaların yaklaşık yarısında koroner arter hastalığı göstergesi olan nükleer görüntüleme bulguları mevcuttur (155). Çalışmamızda koroner anjiyografi sonuçları, diyabetik grupta; Tıbbi tedavi %20, PTCA %63, CABG %16.7 olarak saptandı. Diyabeti olmayan hasta grubunda Tıbbi tedavi %42.4, PTCA %51.5, CABG %6.1 olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Sırasıyla $p: 0.056$, $p: 0.344$, $p: 0.181$). Verilerin literatür ile uyumlu olmamasını; Çalışma grubumuzun koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli grup olan stabil anjinalı bireylerden oluşmasına bağlayabiliriz.

Kronik böbrek yetersizliğinde böbrek fonksiyonları geriledikçe arteriyel sertlik artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetersizliği ve son

dönem böbrek yetersizliğinde mortalite ve morbidite en önemli nedenidir (156). Kronik böbrek yetersizliğinde artmış arteriyel sertlik, kardiyak mortalitenin güçlü ve bağımsız bir belirleyicisidir (157). Bizim çalışmamızda da diyabetik hasta grubunda İNDH ile kreatini arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Hastaların üre ve kreatinin değerleri incelendiğinde, diyabetik grupta; Ortalama kreatinin değeri 1.08 (± 0.43), ortalama üre değeri 42.13 (± 21.04) olarak saptandı. Diyabeti olmayan grupta; Ortalama kreatinin değeri 1.05 (± 0.16), ortalama üre değeri 34.45 (± 10.52) olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Sırasıyla p: 0.701, p: 0.079). sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmamasını hasta sayımızın az olmasına bağlayabiliriz. Yine çalışma verilerimize göre diyabetik hasta grubunda İNDH ile kreatin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Nabız dalga hızı ile renal fonksiyonlar arasındaki bu ilişki mevcut literatür ile uyumlu olarak gözlemlendi.

Leorayd ve Taylar'ın çalışmalarında (158) insan damar duvarının viskoelastik özelliği yaşla değişmektedir. Betaadrenerjik medyatörlerin yaşla birlikte azalması vasküler tonus, vasodilatör kapasite ve damarkompliyansındaki değişikliklere katkıda bulunabilmektedir (159). Bizim çalışmamızda da diyabeti olmayan grupta İNDH ile klinik parametreler arasındaki korelasyon incelendi. İNDH ile Yaş, VKİ arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ($p < 0.005$). Diyabetik grupta İNDH ile klinik parametreler arasındaki korelasyona bakıldığında İNDH ile Yaş, VKİ arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ($p < 0.005$). İNDH ile kreatinin üre değerleri arasında ise zayıf pozitif korelasyon saptandı ($p < 0.05$). Verilerimizin mevcut literatür ile uyumlu olduğunu gözlemledik.

Boutuyrie ve arkadaşlarının yürüttüğü (160), 15 yıl izlemi olan Fransız hipertansiyon çalışmasında büyük arter sertliği ile koroner sonuçlar arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Nabız dalga hızını da kapsayan arteriyel sertlik indeksleri anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (161). 15.000 hastayı kapsayan birbirine paralel 17 çalışma metaanalizinde; kardiyovasküler olay, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümden klasik risk faktörleri ile (hipertansiyon, diyabet, yaş) birlikte olan artmış nabız dalga hızının anlamlı olarak ek risk artışına sebep olduğu saptanmıştır (162). Çalışmamızda koroner anjiyografi sonucuna göre verileri değerlendirdiğimizde;

İNDH, ile KAH'lığı grupları; Tıbbi tedavi, PTCA ve CABG kararı verilen hastalarda ortalama İNDH sırasıyla 10.5 (± 2.81), 11.5 (± 3.05), 11.3 (± 1.81) m/s olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p:0.441). Örneklem grubumuzun yüksek riskli hastalardan oluşması koroner arter hastalığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılığın oluşmamasına sebep olmuştur

Diyabetes mellitus hastalarında artan arteriyel sertlik bütün yaş grubunda görülmektedir. Hiperglisemi ve hiperinsülinemi, arteriyel sertlik patogenezinde büyük rol oynamaktadır (163). Çalışmalar, sağlıklı kişilere göre diyabeti olan hastaların artan arteriyel sertlik ile ilişkisi saptanmıştır (164,165). Çalışmamızda invaziv nabız dalga hızı (İNDH) ile klinik parametreler arasındaki korelasyonu incelediğimizde; VKİ ile İNDH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0.005). DM ve Non-DM gruplarında VKİ ile İNDH arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı. Diyabeti olmayan grupta İNDH ile klinik parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde; İNDH ile Yaş, VKİ arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı (p<0.005). Diyabetik grupta İNDH ile klinik parametreler arasındaki korelasyon incelendi. İNDH ile Yaş, VKİ arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı (p<0.005). İNDH ile kreatinin üre değerleri arasında ise zayıf pozitif korelasyon saptandı (p<0.05).

Arteriyel sertlik, özetle arter duvarlarının sertliğini tanımlar. Damar duvarının fonksiyonel, yapısal ve viskoelastik özelliklerini belirlemek için kullanılan bir terimdir. Arteriyel sertlik, diyabet, kronik böbrek yetersizliği, ateroskleroz, diyabet gibi birçok hastalığın ve yaşlanmanın sonucudur. Arteriyel sertleşme kardiyovasküler yaşlanmanın doğal bir süreci olarak gelişirken, bazı kardiyovasküler risk faktörleri bu sürecin hızlanmasına neden olmaktadır. Arteriyel sertlik, toplam mortalitenin bir göstergesi olmakla birlikte; stroke, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü gibi vasküler kaynaklı hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (165).

Bu çalışma, stabil anjinası olan diyabetik hastalarda invaziv nabız dalga hızının araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda stabil anjinası olan hastalarda tip 2 diyabetes mellitus ve invaziv aortik nabız dalga hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı bağımsız bir ilişki saptandı. Literatür verileri ile uyumlu olan sonuçlar ilk defa rutin koroner anjiyografi ile elde edilmiş oldu. Bu bağlamda invaziv nabız dalga

hızı ölçümünü diyabetik hastaların koroner hastalığı açısından değerlendirilirken kullanılmasını öneriyoruz. Diyabetli gruptaki invaziv nabız dalga hızı farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır. Koroner anjiyografi sonuçları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durumu ilk olarak diyabetli hastalarda ateroskleroz seviyesinin koroner anjiyografide saptanamadan nabız dalga hızı ile artışı ile kendini göstermesine bağlayabiliriz. İkinci olarak ise kontrol ve test grubumuzu stabil anjinası olan yüksek riskli grubundaki hastalar oluşturduğundan her iki grupta da lezyon oranının toplum ortalamasının üzerinde olması ile açıklayabiliriz. Bu sonuçlar koroner anjiyografi sırasında elde edilebilecek olan invaziv nabız dalga hızının diyabetik hastalarda ekstra veri olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Koroner anjiyografi sonrası hastaların lezyon özelliklerine göre revaskülarizasyon seçenekleri tartışılır ve hastanın tedavisi yönlendirilir. Diyabetli hasta revaskülarizasyonu mevcut klavuzlar ışığında sürekli olarak güncellenen bir konudur. Hastaların sosyal, klinik, metabolik özellikleri dahil olarak tedavi planları hazırlanır. Tedavinin şekillendirilmesinde bu kadar çok değişkenin olması revaskülarizasyon ve sonrasındaki sonuçlar için belirleyicidir. Diyabetli bireylerin özellikli oluşu bu kısımda ayrılmaktadır. Hastaların revaskülarizasyon planlamasında ekstra verilerin kullanılması tedavinin başarısını da etkileyecektir.

Çalışmamızda stabil anjinası olan ve poliklinik değerlendirmesinde koroner anjiyografi planlanan hastalar dahil edildi. Hasta grubumuz günlük pratiğimizde sık karşılaştığımız hastalardan oluştu. Hastalara rutin koroner anjiyografi işlemi uygulandı ve invaziv nabız dalga hızı ölçümü bu sırada hesaplandı. Çalışma sırasında elde edilen veriler ekstra maliyet oluşturmada mevcut rutin faaliyetler sırasında yapıldı. Bu da çalışmamızda vurgulamak istediğimiz bir durumdur.

Arteriyel sertlik indeklerinin kardiyovasküler sonuçlar açısından önemi bilinmektedir. Son çıkan klavuzlarda da nabız dalga hızı ölçümü klas 1a olarak önerilmektedir. Fakat günlük pratiğimize baktığımızda bu yöntemlerin fazla yer alamadığını görmekteyiz. Bunun bir sebebi bu cihazların maliyeti diğer bir sebebi de günlük hasta sirkülasyonunda ekstra yer, zaman ve personel gerektirmesi olarak belirtebiliriz. Non-invaziv yöntemlerin kolaylığı ve tekrarlanabilirliği aşıkardır. Bu yöntemlerin üstünlüğü bu noktada açıktır.

Çalışmamızda da belirttiğimiz gibi yüksek riskli hasta grubu olan anjinası olan bireyler sık olarak koroner anjiyografiye yönlendirilmekte ve hemodinamik verileri bu tetkik sırasında hesaplanabilmektedir. Nabız dalga hızının bu tetkik esnasında hesaplanabilmesi koroner görüntüleme yanında ekstra bilgi sağlayacaktır. Anjiyografinin gösterebildiği makro damar sistemi haricinde saptanamayacak seviyedeki ateroskleroz ve mikrovasküler sistem hakkında da fikir verecektir. Bu da koroner anjiyografisi normal ya da tıbbi tedavi kararı verilen bireylerde tedavinin şekillenmesine büyük katkısı olacaktır.

Koroner anjiyografi hastalarında rutin olarak invaziv nabız dalga hızı ölçümü yapılması ile ileriye yönelik güçlü bir bilgi birikimi oluşacak ve belki de bu yönde standartlar belirlenebilecektir. Hemodinami laboratuvarlarında kullanılan mevcut bilgisayar yazılımları geliştirilerek ölçüm işlemleri daha kolay ve pratik hale gelebilir. Bu da aslında invaziv nabız dalga hızı ölçümünün sanıldığından daha zor olmadığını gösterecektir. Çalışmamızın diyabetli hastalar açısından bir ilk olduğundan elde ettiğimiz verilerin önemli olduğunu düşünüyoruz. İleride yapılacak daha kapsamlı ve detaylı çalışmalar ile invaziv nabız dalga hızı koroner arter hastalığı yönetiminde etkin güce ulaşabilir.

5.1. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması toplam hasta sayısının az olması ve kesitsel bir çalışma olmasıdır. Hasta grupları medikal tedavileri açısından karşılaştırılmadı ve testler sırasında da bu tedaviler kesilmedi. İnvaziv anjiyografi işlemleri farklı bağımsız uzmanlar tarafından yapıldı da invaziv nabız dalga hızı ölçümü tek bir kişi tarafından yapıldı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın, koroner arter hastalarında diyabet kontrolü ile arteriyel sertlik parametrelerinde iyileşmenin araştırılmasının ve dolayısıyla kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasının amaçlandığı prospektif çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz. Ayrıca koroner arter hastalığı açısından yüksek risk grubunda bulunan diyabetlilerde koroner anjiyografisi normal ya da non kritik olanlarda invaziv nabız dalga hızı hesaplanarak ileriye yönelik risk faktörü olarak değerlendirilebilir.



KAYNAKLAR

1. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351(19):1941-51
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 2006;29:43 -48
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 87:4–14.
4. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE, Jones PH, Cain VA, Blasetto JW. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95(3):360- 366
5. Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 88: 980–986; 2001.
6. Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 14: 798–803; 2001.
7. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 13: 90 –97; 1993.
8. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995; 26:327-31.
9. Freedman DS, Gruchow HW, Bamrah HS, et al. Diabetes mellitus and arteriographically documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:659-68.

10. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients *Hypertension* 2001;37:1236-41.
11. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension *Stroke* 2003;34:1203-6.
12. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function *Circulation* 2002;106:2085-90.
13. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991, 83:356-62.
14. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001, 29:8-19.
15. Onat A(Editör). Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. İçinde: TEKHARF. İstanbul: Orhan Matbaacılık; 2000: 16-23.
16. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Hurst's The Heart. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds), 10th edition. USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001: 1065-93.59
17. Nagai M, Kamide K, Rakugi H et al. Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth. *Am J Hypertens* 2003, 16:223-8.
18. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976, 295:420-5.
19. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989, 320:915-24.
20. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji vol. 1, 1.baskı. Çeviri editörü Turkes U, İstanbul: And Yayıncılık; 2003.

21. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989, 9:908-18.
22. Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of endothelin-1 in genesis of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2005, 57:121-7.
23. Navab M, Berliner JA, Watson AD et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16:831-42.
24. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans* 2001, 29:358-62.60
25. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997, 272:20963-6.
26. Krieger M, Acton S, Ashkenas J et al. Molecular flypaper, host defense, and atherosclerosis. Structure, binding properties, and functions of macrophage scavenger receptors. *J Biol Chem* 1993, 268:4569-72.
27. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003, 168:99-106.
28. Ndrepepa G, Braun S, von Beckerath N et al. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2005, 360:178-86.
29. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.
30. Ross R (eds). *The pathogenesis of atherosclerosis*, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
31. Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on

- Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89:2462-78.
32. Wallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (Eds.). *Oxford Text Book of Medicine*. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford Medical Publ; 1996; 22: 295-300.
 33. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *NEJM* 1986; 314: 488. Stemerman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis: Fibrous plaque formation. *J Exp Med* 1972; 136: 769-89.
 34. Libby P, Warner SJ, Saloman RN, Brinyi LK. Production of platelet-derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *NEJM* 1988; 318: 1493-8.
 35. Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J*. 1993; 69 Suppl 1: 19-29.
 36. Grignani G, Soffiantino F. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83 Suppl 2: 128.
 37. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1024.
 38. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004; 90: 1385-91.
 39. Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1996; 348 Suppl 1: 4-7.
 40. Kültürsay H. The concept of high risk in coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2002; 2: 61-4.
 41. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, et al. *Associations Between Lipoprotein(a) Levels and Cardiovascular Outcomes in Black and White Subjects: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Circulation*, Jan 17 2012; 125(2):241-9.

42. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. *Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events*. N Engl J Med, Jul 21 2011;365(3):213-21.
43. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu. 2002.
44. British Heart Foundation. *Coronary Heart Disease Statistic*, 2004. London: BritishHeart Foundation
45. Onat A. *Risk factors and cardiovascular disease in TURKEY*. Atherosclerosis, 2001;156:1-10.
46. Wald NJ, Law MR. *A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%*. BMJ, 2003;326:1419.
47. European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics*. 2008 edition.
48. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, et al. *Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010;3:120 –7.
49. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-109.
50. Chow CK, Islam S, Bautista L, et al. *Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study*. J Am Coll Cardiol, 2011; 57:619-27.
51. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. *Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Circulation, 2004 Jan 6;109(1):42-6. Epub 2003 Dec 15.
52. Edwards R. *The problem of tobacco smoking*. BMJ, 2004;328:217–9.
53. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. *Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study*. BMJ, 1998;316:1043–7.

54. Adams MR, Robinson J, McCredie R, et al. *Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis.* J Am Coll Cardiol, 1998;32:123–7.
55. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, et al. *Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system.* Can J Cardiol, 1998;14:1129–39.
56. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, et al. *Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits.* Atherosclerosis, 2001;156:109–17.
57. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, et al. *Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women.* Am J Cardiol, 2002;89:1117–9.
58. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, et al. *Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis.* Circulation, 2001;103:1936–41.
59. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, et al. *Peroxynitrite mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin.* Atherosclerosis, 2004;172:259–65.
60. Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, et al. *Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers.* Eur J Clin Invest, 2005;35:186–93.
61. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, et al. *Effects of acute cigarette smoking on endothelium-dependent arterial dilatation in normal subjects.* Am J Cardiol, 1998 May 15;81(10):1225–8.
62. Rångemark C, Wennmalm A. *Smoke-derived nitric oxide and vascular prostacyclin are unable to counteract the platelet effect of increased thromboxane formation in healthy female smokers.* Clin Physiol, 1996 May;16(3):301–15.

63. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, et al. *Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release*. Circulation, 1996 Dec 15;94(12):3109-14.
64. Glantz SA, Parmley WW. *Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk*. JAMA, 1995; 273: 1047.
65. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. *Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies*. N Eng J Med, 1999; 340: 920.
66. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva, WHO, 2010.
67. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. *A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. Diabetes Care, 1991 Mar;14(3):173-94. Review.
68. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. *Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk*. Ann Intern Med, 2004 Sep 21;141(6):413-20.
69. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. *Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease*. JAMA, 2003 Aug 20;290(7):898-904.
70. Haffner SM, Leth S, Ronnema T, et al. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Eng J Med, 1998; 339: 229.
71. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008;358:2545–59.
72. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008;358:2560–72.
73. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*. European Heart Journal, 2011;32, 1769–818.

74. Bagdade JD, Ritter MC, Subbaiah PV. *Accelerated cholesteryl ester transfer inpatients with insulin-dependent diabetes mellitus.* Eur J Clin Invest, 1991;21:161-7.
75. Superko HR. *What can we learn about dense low density lipoprotein and lipoprotein particles from clinical trials?* Curr Opin Lipidol, 1996 Dec;7(6):363-8.
76. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials.* Lancet, 2010;376:1670–81.
77. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, et al. *Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991.* JAMA, 1994 Jul 20;272(3):205-11.
78. Das SR, Alexander KP, Chen AY, et al. *Impact of Body Weight and Extreme Obesity on the Presentation, Treatment, and In-Hospital Outcomes of 50,149 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Results From the NCDR (National Cardiovascular Data Registry).* J Am Coll Cardiol, Dec 13 2011;58(25):2642-50.
79. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidağ K, Kalaça S, Özcan 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(9):1551-1556.
80. Burt VL, Harris T. *The third National Health and Nutrition Examination Survey: contributing data on aging and health.* Gerontologist. 1994 Aug;34(4):486-90. 2005;28(5):1250 -57
81. Fraser DJ, Phillips AO. *Diabetic Nephropathy. Systemic disease and the kidney.* Medicine 2007;35(9):503 -506
82. Kasper M, Funk RHW. *Age-related changes in cells and tissues due to advanced glycation end products (AGEs).* Arch Gerontol Geriatr 2001;32(3):233-243

83. Satman İ, Yılmaz T, Şengul A, Population- based study of diabetes and risk characteristics in Turkey, *Diabetes Care* 25: 1551- 1556, 2002.
84. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. USA: McGraw Hill, 2005; 2152- 80
85. Altuntas Y. Diyabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. In: Yenigun M, Altuntas Y, editörler. *Her yönüyle diyabetes mellitus*. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;51- 62
86. Bennett PH, Krowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, KingGL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 331 -40
87. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Commitee on the Diagnosis and Classsification of Diabetes Mellitus. *Diab Care* 2002; 25: 5 -14
88. Fleal MK. Blood lipid levels in type 2 diabetes: What are the effect of diet? *Diabetes Care* 1999;22:1605-1606
89. Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. Çev. Ed: Karpuz H, *Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık*, 2004;s. 36-72
90. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE, Jones PH, Cain VA, Blasetto JW. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95(3):360- 366
91. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *Q J Med* 2006;99(1):1–14
92. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412

93. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287(19):2570-81
94. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2001;s. 639-697
95. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. Diabetes Care 1998; 21(1): 69-75
96. Fox CS, Sullivan L, Agostino RB, Wilson PWF. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. Diabetes Care 2004;27:704-708
97. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD Study. Diabetes Care 2004;27:1954-1961
98. Gök H. Endokrin Hastalıklar ve Kalp. Klinik Kardiyoloji, genişletilmiş 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2002;s. 745-760
99. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 100 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. Diabetes Care 1999;22(2):233-240
100. Bjørnholt JV, Erikssen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, et al. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. Diabetes Care 1999;22(1):45-49
101. Gavin JR. Pathophysiologic mechanism of postprandial hyperglycemia. Am J Cardiol 2001;88(6A):4H-8H
102. Zimmermann BR. Postprandial hyperglycemia: implications for practice. Am J Cardiol 2001; 88: 32-36
103. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE

- study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999; 354(9179): 617-621
104. Solomon CG. Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348(5):457-459
105. Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids Diabetes Spectrum 2008; 21: 160–5.
106. Oto A. Diabet ve Koroner Arter Hastalığı: Gelişen Dünyanın Korkunç İkili. Türkiye Kardiyovasküler Tıp Elektronik Dergisi [serial on the internet] 2007 Nov [cited 2007Nov 27] (about 3 pages) Available from: <http://www.turkkardiyovaskulertipedergisi.com/?sayfa=sayilar&id=80> Last Access: 16th May 2011
107. Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Available from: <http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fccws-> Last access: 16th May 2011
108. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2009; 32 Suppl 1: S3-5. Erratum in: Diabetes Care 2009; 32:754.
109. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 975-98
110. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405-12
111. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035-8
112. Satman I, editor. TURDEP-II Sonuçları. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [homepage on the internet].; Available from: [http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP II 2011.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP%20II%202011.pdf) Last access: 16th May 2011.

113. Buse JB, Gindberg HN, Bakris GL, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114–26.
114. Stern S, Cohn F, Pepine CJ. Silent Myocardial Ischemia. *Current Problems in Cardiology* 1993; 18 (5).
115. Faglia E, Fabrizio F, Patrizia C, Felice P, et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease. 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002; 25:2032-2036
116. Faerman I, Faccio E, Milei J, et al. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Histologic evidence of their relationship. *Diabetes* 1997; 26:1147 -58.
117. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, et al. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 72-77.
118. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1289-95.
119. Westerhof N, Bosman R, DeFries CJ, Noordergraaf A. Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech* 1969; 2:121-43.
120. Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension. A prospective view. *Hypertension* 1995; 26:10-4.
121. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634–639; 1999.
122. Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 14: 798–803; 2001.

123. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434 – 2439; 1999.
124. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347–1351; 1998.
125. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard J-L, Ducimetière P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 30: 1410 –1415; 1997.
126. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: *Circ Res* 90: 251–262; 2002.47
127. Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 88: 980–986; 2001.
128. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 13: 90 –97; 1993.
129. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA: Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005, 25:932-43.
130. Jacob MP: Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2003, 57:195-202.
131. Park S, Lakatta EG: Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei medical journal* 2012, 53:258-61.
132. Asmar R: Pulse wave velocity, principles and measurement. In: Asmar R, editor. *Arterial stiffness and pulse wave velocity, Clinical applications*. France Elsevier, 1999:25-55

133. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG, McEniery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):698-722.
134. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7
135. Darne B, Girerd X, Safar M: Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on CV mortality. *Hypertension* 1989;13:392-400.
136. Domanski MJ, Mitchell GF, et al: Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with LV dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951-958.
137. Triposkiadis F, Kallikazaros I, Trikas A, et al: A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta distensibility and pulse wave velocity. *Acta Cardiologica* 1993;221-33
138. Choi CU, Park EB, Suh SY, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Seo HS, Oh DJ, Park CG. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *Am J Hypertens*. 2007 Nov;20(11):1163-9.
139. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988 318:1315.
140. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. *Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 975-98
141. Öngen Z. Ateroskleroz patogenezi, Erol Ç, editor. *Klinik Kardiyoloji*. Birinci baskı. Ankara: Nobel Yayınevi; 2004. s.1-20

142. Bax JJ, Bonow RO, Tschöepe D, et al. Early detection of coronary heart disease in diabetic patients without symptoms of coronary artery disease: The British Journal of Diabetes and vascular disease 2005; 4: 283
143. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. 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.
144. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. 8.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2009:661-748.14. Scholte AJ. Cardiac risk assessment in asymptomatic diabetes: combining[corrected] different imaging modalities are surrogate markers? J Nucl Cardiol 2011; 18:393-5.
145. Nosheen F, Maseeh Z, Muhammad I, et al. Impact of glycosylated hemoglobin (HbA1C) on the extent of perfusion abnormalities and left ventricular dysfunction using gated myocardial perfusion imaging and clinical outcomes in diabetic patients. Nucl Med Comm 2013; 34:489-94.
146. Pagatsa G, Koltai MZ, Koseghy A, et al. Influence of diabetic state on coronary vasoregulation in myocardial hypoxia. Biomed Biochem Acta 1988;47:279-84.
147. Freedman DS, Gruchow HW, Bamrah HS, et al. Diabetes mellitus and arteriographically documented coronary artery disease. J Clin Epidemiol 1988; 41:659-68.
148. Monnier VM, Wishvanath V, Frank KE et al. Relation between complications of type 1 diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. N Eng J Med 1986; 314:403-8.
149. Salomaa v, Riley W, Kark JD, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness index. Circulation 1995; 91: 1432-43.
150. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva, WHO, 2010.
151. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, et al. *Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991*. JAMA, 1994 Jul 20;272(3):205-11.

152. Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids Diabetes Spectrum 2008; 21: 160–5.
153. Oto A. Diabet ve Koroner Arter Hastalığı: Gelişen Dünyanın Korkunç İkili. Türkiye Kardiyovasküler Tıp Elektronik Dergisi [serial on the internet] 2007 Nov [cited 2007Nov 27] (about 3 pages) Available from: <http://www.turkkardiyovaskulertipedergisi.com/?sayfa=sayilar&id=80> Last Access: 16th May 2011
154. Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Available from: <http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fccws-> Last access: 16th May 2011
155. Faglia E, Fabrizio F, Patrizia C, Felice P, et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease. 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). Diabetes Care 2002; 25:2032-2036
156. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM: Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. Kidney international 2012, 82:388-400.
157. Nemcsik J, Kiss I, Tisler A: Arterial stiffness, vascular calcification and bone metabolism in chronic kidney disease. World journal of nephrology 2012, 1:25-34.
158. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the visco-elastic properties of human arterial walls. Circ Res 1966; 18:278-92.
159. Walsh RA. Cardiovascular effects of aging process. Am J Med 1987; 82 (supp 1B):34-40.
160. Boutouyrie P, et al: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. Hypertension 2002;39:10-15.
161. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ: Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. Blood Press 2004;13:369-375.

162. Charalambos Vlachopoulos, MD, Konstantinos Aznaouridis, MD, Christodoulos Stefanadis, J Am Coll Cardiol 2010;55:1318–27
163. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA: Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005, 25:932-43.
164. Zhang M, Bai Y, Ye P, Luo L, Xiao W, Wu H, Liu D: Type 2 diabetes is associated with increased pulse wave velocity measured at different sites of the arterial system but not augmentation index in a Chinese population. *Clinical cardiology* 2011, 34:622-7.
165. Aoun S, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ: Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *Journal of human hypertension* 2001, 15:693-700.