

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

**MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYON GELİŞMİŞ
TİP 2 DİYABETİK OLGULARDA; SERUM VİSFATİN İLE
Hs-CRP DÜZEYLERİ, HOMA-İR ARASINDA KORELASYON**

Ahmadullah AKSİR
Tbp.Bnb.
UZMANLIK TEZİ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nin
İç Hastalıkları Servisi Programı için öngördüğü

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıőtır.

TEZ DANIŞMANI
Cihan TOP
Prof. Tbp. Kd. Alb.

İSTANBUL
2011

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Komutanlığına;

‐Makrovasküler Komplikasyon Gelişmiş Tıp 2 Diyabetik Olgularda;
Serum Visfatin İle Hs-CRP Düzeyleri, HOMA-IR Arasında Korelasyon ‐
konulu bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Kd. Alb.Cihan TOP,
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

 ye : Prof.Tbp.Kd. Alb.T.Rıfkı EVRENKAYA

 ye : Prof.Tbp.Kd.Alb.Bayram KOÇ

 ye : Prof.Tbp.Kd.Alb. Oral ÖNCÜL (Yd.)

 ye :

 ye :

ONAY:

Tbp.Bnb. Ahmadullah AKS R’in 27.12.011 tarihinde savunduđu bu tez
Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun
görülmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve ihtisas bitirme tezemi hazırladığım süresince bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, davranışları ile hem mesleki hem de insani yönden örnek olan değerli hocam İç Hastalıkları kısım şefi Prof.Tbp.Kd.Alb.Cihan TOP'a, yardımlarını esirgemeyen, asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyim kazanmamda emeği olan hastane baştabibi Prof.Tbp.Tuğg. Dilaver ERŞANLI, Dahili Bölümler Başkanı Prof.Tbp.Tuğa. Bekir Sıtkı CEBECİ, İç hastalıkları Servis şefi Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb.M.Emin ÖNDE, değerli hocalarım Prof.Tbp.Kd.Alb.T.Rıfkı EVRENKAYA, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Levent GÖRENEK Prof.Tbp.Kd.Alb.Orhan ÖNCÜL Prof.Tbp.Kd.Alb.E.Gökhan KANDEMİR' ye saygılarımı arz ederim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında katkıları bulunan kardiyoloji ve iç hastalıkları servisinde görevli olan değerli hocalarım, hekim ve hemşire arkadaşlarım, biyokimya servis şefi Doç.Tbp.Yb. Osman Metin İPÇİOĞLU, Dz.Tbp.Yzb.Serkan Çelik , Dz.Tbp.Üstğ.Fatih TANGI, Hemşire Sibel ALBAYRAK başta olmak üzere kardiyoloji servisi anjiyografi ünitesinde çalışan hemşire ve personele, eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, klinik hemşirelerimiz ve personeline ayrı ayrı teşekkür ederim.

Bu arada destek ve şefkatlerini benden esirgemeyen, İsimlerini bu yazıya sığdıramayacağım, ancak kendilerine olan sevgi ve saygıyı beynim ve yüreğimle taşıyacağım, birlikte çalıştığımızı ve yaşadığımız günleri hiç unutamayacağım değerli arkadaşlarımı anmak isterken teşekkürlerimi sunarım.

Kısıtlı imkanlarına rağmen en zor şartlarda üzerime olağanüstü emekleri olan saygıdeğer babama ve fedakar anneme, sevgili kardeşlerime ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevinç kaynağım olan sevgili eşim Sevda AKSİR'e ayrıca şükran borçlusuyum.

Ahmadullah AKSİR

1-ÖZET

Tbp.Bnb.Ahmadullah AKSİR“ Makrovasküler Komplikasyon Gelişmiş Tip 2 Diyabetik Olgularda; Serum Visfatin, HS-CRP Düzeyleri, HOMA-IR İle Koroner Vaskülopati Arasında Korelasyon.”

Ateroskleroz, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada ölümün birinci nedeni olacağını bildirmiştir. Diyabetes Mellitus, ateroskleroz gelişimi ve buna bağlı olarak gelişen koroner arter hastalığı, inme ve myokard infarktüsü gelişimi için oldukça önemli bir risk faktördür. Kardiyovasküler risk açısından, koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmektedir. Tip 2 diyabet gelişimine genetik yatkınlığı olan insanlarda tespit edilebilen ilk bulgu, insülin direncidir. Klinik pratikte insülin direnci HOMA-IR modeli kullanılarak hesaplanabilir. Visfatin, Interleukin-7 ve kök hücre varlığında B hücre olgunlaşması için öncüllük yapan bir sitokindir. Visfatin, insülin reseptörüne bağlanıp, insülinomimetik etkiler sergilemektedir. Çeşitli çalışmaların ortak sonucu, obezite ilişkili insülin direnci deneysel modellerde, serum visfatin düzeylerinin obezitenin gelişimi süresince yükseldiği görülmüştür. Kardiyovasküler risk açısından CRP >3 µg/ml yüksek riski göstermektedir. CRP yüksekliği lipid profilinden bağımsız ve lipid profiline aditif bir risk faktördür.

Anjiyografik olarak iskemik kalp hastalığı kanıtlanmış olan, Serum visfatin düzeylerinin diyabetik ve non-diyabetik hastalarda nasıl bir profil gösterdiğine dair yayınlar kısıtlıdır. Ayrıca serum visfatin ile Hs-CRP ve insülin direnci arasında bağlantı yeterince incelenmemiştir. Biz bu çalışmada koroner anjiyografi indikasyonu konulmuş olan (diyabetik ve non-diyabetik) hastalarda, iskemik kalp hastalıkları için klasik risk faktörlerin yanında HOMA-IR’i kullanarak insülin direnci, HS- CRP ve serum visfatin düzeyi arasındaki korelasyonu araştırdık. İskemik kalp hastalığı ciddiyetini koroner anjiyografi bulgularına göre inceledik.

Anahtar kelimeler: Visfatin, HOMA-IR, diyabetes mellitus, diyabetik makrovasküler komplikasyonu, koroner arter hastalığı.

Yazar :	Tbp. Bnb. Ahmadullah AKSİR
Danışman:	Prof.Tbp. Kd. Alb. Cihan TOP
Destekleyen Kurumlar:	Çalışmayı destekleyen kuruluş yoktur.

1 – SUMMARY

By Exier Ahmadullah; The Correlation Between Serum Visfatin Levels With Hs-CRP And HOMA-IR In Type2 Diabetic Patients With Macrovascular Complications.

Atherosclerosis is the most common cause of death in the western. According to the World Health Organization report, atherosclerosis in the near future would be the first cause of death all over the world. Diabetes mellitus is an important risk factor for atherosclerosis growing and consequently coronary artery disease, stroke and myocardial infarction. In terms of cardiovascular risk, diabetes is considered the equivalent of coronary artery disease. Individuals with a genetic predisposition to the development of type 2 diabetes can be determined by insulin resistance. Insulin resistance can be estimated by using HOMA-IR model in clinical practice. In the presence of interleukin-7 and stem cells visfatin is a B cells maturation precursor. Visfatin, connect to the insulin receptor and exhibits insülinomimetik effects. As a result of common point of various publications; in obese and type 2 DM patients' in obesity-related insulin resistance experimental models, serum visfatin levels were increased during the development of obesity. In term of cardiovascular risk level of CRP >3µg/ml indicates a high risk. CRP elevation is a lipid profile-Independent and additive risk factor.

The answering publications for question that, how is the serum visfatin profile in diabetic and non-diabetic patients whose ischemic heart diseases are proven angiographically are limited. In addition, relationship between serum visfatin concentration, Hs-CRP and insulin resistance has not been investigated enough.

In this study, we investigated the correlation between the serum visfatin level, Hs-CRP and using HOMA-IR for insulin resistance as well as the traditional risk factors for ischemic heart diseases, in patients (diabetic & non diabetic) which there was an indication for coronary angiography. We examined the severity of ischemic heart diseases according to coronary angiographic findings.

Key Words: Visfatin, HOMA-IR, Diabetes mellitus, Diabetic macro vascular complications, Coronary artery diseases.

Author : Major Resident Dr. Exier Ahmadullah

Advisor: :Colonel Professor Dr. Top Cihan

Supporting Institutions: There is no organization that supports the study.

İÇİNDEKİLER

KONU	SAYFA
İçkapak Sayfası	i.ii
Onay Sayfası	iii
Teşekkür	iv
Özet	v
İngilizce Özet	vi
İçindekiler	vii-viii
Kısaltmalar	ix-x-xi
Şekiller Dizini	xii
Tablolar Dizini	xii.xiv
1- Giriş ve Amaç	1
2- Genel Bilgi	4
2.1. Diyabetes Mellitus	4
2.1.1.Tarihçe	4
2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Diyabet Mellitus Tanımı	6
2.1.4. Diyabetes Mellitus Temel Semptomları	7
2.1.5. Diyabetin Tanı Kriterleri	7
2.1.6 Tip 2 Diyabet İçin Araştırılması Gereken Riskli Durumlar	8
2.1.7. Diyabetes Mellitus Sınıflaması	9
2.1.8. Tip 1 Diyabetes Mellitus	11
A-İmmün Nedenli Tip 1 Diyabetes Mellitus	11
B-LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adult)	12
C- İdiopatik Tip 1 Diyabet	12
2.1.9. Tip 2 Diyabetes Mellitus	12
2.1.10.Gestasyonel Diyabetes Mellitus	13
2.1.11.Prediyabet	13
2.1.12 İnsulin Sekresyon Evreleri:	13

2.1.13. Tip 2 Diyabet Patogenezi:	13
2.1.14. Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri:	17
Prelinik Diyabet Dönemi (Normoglisemik	
Hiperinsülinemik Dönem)	17
Bozulmuş Glukoz Toleransı (Postprandiyal	
Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem	18
Aşkar Diyabet (Hiperglisemik Hipoinsülinemik	
Dönem)	18
2.1.15 Tip 2 Diabetes Mellitus'ta İzlem	19
2.1.16. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	19
2.2. Koroner Arter Hastalığı	21
2.2.1 Ateroskleroz	21
2.2.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi ve	
Modifikasyonu	22
2.2.3. İmmün Aktivasyon, Antijen ve Sitokinler	23
2.2.4 Ateroskleroz Risk Faktörleri	25
2.3. Koroner Arter Hastalığı Ciddiyetini Değerlendiren Yöntemler	26
2.4. Diabetes Mellitus Ve Koroner Arter Hastalığı	27
2.5. Diyabette Kardiyovasküler Risklerin Mekanizmaları	29
2.6. İnflamasyon	32
2.6.1 İnflamasyon Patofizyolojisi	32
2.6.2 Hücre Adezyon Molekülleri	34
2.6.3. C- Reaktif Protein (CRP)	35
2.6.4 C-Reaktif Protein Ve Kardiyovasküler Hastalıklarla	
İlişkisi	36
2.7. Visfatin	38
3-GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Dışlama Kriterleri	41
3.2.Seçilen Hastaların Değerlendirilmesi	42
3.3 Koroner anjiyografi raporlanması	44
3.4.İstatistiksel Değerlendirme	44
4- BULGULAR	46

5-TARTIŞMA	59
6-SONUÇ	66
Kaynaklar	68

KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti - American Diabet Association
AGE	Advanced Glycalation End-products; İleri Glikalizasyon Son Ürünleri
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ASA	Asetil Salesilik Asid
CDC	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
DCCT	Diabet Control and Complication Trial; Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
HT	Hipertansiyon
DM	Diyabetes Melitüs
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase- 4
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor, Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
eNOS	endothelial Nitric Oxid Senthase
ET-1	Endothelin-1
FADH	Flavin Adenin Dinucleotide
GATA HEH	Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
GİP	Gastric İnhibitory Polypeptide : Glucose-dependent İnsulinotropic Peptide
GLP-1	Glucagon-Like Peptide -1
GLUT 2	Glucose Transport-2
GLUT 4	Glucose Transport-4
HDL	High Density Lipoprotein, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HNF	Hepatik Nükleer Faktör
İDF	İnternational Diabetik Fedration; Uluslar arası Diyabet Fedrasyonu
İFG	Bozulmuş Açlık Kan Şekeri- İmpaired Fast Glucose
İFN	İnterferon
İGT	İmpaired Glucose Tolerance; Glukoz Tolerans Bozukluğu
İL	İnterleukin

KAH	Koroner Arter Hastalığı
LDL	Low Density Lipoprotein; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDLR	Low Density Lipoprotein Receptor
M-CSF	Monosit Koloni Uyarıcı Faktör - Monosit colony stimulating factor
MHC	Major Histocompatibility Complex
MI	Miyokardial İnfarküsü
MODY	Maturity Onset of Diabet in Young; Gençlerde Erişkin Tipi Diyabet
NAD/NADH	Nicotinamid Adenin Dinucleotid
NCEP	National Cholesterol Education Program; Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NF-K β	Nuclear Factor-kappa Beta
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program; Glükozlu Hemoglobin Standart eden Uluslar arası Program
NHANES III	Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi III – National Health and Nutrition Examination Survey
NK	Natural Killer; Doğal Öldürücü
p38 MAPK	p38 Mitogen Activated Protein Kinase
PADY	Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth
PAI-1	Plazminojen Aktivator İnhibitör-1
PAF	Platelet Activating Factor
PBEF1	Pre B cell colony Enhancing Factor -1
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü, Platelet Derived Growth Factor,
PPAR	Proximal Proliferator Activator Receptor
RA	Romatoid Artrit
SB203580	p38 MAPK spesifik inhibitörü (MPAK;Mitogen Activated Protein Kinase)
SR-A	Scavenger Receptor-
SR-B1	Scavenger Receptor- class B member 1
SREBP	Sterol Regulatory Element- Binding Protein

TGF- β	Transforming Growth Factor- Beta
TNF	Tumor Necrosis Factor
TURDEP-1	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecules
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Very Low Density Lipoprotein ; Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü- World Health Organization

Şekiller & Graflar

Şekil 2.2: Visfatin'in biyofizyolojik etkisi	39
Şekil4.1. Tüm olgularda serum visfatin ile diğer parametrelerin ilişkisini gösteren diyagram	48
Şekil 4.2. Diyabetik olgularda serum visfatin ile diğer parmaereleri arasında bağlantı	49
Şekil4.3: diyabetik olmayan olgularda serum visfatin ile diğer parmaereleri arasında bağlantıyı gösteren diyagram	49

Tablolar Dizini

Tablo 2.1	DM tanı anında temel semptomlar	7
Tablo 4.1	Tüm olguların diyabet ve koroner arter hastalığına göre sınıflanması	47
Tablo 4.2	Çalışmamıza katılan hastaların genel tanımlayıcı İstatistikleri	47
Tablo 4.3	Tüm olgular, diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda serum visfatin ile diğer parametrelerin arasında ilişki	50
Tablo 4.4	Diyabetik ve non-diyabetik hastalarda açlık kan şekeri ile diğer varyansların korelasyonu	50
Tablo-4.5	Koroner arter hastalığı (en az 1 dokümente edilmiş damar hastalığı olan) mevcut 70 olguya ait veriler	51
Tablo 4.6	Anjiyografi ile Koroner Arter Hastalığı olmadığı dokümente edilmiş 7 olguya ait verileri	51
Tablo:4.7	Koroner arter hastalığı gelişmiş hastalarda koroner arter hastalığı ciddiyeti ile diğer parametreler arasındaki olan istatistiksel bağlantı	52
Tablo 4.8	Erkek hasta grubu demografik & antropometrik veriler	53
Tablo 4.9	Kadın hasta grubu demografik & antropometrik veriler	53
Tablo 4.10	Bel çevreleri normal sınırında olan hastalara ait veriler	54
Tablo 4.11	Bel çevreleri geniş olan olgulara ait veriler	54
Tablo 4.12	Bel çevreleri normal ve yüksek olan hastalarda serum visfatin ile diğer parametreler arasında ilişki	55
Tablo 4.13	Tüm olguların (77) koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitüs açısından 4 alt gruba klasfikasyonu ve genel özellikleri	56
Tablo 4.14	Koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitüs durumuna göre 4 alt grupta serum visfatin ile diğer parametrelerin arasında bağlantı	57

Tablo 4.15	Koroner arter hastalığı ve diyabetes melitüs açısından 4 alt gruplarda koroner arter hastalığı ciddiyeti ile diğer parametrler arasında bağlantı	58
-------------------	--	----

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli rolü olan bağımsız risk faktörlerinden biridir (1).Kardiyovasküler risk açısından, koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmektedir(2). Koroner arter hastalığı diyabetli hastalarda ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır ve diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla görülür. Kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogenez ve buna eklenen trombozdur. Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hastalarda daha ciddi ve yaygın ateromatoz hastalık gözlenmiştir(3).

Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet çoğunlukla sonradan edinilir, yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan bu klinik sonuçları önlenabilir(4).

Diyabetes Mellitus, ateroskleroz gelişimi ve buna bağlı olarak gelişen koroner arter hastalığı, inme ve myokard infarktüsü gelişimi için oldukça önemli bir risk faktördür(5, 6, 7,67,68). Diyabetik olmayanlardaki %30 oranına karşı, diyabetik hastalar arasındaki tüm ölümlerin %80'i ateroskleroz kaynaklıdır. Diyabet tüm hasta gruplarında aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla koroner damar tutulumuna neden olmaktadır (69,70). Kardiyak kateterizasyon yapılan diyabetik hastalarda anlamlı derecede daha ciddi distal ve proksimal koroner arter hastalığı görülmüştür(71-72). Bununla birlikte, plak ülserasyonu ve trombozun diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur(73,74)

Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörleridir(75); ama tip 2 diyabette, makrovasküler komplikasyonların hastanın diyabet süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilmemiştir. (76,77) Bozulmuş glukoz toleransı bile, hipergliseminin minimal olmasına rağmen kardiyovasküler riski arttırır(78,79). Tip 2 diyabet gelişimine genetik yatkınlığı olan insanlarda bir problem olduğuna dair tespit edilebilen ilk bulgu, diyabet gelişiminden 15- 25 yıla kadar uzun süreler önce

görülebilen insülin direncidir(80). Tip 2 diyabette, hipergliseminin kendisi aterosklerozun ilerleyişini kuvvetlendirmede önemli rol oynamaktadır.

UKPDS çalışması tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrolle ilgili en büyük ve en iyi yürütülmüş çalışmadır. Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün mikro ve makro anjiyopatiyi azaltmada etkisi sorgulanmıştır(83,84). Sıkı glisemik kontrol 106mg/dl'den düşük açlık plazma glukozu olarak tanımlanmış ve sıkı glisemik kontrolle makro ve mikrovasküler komplikasyonlarda anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir.

Serum visfatin, IL-7 ve kök hücre varlığında B hücre olgunlaşması için öncüllük yapan bir sitokin olarak klonlandı, bu nedenle "pre-B hücre koloni artırıcı faktör "(PBEF) olarak adlandırıldı. (1) Visfatin, insülin reseptörüne bağlanıp, insülinomimetik etkiler sergilemektedir. Bu etki, kültür edilmiş hücreler ve hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır. Eksojen visfatin uygulanmasının, hayvanlarda kan glikozunu düşürdüğü gösterilmiştir (15). Çeşitli yayınların ortak sonucu; obezite ve Tip 2 DM hastalarında visfatin ekspresyonu ve salınımı artmış ve plazma konsantrasyonları sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuştur.

Obezite ilişkili insülin direnci deneysel modelinde, serum visfatin düzeylerinin obezitenin gelişimi süresince yükseldiği görülmüştür (16). Başka bir çalışmada, glukozun adipositlerde visfatin salınımı etkilediği belirlenmiştir. Bu etkide, süre ve yoğunluk önemli görünmektedir. Obezite gelişiminde visfatinin artması, insülin direnciyle ilişkili görünmektedir(17). Visfatinin sadece beyaz adipoz doku tarafından değil, endotoksinle uyarılan nötrofiller tarafından da üretildiği gösterilmiştir. Akut akciğer hasarı, deneysel inflamasyon ve klinik sepsis modellerinde visfatin düzeylerinin artmış olduğu belirlenmiştir(19). Yine, inflamatuvar barsak hastalığında serum visfatin ve intestinal epitelde visfatin mRNA düzeylerinin artmış olduğu rapor edilmiştir(21). Ek olarak, romatoid artritli hastalarda kan visfatin düzeyinin, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, daha yüksek olduğu bulunmuştur(22). Sonuç itibarıyla visfatin hem insülinomimetik etkileriyle glisemi düzeltici hem de proinflamatuvar bir mediyatör olarak iltihabi sürecini başlatmaktadır.

Her ne kadar yüksek kolesterol ve LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol, Hs-CRP, yüksek homosistein, fibrinojen düzeyi, ApoB polimorfizmi, E-selektin ve meyloperoksidaz düzeyi gibi kardiyovasküler hastalıklar oluşacağını öngörse de(14), bu parametrelerin diyabetik hastalarda spesifitesi ve sensitivitei bilinmemektedir.

Biz bu çalışmada herhangi bir nedenden dolayı koroner anjiyografi indekasyonu konulmuş olan (diyabetik ve non-diyabetik) hastalarda, demografik ve antropolojik parametreleri göz önünde bulundurarak, iskemik kalp hastalıkları için klasik risk faktörlerin yanında HOMA-İR'i kullanarak insülin direnci, Hs-CRP ve serum visfatin düzeyi arasındaki korelasyonu araştırdık. İskemik kalp hastalığı ciddiyetini koroner anjiyografi bulgularına göre inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1.Tarihçe

Diyabetes Mellitus'un ilk tarifine milattan 1500 yıl öncelerine ait Ebers Papirüslerinde rastlanmaktadır. Burada bol su içme ve bol idrara çıkmadan bahsedilmektedir. Ebers Papirüslerinin, Mısır'ın daha önceki tıp eserlerini bir derlemesi olduğu, bu bakımdan verdiği bilgilerin daha eski yılların bilgilerini yansıttığı sanılmaktadır. Hint uygarlığının Vedalar çağında da diyabet semptomu olan poliüriden bahsedilir. Hipokrat ve Galen gibi ünlü hekimlerin öğretileri "Charak Samhita" isimli tıp kitabında milattan önce 600 yıllarında toplanmıştır. Burada "Madhumeh" adı verilen bir hastalık tarif edilmekte, tarif bugünkü diyabet tanımına çok uymaktadır. Hastalığa ilk kez diyabet adını milattan sonra 130-200 yılları arasında yaşayan Aretheaus vermiştir. Aretheaus eserinde diyabeti, "Hastalık etlerin ve uzuvların sulanarak idrar haline geçmesidir. Bu illete tutulan hasta su içmeye asla kanmaz, idrara çıkmaktan asla kendini alıkoyamaz, çünkü sıvılar vücudundan süzülerek (diabetes: süzme, süzülme) dışarı akar, böbrekler, mesane, idrar yolları sanki genişçe açılmış bir kanaldır." cümleleri ile anlatmaya çalışmıştır. Bu hastalıkla ilgili olarak hastaların genelde şişman insanlar oldukları, çok su içip çok idrara çıktıkları, hızla zayıfladıkları ve idrarlarına karıncaların toplandığı yazılmaktadır. Bu günkü Afganistan Belh şehrinde doğmuş ve yaşamış olan büyük İslam alimi İbn-i Sina-i Belhi de şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiş, tanı ve tedavi hakkındaki El-Kanun Fi't-Tıbb adlı kitap 900 yıllarından 1500 yıllarına kadar dünya tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur. Yüzyıllar boyu diyabetiklerin idrarı tatlı olarak bilinmekle birlikte, 1674 yılında Willis, idrarın bal ve tatlı karışımı bir tadı olması nedeniyle hastalığa Diabetes Mellitus (Mellitus: Bal) adını vermiştir.

Pankreas ile hastalık arasındaki ilişki 19. yüzyıl başlarında belirlenmiş,1869'da Langerhans memelilerde pankreas adacıklarını tanımlanmıştır. 1921 yılında Frederick Grant Banting ve Charles H. Best

pankreasın özel kimyasal yöntemlerle ilk saf insülini elde etmiş ve 11 Ocak 1922 de 14 yaşındaki Leonard Thomson'un tedavisinde başarıyla kullanmıştır. 1926 yılında guanidin analogu ilk oral hiperglisemik ajan Synthalin kullanılmaya başlanmış, ancak ciddi yan etkileri nedeni ile bırakılmıştır(15). İnsülinin moleküler yapısı 1955'te Sanger tarafından gösterilmiş ve bu buluşu kendisine Nobel ödülü kazandırmıştır. Steiner, 1967'de insülin prekürsörü olan proinsülini, 1969'da Hodgkin insülinin üç boyutlu yapısını, 1980'de Bell insülin genini göstermişlerdir. Freychetin ve Cuatrecasas 1985'de insülin reseptör genini klonlamışlardır. (16)

2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi:

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2003 yılında tüm dünyada en az 191 milyon diyabet hastası (toplam dünya nüfusunun %2,8'i) vardır ve 2030 yılında yaklaşık 330 milyon kişinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir(22,23). Amerika'da tüm diyabet vakalarının %5-10'u tip 1 diyabettir. Prevalansı Asya, Karayipler ve Latin Amerika'da oldukça düşüken (0,1-3,5/100.000), Kuzey Avrupa ülkeleri (Finlandiya), İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zelanda, İtalya'nın Sardinya adaları, Portekiz gibi ülkelerde yüksektir (21-60 /100.000)(23). Diyabet görülme sıklığının artması ile kentleşme eğilimi, hayat tarzı değişiklikleri, beslenme alışkanlığı değişimi, obezite arasında bir paralellik olduğu tespit edilmiştir. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC), diyabeti salgın (epidemik) hastalıklar sınıfına sokmuştur. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) tarafından, 2000 yılından sonra doğan her Amerikalı erkeklerin üçte biri ve kadınların beşte ikisinin diyabetik olacağına dikkat çekmektedir (24, 25).

ADA verilerine göre 2011 yılı itibarıyla ABD'de diyabet prevalansı 25.800.000'dur(toplam nüfusun %8,3ü). Aynı verilere göre 79 milyon prediyabetik hasta bulunmaktadır ve yıllık yeni vaka sayısı 1.900.000'dur. 2011 yılı verilerine göre, 65 yaş üstünde 12,8 milyon (toplam nüfusun %26,9'u) diyabet hastası olduğu tespit edilmiştir (26). Diyabetin görülme

sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır ve yaşlı nüfusun sayısının artmasına paralel olarak diyabetik hasta sayısının artacağı tahmin edilmektedir.

Türkiye’de TURDEP-1 çalışmasının 1997 verilerine göre, Türk erişkin toplumunda diyabet %7,2 (kadınlarda %8, erkeklerde %6,2); bozulmuş glukoz toleransı ise %6,7 sıklıktadır. TURDEP-2, 2010 yılında 5 coğrafi bölgedeki 15 kent, 90 ilçesi, 270 mahallede, 20 yaş üstü 16.696’sı kadın ve 9.327’si erkek olmak üzere 26.499 kişi incelenerek yapılmıştır. TURDEP-2 çalışmasının ön raporuna göre, diyabet prevalansının, %13,7’ye ulaştığı görülmüştür (27). 5-yıllık takibine göre, Türk erişkinlerinde diyabet prevalansında artış hızı %6,7 olup, bu diyabetli popülasyonun 10-11 yılda ikiye katlanması anlamına gelmektedir(28). Ulusal Hastalık Yüku çalışmasının mortalite verilerine göre, diyabet Türkiye’de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında %2,2 ile 8.sırada yer almaktadır; cinsiyetlere göre bakıldığında erkeklerde 11nci, kadınlarda ise 7nci sıradaki ölüm sebebidir (29).

2.1.3. Diyabet Mellitus Tanımı

Diyabetes Mellitus insulin hormon sekresyonunun ve/veya insulin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma bozukluklarını kapsayan bir hastalıktır.

Son 20 yıl içinde diyabetin tanısı önemli ölçüde değişmiştir. 1979’da Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group) ve 1980’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabet kriterlerini ve sınıflamasını standardize etmeyi amaçlamışlardır. Daha sonra 1985 yılında WHO tanı kriterleri revize edilmiştir (27, 28). Pek çok kişide 1985 WHO kriterlerine göre diyabet tanısı koyduracak 2. saat glukoz düzeyleri saptandığı halde, açlık için belirlenmiş düzeylere ulaşılmaması nedeniyle 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) uzmanlar Komitesi açlık kan glukoz düzeyi sınırının daha aşağı çekilmesini önerdi (27,29). Buna dayanarak belirlenen yeni kriterlere göre açlık glisemisinin venöz plazmada 126 mg/dl (7.0mmol/l) veya kapiller tam kanda 110 mg/dl (6.1mmol/l) sınırına çekilmesi önerildi.

2.1.4. Diyabetes Mellitus Temel Semptomları

Tanı anında olan bulgu ve belirtiler Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Tanı anında temel semptomlar.

Tanı anında temel semptomlar		
	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Poliüri, susuzluk hissi	++	+
Güçsüzlük, yorgunluk	++	+
Polifaji ve kilo kaybı	++	-
Geçici görme bulanıklığı	+	++
Vulvovajinit ve kaşıntı	+	++
Periferel nöropati	+	++
Enürezis nokturna	+	-
Asemptomatik	-	++

2.1.5. Diyabetin Tanı Kriterleri

ADA’nın 2010 diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için, 2008 yılı revizyonunu da kapsayan yeni tanı kriterleri aşağıdaki gibidir;

- 1- Açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) ölçülmesi (Açlık, son 8 saattir kalorik gıda alınmaması olarak tariflenir) veya,
- 2- Günün herhangi bir saatinde rastgele alınan venöz plazma örneğinde gliseminin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması ve diyabetik semptomların oluşu(diyabetik semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı olarak; rastgele tabiri ise son öğünden sonra geçen herhangi bir zaman olarak tariflenmiştir.) veya,
- 3- 75 gram OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması. (Test WHO ‘nun tariflediği üzere su içerisinde çözünmüş 75 gr anhidroz glukoz ile yapılmalıdır). (9).

2011 Ulusal Diyabet Kongresi konsensüsünde HbA1c $\geq 6,5$ olması da tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.

Kan glukozunun, teşhis amacıyla değerlendirilmesi, venöz plazma ölçümlerine göre yapılır. Plazma glukoz ölçümüne göre serum glukoz değeri

%5, kapiller glukoz ölçümü %7 ve tam kan glukoz ölçümü %11 düşüktür. Glukoz tam kandan bakılacağı zaman alındıktan hemen sonra bakılmalıdır. Çünkü glukoz kan hücreleri tarafından kullanılır ve saate %7 oranında azalır(30).

2.1.6 Tip 2 Diyabet İçin Araştırılması Gereken Riskli Durumlar

1. BMI>25 kg/m² olan, özellikle santral obezite bulunan kişilerde 45 yaşından itibaren AKŞ ölçülmeli normalse 3 yılda bir tekrar edilmelidir.
2. BMI>25 kg/m² olan kişilerin aşağıdaki risk faktörlerinden birine mensup olmaları durumunda, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık taranmaları gerekir.
 - a- Birinci derece yakınlarında diyabet bulunanlar.
 - b- Diyabet prevalansı yüksek etnik guruplara mensup kişiler. (Afro-Amerikanlar, Latinler, Nativ Amerikanlar, Asya kökenli Amerikalılar, Pasifik adaları halkı)
 - c- Hipertansif bireyler (≥140/90).
 - d- Dislipidemiler (HDL <35 mg/dl ve/veya trigliserid düzeyi >250 mg/dl)
3. İri bebek (>4 kg) doğurma veya daha önce gestasyonel diyabet tanısı almış olanlar.
- 4- Polikistik over sendromu olan kadınlar.
- 5- İnsülin rezistansı ile ilişkili diğer klinik durumlar (akantozis nigrikans) daha önce bozulmuş açlık glukozu(BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı(BGT) saptanmış olan bireyler.
- 6- Vasküler hastalık hikâyesi (koroner, periferik veya serebral)
- 7- Düşük doğum ağırlığı olan kişiler
- 8- Sedanter yaşam süren veya fiziksel aktivitesi düşük olan kişiler.
- 9- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlığı olanlar.
- 10- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler(33).

2.1.7. Diyabetes Mellitus Sınıflaması

2010 ADA kılavuzuna göre DM sınıflaması, aşağıdaki gibidir (9).

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus: Beta hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği.

- A. İmmün nedenli (%90).
- B. İdiyopatik (%10).

2. Tip 2 Diyabetes Mellitus: Rölatif insülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin baskın olduğu tipten insülin direnci ile beraber insülin salınım kusurunun baskın olduğu tip

3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus: Gebelik esnasında tanı konulmuş glukoz intoleransının her bir derecesi gestasyonel diyabet olarak tanımlanır.

4. Diğer Spesifik Tipler

A- Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler;

- 1. Kromozom 20q, Hepatik Nükleer Faktör(HNF)-4 Alfa (MODY 1)(%3)
- 2. Kromozom 7p, Glukokinaz (MODY 2)→(%14)
- 3. Kromozom 12q, HNF-1 alfa (MODY 3)→En sık formu.(%69)
- 4. Kromozom 13, İnsülin Promotor Faktör -1 (MODY 4)(<%1)
- 5. Kromozom 17, HNF-1 Beta (MODY 5) (nadir)
- 6. Kromozom 2 Neuro D1 / BETA 2 (MODY 6)(%1)
- 7. Mitokondrial DNA defekti
- 8. Mutant insülinler
- 9. Hiperproinsülinemi
- 10. Diğerleri (Wolfram(DIDMOAD) sendromu, MODYx(%11))

B. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler;

- 1. Tip-A insülin direnci
- 2. Leprehaunizm
- 3. Rabson-Mendenhall Sendromu
- 4. Lipoatrofik diyabet
- 5. Diğerleri

C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları;

1. Pankreatit
2. Travma / Pankreatektomi
3. Neoplazi
4. Kistik Fibrozis
5. Hemokromatozis
6. Fibrokalkülöz pankreatopati
7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler;

1. Akromegali
2. Cushing Sendromu
3. Glukagonoma
4. Hipertiroidizm
5. Somatostatinoma
6. Aldosteronoma
7. Feokromasitoma

E. İlaça ve Diğer Kimyasallara Bağlı;

1. Vakar
2. Pentamidin
3. Nikotinik Asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksid
7. β -Adrenerjik agonistler
8. Tiyazidler
9. Dilantin
10. α -interferon
11. Proteaz inhibitörleri (İndinavir, Saquinavir, Ritanavir, Nelfinavir)
12. Atipik antipsikotikler (Klozapin, Alanzapin, Ketiapine, Risperidon)
13. Diğerleri

- F. Enfeksiyonlar;
 - 1. Konjenital Rubella
 - 2. Sitomegalovirüs
 - 3. Diğerleri (Coxsackie, Adeno virüs, Mumps virüs)
- G. İmmün Aracılıklı Diyabetin Nadir Formları;
 - 1. Stiff-Man Sendromu
 - 2. Anti-insülin reseptör antikorları
 - 3. Diğerleri
- H. Bazen Diyabetle İlişkili Olan Diğer Genetik Bozukluklar;
 - 1. Down sendromu
 - 2. Klinefelter sendromu
 - 3. Wolfram sendromu
 - 4. Friedrich ataksisi
 - 5. Huntington ataksisi
 - 6. Laurence-Moon-Biedl sendromu
 - 7. Myotonik distrofi
 - 8. Porfiri
 - 9. Prader Willi sendromu
 - 10. Diğerleri (Alström sendromu)

5. Prediyabet: Bozulmuş açlık glukoz seviyesi veya glukoz tolerans testi sonuçları olan bu hastalar ileride diyabet gelişme riski fazla olduğu için sınıflamaya alınmıştır. Ancak diyabet için tanısal değildir. (Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl, OGTT: 2. saat 140-199 mg/dl).

2.1.8. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, insülin salınımının neredeyse hiç olmadığı, beta hücre yıkımı ile karakterize katabolik bir hastalıktır. Tüm diyabetlerin %5-10'luk kısmını oluşturur (34). TURDEP-1'e göre Türkiye'de tip 1 diyabet insidansı 2,8/100000 olarak tespit edilmiştir (27).

A-İmmün Nedenli Tip 1 Diabetes Mellitus: Tip 1 diyabetin % 90'lık kısmını oluşturur. Pankreasın beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile oluşur. Hastalık yatkınlığının 2/3'ü çevresel (virüsler, toksinler, emosyonel kaynaklı),

1/3'ü genetik kaynaklıdır. Annesi tip 1 diyabet olan bir çocuk yaşamı boyunca %3, babası tip 1 diyabet olan bir çocuk %6 risk artışı ile karşı karşıyadır. Risk dizigotik ikizlerde %5'e, monozigotik ikizlerde %12-25 'e kadar çıkmaktadır (34).

B-LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adult): Latent otoimmün erişkin diyabeti, klasik tip 1 diyabetin aksine, beta hücre fonksiyonunun kısmen korunmasına bağlı olarak erişkin çağa kadar semptom vermeyen veya tip 2 diyabet olarak, takip edilen, yavaş seyirli tip 1 diyabet formudur.

C- İdiopatik Tip 1 Diyabet: Tip 1 diyabetiklerin çok az bir kısmı, idiyopatik tip 1 diyabet kategorisine girer. Bilinen bir etyoloji yoktur.

2.1.9. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tüm diyabetlerin % 90-95'ini oluşturur, toplumda en sık görülen diyabet tipidir. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'nunda tip 2 diyabet vardır. Genellikle 30 yaşından sonra tanı konur, özellikle 45 yaş üstünde sıklığı artar(32). Uluslar arası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2007 verilerine göre, 20-79 yaş arası dünya nüfusunda tip 2 diyabet prevalansı %6, bozulmuş glukoz toleransı %7,5 (BGT) olarak belirtilmiştir (36).

Tip 2 diyabet insülin direnci ve rölatif insülin eksikliği olan bireyleri kapsar. Bu hastalar sıklıkla yaşamın devamı için insülin replasmanına ihtiyaç duymazlar. Obezite tek başına insülin direncine neden olabilmektedir. Hastaların %85'i kilolu veya obezdir. Diyabet oluşumunda genetik etki yanı sıra, genetik olmayan etkiler de yer alır. Otoimmün tip 1 diyabetten daha fazla genetik yatkınlık ile ilişkili olduğu bilinmektedir, ancak insülin direncinin gelişimi ve beta hücre ölümüne neden olan genetik yapıyı ortaya çıkarmaya dair çalışmalar başarısız olmuştur. Bu tür hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişme riski artmıştır. Tip 2 diyabet hastalarında genellikle diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları birlikte bulunur. Beta hücre fonksiyonları normal olan bu hastalarda, yüksek glukoz seviyeleri yüksek insülin düzeylerine neden olarak, diyabetin komplikasyonlarının gelişimine katkıda bulunur (32).

2.1.10.Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet, ilk kez hamilelikte tespit edilen glukoz intoleransının her türlü derecesi olarak tanımlanabilir. Konsepsiyondan önce diyabeti olduğu bilinen kadınlar bu sınıfa ait değildir (34).

2.1.11.Prediyabet

Daha önce ‘Sınırdaki Diyabet’ ya da Latent Diyabet’ diye anılan BAG ve BGT, artık ‘Prediyabet’ olarak kabul edilmektedir (34). Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl olması(BAG); ve 75 gr oral glukoz ile yapılan OGTT’de 2. saat ölçümünün veya 2.saat 140-199 mg/dl bulunması(BGT); normalden yüksek, fakat diyabet tanısı için düşük kan şekeri olan bireyleri tanımlamaktadır.

2.1.12 İnsulin Sekresyon Evreleri:

1. Erken Faz: Erken insülin sekresyonu yemekten sonra ilk 8-10 dakikada gerçekleşir. İnsülinin büyük kısmı bu sürede salınır. Bu dönemde depolanmış olan insülinin salındığı düşünülmektedir.

2. Geç Faz: Erken fazı takiben uyarı devam ediyorsa ikinci salgı dönemi başlar. 2-3 saat içerisinde artarak devam eder. Bu devrede yeni sentezlenen insülinin de salındığı düşünülmektedir.

3. Bazal İnsülin Salınımı Fazı: Üçüncü saatten sonra başlayan ve 24-36 saat süren bu fazda insülin spontan olarak azalmaya devam eder.

2.1.13. Tip 2 Diyabet Patogenezi:

Glukoz homeostazisi göz önüne alındığında klinik açıdan aşikar Tip 2 diyabetes mellitus, tipik olarak 3 patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

1. İnsülin duyarlılığında azalma
2. Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu
3. Karaciğerde glukoz üretiminde artış

Son basamakta ifade edilen ve geç bir fenomen olan karaciğerde glukoz üretiminde artış; glukagon ile insülin oranında meydana gelen

değişikliğin karaciğer metabolizmasına etki ederek karaciğerde glukoneogenezin artması sonucunda meydana gelmekte olduğunu gösterir(47). İnsülin tarafından uyarılan glukozun hücre alımında azalma veya insülin direnci tip 2 diyabetes mellitus gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır. Glukozun hücre içine alımında gelişen bu bozukluk, azalmış insülin duyarlılığına yol açar(48,49,50).

Birçok faktör insülin duyarlılığını etkilemektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, ırk, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, sedanter yaşam, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığıdır(50). Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı konmadan önce hem insülin işlevinde azalma hem de insülin sekresyon bozuklukları mevcut olmalıdır. Bu nedenle şiddetli insülin direncinin mevcut olduğu hastalarda eğer insülin sekresyonları yeterli miktarda artırılabilirse glukoz seviyeleri normal seyredebilir(48).

İnsüline bağımlı glukoz transportu, glukoz transport proteinleri (GLUT) aracılığıyla gerçekleştirilir (51, 52). Glukoz taşıyıcı ailesi 11 değişik proteinden oluşur. Bu işlemde temel olarak GLUT-4 izoformu sorumludur. GLUT-4 yağ dokusu ve iskelet kasında hakim olan glukoz taşıyıcısıdır. Çoğu GLUT-4 glukoz taşıyıcıları, uyarılmamış adipositlerde hücre içi rezervuarda bulunurlar. İnsülin uyarısı ile GLUT-4 veziküllerinde ekzositoz hızında artışa yol açar. Bu nedenle insülin aracılığıyla plazma membranına bir GLUT-4 translokasyonu olur. Plazma membranındaki GLUT-4 taşıyıcıları, hormondan bağımsız ve sürekli olarak endozomal tasnif kompartmanına alınırlar(47). GLUT-4 düzeylerindeki düşüklük insülin direncinin gelişmesinden, GLUT-2 düzeylerindeki düşüklük ise glukozu karşı erken insülin cevabının yokluğundan sorumlu tutulmaktadır (41). Hücre düzeyinde insülin direnci insülin işlevinde azalma şeklinde tanımlanır ve sadece glukozun hücre içine alımını değil, aynı zamanda insüline karşı diğer hücresel yanıtları da etkiler. Zaman içinde çeşitli sinyalizasyon yollarında, pek çok hücre ve dokuda farklı defekt ve bozuklukların değişik kombinasyonları gelişebilir ve bu durum bu tip hastaların klinik fenotiplerindeki heterojenliği sağlar (39,47,48).

İnsülin direncinde insülin hipersekresyonu ilk saptanan bozukluktur, bunu kısa bir süre sonra insülinin periferik etkisindeki azalma izlemektedir.

Fakat bu değişimlerin plazma glukoz düzeyinden bağımsız oldukları bildirilmektedir. Tip 2 diyabette iskelet ve kas dokusunda insülin reseptör kinaz aktivitesi ve glikojen sentaz aktivitesi düşüklüğü nedeniyle insülin etkinliği azalmaktadır (50). İnsülinin etkinliği, sadece glukozun hücre içine alımı ile ilgili olaylarla sınırlı değildir. Aynı zamanda insülin sekresyonu ve direncini, mitokondride solunum hızı veya enerji tüketimini, metabolik olarak aktif ve inaktif kas hücrelerinin oluşumunu, adipositlerin farklılaşmasını, hücre büyümesini etkileyen regülatuar gen ağlarında değişiklikleri indükleyen genler gibi pek çok farklı genlerin regülasyonunda da insülinin etkisi söz konusudur.

İnsülin duyarlılığı ve hücre içi lipid metabolizması ile ilişkili besin molekülleri, metabolitler, hormonlar, büyüme faktörleri, inflamatuvar sinyaller ve ilaçlar tarafından indüklenen hücresel bilginin transkripsiyon faktörleri tarafından bütünleştirilmesine en iyi örnek peroksizmal proliferatör aktivatör reseptörleri (PPAR's) ve sterol düzenleyici element bağlayan proteinlerdir (SREBP's)(47,53). Peroksizmal proliferatör aktivatör reseptörlerinin değişik izoformları vardır. Alfa formu temel olarak karaciğer tarafından eksprese edilir. Yağ asidi metabolizmasında merkezi rol oynar ve fibrat içeren ilaçlar için bir hedef teşkil eder. Beta ve delta formu pek çok farklı dokuda eksprese edilir ve bu ekspresyonun bazı yağ asitleri tarafından düzenleniyor olması kuvvetle muhtemeldir. Gama formu ise adipojenez ve insülin duyarlılığının kontrolünde anahtar rol oynar(47,54).

Fizyopatolojik olarak insülin direnci ve insülin eksikliği tek başlarına plazma glukoz düzeylerini etkilemektedir. İnsülin sekresyonu ve periferik etkisi glukoz homeostazisini iki yolla düzenlemektedir. Glukoz düzeyi artışı insülin sekresyonunu uyarmakta, bu da zaman ve konsantrasyona bağımlı olarak plazma glukozunu düşürmektedir(47). Plazma glukozu 140 mg/dl'nin altında iken normale göre ortalama 2 kat insülin sekrete edilirken 140'ın üzerindeki değerlerde beta hücresi bu artışı sürdürememekte ve insülin sekresyonu azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlamaktadır. Plazma glukozu 250 mg/dl'nin üzerindeki tip 2 diyabetlilerde bazal insülin düzeyi normal veya yüksek bulunabilmektedir. Bu ikili kombinasyon önemli derecede insülin direncinin olduğunu

göstermektedir. Ayrıca hiperinsülinemi ve BGT tip 2 diyabetes mellitus gelişme riskinin arttığını gösteren önemli bir bulgudur (50). Sonuç itibarıyla; tip 2 diyabetli hastalarda fizyopatolojik olarak başlıca iki defekt bulunmaktadır; anormal insülin salınması ve hedef dokularda insülinin etkisine karşı direnç. Hangisinin öncelikli olduğu açık değildir.

Tip 2 diyabetes mellitus, üç dönem halinde seyreder. Birinci dönemde insülin direnci nedeniyle insülin yüksekliği olmasına rağmen kan glukoz düzeyi normal sınırlardadır. İkinci dönemde insülin direnci daha da belirgin hale gelirken yüksek insülin düzeylerine rağmen postprandiyal hiperglisemi gelişir. Üçüncü dönemde insülin direncinde ilerleme olmamasına rağmen, insülin salınmasında azalma meydana gelir ve açlıkta bile hiperglisemi gelişerek aşikar diyabet ortaya çıkar.

Hiperglisemi sadece bir sonuç değildir. Diyabetik hastalarda insülin duyarlılığını azaltarak ve hepatik glukoz üretimini artırarak glukoz toleransını daha da bozabilir. Yani, başka bir neden olmaksızın sadece yüksek glukoz düzeyleri pankreastan insülin salgılanmasını bozabilir ve insülin direnci yaratır(glukotoksisite).

Birinci faz insülin sekresyonunun yani erken insülin yanıtının kaybolması Tip 2 diyabetin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu yanıtın kaybolması geç dönemdeki hiperglisemi ve hiperinsülinemiden de sorumludur. Plazma glukoz düzeyi 140 g/dl'nin altında olan Tip 2 diyabetlilerde oral glukozu yanıtın tümünde insülin sekresyonu azalmış olarak saptanmaktadır. İnsülin direnci saptanmayan ancak total insülin sekresyonu azalan kişilerde de tip 2 diyabet gelişme riski artmaktadır. Tip 2 diyabetlilerde glisemik regülasyon sağlandığında normal salınım profili elde etmek mümkün olabilmektedir. Bu da bize glukotoksisitenin Tip 2 diyabette insülin sekresyonuna etkisini gösteren önemli bir bulgudur(47, 50).

Diyabetik hastaların dolaşımında bulunan yüksek serum yağ asitleri, karaciğerde insülin etkisine karşı bir direnç yol açar. Artmış yağ oksidasyonu, glukozun hücre içine alımını ve glikojen sentezini bozabilir(lipotoksisite)(40).

Glukotoksisitenin yanı sıra lipotoksisite de tip 2 diyabetin patofizyolojisinde yer alan olaylardan biridir. Normalde glukoz; glikolizisi ve Krebs siklusunu uyarak, serbest yağ asitleri ise yağ açıl CoA esterlerini artırarak insülin sekresyonunu etkilerler. Fakat plazma glukoz ve serbest yağ asitleri düzeylerinin uzun süre yüksek kalması insülin sekresyonunun azalmasına neden olurlar.

Adacık amiloid polipeptid (amilin) adı verilen maddenin tip 2 diyabetiklerde pankreaslarında depolandığının saptanması ve sıçanlarda insülin salınımını baskılaması, bu maddenin diyabet patogeneğinde rol oynadığını düşündürmüştü de son zamanlardaki çalışmalarda normal kişilerde plazma amilin düzeyinin yüksek olmasına karşın belirgin etki görülmemesi ve amilin infüzyonunun insülin sekresyonu üzerine etkisinin olmaması, amilin tip 2 diyabet patogeneğinde belirgin rolü olmadığını göstermiştir (47, 50). İnsülin sekresyonunu fizyolojik olarak artıran önemli bir gastrointestinal hormon olan GLP-1 düzeylerinin tip 2 diyabetlilerde normal veya yükseldiği ancak etkisinin azaldığı gözlenmiştir(47). GLP-1 ve GİP'i içeren inkretin gastrointestinal hormonlardan biridir. Yemekten sonra pankreas beta hücrelerinden salgılanır ve insülin salınımını stimule eder. DPP-4 enzimi inkretini parçalar. Yeni DPP-4 inhibitörleri diyabetes mellitus tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır(305).

2.1.14. Tip 2 Diabetes Mellitus Klinik Dönemleri:

Hipergliseminin kademeli olarak gelişmesi ve başlangıçta klasik semptomların çok fark edilir olmaması nedeniyle hastalar uzun yıllar tanı almayabilir. Ancak bu hastalarda, mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmıştır.(54,55)

1-Preklinik Diyabet Dönemi (Normoglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir fakat mevcut olan periferik insulin direnci normale göre daha fazla insulin salınarak aşılıp çalışılır ve bu şekilde

açlık ve post prandiyal şekerleri normal sınırlar içinde tutulur. OGTT normaldir (56).

2-Bozulmuş Glukoz Toleransı (Postprandiyal Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Bozulmuş glikoz toleransını tanımlayabilmek için OGTT yapmak gereklidir.

OGTT'de 2. saat plazma glikoz düzeyi 140-200 mg/dl (ADA 2008 kriterlerine göre) tespit edilen vakalarda glikoz toleransı bozukluğu söz konusudur ve BGT olarak adlandırılır. Bu grup hastalarda klinik diyabet henüz ortaya çıkmamıştır. Üstelik çoğu, günlük yaşamlarında öglisemiktirler. Açlık plazma glikoz düzeyi 100-126 mg/dl arasındadır. OGTT ile 2. saat plazma glikoz düzeyi 140 mg/dl'nin altında bulunan bu hastalarda açlık glisemi homeostaz bozukluğu söz konusudur(57). Ancak bu durum diyabet tanısı için yeterli değildir. BAG grubu hastalar genellikle BGT şekline dönüşür. BGT genellikle BAG ile birlikte dir. Ancak BGT'da karaciğerden glikoz çıkışını engelleyerek açlık hiperglisemisi olmayacak kadar insülin etkisi mevcut olduğundan postprandiyal hiperglisemi BGT için daha duyarlı bir göstergedir. BAG ve BGT'nin görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar (58). BGT ve BAG olan hastaları tanımlamak önemlidir, çünkü bu grup pre-diyabeti temsil eder. BAG ve BGT olan kişiler yüksek diyabetes mellitus riski taşırlar, ancak tüm BGT'li kişilerde diyabet gelişmez ve bazıları normal glikoz toleransına dönüşür. Diğerleri ise yıllarca BGT ile yaşamaya devam ederler. Diyabet gelişmedikçe bu kişilerde diyabete spesifik mikrovasküler komplikasyonlar görülmez.

3- Aşık ar Diyabet (Hiperglisemik Hipoinsülinemik Dönem)

İnsülin direncinin giderek artması ile kompanzasyon bozulmaya başlar ve bu esnada karaciğerde glukoz yapımı artarak plazma glisemisinin yükselmesine yol açar. İnsulin direncinin zirvede olduğu bu dönemde giderek artan glisemi, insülin salgı artışıyla kompanse edilemediği için glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülini daha az salgılamaya başlarlar. Birinci faz insulin salgısının kaybı ve insulin pulsallitesinin bozulması gibi insülin salgısında kalitatif anormallikler insülinin dokularda oluşturacağı etkiyi

bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirmektedir(56). Aşık tip 2 diyabetiklerde ise açlık hiperglisemisi ve postprandiyal hiperglisemide artış karakteristiktir. Bu duruma, hepatik glikoz yapımının baskılanamaması ve periferik glikoz kullanımının azalması neden olmaktadır.

2.1.15 Tip 2 Diyabetes Mellitus'ta İzlem

Diyabet klinik semptomlarının başladığı henüz beta hücre uyaranlarına veya insüline gereksinim duyulmadan, glisemi ayarının diyet ve egzersizle sağlanabildiği zamana kadar geçen süreç Tip 2 diyabette erken klinik dönem olarak kabul edilir. Uzun süre sonra beta hücre yedeği tükenebilir ve hasta insüline bağımlı hale gelir. Buna geç klinik dönem denir. Kesin tanı klinik semptomların olması, metabolik ve insülin rezistansının varlığını araştıran tetkiklerle konur.

2.1.16. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetin hem kendisi hem de oluşan uzun süreli komplikasyonları, yalnızca hastayı değil, aynı zamanda hasta yakınlarını, çevresini ve toplumu da sosyal ve ekonomik yönden ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır.

I. Akut (metabolik) komplikasyonlar (62)

- ✓ Hiperozmolar non-ketotik koma
- ✓ Hipoglisemi
- ✓ Laktik asidoz
- ✓ Diyabetik ketoasidoz

II. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar (63, 64)

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

1. Diyabetik nefropati
2. Diyabetik retinopati
3. Diyabetik nöropati

B. makrovasküler komplikasyonlar:

1. Diabetik kalp hastalığı (koroner arter hastalığı, dilate kardiyomiyopati, kardiak otonom nöropati)

2.Periferik arter hastalığı (hipertansiyon, kladikasyo, iskemi, amputasyon)

3. Serebrovasküler hastalık (iskemik serebrovasküler olay, hemorajik serebrovasküler olay)

C. Diğer kronik komplikasyonlar

1.Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)

2.Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)

3.Dermatolojik

4.Kemik mineral metabolizma bozuklukları

5.Psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar

Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetlilerde %20-30 oranında diyabetik retinopati, %10-20 mikroalbuminüri (%40'ında hiperfiltrasyon)%30-40'ında HT, %50-80'ninde dislipidemi ve %80-100'e yakın oranlarda vasküler disfonksiyon görülmektedir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemli yer tutmaktadır(65).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak gelişirler. Diyabet ateroskleroz için bir risk faktördür. Nondiyabetiklerde de gözlenen kardiyovasküler değişikliklerden farklılık göstermezler. Fakat bu kardiyovasküler değişiklikler diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar daha süratli ve agresif ilerler. Tip 2 diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60 koroner kalp hastalığındandır. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu Tip 2 diyabette hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimule ederek, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır. Hipertansiyon prevalansı tip 2 diyabetiklerde en az 2 kat daha fazladır. Bu hastalarda hipertansiyon iyi bir şekilde tedavi edildiği takdirde makrovasküler komplikasyonlara ait morbitide ve mortalitenin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir(66).

2.2. Koroner Arter Hastalığı

2.2.1 Ateroskleroz

Ateroskleroz, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada ölümün birinci nedeni olacağını bildirmiştir (119). Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizmaları bilim adamlarını 150 yıldan beri şaşırtmıştır. Alman patolog Rudolf Virchow 1856'da, aterosklerozun plazma komponentleri (lipidleri de içeren) arter duvarında inflamatuvar yanıt ortaya çıkardığı zaman geliştiğini öne sürmüştü. Başka bir Alman patolog Von Rokitsky aterosklerotik lezyonun arterlerin yüzeylerindeki trombüslerin organizasyonu ile oluştuğunu öne sürmüştü. Son yüzyılın ilk yıllarında Anitsjkov aterosklerotik plaklarda büyük lipid depozitlerini gözlemlediği, kolesterolün ateroskleroza neden olabileceğini öne sürdüğü ve tavşanları kolesterol ile besleyerek ateroskleroza neden olmuştur. 1950'lerde Florey ve arkadaşları endotel zararının lipid ve makrofajların arterde birikimini artırdığını göstererek bu gözlemlerin bazılarını birbiri ile birleştirmişlerdir(127). Moleküler tıbbın gelişmesi ile, ateroskleroz patogenezi için, daha özel hipotezler belirtmek olası hale gelmiştir. Ross ve arkadaşları, 1974'de arteryel zararın trombositlerden ve/veya diğer hücrelerden lokal büyüme faktörlerin salınımına neden olduğunu öne sürmüştür (128). Bu faktörler düz kas hücrelerinde proliferatif bir yanıtı başlatabilir ve ateroskleroza yol açabilir. Benditt tarafından öne sürülen alternatif bir hipoteze göre, ateroskleroz selim bir tümörde görülene benzer şekilde, kontrolsüz düz kas hücre çoğalmasına bağlıdır (129). Brown ve Goldstein'in düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörlerini ve kolesterol metabolizmasını açıklaması kolesterol hipotezinin, etkin farmakolojik ve genetik araçlarla test edilmesine olanak sağlamıştır (130). Deneysel modellerde ve insanlarda, serum kolesterolü (özellikle LDL kolesterolü) ve aterosklerozun derecesi arasında direkt bir ilişki olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Bu bulgularla, ateroskleroz patogenezi ile ilgili her hipotezin, bu hastalıkta kolesterolün rolünü açıklamaya çalışması gerektiği ortaya çıkmıştır.

Gen silinmesi (deletion) veya inaktivasyonu (knockout) uygulanmış farelerde, lipid metabolizması bozukluklarına dayalı, yeni genetik hastalık modelleri, patogeneze basamaklarının ayrıntılı olarak incelenmesine olanak sağlanmış ve son 15 yıl içinde aterosklerozun anlaşılmasında çok önemli ilerlemelere yol açmıştır(131).

2.2.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi ve Modifikasyonu

Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında ilk saptanan değişiklikler, subendotelyal intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotelyum yüzeyinde lökosit adhezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada LDL düzeyleri yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endotelyumdan geçerek intimaya gider. Transendotelyal geçirgenliğin arttığı, arteriyel ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır. LDL'nin intimadan temizlenmesi sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikro damarlar eksiktir. Bu nedenle LDL hücre dışı matriks içinde tutulur. Matriksin proteoglikanların LDL'yle ilgisi vardır. Böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur. LDL intimada birikim, oksidasyon ve LDL komponentlerinin parçalanmasını içeren bir seri modifikasyona uğrar. Bunlar, muhtemelen doku makrofajlarında oluşturulan oksijen radikalleri yoluyla LDL partikülü üzerine oksidatif bir saldırı ile açıklanabilir. Ancak, kanda LDL'yi oksidasyondan koruyan antioksidanların, intimada aynı süreci neden önleyemediği daha açıklanamamıştır.(132) Bu lipid türlerinin bazıları, endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülü olarak rol oynayabilir(133). Bu durum, lökosit adhezyon molekülü olan damar hücresi-1'in (VCAM-1) salınımına yol açar. VCAM-1, monositler ve T lenfositleri için bir reseptördür(134). Böyle hücreler, bir karşı reseptör olan çok geç aktivasyon molekülü-4'ü (VLA-4) taşırlar. VLA-4, damar yüzeyindeki belli matriks moleküllerine ve VCAM-1'e bağlanabilir. VCAM-1'in bağlanması, diğer adhezyon moleküllerinin etkileşimleri ile uyumlu olarak, monositlerin ve T hücrelerinin, lipid birikim ve modifikasyon bölgelerinde, endotel yüzeye yapışmasına yol açar.

Kemokinler (kemotaksik sitokinler) makrofajlar, endotel ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. Mekanizması tam olarak açıklanamamış

olmasına rağmen, bunların uyarılması, lipid birikimi ve oksidasyonu ile ilişkilidir (135). Ayrıca, okside kolesterol birikmesi, kompleman aktivasyonunu uyarır(136). Her iki uyarı mono nükleer hücrelerin endotel tabakasının interselüler aralıklarından subendotelyal intima içine göçünü başlatabilir.

Lipid dışında diğer uyarıların, endoteli aktive etmesi ve intimaya lökositlerin toplanmasını başlatması olasıdır. Özellikle, hücre hasarı esnasında görülen ısı şok proteinlerinin, endoteli aktive ettiği ve monositlerin ve T hücrelerinin girişini başlattığı gösterilmiştir(137). İlginç bir şekilde, bu ısı şok proteinleri ile immünizasyon ateroskleroza şiddetlendirir. İntimada, monositler makrofaja dönüşür. Bu süreç uyarılmış hücreler tarafından üretilen sitokin monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) tarafından başlatılır. Monosit, uyarılmış makrofajların nispeten pasif bir ön formu olduğu için farklılaşma süreci, patoloji açısından önemlidir. Bu durum, M-CSF eksik olan farelerde hiperkolesterolemiye maruz kalmalarına veya ateroskleroza eğilimli farelerle birleştirilmelerine rağmen ateroskleroz gelişmediği gözlemi ile ortaya konmaktadır (138).

2.2.3. İmmün Aktivasyon, Antijen ve Sitokinler

T.hücreleri makrofajlar gibi arteriyel intimaya aktive olmuş endotele bağlandıktan sonra girerler. Hemen hemen tüm T hücreleri (hafıza/efektör tip) lenfoid organlarda antijenle daha önce tanışmışlardır)(143). Tanıdıkları antijen bulunursa T hücreleri oluşan lezyonun içinde yeniden aktive olabilirler. Ayrıca antijen sunan hücrelere gereksinim vardır, çünkü B hücrelerinin aksine T hücreleri serbest, çözünebilen antijenleri tanıyamazlar.

Antijenin parçalanmış ve MHC moleküllerine bağlanmış şekilde sunulmasına gereksinim duyarlar. Plakta antijen sunumu büyük ölçüde antijenin makrofajlar tarafından alınmasından sonra oluşur. Makrofajlar MHC sınıf 2 moleküllerine bağlı antijen parçalarını sunarlar. Bu antijen–MHC kompleksleri plakta önde gelen T hücre tipi olan CD-4 T hücreleri tarafından tanınır (144). Tanınma hücre içi sinyallerin zincir şeklinde bir reaksiyon olan aktivasyona neden olur. Bu durum otokrin büyüme faktörlerinin üretimi, DNA sentezi, T hücre bölünmesi, sitokinlerin salınması ve bazı vakalarda

sitotoksik özelliklerin gelişmesine neden olur. İnsanda T hücrelerinin plaktan alınarak çoğaltılması sonucunda T hücrelerinin önemli bir bölümünün okside LDL'i tanıdığını göstermiştir (145). Bu nedenle LDL oksidasyonla otoantijene dönüşen bir endojen molekül olarak kabul edilebilir. Okside LDL'ye karşı antikorlar ateroskleroza olan hastalarda ve hastalığın deneysel modellerinde yüksek oranlarda bulunur. Ancak antikor oranlarının hastalığın ilerleyiş derecesini gösterip göstermediği bilinmemektedir. Okside LDL gibi bazıları sadece T hücre bağımlı antijenler olarak görev yapmazlar, aynı zamanda inflamasyonu başlatmak üzere direkt olarak makrofajlar üzerinde etki ederler. Ateroantijenlerin bu ikili etkisi hastalığın ilerleyişi açısından önemli olabilir. Aktivasyondan sonra T hücrelerinden salgılanan sitokinler makrofajları, endoteli ve düz kas hücrelerini aktive eden inflamatuvar öncüsü sitokinlerdir, ama aynı zamanda inflamasyonu baskılayabilir veya fibrozisi başlatabilirler. Değişik T hücre alt grupları farklı işlevsel yanıtlara yol açan farklı sitokin grupları üretirler. İnsan plağında T hücrelerinin çoğu makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan Th1 tipindedir (146). En önemli Th1 sitokini interferon gama'dır (144). İnterferon gama adhezyon moleküllerinin salınması için endoteli aktive eder, prokoagülan aktiviteyi başlatır, düz kas hücrelerinin kollajen ve aktin yapmasını baskılar ve damar duvarında hücre bölünmesini kontrol eder, fagositozu artırmak üzere makrofajı uyarır, TNF alfa ve interleukin-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılar, proteolitik enzimleri açığa çıkarır ve büyük miktarlarda toksik oksijen radikalleri üretir. Ayrıca TNF-alfa prokoagülan aktiviteyi uyarır ve endotel yüzeyinde fibrinolitik ve antifibrinolitik sistem arasındaki dengeyi değiştirir (147). Bütün bu etkiler, ateroskleroza uyarır ve interferon gama'nın nakledilmiş organlarda gelişen özel ateroskleroz formuna neden olan en önemli sitokin olduğu düşünülmektedir (148).

Damar duvarında bulunan yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Ancak bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve lipid içeren plaklara dönüşürler. Bu durum karakteristik olarak hemodinamik yüklenme bölgelerinde olur. Düz kas hücreleri subendotelyal aralığa göç ederler, bölünürler ve hücre dışı matriksi sentezlerler. Sonuçta lezyonun lipid dolu

çekirdeğini endotelyal yüzeyden ayıran fibröz şapka oluşur. Bu şapkanın çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan, fibrosite benzer uzun düz kas hücrelerinden oluşur(15)

Hematopoetik hücreler, PDGF açığa çıkarabilirler ve özellikle trombositler ve

makrofajlar, bu büyüme faktörü için önemli kaynaklar olabilir. Sonuçta yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşüm ile ilgili olası mekanizma, hemodinamik stresin ve/veya inflamtuar aktivasyonun trombositler ve/veya makrofajlardan PDGF salınımına neden olmasıdır. Bu durum düz kas hücrelerinin göç etmesini, bölünmesini ve fibröz şapkayı oluşturmasını uyarır.

Çok merkezli PDAY çalışmasında otopsi yapılan kişilerde ateroskleroz yaygınlığı ile ölüm sonrası kanda HDL ve HDL dışı kolesterol sırasıyla negatif ve pozitif ilişkili bulunmuştur. Lipid değerlerine göre ne apoA1 ne de apoB düzeyleri lezyonların derecesi ile ilişkili bulunmamıştır(212).

Yüksek plazma Lipoprotein-a konsantrasyonları iskemik kalp hastalığı riski yüksek olan bireyleri tanımlar. Ancak Lp-a ile tıkalı arter hastalığı arasında neden sonuç ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Lp-a ön planda aterosklerotik plaklarda yerleşir (213). Ancak PDAY çalışmasında otopsi yapılan kişilerde ateroskleroz yaygınlığı ile Lp-a konsantrasyonu arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (212).

2.2.4 Ateroskleroz Risk Faktörleri

NCEP tarafından belirlenmiş risk faktörleri şunlardır.

- 1- Yaş: Erkek > 45/ yıl, Kadın>55 /yıl
- 2- Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmHg ya veya antihipertansif tedavisi)
- 3- Sigara içimi
- 4- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı: 1. dereceden erkek akraba<55 yaş, kadın akraba<65 yaş
- 5- Serum HDL < 35 mg/dL
- 6- Diyabet koroner kalp hastalığının risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir(14).

7- Diğer risk faktörleri:

- a. Serum lipoprotein (a) >33 mg/dL
- b. Serum homosistein >10nmol /L
- c. Küçük LDL partikülleri
- d. Serum VLDL / trigliserid >0,3
- e. Hiperinsülinemi ve insülin direnci
- f. Abdominal obezite (bel çevresi kadınlarda>88cm erkeklerde>102cm)
- g. Yüksek serum CRP konsantrasyonu
- h. Yüksek lökosit ve/veya yüksek hematokrit
- i. Antioksidan vitaminlerin eksikliği
- j. Klamidya enfeksiyonu
- k. Yüksek plazma fibrinojen, Faktör VII-VIII, PAİ-1

2.3. Koroner Arter Hastalığı Ciddiyetini Değerlendiren Yöntemler

Anjiyografik olarak ateroskleroz ile koroner arter hastalığı risk faktörleri daha az araştırılmış ve eski çalışmalarda risk faktörleri farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni küçük hasta gruplarıyla çalışılmış olması ve incelenen risk faktörlerinin farklılığına bağlı olabilir. Çoğu anjiyografik çalışmada risk faktörleri majör koroner arterlerin proksimal lezyonlarına göre değerlendirilmiştir. Bununla birlikte yalnızca her bir majör koroner arter veya segmentte maksimum tıkanıklığa göre koroner ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesi için yetersiz kalmaktadır.

Koroner arter hastalığının ciddiyetini değerlendirmek için çeşitli skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Bunların sık kullanılanları damar skorlaması, stenoz skorlaması (Gensini Skorlaması) ve yaygınlık skorlamasıdır.

Üç tekniğin karşılaştırıldığı Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bütün anjiyografik skorlamalar birbirleriyle ilişkili çıkmıştır.

Yaş stenoz skorlaması ile ilişkisizken yaygınlık skoru ile ilişkilidir ve yine lipoprotein ve apolipoprotein düzeyleri yaygınlık skoru ile ilişkili bulunmuş(194). Plazma homosistein düzeyleri ile koroner arter hastalığı

yaygınlığını inceleyen bir çalışmada artmış homosistein düzeyleri ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında zayıf ilişki bulunmuştur. Hipertansiyon ve hiperhomosisteinemi beraber bulunduğunda daha şiddetli koroner ateroskleroz saptanmıştır. Çoklu değişkenli analizlerde plazma apoA1 ve apoB seviyeleri koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında bağımsız ilişki bulunmuştur (124).

2.4. Diyabetes Mellitus Ve Koroner Arter Hastalığı

Tip 2 diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %70 koroner kalp hastalığındandır. Genel olarak her 100 diyabetik hastadan %85-90'ında Tip 2 diyabetes mellitus geri kalan %10-15'inde Tip 1 diyabetes mellitus olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla Tip 2 diyabetes mellitus yaygınlığı nedeniyle toplum sağlığı açısından önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Diyabetes mellitus aterosklerotik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı riskini artırır (159). Kardiyovasküler ölümler, erişkin diyabetlilerde, diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazladır. Koroner arter hastalığına sahip hastaların %55'inden fazlasında diyabetes mellitus mevcuttur. Glikoz toleransında hafif bozukluk bulunanlarda dahi, koroner arter hastalığı riski yükselmiştir. Akut koroner sendromlu hastalarında %20'si diyabetiktir. Glikoz düzeyi yüksek olan akut miyokard infarktüsü hastalarda hastane içi ölüm 4 kat daha fazladır. Akut miyokard infarktüsü diyabetik hastalarda ölüm, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat yüksektir(160). Miyokard infarktüsü sonrası hastaların prognozu daha kötüdür (161,162). Diyabetik hastalarda miyokard infarktüsü sonrası bu ölümlerin en önemli nedeni kalp yetmezliğidir ve çoğunlukla hastane içi dönemde olur(161,163). Orta yaş grubu, koroner arter hastalığı olmayan diyabetiklerde 7 yıllık miyokard infarktüsü sıklığı, diyabetik olmayan koroner arter hastaları ile aynıdır(164). Dolayısıyla diyabetes mellituslu hastalar koroner arter hastalığı yoksunluğunda bile yüksek risk grubudur. Koroner arter hastalığı sıklığı diyabetes mellituslu hastalarda %55 iken genel popülasyonda %2-4 arasındadır. Bu nedenlerle diyabet, Amerikan Kalp Cemiyetinin 1999 yılı bilimsel raporunda diyabet

kardiyovasküler bir hastalıktır, şeklinde tanımlanmasına yol açmıştır(120). Tip2 diyabetes mellitus ve glikoz tolerans bozukluğu olanlarda, birçok kardiyovasküler risk faktörü hipertansiyon, obezite, hiperinsülinemi ve serum lipid ve lipoprotein anormallikleri ile birlikte (50,165). Diyabet tüm hasta gruplarında aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla koroner damar tutulumuna neden olmaktadır (69,70). Kardiyak kateterizasyon yapılan diyabetik hastalarda anlamlı derecede daha ciddi distal ve proksimal koroner arter hastalığı görülmüştür (71-72). Bununla birlikte, plak ülserasyonu ve trombozun diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur(73,74). Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörlerdir (75); ama tip 2 diyabette, makrovasküler komplikasyonların hastanın diyabet süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir(76,77). Bozulmuş glikoz toleransı bile, hiperglisemi minimal olmasına rağmen kardiyovasküler riski artırır (78,79). Tip 2 diyabet gelişimine genetik yatkınlığı olan insanlarda bir problem olduğuna dair tespit edilebilen ilk bulgu, diyabet gelişiminden 15- 25 yıla kadar uzun süreler önce görülebilen insülin direncidir(80). Birkaç prospektif çalışma açlık ve postprandiyal hiperinsülinemi ile gelecekte KAH gelişimi arasında bir birliktelik olduğunu göstermiştir(81,82).Tip 2 diyabette, hipergliseminin kendisi ateroskleroz ilerleyişini kuvvetlendirmede önemli rol oynamaktadır. Tüm bu faktörlerin oynadığı role rağmen, toplum temelli çalışmalar hiperglisemi derecesinin koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler olaylar için riski arttırdığını göstermektedir.

UKPDS çalışması tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrolle ilgili en büyük ve en iyi yürütülmüş çalışmadır. Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün mikro ve makro anjiyopatiyi azaltmada etkisi sorgulanmıştır(83,84). Sıkı glisemik kontrol 106mg/d'den düşük açlık plazma glikozu olarak tanımlanmış ve sıkı glisemik kontrolle makro ve mikrovasküler komplikasyonlarda anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir.

2.5. Diyabette Kardiyovasküler Risklerin Mekanizmaları

Diyabetik hastalardaki dislipidemi gelişmesi, lipoproteinlerin taşınması, kompozisyonu ve metabolizmasındaki değişiklikler sonucudur; bunda diyabetin tipi, glisemik kontrol, obezite, insülin direnci ve nefropati varlığı etkilidir(170,171,172).

Tip 2 diyabetli hastalarda lipid anomalikleri sadece hiperglisemiyle değil aynı zamanda insülin dirençli ortamda karşılıklı etkileşimle ilişkilidir(85,86). Tip 2 diyabetli hastaların LDL seviyeleri normal olabilir ancak çok düşük yoğunluklu lipoprotein VLDL ve trigliserid seviyeleri artmış, HDL seviyeleri düşmüştür(87). LDL normal olsa da aterojenik özellikleri artmıştır. LDL'nin reseptör aracılıklı hücre içi alımında ve temizlenmesinde bozulma vardır (88,89,90). Glikolizasyon LDL'yi oksidatif değişikliklere daha hassas hale getirir. LDL'nin hem glikolizasyon hem de oksidasyonundan oluşan ortak ürün çok daha aterojeniktir (91). Bu şekildeki LDL molekülleri intimal hücreler ve makrofajlar tarafından daha kolaylıkla alınır ve köpük hücrelerin oluşumuyla sonuçlanır (92, 93, 94).

İnsülin direnci; renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu, endotelin-1 artışı, NO azalmasına neden olur. İnsulin direnciyle birlikte tip 2 diyabetli hastaların küçük ve trigliseritten zengin fakat içerisinde çok az kolesterol bulunan LDL parçacıkları vardır (95,96). Bu şekildeki LDL parçacıkları, muhtemelen oksidatif değişikliklere artmış hassasiyetlerine bağlı olarak, koroner arter hastalığı riskini toplam LDL seviyesinden bağımsız olarak arttırır.

Diyabetik hastaların, artmış serbest yağ asidi mobilizasyonu ve yüksek glukoz düzeyleri nedeniyle VLDL seviyeleri yüksek değerlerdedir(97). Trigliseridden zengin büyük VLDL'lerin çokluğu küçük – yoğun aterojenik LDL parçacıklarında artış ile ilişkilidir (98). Birçok çalışma diyabetik hastalarda yüksek trigliserid seviyelerinin artmış koroner arter hastalığı riski ile birlikte olduğunu göstermiştir. Buna karşın artmış trigliserid seviyeleri diyabetik olmayan kişilerde koroner arter hastalığı riski ile ilişkili değildir (99,100).

Diaçilgliserol artışı, protein kinaz C aktivasyonu, sorbitol artışı, protein-lipoprotein glikolizlenmesi, oksidatif stres artışı, nitrik oksit (NO) yapımı azalması, doku faktörü yapımında artış, sitokin artışı, endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas hücresi apoptoz artışı, trombosit aktivasyonuna yol açar.

Diyabetik hastalarda artmış trombosit kümelenmesi görülür ve bu durum artmış kardiyovasküler olaylar ile korelasyon gösterir (101,102,103). Ana mekanizmanın artmış tromboksan üretimi olduğu zannedilmektedir (104,105). Diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonlarla korele olarak yüksek von Willebrand faktörü seviyeleri vardır (106,107). İnsülin direnciyle yüksek von Willebrand faktörü seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (108). Benzer şekilde diyabetik hastalarda çoğunlukla artmış fibrinojen seviyeleri görülür ki bu da kardiyovasküler komplikasyonlar için öngörücüdür (109,110,111). Fibrinojen seviyeleri glisemik kontrolü yansıtır. Diyabetik hastalarda Faktör V, VII, VIII, XI, XII seviyeleri de yükselmiştir (112-114). Faktör VII seviyeleri direk olarak açlık plazma glukoz seviyeleri ile koreledir (114). PAI-1 seviyeleri insülin direnç sendromunun özelliğidir. Açlıkta plazma insülin seviyelerinin PAI-1 konsantrasyonu ile direk olarak korele olduğu gösterilmiştir. Hiperglisemiye bağlı endotel disfonksiyonunun birincil olarak, endotel kaynaklı gevşeme faktörünü (EDRF) inaktive eden serbest oksijen radikallerinin artmış oluşumuna bağlı olduğu düşünülmektedir (116,117).

Diyabetes mellitus hastalarında ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan faktörlerden biri de ileri glikolizasyon son ürünleridir (AGEs) (173,174). İleri glikolizasyon son ürünleri, lipoprotein ve proteinlerin, glikoz ile non-enzimatik bağlanmaları sonucunda oluşur. Diyabete bağlı AGE oluşumunun patogenezinde, hiperglesemi endotel gibi glukoz alım kabiliyeti az olan yüksek hücresele glukoz seviyelerine neden olur. Bu da, nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) düzeylerini artırır. proton gradienti artışı sonucu elektron transport zincirini baskılayan kompleks III aktive olur, ve sonuçta karboksimetilysin (CML) karboksietilysin (CEL) gibi ileri glikolizasyon ürünleri üretiliyor (123.122.120). İleri glikolizasyon son ürünleri ateroskleroz gelişimini; reseptör ve reseptör dışı birçok mekanizma ile hızlandırır. Normal endotelden nitrik oksit, prostasiklin, endotelin, tromboksan, anjiotensin 2 ve

çeşitli reaktif oksijen ürünleri gibi damar fonksiyonunu ve yapısını düzenleyen çeşitli biyoaktif maddeler, lökosit ve trombositlerin yapışmasını ve migrasyonunu düzenlemek üzere çeşitli yapışma molekülleri sentezlenir (175,176). Süregelen hiperglisemi zemininde serbest radikallerin seviyelerinin artması, glukozun oksidasyonu, lipidlerin oksidasyonu ve ileri glukozilasyon son ürünlerinin (AGE) metabolizması ile sonuçlanır (118,113,120). AGE'ler süratle nitrik oksidi inaktive ederler ve endotele bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olurlar (46). Son yıllarda yapılan çalışmalarda açlık plazma glukoz konsantrasyonları bozulmuş hastalarda endotel disfonksiyonu olduğu in vivo olarak tespit edilmiştir (33)

Özet olarak diyabetes mellitusta ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan faktörler bunlardır:

1. Hiperglisemi
2. Hiperinsülinemi
3. Artmış oksidatif stres
4. AGEs
5. Dislipidemi
6. Genetik
7. Artmış prokoagulan aktivite
8. Azalmış fibrinolitik aktivite
9. Trombosit aktivasyonu
10. Lökosit aktivasyonu
11. Endotel disfonksiyonu
12. Hipertansiyon (173,177,176).

Çalışmalarda perkütan translüminal koroner balon anjiyoplasti ve stent uygulamaları sonrasında restenoz sıklığı, diyabetes mellitus olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (192,193,194,195). Ayrıca diyabetik hastalarda çok damar anjiyoplastisi sonrasında 5 yıllık ölüm, diyabeti olmayan cerrahi revaskülarizasyondan daha yüksektir (196). Fizyolojik şartlarda miyokard enerji kaynağı olarak serbest yağ asidi kullanır. İskemi durumunda miyokard anaerobik metabolizmaya yönelir ve bu durumda enerji kaynağı glikozdur. Diyabetik hastada miyokardiyal glikoz alımında azalma ve

dolayısıyla ATP üretiminde azalmaya neden olur (197). Bu bozukluk, infarkt alanının mekanik disfonksiyonunun daha büyük ve seyrin daha kötü olmasına neden olabilir. Diyabetik koroner arter hastalarında ölüm oranın yüksek olmasının en önemli 2. nedeni de reinfarkttır (198).

Diyabetik hastalarda periferik nöropatiye ek olarak otonom nöropatinin bir formu olarak kalbi tutan, kardiyak otonom disfonksiyon görülmektedir. Diyabetik nöropati parasempatik aktivitede azalma, sempatik aktivitede artma görülür. İstirahat kalp hızı yüksektir ve kalp hızı değişkenliğinde azalma vardır. Fizyolojik uyarılara kalp hızı cevabı azalmıştır. Kalp hızı değişkenliğinde azalma sonucu ventriküler aritmi riski artar. Çalışmalar diyabetik hastalarda ventriküler taşiaritmilerin daha sık olduğunu göstermiştir (199,200). Kardiyak fonksiyon testleri bozuk olan diyabetiklerde ani ölüm oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu artıştan iskemi sırasında aritmiye yatkınlığın meydana gelmesi sorumlu olabilir. Otonom nöropati nedeniyle diyabetik hastalarda anjinal ağrıyı hissetme eşiği yükselmiştir (201). Bu diyabetik koroner arter hastalarında tanı ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır.

2.6.1 İnflamasyon Patofizyolojisi

İnflamasyon canlı dokunun her türlü etkene verdiği sellüler, humoral ve vasküler bir seri vital yanıttır. Çeşitli hücreler ve mediyatörler inflamatuvar sürecin patogenezinde önemli rol oynar. inflamasyonun ilk evrelerinde damarlardaki normal akımın seyri değişir. Normal kan akımında damar lumeninin en iç yüzünde lokositler, bunların etrafında eritrositler, daha dışarıda trombositler ve damar lumenine en yakın olarak da plazma yer alır. İnflamatuvar reaksiyonda öncelikle devreye giren histamin, prostoglandin, kinin-bradikinin ve diğer inflamasyonu stimule edici (proinflamatuvar) ajanlarca damar geçirgenliği artar, lökositlerin (özellikle monositer makrofajlar ve nötrofiller) daha uygun hareket etmeleri için uygun ortam hazırlanır. Daha sonra damarlardaki normal akım bozulur ve en içteki lökositler damar lumenine yaklaşmaya başlar (marginasyon). Bunun ardından damar lumenine gelen lökositler geçirgenliği artmış damar duvarından yalancı

ayaklar (pseudopodlar) vasıtasıyla ve salgıladıkları bazı litik enzimler aracılığı ile damar dışına sızarlar (lökodiapedesis). İnflamasyon patobiyokimyasında önemli rol üstlenen komplementler hücre membranında bulunan protein tabiatında mediatörlerdir. Sitokinler (lenfokinler) hücresel düzenleyici proteinlerdir. Çeşitli uyarılara karşı cevap olarak özel hücreler (T-lenfositler) tarafından salgılanır ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkilerler. Lenfosit kaynaklı sitokinler; IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-15 ve TGF- β 'dir. IL-10 ve TGF- β immün yanıtını azaltırken, IL-2, IL-4 lenfosit gelişimini indükler. Makrofaj / monosit kaynaklı sitokinler ise (monokin) IL-1 α ve β , TNF- α 'dır. Lökosit kemotaksisi ve kemokinezi etkileyen sitokinler arasında; IL-8, eotaksin ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α bulunmaktadır (250).

TNF Endotelial hücreleri ve makrofajları kemokin salmak üzere uyarır. Mononükleer fagositlerden IL-1 salınımını uyarır. IL-1'in, TNF'ye benzer bir rolü vardır. Bazı hücre tiplerinde apoptozisi indükler. TNF miktarı aşırı arttığında miyokard kasılabilirlik ve damar düz kas tonusu inhibe olur. Dolaşımda fazla TNF olması hipoglisemi gibi metabolik bozukluklara neden olur. TNF trombomodulin (trombin reseptörü-pıhtılaşma inhibitörü) ekspresyonunu inhibe ederek tromboz oluşumuna neden olur. Makrofajlardan salınan IL-1, arşidonat kaskadını aktive ederek platelet aktivating faktör (PAF) oluşturur. kinin sistemini aktive eder. IL-12 T-lenfosit ve NK'lerden Interferon-Gama sentezini uyarır. IL-6, IL-1'in ilk iki etkisine ek olarak B lenfosit proliferasyonunu uyarır ve nötrofil sayısında artışı destekler. IL-10 aktif makrofaj ve dendritik hücreleri ile IL-12'nin etkinliğini baskılar. Bu özelliğinden dolayı antiinflamatuvar'dır. Komplemen aktivasyonu klasik veya alternatif yol üzerinden işlemektedir. IL-2, NK ve lenfositler için gelişim faktörüdür. Diğer sitokinlerin sentezini uyardığı gibi B lenfositlerden antikor salınımını artırır. IL-4, NK hücreleri, CD4+ TH1 hücreler ve CD8+ T hücreler tarafında üretilir. IFN-Gama antagonistidir. IL-5, IL-4 ile ortak göreve sahiptir, eozinofil aktivasyonunu tetikler. IFN-Gama, Makrofaj aktivasyonunun en önemli sitokinlerinden biridir. Lenfotoksin (LT), TNF- β olarak adlandırılır. Endotel hücreleri ve nötrofilleri aktive eder, Biyolojik etkinliği TNF'ninkine benzer. IL-13 makrofajların aktivitesini inhibe eder ve IFN-gama'ya

antagonisttir. Fibronektinler 450.000 Dalton boyutunda, genellikle dimerik yapıdaki glikoproteindir. Hem plazmada çözünür formda (plazma fibronektin), hem de hücre dışı alanda çözünmez formda (sellüler fibronektin) bulunurlar, diğer fonksiyonlarının yanında hücre adhezyonu, migrasyonu, koagulasyon, inflamasyon, granülasyon doku oluşumu, matriks formasyonu yeniden yapılanma, büyüme ve farklılaşmada görev alırlar (251,252,253).

2.6.2 Hücre Adezyon Molekülleri

Hücre adezyon molekülleri (cell adhesion molecules- CAM), bir hücrenin başka bir hücre veya ekstrasellüler matriksle ilişkisini sağlayan membran bağımlı proteinlerdir. Bu proteinler, hücrede transmembranöz olarak yer alırlar. Adezyon sırasında moleküllerin sayısı veya afiniteleri artar. Adezyon molekülleri ya hücre içinde granüller halinde depo edilip gerektiği zaman hızlıca hücre membranında yerini alır veya hücreler tarafından yeni baştan sentezlenirler. Bu moleküller kanser gelişmesinde, lökosit migrasyonunda, embriyonal gelişimde, endotel hasarında ve inflamasyonda da rol oynarlar(254, 255).

Selektinler geçici transmembran bağlayıcı divalan katyon bağımlı glikoproteinlerdir. Kalsiyum varlığında hücrelerin spesifik oligosakkaritlerini tanıyarak onları başka bir hücreye bağlarlar. Heterofilik adezyon yaparlar. Ligandları genellikle sialik glikanlardır. 3 tipi vardır; endotelial (E) selektin , lökosit (L) selektin , platelet (P) selektin.

İntegrinler hem hücre–hücre, hem de hücre–matriks bağlanmasını meydana getiren transmembran glikoproteinlerdir. α ve β subünitleri vardır ve bunların non-kovalent bağlanmış heterodimerleridirler. Hedef hücrelerdeki spesifik ligandlarına bağlanırlar. Bağlanma kalsiyum, magnezyum ve mangan gibi divalan katyonlardan etkilenir.

Cadherinler single pass transmembran glikoproteinlerdir. Nöral (N) cadherin, plasental (P) cadherin , epitelyal (E) cadherin , desmozomal cadherin ve protocadherin alt grupları içerir.

İmmünglobulin süperailisi hücre içindeki iskelet sistemine bağlanan single pass transmembran glikoproteinlerdir. Bağlanmaları kalsiyum bağımlı

değildir. İntrasellüler adezyon molekülleri (ICAM) ,vasküler adezyon molekülleri (VCAM) platelet-endotel adezyon molekülleri (PECAM), nöral hücre adezyon molekülleri (NCAM) gibi subgrupları vardır. Ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler domaini içerir. İntrasellüler domain hücre iskeleti ile etkileşime girer. Homofilik ve heterofilik bağlanma yapabilirler.

2.6.3. C- Reaktif Protein (CRP)

CRP, ilk kez 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından, pnömonili hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein “carbohydrate reactive protein” olarak değerlendirilmiş; daha sonraları doku hasarı ile oluşan diğer birçok patolojik durumda yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir. CRP inflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesinde kullanılabilen başlıca akut faz proteinlerindendir. CRP hepatositler tarafından yapılan, 5 subünitten oluşan 105 kD bir polipeptid (pentraxin)’dir. TNF, IL-1, IL-6 ve prostaglandinler CRP yapımını stimüle ederler. CRP’nin biyolojik etkinliği; kompleman sisteminin aktivasyonu, opsonin etkisi, bazı bakterilerde kalsiyum-bağımlı membran hasarı, pro-inflamatuvar sitokin indüksiyonu olarak bilinmektedir. Polisakkaritlere bağlanma özelliği vardır. Kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, fosfatidilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara, kalsiyum iyonları yokluğunda ise histonlar gibi polikasyonlara bağlanabilir. CRP bu moleküllerden birine bağlandığında klasik kompleman yolunu aktive eder.

CRP rutin laboratuarda, doku hasarını gösteren duyarlı kalitatif ve kantitatif test olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. CRP, inflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. İnflamasyon, enfeksiyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum CRP serum düzeylerinde artışla yol açar. Doku hasarının oluş nedenini ve hastalığın etiyolojisini belirlemez. Ancak ciddi enfeksiyonların oldukça güvenilir bir indikatörüdür. CRP doku hasarı ile giden SLE gibi bazı hastalıklarda da bazen yeterli yükselme göstermeyebilir. Bununla beraber test normalde negatif iken, genelde doku hasarının oluşmasından 4-5 saat sonra pozitifleşmeye başlar. Doku hasarı veya inflamasyon oluştuğunda, 24-48 saat gibi bir sürede normalin 100-1000

katına kadar artabilir. 100mg/l üstü konsantrasyon değerleri büyük olasılıkla bakteriyel enfeksiyonu işaret eder. Hasarın kontrol edilmesinden sonra hızla azalarak negatifleşir. Ancak başlangıçtaki düşük CRP düzeyleri bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz.

2.6.4 C-Reaktif Protein Ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

Son yıllarda CRP yüksekliğinin, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve arkadaşları 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir(262). Araştırmacılar CRP'nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın bir diğer sonucu ise, başlangıçtaki CRP değerlerinin yüksek olduğu grupta aspirin kullanımının kardiyovasküler olayları azalttığının gösterilmesidir. Aynı araştırmacılar başka bir primer koruma çalışmasında serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri yüksek olanlarda 3- hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü (statin) olan lovastatinin kardiyovasküler olayları engelleyebileceğini göstermişler, akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin başlanmasında CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabileceğini belirtmişlerdir(263).

İkonomidis ve arkadaşları kararlı anjina pektoris olan hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeylerini kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlar, ve ASA etkisiyle bu değerlerde düşme saptamışlardır(264). Şiddetli kararsız anjina pektoris olanlarda yüksek CRP'nin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (265). Toshihisa ve arkadaşları, çalışmaları sonucunda, akut miyokard infarktüsünde yüksek CRP düzeylerinin kardiyak rüptür, sol ventrikül anevrizması gelişmesi ve bir yıllık mortalitenin göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir (266). Retterstol ve arkadaşları ise çalışmalarında CRP'nin erken yaşta miyokard infarktüsü geçirenlerde on yıllık takip sonunda kardiyovasküler olaylar ve ölüm için kuvvetli bir haberci olduğunu belirtmişlerdir(267).

C-reaktif protein kronik kararlı koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(268, 269). Hem kararlı, hem de kararsız angina pectorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur(270). C-reaktif protein düzeylerinin koroner arter hastalığı olanlarda uzun süreli risk değerlendirmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemli olabildiği bilinmektedir. Haverkate F. ve arkadaşları iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjinalı hasta üzerinde yaptıkları cohort çalışmada CRP seviyesi 3.6 mg/l'nin üzerinde olduğu zaman koroner olay riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir. Pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte(271, 272) ve bu düzeyin kardiyovasküler olayları öngörmeye LDL-kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir(272).

CRP'nin kardiyovasküler hastalıklarla olan yakın ilişkisini açıklamaya çalışan iki farklı görüş vardır. Birinci görüş CRP'nin dolaylı bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu yönündedir. Buna göre CRP, koroner arterlerin patojen ajanlarla oluşturulan inflamasyonunu, aterosklerozun şiddetini, miyokard iskemisi veya nekrozunu veya dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 gibi) yansıtan bir belirteçtir. İkinci görüşe göre CRP'nin kendisi koroner arterlerde kompleman aktivasyonu yaparak patogeneze rol almaktadır (273). İkinci görüş dayanağını akut miyokard infarktüsü nedeniyle ölenlerde yapılan bir doku çalışmasında CRP'nin hasarlı miyokardda kompleman sisteminin C3 ve C4 fragmanları ile aynı lokalizasyonda saptanmasından (274) ve başka bir çalışmada klasik kompleman yolunun blokajının iskemi ve reperfüzyon hasarını önlediğinin gösterilmesinden (275) almaktadır.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmanın sonuçları yüksek duyarlılık CRP'nin aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir (276,104,105). Kardiyovasküler olayları öngörmeye inflamatuvar ve lipid markerlerin tümü karşılaştırıldığında, C-Reaktif proteinin tüm diğer biyomarkırlara (LDL de dahil) üstün geldiği görülmüştür(276). CRP'nin proaterojenik özelliğinin, bu yüksek öngörme gücüne katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir.

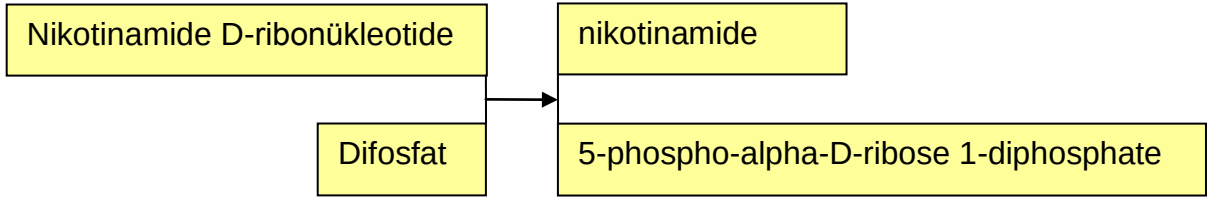
Son yıllarda CRP'nin proaterojenik özelliklere sahip olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Örneğin, CRP endotel hücrelerini aktive ederek interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), selektinler, kemokin, monosit kemotaktik protein-1 salınımını artırır (277,278). CRP ayrıca, interlökin-6 ve endotelin-1 sekresyonunu indüklerken, endotelyal nitrik oksit sentaz'ın insan endotel hücrelerindeki ekspresyonunu ve biyoyararlılığını azaltır. Dolayısıyla hem bazal hem de stimüle edilmiş nitrik oksit salınımı azalır(279, 280, 281). Ayrıca CRP'nin MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)'i stimüle ettiği ve makrofajlar tarafından LDL alınımını artırdığı gösterilmiştir (281). Başlangıç aşamasında olan bazı çalışmalarda CRP'nin endotel hücrelerinde nükleer faktör κ Beta (NF κ B)'yı upregüle ettiği, bu şekilde de endotel progenitör hücre sağ kalımını ve diferansiyasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Geçenlerde CRP'nin vasküler düz kas hücrelerinde anjiyotensin tip-1 reseptör (AT-1-R)'lerini (hem invivo hem de invitro şartlarda) upregüle ettiği, vasküler düz kas proliferasyonu, migrasyon ve restenozisi artırdığı gösterilmiştir(282).

2.7. Visfatin

Yağ dokusunun, yalnızca yağ depolayan bir organ olmadığı, aynı zamanda salgıladığı sitokinler ile endokrin, metabolik ve inflamatuvar bütünleşmeyi sağladığı bilinmektedir. Bu sekretuar protein ailesi "adipositokinler" olarak isimlendirilmiştir. Leptin, TNF- α , adiponektin, rezistin, visfatin bunlardan bazılarıdır. İnsanlarda PBEF1 geni tarafından kodlanan bir enzim olan visfatin Nampt / PBEF / IL-7 ve kök hücre varlığında B hücre olgunlaşması için öncüllük yapan bir sitokin olarak klonlandı, bu nedenle "pre-B hücre koloni arttırıcı faktör "(PBEF) olarak adlandırıldı. İlk defa Haemophilus Ducreyi'de bakteriyel nikotinamid phosphoribosyltransferase (nadV) kodlayan gen izole edildiğinde (286) , bu genin memeli PBEF genle önemli homoloji sergilemesi bulundu. (285,287,288,283). Visfatin başlıca visceral beyaz yağ dokusu tarafından sentezlenen bir adipositokin/adipokindir. Yapılan çalışmalarda, visfatinin obezite, insülin direnci ve inflamasyonda rol aldığı gösterilmiştir(295). Bu

enzim, glycosyltransferases ailesine ait, pentosyltransferase spesefiktir. Nikotinatin ve nikotinamid metabolizmasında rol oynamakta. NAmPRTase, nikotinamid'in yoğunlaşmasını sağlayarak, nikotinamid adenin dinükleotid biyosentezinde ilk aşama olan 5-fosforibozil-1-pirofosfat ile nicotinamide mononucleotide'i katalize eder.

Şekil 2.2: Visfatin'in biyofizyolojik etkisi:



Visfatin serumda bulunan, damarların düz kas hücrelerinin olgunlaşması ve nötrofil apoptozisini inhibitör fonksiyonları olan bir adipokindir. 10.uncu kromozomda lokalize olan bir psödogen tarafından ekprese edilmektedir (284). Dolaşımdaki visfatin düzeyinin viseral yağ kitlesi ile korele olduğu belirlenmiştir. Fukuhara ve arkadaşları, abdominal yağ dokusundan visfatin salınımı olduğunu göstermişlerdir. Visfatin mRNA, bu dokuda artmıştır. Ayrıca, morbid obezitede ağırlık kaybı sonrası, yağ dokusu kitlesinde azalma ile birlikte plazma visfatin düzeyinin de azaldığı gösterilmiştir(296).

Visfatin, insülin reseptörüne bağlanıp, insülinomimetik etkiler sergilemektedir. Bu etki, kültür edilmiş hücreler ve hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır. Eksojen visfatin uygulanmasının, hayvanlarda kan glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir (297). Çeşitli yayınların ortak sonucu; obezite ve Tip 2 DM hastalarında visfatin ekspresyonu ve salınımı artmış ve plazma konsantrasyonları sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuştur. İnsülin ile aynı reseptöre aynı afeniteye sahip olan visfatin'in insülin'e göre plazma düzeyi 40 -100 kat daha azdır (293,294,295). Obezite ilişkili insülin direnci deneysel modelinde, serum visfatin düzeylerinin obezitenin gelişimi süresince yükseldiği görülmüştür(298). Başka bir çalışmada ise glukozun adipositlerde visfatin salınımı etkilediği belirlenmiştir. Bu etkide, süre ve yoğunluk önemli

görülmektedir. Obezite gelişiminde visfatinin artması, insülin direnciyle ilişkili olduğu sanılmaktadır(299). Xing ve arkadaşları, 3T3-L1 adipositlerinde yaptıkları çalışmada, TNF- α 'nın visfatin ekspresyonunun azalmasına yol açtığını göstermişlerdir (300). TNF- α 'nın neden olduğu visfatin ekspresyonundaki azalma, insülin direnci gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Daha yakın zamanlarda, çeşitli gruplar visfatin'in kristal yapıda olduğunu, NAD sentezinde yer aldığını ve bir dimerik tip II phosphoribosyltransferase enzim olduğunu göstermektedir (289,290,291). Bugüne kadar visfatinin özgün sitokin işlevine sahip olduğu teyit edilmemekle birlikte, bazıları bu protein için bir sitokin benzeri işlevi rapor etmiş veya önermiştir(292).

Visfatinin sadece beyaz adipoz doku tarafından değil, ayrıca endotoksinle uyarılan nötrofiller tarafından da üretildiği gösterilmiştir. Akut akciğer hasarı, deneysel inflamasyon ve klinik sepsis modellerinde visfatin düzeylerinin artmış olduğu belirlenmiştir (301). Akut akciğer hasarlı hayvan modellerinin bronkoalveoler lavajında ve septik hastaların nötrofillerinde visfatin düzeyleri yüksek bulunmuştur (301,302). Yine, inflamatuvar barsak hastalığında serum visfatin ve intestinal epitelde visfatin mRNA düzeylerinin artmış olduğu rapor edilmiştir. İn vitro CD14+ monositlerde, visfatinin kemotaksisi ve IL-1 IL-3, TNF- α , IL-6 üretimini uyardığı ve lenfositlerin çoğalma ve farklılaşma cevabını artırdığı gösterilmiştir. Ek olarak, RA'li hastalarda kan visfatin düzeyinin, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, daha yüksek olduğu bulunmuştur (304). Ayrıca, visfatinin, fare deneylerinde, immün cevabın başlatılması ve düzenlenmesinde önemli rolü olan NF-kB aktivasyonunda görev aldığı bildirilmiştir (303,304). Bu sonuçlar, visfatinin inflamatuvar sürece katılıyor olduğunu göstermektedir.

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlama izni almak üzere 01.Kasım.2010 tarihinde GATA Etik Kurul'a başvuruldu. GATA Etik Kurul'da çalışmanın önkoşulları değerlendirildikten sonra 21.Şubat 2011 tarihinde çalışmanın başlatılmasına onay verildi. Çalışma için ön hazırlıklar yapıldıktan sonra GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinin Epidemolojik Kurul'una sunuldu. Epidemolojik kurulun 04.Nisan.2011 tarihli oturumunda GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde projenin yürütülmesi uygun bulundu.

Çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Servisi Anjiyografi ünitesinde Nisan 2011 – Eylül 2011 arasında yapıldı. Kardiyoloji servisine akut Koroner Sendrom ve İskemik Kalp Hastalığı şüphesiyle yatırılan ve koroner anjiyografi indikasyonu konulmuş olan hastaların demografik ve antropometrik parametreleri ve öz geçmişleri sorgulanarak çalışmaya dahil edildi. Rutin biyokimya tetkikleri, HbA1C ve açlık plazma insülin düzeyleri bakıldı. Aydınlatılmış gönüllü onam formu alınmış, çalışmamıza katılmayı kabul etmiş, çalışma dışlama kriterlerini taşımayan 46 erkek 31 kadın olmak üzere toplam 77 hasta dahil edildi. İskemik kalp hastalıkları için potansiyel risk faktörleri olarak serum visfatin ve Hs-CRP düzeyleri ile HOMA-IR hesaplanarak insülin direnci randomize olmayan, kontrollü, paralel grup, prospektif, tek merkezli klinik ve laboratuvar çalışması olarak GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları, Kardiyoloji Servisi ve Biyokimya Laboratuvarında incelendi.

3.1. Dışlama Kriterleri

- 1-) Herhangi bir akut veya kronik inflamatuvar-otoimmün hastalığı mevcut hastalar (kronik osteomyelit, kronik hepatit, SLE, Tbc ...)
- 2-) Malignitesi olan hastalar
- 3-) Psikotik hastalar
- 4-) Çalışmayı kabul ettiğini gösterir yazılı belge imzalamayan hastalar.

3.2.Seçilen Hastaların Değerlendirilmesi

Kardiyoloji Servisi Anjiyografi ünitesinde koroner anjiyografi yapılmış olan yukarıdaki dışlama kriterleri dışında kalan hastalara aşağıdaki işlemler yapıldı:

1. Kimlik bilgileri (ad-soyad, yaş, otomasyon numarası, adres ve telefon numarası) alındı.
2. Kullandığı ilaçlar kayıt edildi.
3. Tıbbi özgeçmişi (Koroner arter bypass greft operasyonu, periferik arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, koroner anjiyografi ile saptanmış iskemik kalp hastalığı (şayet daha önce yapıldıysa), serebro vasküler aksedan öyküsü kayıt edildi,
4. Antropometrik ölçümler ve fizik muayene yapıldı.(Boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, kan basıncı, nabız, ateş ölçümü yapıldı, genel sistemik muayene yapıldı)
5. AKŞ, insülin düzeyi, T.kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, HbA1c ölçümü yapıldı,
6. Serum visfatin ve Hs-CRP ölçümü için örnekler alındı. Serum örnekleri 5000 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra epandorf içine mikropipet yardımı ile alınarak -80 derece soğutucuda test gününe kadar saklandı.
7. Serum kolesterol >200 mg/dl, trigliserid düzeyleri >150 mg/dl veya daha önceden ispatlanmış hiperlipidemisi olan ve tedavi alan hastalar hiperlipidemik olarak kabul edildi.
8. Hastaların glesemi düzeyleri ADA 2010 diyabet tanı kriterleri göz önünde bulundurularak, diyabetes mellitüsün ciddiyeti hiperglisemi düzeyi ve diyabet süresine göre değerlendirildi.
9. Hastaların anjiyografik bulguların ciddiyeti damar, stenoz (Gensini skorlaması) (126,194) skorlamalarına göre derecelendirildi.
a)- *Damar skorlaması:* Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır.

B)- *Stenoz skorlaması:* Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır (9). Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır.

Örnek olarak resim 1'de RCA için gensini skoru, proksimal %99 darlık yapan lezyon için katsayı olarak 1 çarpanı alınır, %99 darlık için ise 16 puan verilip bu değerler çarpılarak gensini skoru hesaplanmış olur: $16 \times 1 = 16$. Yine başka bir örnek olarak LAD ve Cx lezyonları için gensini skoru hesaplanmak istenirse; LAD 1.diagonal lezyonu için katsayı olarak 1 çarpanı, %99 darlık içinse 16 puan verilip bu değerler çarpılır: $16 \times 1 = 16$ puan ile Cx midporsyondaki lezyon için 1,5 çarpanı ile %95'lik darlık için verilen 16 puan ile çarpılır; $16 \times 1,5 = 24$ olarak hesaplanır. Daha sonra her bir segment için bulunan skorlar toplanarak; $24 + 16 = 40$ gensini skoru hesaplanmış olur.

c)- *Yaygınlık skorlaması:* Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan ateromun damara oranı bulunur. Bu sonuç her bir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır (194).

Açlık Kan Şekeri: Abbot Architech C8000 (ABD) cihazında, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen glukoz kitleri kullanılarak serumda glukoz oksidaz yöntemi ile çalışıldı. Normal değerlerin referans aralıkları 65-126 mg/dl kabul edildi.

Visfatin: Serum örnekleri 5000 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra epandorf içine mikropipet yardımı ile alınarak -80 derece soğutucuda test gününe (23.Kasım.2011) kadar saklandı. Weida 2006 Reader mikro-eliza

okuyucu cihazında plazma örneği, Adipo Bioscience (ABDi) Human Visfatin kitleri (kod No: SK0012-01) ile Micro-Enzyme-Linked Immunosorbant Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Referans aralıkları 1-64 ng/ml kabul edildi.

Hs- CRP: Siemens XP Immulite 2000(Almanya) cihazında, GmbH. Hs-CRP EİA Test Kitleri (kod no: RN – 41717) kullanılarak çalışıldı. Kardiyak risk açısından <1,0mg/dl düşük 1-3 mg/dl orta >3mg/dl yüksek riskli olarak değerlendirildi.

İnsülin: Açlık insülin düzeyi (09:00) Siemens Advia Centaur cihazında, Siemens Xp TSH Immuno Assay Kit ile çalışıldı, Normal değerlerin referans aralıkları 5-25 µIU/mL olarak kabul edildi.

Total Kolesterol: Abbot Architech C8000 cihazında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen kitler ile kolesterol oksidaz yöntemi ile çalışıldı. Normal değerlerin referans aralıkları 125-240 mg/dl kabul edildi.

Trigliserid: Abbot Architech C8000 cihazında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya servisinde üretilen kitler ile gliserol oksidaz yöntemi ile çalışıldı. Normal değerlerin referans aralıkları 50-150 mg/dl kabul edildi. .

LDL–Kolesterol: Total kolesterol–(HDL kolesterol+VLDL kolesterol) formülü ile hesaplandı, normal değerlerin referans aralıkları 65-160 mg/dl kabul edildi.

3.3 Koroner Anjiyografi Raporlanması

Hastaların koroner anjiyografi ünitesine özel yatağa yatırıldılar. Femoral veya radyal yoluyla damar akses sağlandı. Damar stenoz yüzdeliği, koroner arter plakların ciddiyeti ve terapötik manipülasyonlar not edildi. Hastaların anjiyografik bulguların ciddiyeti damar- stenoz (Gensini skorlaması) (126) ve yaygınlık (194) skorlamalarına göre derecelendirildi.

3.4.İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel analiz için Microsoft Windows Vista 2008 kullanıldı, veriler Microsoft Office Excell tabanında hazırlanarak SPSS programına

aktarıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak sunuldu. İstatistik analizi için SPSS istatistik programının 18,0 versiyonu kullanıldı. Çalışma grubu hastalar için serum visfatin, hsCRP, AKŞ, insülin düzeyi yönünden farklılıklar, varyans analizi ile (ANOVA) saptandı. İki grup arasındaki farklılık için verilerin dağılımı normal ise student-t testi, normal dağılım göstermiyor ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Çalışmada elde edilen tüm veriler arasındaki bağlantı ise, korelasyon analizi (Pearson korelasyon analizi) ile saptandı. $P<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Tüm veriler ortalama $\pm$ SD olarak gösterildi.

4- BULGULAR

Çalışmaya başlama izni almak üzere 01.Kasım.2010 tarihinde GATA Etik Kurul'a başvuruldu. GATA Etik Kurul'da çalışmanın önkoşulları değerlendirildikten sonra 21.Şubat 2011 tarihinde çalışmanın başlatılmasına onay verildi. Çalışma için ön hazırlıklar yapıldıktan sonra GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinin Epidemolojik Kurul'una sunuldu. Epidemolojik kurulun 04.Nisan.2011 tarihli oturumunda GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde projenin yürütülmesi uygun bulundu.

Çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Servisi Anjiyografi ünitesinde Nisan 2011 – Eylül 2011 arasında yapıldı. Kardiyoloji servisine akut Koroner Sendrom ve İskemik Kalp Hastalığı şüphesiyle yatırılan ve koroner anjiyografi endikasyonu konulmuş olan hastaların demografik ve antropometrik parametreleri (yaş, cinsiyet, kilo, boy, bel çevresi) öz geçmişi (hipertansiyonun olup olmaması, anti hipertansiyon tedavinin uygulanıp uygulanmaması, daha önceden bilinen diyabetes mellitus'ün mevcut olup olmaması) sorgulanarak çalışmaya dahil edildi. Rutin biyokimya tetkikleri, HbA1C ve açlık plazma insülin düzeyleri incelendi. Aydınlatılmış gönüllü onam formu alınmış, çalışmamıza katılmayı kabul etmiş, çalışma dışlama kriterlerini taşımayan 46 erkek 31 kadın olmak üzere toplam 77 hasta dahil edildi. Herhangi bir akut veya kronik inflamatuvar-otoimmün hastalığı (kronik osteomyelit, kronik hepatit, SLE, Tbc ...), malign hastalıklar ve psikotik hastalıklar gibi bir veya fazla dışlama kriteri bulunan ve çalışmayı kabul ettiğini gösterir yazılı belge imzalamayan hastalar çalışmaya dahi edilmediler.

İskemik kalp hastalıkları için potansiyel risk faktörleri olarak serum visfatin ve Hs-CRP düzeyleri ile HOMA-IR hesaplanarak insülin direnci randomize olmayan, kontrollü, paralel grup, prospektif, tek merkezli klinik ve laboratuvar çalışma olarak GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları, Kardiyoloji Servisi ve Biyokimya Laboratuvarında incelendi. Koroner anjiyografi ünitesinde koroner anjiyografi yapılmış olan hastaların anjiyografik bulguların ciddiyeti koroner arter damar ve stenoz skorlaması oranına göre skorlandı (126.194). Hastaların diyabet mellitus durumu ADA

2010 diyabet tanı kriterleri göz önünde bulundurularak değerlendirildi. Diyabetes mellitüsün ciddiyeti hiperglisemi düzeyi ve diyabet süresine göre değerlendirildi.

Çalışmamıza katılan hastaların diyabet ve koroner arter hastalığı olup olmadığı duruma göre dağılımı şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Tüm olguların diyabet ve koroner arter hastalığına göre sınıflanması:

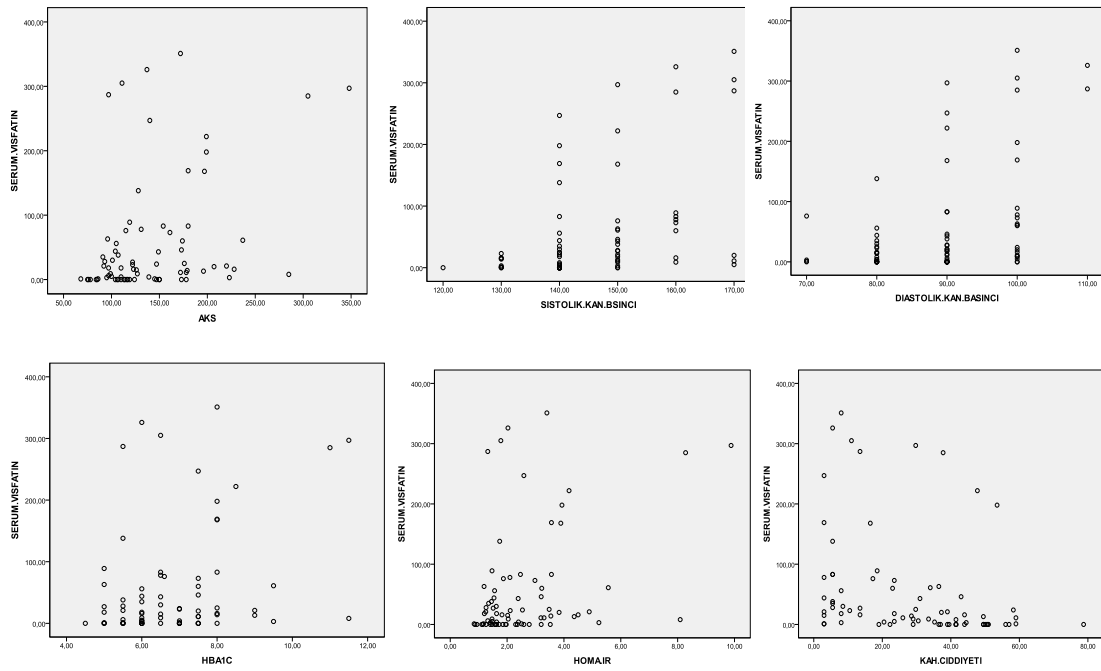
Özellik	Olgu Sayısı	Tüm Hasta Grubu	Olgu Sayısı	DM	KAH
KAH Olan	70	77	53	+	+
KAH Olmayan	7		17	-	+
DM Olan	57		4	+	-
DM Olmayan	20		3	-	-

TABLO 4.2: Çalışmamıza katılan hastaların genel tanımlayıcı istatistikleri

Veri	Hasta	En Düşük	En Yüksek	Ortalama±S.S.
Yaş (yıl)	77	20	87	62,97±13,33
VKI (vücut kitle indeksi) (kg/m ²)	77	21	41	28,07±3,80
Bel Çevresi (cm)	77	78	131	105,53±10,65
Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	77	120	170	145,71±11,28
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	77	70	190	90,51±14,76
HbA1c (%)	77	4,5	11,5	6,82±1,46
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	77	68	348	141,53±53,69
Plazma Açlık İnsülin (µIU/ml)	77	0,6	107	13,23±17,01
HOMA-IR	77	0,84	9,88	2,56±1,66
Hs-CRP (µg/ml)	77	1	248	32,18±50,31
Visfatin (ng/ml)	77	0	351	56,18±90,77
Total Kolesterol (mg/dl)	77	103	301	185±40,01
LDL (mg/dl)	77	42	202	119,22±34,97
HDL (mg/dl)	77	21	64	39,5±9,79
Trigliserid (mg/dl)	77	58	308	138±56,76

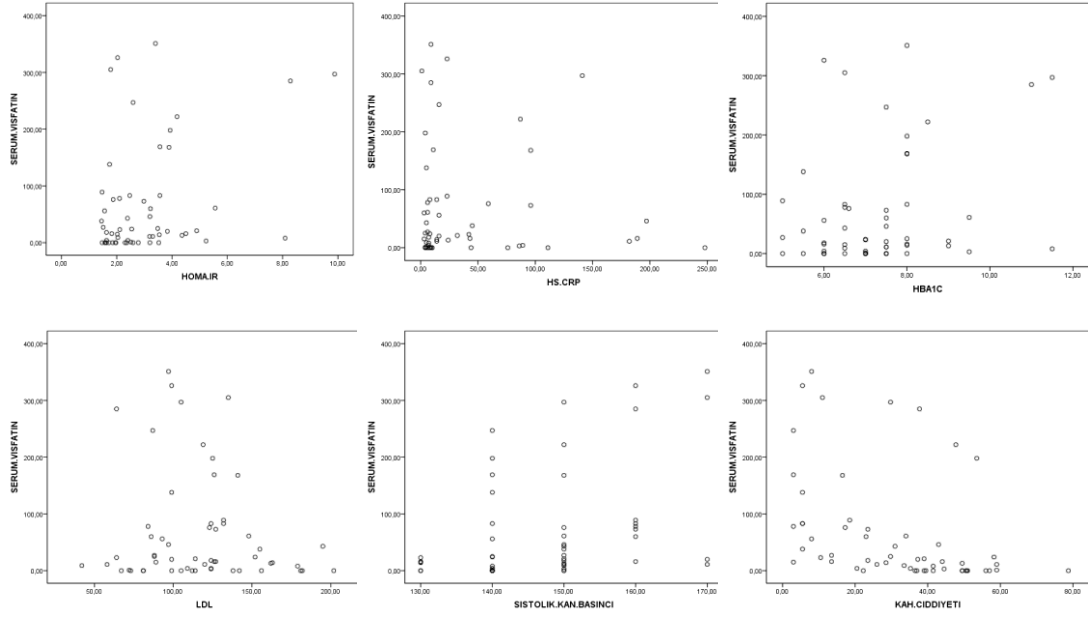
Tüm hasta grubunda (n=77) serum visfatin düzeyi ile açlık kan şekeri(r=0,36, p=0,00), HbA1c(r=0,31, p=0,01) sistolik arter basıncı(r=0,46, p=0,00), diyastolik arter basıncı (r=0,44 p=0,00), HOMA-IR(r=0,36 p=0,00) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, serum visfatin düzeyi ile koroner arter hastalığı ciddiyeti (r=-0,30,p=0,01) arasında ise negatif korelasyon saptandı (Şekil4.1). Serum visfatin ile insülin düzeyi, T.kolesterol, LDL, HDL ve Hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. (Şekil4.1)

Şekil4.1. Tüm olgularda serum visfatin ile diğer parametrelerin ilişkisini gösteren diyagram:

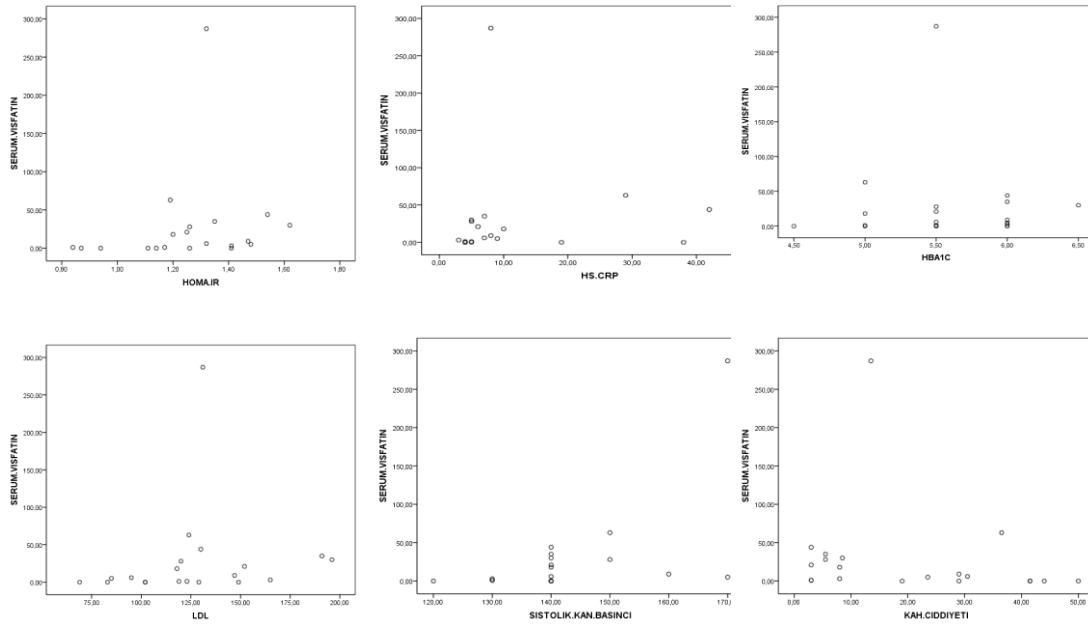


Hastalar diyabetik ve non-diyabetik olarak iki gruba ayrıldı. Diyabetes mellitus tanısı ADA 2010 kriterlerine uygun olarak kondu. Her iki grupta serum visfatin ile diğer parametrelerin bağlantısı şekil 4.2 ve 4.3'te gösterilmiştir.

Şekil 4.2: Diyabetik olgularda serum visfatin ile diğer parmaereleri arasında bağlantı



Şekil4.3: Diyabetik olmayan olgularda serum visfatin ile diğer parmaereleri arasında bağlantıyı gösteren diyagram:



Tablo 4.3: Tüm olgular, diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda serum visfatin ile diğer parametrelerin arasında ilişki:

Veriler	Tüm Olgular (n=77)		Diyabetik (n=57)		Non-diyabetik(n=20)	
	Korelasyon Katsayısı	p*	Korelasyon Katsayısı	p*	Korelasyon Katsayısı	p*
Vücut Kitle İndeksi	0,11	<0,03	0,29	<0,03	0,11	<0,66
BEL Çevresi	0,22	<0,02	0,26	<0,05	0,22	<0,36
Sistolik Kan Basıncı	0,56	<0,00	0,43	<0,00	0,56	<0,01
Diyastolik Kan Basıncı	0,57	<0,00	0,40	<0,00	0,57	<0,01
HbA1c	-0,01	<0,01	0,27	<0,04	-0,01	<0,98
AKŞ	0,26	<0,00	0,33	<0,01	0,26	<0,26
HOMA-IR	0,17	<0,00	0,33	<0,01	0,17	<0,48
Hs-CRP	0,02	<0,92	0,03	<0,80	0,02	<0,94
Total Kolesterol	0,05	<0,65	-0,07	<0,62	0,05	<0,84
LDL	0,14	<0,38	-0,13	<0,34	0,14	<0,55
HDL	0,28	<0,49	-0,13	<0,35	0,28	<0,23
KAH Ciddiyeti	-0,18	<0,01	-0,41	<0,00	-0,18	<0,46

Açlık kan şekeri düzeyi <106 mg/dl ve HbA1c <%6 temel alarak hastalar iki diyabetik ve non-diyabetik gruba ayrıldıktan sonra yapılan korelasyon analizinde her iki grupta açlık kan şekeri düzeyi ile HOMA-IR VE HbA1C arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Diyabetik grupta ise açlık kan şekeri ile Hs-CRP ve serum visfatin arasında da pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4: Diyabetik ve non-diyabetik hastalarda açlık kan şekeri ile diğer varyansların korelasyonu:

Veriler	Non-Diyabetik (n=20)			Diyabetik (n=57)		
	Korelasyon katsayısı	P*	N	Korelasyon katsayısı	P*	N
VKİ (vücut kitle indeksi)	0,30	0,20	20	0,20	0,14	57
Bel Çevresi	0,32	0,16	20	0,10	0,46	57
HbA1c	0,44	0,05	20	0,91	0,00	57
Plazma Açlık İnsülin	0,29	0,21	20	0,17	0,21	57
HOMA-IR	0,89	0,00	20	0,98	0,00	57
Hs-CRP	0,26	0,24	20	0,24	0,07	57
Visfatin	0,26	1,22	20	0,33	0,01	57
Total Kolesterol	0,12	0,61	20	0,08	0,56	57
LDL	0,22	0,36	20	0,09	0,50	57
HDL	-0,12	0,60	20	-0,14	0,29	57
KAH Ciddiyeti	-0,05	0,82	20	0,20	0,14	57

Tablo 4.5: Koroner arter hastalığı (en az 1 dokümente edilmiş damar hastalığı olan) mevcut 70 olguya ait veriler:

Veri	Hasta	Ortalama±S.S.
Yaş (yıl)	70	65,4±10,4
VKİ (vücut kitle indeksi) (kg/m ²)	70	28,4±3,8
Bel Çevresi (cm)	70	106,2 ± 10,6
Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	70	146,4±11,17
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	70	91±15,0
HbA1c (%)	70	6,8±1,5
Plazma Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	70	143,7±54,8
Plazma Açlık İnsülin (µIU/ml)	70	12,9±17,0
HOMA-IR	70	2,6±1,7
Hs-CRP (µg/ml)	70	34,1±52,2
Visfatin (ng/ml)	70	54,0±90,7
Total Kolesterol (mg/dl)	70	187±40,7
LDL (mg/dl)	70	120±36,0
HDL (mg/dl)	70	39,7±10,1
Trigliserid (mg/dl)	70	140,4±58,0

Tablo 4.6: Anjiyografi ile Koroner Arter Hastalığı olmadığı dokümente edilmiş 7 olguya ait verileri:

Veri	Hasta	Ortalama±S.S.
Yaş (yıl)	7	38,8±16,4 yıl
VKİ (vücut kitle indeksi) (kg/m ²)	7	24,8±2,8 kg/m ²
Bel Çevresi (cm)	7	98,8 ± 9,6 cm
Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	7	138,6±10,7 mmHg
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	7	85,7±11,3 mmHg
HbA1c (%)	7	% 6,4±1,0
Plazma Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	7	119,3±37,1 mg/dl
Plazma Açlık İnsülin (µIU/ml)	7	16,2±18,2 µIU/ml
HOMA-IR	7	1,98±1,9
Hs-CRP (µg/ml)	7	12,4±13,8 µg/ml
Visfatin (ng/ml)	7	79,2±94,7 ng/ml
Total Kolesterol (mg/dl)	7	161,2±23,1 mg/dl
LDL (mg/dl)	7	108,3±20,5 mg/dl
HDL (mg/dl)	7	37,7±5,3 mg/dl
Trigliserid (mg/dl)	7	119,0±40,9 mg/dl

Koroner Anjiyografi inceleme sonucu en az bir damar tutulumu saptanan koroner arter hastalığı olan grubun (n=70) %15,7'sine koroner arter baypas cerrahisi (n=11); %27,1'ine perkütan translüminal koroner anjiyoplasti/stent(PTCA stent) (n=19); %57,1'ine tıbbi tedavi (n=40) uygulandı. Cerrahi operasyonla tedavi edilen grubun serum visfatin düzeyi $5,6 \pm 10,1$ ng/ml, PTCA stent uygulanan hastaların serum visfatin düzeyi $23,7 \pm 67,1$ ng/ml, ve tıbbi tedavi önerilen hastaların serum visfatin düzeyi $81,5 \pm 102,9$ ng/ml saptandı. Koroner arter hastalığı anjiyografik olarak kanıtlanan hastaların koroner arter hastalığı ciddiyeti yüzdesi ile diğer parametrelerin ilişkisi tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo:4.7: Koroner arter hastalığı gelişmiş hastalarda koroner arter hastalığı ciddiyeti ile diğer parametreler arasındaki olan istatistiksel bağlantı:

Veri	Diyabetik Olgu (n=53)		Non-diyabetik Olgu (n=17)	
	Korelasyon katsayısı	p*	Korelasyon katsayısı	p*
Yaş (yıl)	0,07	<0,62	0,11	<0,68
VKI (vücut kitle indeksi) (kg/m ²)	0,10	<0,50	0,12	<0,64
Bel Çevresi (cm)	0,09	<0,52	0,26	<0,32
Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	0,20	<0,16	0,45	<0,07
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	0,06	<0,66	0,35	<0,17
HbA1c (%)	0,29	<0,04	0,13	<0,61
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	0,26	<0,06	0,00	<0,99
Açlık İnsülin Düzeyi (µIU/ml)	0,16	<0,26	-0,29	<0,26
HOMA-IR	0,24	<0,09	0,06	<0,81
Hs-CRP (µg/ml)	0,14	<0,33	0,18	<0,49
Visfatin (ng/ml)	-0,33	<0,02	-0,34	<0,18
Total Kolesterol (mg/dl)	0,08	<0,58	0,25	<0,33
LDL (mg/dl)	0,05	<0,73	0,45	<0,07
HDL (mg/dl)	0,07	<0,63	0,02	<0,94

Çalışmaya katılan hastaları erkek ve kadın olarak iki grubu ayrıldıktan sonra demografik ve antropometrik verileri Tablo 4.8 ve 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Erkek hasta grubu demografik & antropometrik veriler:

Veri	Hasta	Minimum	Maksimum	Ortalama± S.S.
Yaş (yıl)	46	20	82	60,78±14,76
Bel Çevresi (cm)	46	85	131	107,39±10,25
BMI(kg/m ²)	46	21	34	27,35±3,23

Tablo 4.9: Kadın hasta grubu demografik & antropometrik veriler:

Veri	Hasta	Minimum	Maksimum	Ortalama± S.S.
Yaş (yıl)	31	47	87	66,23±10,26
Bel Çevresi (cm)	31	78	125	102,77±10,81
VKI(kg/m ²)	31	22	39	29,10±4,19

Hastalar bel çevresi açısından iki gruba sınıflandırıldıktan sonra erkek hastaların bel çevresi genişliği <102cm olanlar normal, ≥102 cm olanlar yüksek; kadın hastaların bel çevresi genişliği <88 cm normal, ≥88 olanlar ise yüksek olarak sınıflandırıldı. Tablo 4.10 ve 4.11’de iki gruba ait verileri gösterilmiştir.

Tablo 4.10: Bel çevreleri normal sınırında olan hastalara ait veriler:

Veri	Hasta Sayısı	Cinsiyet		Ortalama±Standart Sapma
		Erkek	Kadın	
Yaş (yıl)	18	15	3	56,56±19,28
BMI(kg/m ²)	18	15	3	24,44±2,18
Sistolik Kan Basıncı (MmHg)	18	15	3	137,22±6,69
Diastolik Kan Basıncı (MmHg)	18	15	3	82,78±7,52
HbA1c %	18	15	3	6,67±1,25
AKŞ (mg/dl)	18	15	3	125,50±43,14
HOMA-IR	18	15	3	2,18±1,17
Hs-CRP (mg/l)	18	15	3	29,94±59,89
Serum Visfatin (ng/ml)	18	15	3	4,94±8,30
LDL (Mg/Dl)	18	15	3	115,17±33,03
HDL (Mg/Dl)	18	15	3	43,33±8,04
KAH Ciddiyeti(%)	18	15	3	27,50±17,46

Tablo 4.11: Bel çevreleri geniş olan olgulara ait veriler:

Veri	Hasta	Cinsiyet		Ortalama ± Standart sapma
		Erkek	Kadın	
Yaş (yıl)	59	31	28	64,93±10,36
BMI(kg/m ²)	59	31	28	29,19±3,50
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	59	31	28	148,31±11,17
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	59	31	28	92,88±15,65
HbA1c %	59	31	28	6,87±1,53
AKŞ (mg/dl)	59	31	28	146,42±55,93
HOMA-IR	59	31	28	2,68±1,79
Hs-CRP (mg/l)	59	31	28	32,86±47,58
Serum Visfatin (ng/ml)	59	31	28	71,81±98,56
LDL (mg/dl)	59	31	28	120,46±35,72
HDL (mg/dl)	59	31	28	38,34±10,04
KAH Ciddiyeti(%)	59	31	28	28,44±19,17

Bel çevresi normal olan grupta (n=18) serum visfatin ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Bel çevresi yüksek olan grupta (n=59) serum visfatin ile bel çevresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak bu grupta visfatin ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Serum visfatin ile HOMA-IR arasında ise yalnız bel çevreleri yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,46$, $p=0,00$) saptandı. Serum visfatin ile diğer tüm parametreleri ile korelasyon tablo 4.12’de gösterilmiştir.

TABLO 4.12: Bel çevreleri normal ve yüksek olan hastalarda serum visfatin ile diğer parametreler arasında ilişki:

Veri	Bel Çevresi Normal Olgular			Bel Çevresi Yüksek Olgular		
	Korelasyon Katsayısı	P*	N	Korelasyon Katsayısı	P*	N
Bel Çevresi	0,09	<0,72	18	0,05	<0,73	59
HOMA-IR	0,30	<0,22	18	0,46	<0,01	59
KAH Ciddiyeti	-0,31	<0,20	18	-0,36	<0,01	59
VKİ	,076	<0,76	18	0,11	<0,39	59
HbA1c	,330	<0,18	18	0,33	<0,01	59
Açlık Kan Şekeri	,325	<0,18	18	0,35	<0,01	59
Hs-CRP	-,125	<0,62	18	0,08	<0,96	59
Total Kolesterol	-,366	<0,13	18	-0,07	<0,59	59
LDL	-,291	<0,24	18	-0,14	<0,30	59
HDL	,289	<0,24	18	-0,02	<0,88	59
Sistolik Kan Basıncı	-,310	<0,21	18	0,40	<0,00	59
Diastolik Kan Basıncı	-,242	<0,33	18	0,17	<0,19	59

Çalışmamıza katılan tüm olguları koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitüs açısından 4 alt gruba ayırdık. Birinci grupta hem koroner arter hastalığı mevcut olan hem de diyabetes mellitüs tanısı konulan hastalar, ikinci grupta koroner arter hastalığı mevcut ancak diyabetes mellitüs tanısı olmayan hastalar, üçüncü grupta koroner arter hastalığı mevcut olmayan diyabetik hastalar ve dördüncü grupta ne koroner arter hastalığı olmayan ne de diyabetik olmayan hastaları yer almaktadırlar. Birinci grupta 53, ikinci grupta 17, üçüncü grupta 4, dördüncü grupta 3 olgu vardı. Bu hastaların

genel özellikleri tablo 4.13'te gösterilmiştir. 4 alt grupta serum visfatin ile diğer parametrelerin arasında saptanan istatistiksel Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13: Tüm olguların (77) koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitus açısından 4 alt gruba klasfikasyonu ve genel özellikleri:

VERİ	Tüm Olgular (n=77)			
	KAH Var DM Var (n=53) Ortalama± Standart Sapma	KAH Var DM Yok (n=17) Ortalama± Standart Sapma	KAH Yok DM Var (n=4) Ortalama± Standart Sapma	KAH Yok DM Yok (n=3) Ortalama± Standart Sapma
Yaş (yıl)	65,96±10,42	63,59 ±10,30	43,25±18,14	33,00±15,13
VKI (vücut kitle indeksi) (kg/m ²)	28,60±4,07	27,76±2,51	26,00±2,16	23,33±3,21
Bel Çevresi (cm)	106,74±11,48	104,53±7,13	103,50±9,15	92,67±7,23
Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	147,17±11,33	144,12±10,64	142,50±12,58	133,33±5,77
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	89,62±9,19	95,29±26,01	92,50±9,57	76,67±5,77
HbA1c (%)	7,36±1,38	5,32±0,39	7,13±0,75	5,50±0,50
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	158,58±54,64	97,53±15,37	144,25±24,53	86,00±18,00
Plazma Açlık İnsülin (µIU/ml)	13,99±18,77	9,65±9,27	16,98±16,51	15,20±24,16
HOMA-IR	3,05±1,77	1,28±0,20	2,57±0,71	1,18±0,35
Hs-CRP (µg/ml)	40,06±58,34	15,76±15,06	9,00±5,72	17,00±21,66
Visfatin (ng/ml)	60,26±96,17	33,94±70,01	127,25±101,83	15,33±24,83
Total Kolesterol (mg/dl)	190,91±43,09	176,35±30,47	159,75±22,57	163,33±28,87
LDL (mg/dl)	122,40±38,66	113,82±26,01	96,50±19,77	124,00±5,57
HDL (mg/dl)	40,28±10,61	37,82±8,49	35,00±3,65	41,33±5,51
KAH ciddiyeti	31,91±17,81	27,10±17,36	00±00	00±00

Tablo 4.14: Koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitüs durumuna göre 4 alt grupta serum visfatin ile diğer parametrelerin arasında bağlantı:

VERİ	Tüm Olgular (n=77)							
	KAH +		KAH +		KAH -		KAH -	
	DM +		DM -		DM +		DM -	
	(n=53)		(n=17)		(n=4)		(n=3)	
	K.K.	p*	K.K.	p*	K.K.	p*	K.K.	p*
Yaş (yıl)	0,01	<0,97	0,21	<0,42	0,36	<0,64	0,97	<0,15
VKİ (kg/m ²)	0,33	<0,02	-0,29	<0,26	0,51	<0,49	0,99	<0,10
Bel Çevresi (cm)	0,26	<0,06	0,26	<0,31	0,46	<0,54	1,00	<0,04
Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	0,43	<0,00	0,80	<0,00	0,04	<0,96	1,00	<0,00
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	0,37	<0,01	0,21	<0,43	0,36	<0,64	0,50	<0,67
HbA1c (%)	0,28	<0,04	0,01	<0,98	0,80	<0,20	0,87	<0,33
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	0,36	<0,01	0,14	<0,59	0,49	<0,51	0,87	<0,33
Açlık İnsülin (µIU/ml)	-0,04	<0,80	-0,05	<0,86	0,90	<0,10	1,00	<0,01
HOMA-IR	0,36	<0,01	0,15	<0,57	0,60	<0,41	0,88	<0,31
Hs-CRP (µg/ml)	-0,01	<0,97	-0,03	<0,90	1,00	<0,00	1,00	<0,02
Total Kolesterol (mg/dl)	-0,11	<0,43	0,19	<0,46	0,66	<0,34	-1,00	<0,00
LDL (mg/dl)	-0,16	<0,25	0,31	<0,23	0,26	<0,74	0,93	<0,23
HDL (mg/dl)	-0,17	<0,23	0,37	<0,15	0,88	<0,12	-1,00	<0,06
KAH ciddiyeti	-0,33	<0,02	-0,34	<0,18	*	*	*	*

Tablo 4.15: Koroner arter hastalığı ve diyabetes melitüs açısından 4 alt gruplarda koroner arter hastalığı ciddiyeti ile diğer parametreler arasında bağlantı:

Veri	İstatistiksel Analiz	KAH + DM + (n=53)	KAH + DM - (n=17)	KAH - DM + (n=4)	KAH - DM+ (n=3)
Yaş (yıl)	Korelasyon Katsayısı	0,07	0,11	*	*
	p*	0,62	0,68	*	*
VKİ (kg/m ²)	Korelasyon Katsayısı	0,10	0,12	*	*
	p*	0,50	0,64	*	*
Bel Çevresi (cm)	Korelasyon Katsayısı	0,09	0,26	*	*
	p*	0,52	0,32	*	*
Sistolik Arter Basıncı (mmHg)	Korelasyon Katsayısı	0,20	0,45	*	*
	p*	0,16	0,07	*	*
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	Korelasyon Katsayısı	0,06	0,35	*	*
	p*	0,66	0,17	*	*
HbA1c (%)	Korelasyon Katsayısı	0,29	0,13	*	*
	p*	0,04	0,61	*	*
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	Korelasyon Katsayısı	0,26	0,00	*	*
	p*	0,06	0,99	*	*
Açlık İnsülin (µIU/ml)	Korelasyon Katsayısı	0,16	-0,29	*	*
	p*	0,26	0,26	*	*
HOMA-IR	Korelasyon Katsayısı	0,24	0,06	*	*
	p*	0,09	0,81	*	*
Hs-CRP (µg/ml)	Korelasyon Katsayısı	0,14	0,18	*	*
	p*	0,33	0,49	*	*
SERUM VISFATİN(ng/ml)	Korelasyon Katsayısı	-0,33	-0,34	*	*
	p*	0,02	0,18	*	*
Total Kolesterol (mg/dl)	Korelasyon Katsayısı	0,08	0,25	*	*
	p*	0,58	0,33	*	*
LDL (mg/dl)	Korelasyon Katsayısı	0,05	0,45	*	*
	p*	0,73	0,07	*	*
HDL (mg/dl)	Korelasyon Katsayısı	0,07	0,02	*	*
	p*	0,63	0,94	*	*
Hasta Sayısı		53	17	4	3

5-TARTIŞMA

Diyabetes melitüs metabolik olduğu kadar vasküler de bir hastalıktır(216). Tip2 diyabet prevalansı arttıkça komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortalite de artmaktadır. Diyabetes mellitusun akut komplikasyonları 1921 de Banting ve Best'in insülini keşifleriyle önlenabilir hale gelmiş, fakat hızlanmış ateroskleroz, nefropati ve retinopatiden oluşan kronik komplikasyonlar hala hekim ve hasta için problem olmaya devam etmektedir.

Diyabetin en önemli komplikasyonlarından olan koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabetlilerin önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve dünyanın her tarafındaki bütün ölümlerin %34'ünden sorumludur. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tip2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık için göreceli risk 2-4 kat artmıştır. Diyabet ve ateroskleroz birbirleriyle paralel seyreden iki hastalıktır. Diyabet aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner damar tutulumuna neden olmaktadır.

Amerikan Kalp Cemiyeti diyabeti kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörü olarak tanımlamış ve diyabeti koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul etmiştir. Diyabette hiperglisemi ve hiperinsülinemi yanında dislipidemi, hipertansiyon gibi ilave metabolik bozukluklar aterosklerotik hastalığa ayrıca katkıda bulunur. Bu durumda birden fazla risk faktörünün bulunması, riski eksponansiyel olarak arttırmaktadır (216,217). Diyabetik hastalar arasındaki tüm ölümlerin %80'i ateroskleroz kaynaklıdır. Buna karşın diyabeti olmayan hastalarda bu oran %30'dur(218,219)

Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktör iken(220), makrovasküler komplikasyonların diyabetin süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir(221,222). Bozulmuş glukoz toleransında da hiperglisemi minimal olmasına rağmen yine kardiyovasküler riski artmıştır(224). Bozulmuş glukoz toleransı olan ve tipik diyabetes melitüs henüz gelişmeyen hastalarda saptanabilen tek bulgu insülin direncidir. Klinik pratikte HOMA-IR formülü kullanılarak insülin direnci

olup olmadığı hakkında fikir edinilebilir. Mikro ve makro anjiyopatiyi önlemek için sıkı glisemik kontrol gerekir. Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesi, hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce (1-12 yıl) başlamış olabilmektedir.

Aterosklerotik Kalp Hastalığı önlenabilir bir hastalıktır. Hastalığa sebep olan faktörler önceden tespit edilebildiğinde ve değiştirilebilecek risk faktörleri ortadan kaldırıldığında primer koruma sağlanabilmektedir. Ancak diyabetik hastalarda spesifik olarak koroner arter hastalığını öngördüren prdektif değeri kesin olan biyokimyasal bir parametre tanımlanmamıştır. (225).

Visfatin insanlarda PBEF1 geni tarafından kodlanan IL-7 ve kök hücre varlığında B hücre olgunlaşması için öncüllük yapan bir sitokindir. Visfatin başlıca visceral beyaz yağ dokusu tarafından sentezlenen bir adipositokin/adipokindir. Yapılan çalışmalarda, visfatinin obezite, insülin direnci ve inflamasyonda rol aldığı gösterilmiştir(295). Visfatin, insülin reseptörüne bağlanıp, insülinomimetik etkiler sergilemektedir. Tip2 diyabetik hastalarda insülin direnci geliştiğinden dolayı visceral yağ dokusu tarafından salındığı düşünülmektedir. Yeterli visfatini salınabilmek için visceral yağ kitlesinde artış olmaktadır. Tip 2 diyabetes melitüs hastalarında bel çevresinin genişlenmesi ve kilo alma nedenlerinden biri visceral yağ kitlesinde bu artıştır. Çeşitli yayınların ortak sonucu; obezite ve Tip 2 DM hastalarında visfatin ekspresyonu ve salınımı artmış ve plazma konsantrasyonları sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise glukozun adipositlerde visfatin salınımı etkilediği belirlenmiştir. Obezite gelişiminde visfatinin artması, insülin direnciyle ilişkili olduğu sanılmaktadır. Visfatinin sadece beyaz adipoz doku tarafından değil, ayrıca endotoksinle uyarılan nötrofiller tarafından da üretildiği gösterilmiştir. Akut akciğer hasarı, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, ve septik tabloda visfatin düzeyi yükseldiği gösterilmiştir.

Bütün bu çalışmaların sonucunda visfatin inflamatuvar bir marker olarak göze çarpmaktadır. Ancak serum visfatin yükselmesi inflamatuvar bir cevap mı yoksa etiyolojik bir neden mi hala bilinmemektedir.

Visfatin tip2 diyabetik hastalarda ve kontrol grubu arasında çok büyük farklılık göstermemektedir. Yapılan bir çalışma insülin direnci olan ve normoglesemik normoinsülinemik hastalar arasında serum visfatin düzeyi eşit saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada diyabetik (n=57) grupta serum visfatin düzeyi ortalaması $66,05 \pm 96,18$ ng/ml (0,0- 351) diyabetik olmayan (n=20) grupta ise $27,53 \pm 63,62$ ng/ml (0,0 - 287) olarak saptandı. Saptanan değerlerin incelendiğinde serum visfatin düzeyi çok değişken olduğu, diyabetes melitüs yanında serum visfatin düzeyinin diğer faktörlerden de etkilenebildiği düşünülmektedir. Diyabet durumuna bakmaksızın anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmayan (n=7) olguda serum visfatin ortalama düzeyi $79,28 \pm 97,70$ (1,0-247) ng/ml, koroner anjiyografi sonucu en az bir damar hastalığı saptanan koroner arter hastalığı olan grupta serum visfatin ortalama düzeyi $53,87 \pm 90,75$ (0,0-351) ng/ml olarak saptandı.

Tüm hasta grubunda (n=77) serum visfatin düzeyi ile vücut kitle indeksi ($r=0,11$, $p<0,03$) bel çevresi ($r=0,22$, $p<0,02$) açlık kan şekeri ($r=0,36$, $p<0,00$), HbA1c ($r=0,31$, $p<0,01$) sistolik arter basıncı ($r=0,46$, $p<0,00$), diyastolik arter basıncı ($r=0,44$ $p<0,00$), HOMA-IR ($r=0,36$ $p<0,00$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, serum visfatin düzeyi ile koroner arter hastalığı ciddiyeti ($r=-0,30$, $p<0,01$) arasında ise negatif korelasyon saptandı. Serum visfatin ile insülin düzeyi, T.kolesterol, LDL, HDL ve Hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Çalışmaya katılan tüm olgular ADA 2010 kriterlerine göre diyabetik ve non-diyabetik olarak iki gruba ayrıldıktan sonra; Diyabetik grupta (n=57) serum visfatin ile sistolik arter basıncı arasında korelasyon ($r=0,426$, $p<0,001$) diastolik kan basıncı ile ($r=0,395$, $p<0,002$) olarak saptandı. Non-diyabetik grupta (n=20) serum visfatin ile sistolik arter basıncı arasında ($r=0,557$, $p<0,001$) diastolik kan basıncı ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Her iki diyabetik ve non-diyabetik grupta serum visfatin ile insülin düzeyi, Hs.CRP, total kolesterol, LDL ve HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Yalnız diyabetik olgularda (n=57) serum visfatin ile vücut kitle indeksi ($r=0,287$, $p<0,03$), HbA1c ($r=0,272$, $p<0,041$), açlık kan şekeri ($r=0,329$, $p<0,012$) ve HOMA-IR ($r=0,330$, $p<0,012$)

arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi. Bu korelasyon diyabetik olmayan olgularda tespit edilmedi.

Çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri, non-diyabetik grupta(n=20) serum visfatin ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında anlamlı korelasyon saptanmamışken, diyabetik grupta serum visfatin ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında ($r=-0,407$, $p<0,002$) istatistiksel olarak negatif korelasyonun tespit edilmesidir.

Dolaşımdaki visfatin düzeyinin visceral yağ kitlesi ile korele olduğu ve morbid obezitede ağırlık kaybı sonrası, yağ dokusu kitlesinde azalma ile birlikte plazma visfatin düzeyinin de azaldığı bilinmektedir(296).

Koroner arter hastalığı anjiyografik olarak kanıtlanmış olan hastaların koroner arter hastalığı ciddiyetinin diğer parametrelerle bağlantısı diyabetik ve non diyabetik grupta farklılık gösterdi. Çalışmamızdan çıkan sonuçlara göre non-diyabetik grupta koroner arter hastalığı oluşma ihtimaline prediktif değeri sahip olan hiçbir parametre saptanmadı. Diyabetik grupta koroner arter hastalığı ile HbA1c ($r=0,29$ $p<0,04$) paralel ve serum visfatin ($r= - 0,33$ $p<0,02$) ile ters bağlantı olduğu tespit edildi. Koroner arter hastalığı için prediktif değeri taşıma açısından HOMA-IR, Hs-CRP ve serum visfatin düzeyi birbiriyle karşılaştırıldığında serum visfatinin düşük seviyeleri diğerlerine göre bariz üstünlük arz etmektedir. Koroner arter hastalığının riskini önceden tahmin edebilmek için sırasıyla serum visfatin düşüklüğü, HOMA-IR ve Hs-CRP yüksekliği olarak sıralanabilir.

Anjiyografik olarak en az bir damar tutulumu saptanan koroner arter hastalığı olan grubun (n=70) %15,7'sine koroner arter baypas cerrahisi (n=11), %27,1'ine perkütan translüminal koroner anjiyoplasti/stent (PTCA stent) (n=19), %57,1'ine tıbbi tedavi (n=40) uygulandı.

Cerrahi operasyonla tedavi edilen grubun serum visfatin düzeyi $5,6\pm10,1$ ng/ml, PTCA stent uygulanan hastaların serum visfatin düzeyi $23,7\pm67,1$ ng/ml, ve tıbbi tedavi önerilen hastaların serum visfatin düzeyi $81,5\pm102,9$ ng/ml saptandı. Muhtemelen bu sonuç hipotezin en düz kanıtı olarak sayılabilir.

Çalışmaya katılan hastalar iki erkek ve kadın gruba ayrıldıktan sonra bel çevresi genişliği metabolik sendromda olduğu gibi erkelerde 102cm kadınlarda 88cm temel alarak değerlendirildi. Bel çevresi normal genişlikte (erkekler<102cm kadınlar <88 cm) olan hasta grubunda 15'i erkek 3'ü kadın olmak üzere toplam 18 hasta vardı. Yaş ortalaması (56,56±19,28 yıl), vücut kitle indeksi (24,44±2,18 kg/m²), Sistolik Kan Basıncı (137,22±6,69 mmHg), diyastolik kan basıncı (82,78±7,52 mmHg), HbA1c (%6,67±1,25), açlık kan şekeri (125,50±43,14 mg/dl), HOMA-IR(2,18±1,17) Hs-CRP(29,94±59,89 mg/l), serum visfatin (4,94±8,30) LDL(115,17±33,03mg/dl), HDL(43,33±8,04 mg/dl) ve koroner arter hastalığı ciddiyeti ise (%27,50±17,46) olarak dağılım göstermektedir.

Bel çevresi yüksek genişlikte (erkekler ≥102cm kadınlar ≥88 cm) olan hasta grubu 31'i erkek 28'i kadın olmak üzere toplam 59 hastayı içerdi. Yaş ortalaması (64,93±10,36 yıl), vücut kitle indeksi (29,19±3,50kg/m²), sistolik kan basıncı (148,31±11,17mmHg), diyastolik kan basıncı (92,88±15,65mmHg), HbA1c (%6,87±1,53), açlık kan şekeri (146,42±55,93 mg/dl), HOMA-IR (2,68±1,79) Hs-CRP(32,86±47,58mg/l), serum visfatin (71,81±98,56ng/ml) LDL(120,46±35,72 mg/dl), HDL(38,34±10,04mg/dl) ve koroner arter hastalığı ciddiyeti ise (%28,44±19,17) olarak dağılım göstermektedir.

Bel çevresi normal genişlikte olan grupta (n=18) serum visfatin ile koroner arter hastalığı ciddiyeti, HOMA-IR, vücut kitle indeksi, HbA1c, açlık kan şekeri, Hs-CRP, total kolesterol, LDL, HDL ve sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Bel çevresi yüksek olan grupta (n=59) da serum visfatin ile vücut kitle indeksi, Hs-CRP, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyi arasında da istatistiksel anlamlı korelasyon gözlenmedi. serum visfatin ile HOMA-IR(r=0,46, p<0,01) HbA1c (r=0,33, p<0,01) ve açlık kan şekeri (r=0,35 p<0,00) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. İlginçtir ki bu grupta serum visfatin ile diyastolik kan basıncı ile bağlantı saptanmamışken sistolik kan basıncı ile anlamlı pozitif bağlantı saptandı (r=0,40, p<0,00). Bir diğer dikkat çeken sonuç ise bel çevresi geniş olan grupta serum visfatin ile

koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında negatif korelasyonun ($r = -0,46$, $p < 0,01$) saptanmasıdır. Her iki grupta serum visfatin ile bel çevresi arasında istatistiksel anlamda bağlantı saptanmadı. Bu sonuç visceral yağ kitlesi artmış olan bütün hastalarda reaksiyonel serum visfatin düzeyinin yükselmeyebilirliğini ima etmektedir. Belki de bu gruptaki olanlar en risk altındaki olan hastalardır.

Koroner Arter Hastalığı (en az 1 dokümente edilmiş damar hastalığı olan)($n=70$) grubun ADA kriterlerine göre 53 olgusu diyabetik 17' non-diyabetiktir. Anjiyografi ile koroner arter hastalığı olmadığı dokümente edilmiş($n=7$) grubun 4 olgusunda klasik diyabetes mellitus tanısı konmuş 3 olgusu diyabetik değildir.

ADA kriterlerine göre diyabetes mellitus tanısı konulmuş olan ($n=57$) hastaların 53 olgusunda koroner anjiyografi sonucun en az 1 dokümente edilmiş damar hastalığı mevcut, 4 olgusunda koroner arter damar hastalığı tespit edilmedi. ADA kriterlerine göre 20 non-diyabetik grubun 17 olgusunda koroner anjiyografi sonucu en az bir dokümente edilmiş damar hastalığı saptandı. 3 non-diyabetik olguda anjiyografik olarak koroner arter hastalığı da saptanmadı.

Hem koroner arter hastalığı saptanmış hem de diyabetik olan ($n=53$) hasta grubunda serum visfatin ile vücut kitle indeksi ($r=0,33$ $p<0,02$), bel çevresi ($r=0,26$ $p<0,06$), sistolik arter basıncı ($r=0,43$ $p<0,00$), diyastolik arter basıncı ($r=0,37$ $p<0,01$), HbA1c ($r=0,28$ $p<0,04$) açlık kan şekeri ($r=0,36$ $p<0,01$) ve HOMA-IR ($r=0,36$ $p<0,01$) arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptandı. Aynı grupta serum visfatin düzeyi ile koroner arter hastalığı ($r = -0,33$ $p<0,02$) arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon tespit edildi.

Koroner arter hastalığı olan non-diyabetik grupta ($n=17$) serum visfatin ile koroner arter hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu grupta koroner arter hastalığı ciddiyeti ile hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Serum visfatin düzeyi ile korelasyon gösteren tek parametre sistolik arter basıncıydı ($r=0,80$ $p<0,00$).

Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmamış diyabetik olan olgularda (n=4) serum visfatin düzeyi ile Hs-CRP arasında ($r=1,00$ $p<0,00$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmamış diyabetik olmayan olgularda (n=3) sağlıklı kişilerde serum visfatin düzeyi ile bel çevresi ($r=1,00$ $p<0,04$) sistolik arter basıncı ($r=1,00$ $p<0,00$) açlık insülin düzeyi ($r=1,00$ $p<0,01$) Hs-CRP ($r=1,00$ $p<0,02$) arasında istatistiksel pozitif korelasyon saptandı. serum visfatin ile total kolesterol ($r= - 1,00$ $p<0,00$) LDL ($r= -1,00$ $p<0,06$) arasında negatif korelasyon saptandı.

6-SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde halen morbitide mortalitenin en önemli sebebinin oluşturmaya devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi, mortaliteyi ve morbiditeyi anlamlı olarak azaltmaktadır. Bilindiği gibi diyabetes mellitus koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmektedir ve diyabetik hastalar arasındaki tüm ölümlerin

%80'i ateroskleroz kaynaklıdır. Diyabetik hastaların büyük bir kısmında zaman içinde makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Hipergliseminin derecesi ve süresi ile makrovasküler komplikasyonların oluşumu arasında paralellik yoktur. Bugüne kadar diyabetik hastalarda makro vasküler komplikasyon oluşma ihtimalini etkin öngördüren parametre tanınmamıştır.

Serum visfatin inflamatuvar, enfeksiyon ve insülin direnci olduğu durumlarda salgılanan bir sitokindir. Serum visfatin insülin direnci veya tipik tip2 diyabeti mevcut tüm hastalarda yükselmeyebilir sağlıklı ve hasta populasyonda düzensiz dağılım göstermektedir. Diyabetik hastalarda serum visfatin ortamla kümülatif düzeyi diyabetik olmayan bireylerininkine göre yüksektir. Visfatinin insülinomimetik etkilerine göre tip 2 diyabetes mellitus hastalarda insülin kantitatif ve fizyolojik eksikliğini kompanse eden esasen visceral yağ dokusundan salınan bir adipokindir. İnsülinin etkisi azaldığı durumlarda yükselmiş serum visfatini düzeyi yalnız hücrenin glukoz uptake'ini artırma etkisi ile sınırlı değildir. Aynı zamanda yükselmiş visfatin düzeyi ciddi kardiyovasküler olayları da önlemektedir.

Visfatin etkisini ve/veya düzeyini artırıcı tesiri olan tedavi modeli hala bilinmemekle beraber bu hususta büyük randomize çalışmaların henüz yapılmamış olduğu da göze çarpmaktadır. Visfatinin kardiyoprotektif etki mekanizması tüm boyutu ile anlaşılabilmiş değildir. Visfatinin hücre bazında moleküler kardiyoprotektif etkisinin anlaşılabilmesi için muhakkak daha geniş çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yalnız diyabetik ve bel çevreleri normal genişlik üstünde olan hastalarda ciddi koroner arter hastalığının düşük serum visfatin düzeyi ile

birlikteliği anlamlıdır, oysa ki diyabetik olmayan ve bel çevresi normal sınırında olan grupta bu korelasyon gözlenmemektedir.

Bir diğer husus koroner arter hastalığı için serum visfatin prediktif değerinin daha önceden de iyi araştırılmış olan Hs-CRP ve HOMA-IR prediktif değerlerine göre üstün olmasıdır. Diyabetik olgularda koroner arter hastalıklarının oluşma riskini değerlendirildiğinde açlık kan şekeri, insülin düzeyi, ve HOMA-IR'den ziyade HbA1c düzeyine göre karar vermek daha rasyonel gözükmemektedir.

Her ne kadar bizim yürüttüğümüz bu küçük kapsamlı çalışmada ne diyabetik ne de diyabetik olmayan alt gruplarda serum visfatin ile total kolesterol, LDL, HDL ve trigleserid arasında korelasyon saptanmamış olsa da, serum visfatinin lipid profilinin üzerine nasıl bir etki sergileyeceği ileriki araştırmalar için çalışma konusu olabilir. Bizim çalışmada yalnız sağlıklı kişiler grubunda serum visfatin ile total kolesterol ve LDL arasında ters bağlantı gözlenmiştir.

Diyabetik hatalarda serum visfatin ortalama düzeyi diyabetik olmayanlarıninkine göre, koroner arter hastalığı olmayanların serum visfatin ortalama düzeyi koroner arter hastalığı anjiyografik olarak kanıtlanmış olaninkine göre yüksek bulundu. Diyabetik grup hastaların tümünde serum visfatin yükselmesi saptanmadı. Diyabetik hastalarda serum visfatin yüksekliği ile vücut kitle indeksi ve bel çevresi genişliği arasında paralellik saptandı. Diyabetik olmayan grupta bu antropometrik ölçümlerle serum visfatin arasında bağlantı saptanmadı. Bütün gruplarda serum visfatin düzeyi yaş faktöründen bağımsızdır.

Çalışmamız sonucu düşük serum visfatin düzeyi ile diğer koroner arter dallarına göre sol ön inen koroner arterde daha ciddi ateromatöz plaklar saptandı. Ancak bu bir tesadüf mü yoksa gerçekten visfatinin selektif vasküler etkisinden mi kaynaklanıyor?; sorusuna yanıt bulabilmek için daha geniş kapsamlı çalışmaların sonucu ortaya çıkaracağını umuyoruz.

Kaynaklar

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: Framingham Study. JAMA 241:2035-2038, 1979
2. Grundy SM et al: Diabetes and Cardiovascular disease: A statement for health care professionals from American Heart Association. Circulation. 1999;100:1134
3. Freedman DS, Gruchow HW, Bamrah HS, et al. Relation between complications of type 1 diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. N Eng J Med 1986; 314:403
4. Heper C. Ateroskleroz. Multidisipliner Kardiyoloji. 2. Baskı. İstanbul:Format Matbaacılık; 2004. s.304-13.
5. Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, Velasco M, Carvajal AR, de Hernandez MJA, Guerrero-Pajuelo J, Pacheco B. Effects of amlodipin and enalapril on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999;37(7):323- 331.
6. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipinebased antihypertensive therapy. Ann Med. 2004;36(7):552-557.
7. Yamanishi J, Sano H, Saito K, Furuta Y, Fukuzaki H. Plasma concentrations of platelet specific proteins in different stages of essential hypertension: interactions between platelet aggregation, blood lipids and age. Thromb Haemost. 1985;54(2):539-543.
8. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. Angiology. 1994;45(5):361-365.
9. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2010 American Diabetes Association
10. <http://www.worlddiabetesfoundation.org/composite-35.htm> The prevalence of diabetes has reached epidemic proportions
11. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. J Intern Med. 2004;255(6):637-644.
12. Bath PM, Carney C, Markandu ND, MacGregor GA. Platelet volume is not increased in essential hypertension. J Hum Hypertens. 1994;8(6):457-459.
13. Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KL, et al. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary herat disease. Diabetes care 1999; 22:1543-48.
14. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Dec;95(12):E500-10. Epub 2010 Sep 8. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. Haase CL, Tybjærg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Source Department of Clinical Biochemistry Rigshospitalet, The Copenhagen City Heart Study, Bispebjerg University Hospital, and Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
15. Yenigun M. Her yönüyle diabetes mellitus İstanbul 2001-8
16. Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus 2000, Ed: Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15.74
17. Eschwege E, Simon D, Balkau B. The growing burden of diabetes in the world population. International diabetes federation Bulletin 1997;42:14-9.
18. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995- 2025:prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998;21:1414
19. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Tip 2 Diyabet, ed. Goldstein BJ, Wieland DM, AND, 2003, İstanbul, pp: 2-12.
20. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246-86.
21. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al Population based study and risk characteristics of Turkey. Diabetes Care 2002;25:1551-6.
22. Haris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518-24.
23. Kenny SJ, Aubert RE, Geiss LS. Prevalence and incidence of noninsulin independent diabetes. In: National Diabetes Group, ed. Diabetes in America, Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995:47-68.
24. Greger N, Edwin CM. Obesity:a pediatric epidemic. Pediatr Ann 2001;30:694-700.
25. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report on the expert Committee on the diagnosis and classification off diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S5-S20.
26. Satman İ. Diabetes Mellitus'un tanı ve sınıflaması. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji 2003;1:157-68.
27. World Health Organization: Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study group. Technical report series 727, Geneva, 1985.
28. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report on the expert Committee on the diagnosis and classification off diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S5-S20.
29. İç Hastalıkları, İlçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Unal S, Günes kitapevi, 2003, S:2279-2291
30. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007, 3(3):1-15
31. Nakamura Y, Horii Y, Nishino T, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products in coronary atheroma and cardiac tissue in Diabetes mellitus. Am J Pathol 1993; 143:1649- 56.
32. Vehkavaara S, Seppala A, et al. In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. Diabetes care 1999; 22: 2055-60.67
33. Eisebbarth GS: Type 1 diabetes mellitus; a chronic autoimmune disease. N Eng J Med 1986; 314:1360-68.75
34. Busehard K, Danisbo P, Ropke C. Activated CD4 + and CD8+T lymphocytet in newly diagnosed Diabetes mellitus. N Eng J Med 1986; 315:1360-68,
35. Harrison LC, Campell IC, Alison J, Miller JEAP (1989): MHC molecules and B cell destruction.İmmune and non immune mechanism .Diabetes 1989; 38:815-18.

37. Mitrakou A, Kelly D, Mokan M, Venman T, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 1992; 326:22-29.
38. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diab Med* 1994;11:299-303.
39. Banerji M, Lebovitz H, Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM. *Diab Med* 1989;38:784-92.
40. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246-86.
41. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246-86.
42. Altuntas Y, Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflandırması, HerYonuyle Diabetes Mellitus, Ed:Yenigun M, Altuntas Y, Nobel TıpKitabevleri;2001 51-62
43. Molvalilar S, Alp H. Endokrin Hastalıklar. Bayda Yayınları, İstanbul, 1987: 207-296
44. Orhan Y. Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Ed: Sencer E, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 247-286
45. Reaven G, Strom T, Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Cev. ed: Satman İ Merit Publishing International; 2003: 17-35
46. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced early glycation products quency nitric oxide and mediate defective endothelium dependent vasodilation in experimental Diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87:432-38.
47. Laakso M. Tip 2 diyabetin patogenezi. In: Tip 2 Diyabet, ed. Goldstein BJ, Wieland DM, AND, 2003, İstanbul, pp. 13-28.
48. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517-29.
49. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997;5:177-269.
50. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. In: Diabetes Mellitus 2000, Ed: Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 37-46.
51. Kahn BB. Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes* 1995;45:1644-54.
52. Joost HG, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators:nomenclature, sequence characteristics and potential function of its novel members. *Mol Membr Biol* 2002;18:247- 56.76
53. Ziouzenkova O, Perrey S, Marx N et al. Peroxisome proliferatoractivated receptors. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:59-64
54. Haris MI: İmpaired glucose tolerance in the U.S.population.*Diabetes Care* 12:464-474,1989.
55. Newman B, Selby JV, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD: Concordance for type 2 diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 30:736-738,1987
56. Efendis S, Ostensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med* 1993; 243:127-38.
57. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 28(Suppliment 1): January 2005
58. Kumbasar AB. Bozulmuş Glikoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glikozu. Ed: Altuntas Y, Yenigun M. Her Yonuyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri, 2.baskı. 2001: 236-245
59. Burant CF: Medical Management of Type Two Diabetes 5th.Ed. American DiabetesAssociation 2004
60. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007, 3(3):1-15
61. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27
62. İlicin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Unal S, İc Hastalıkları, Gunes kitapevi, 2003, S:2311-2331
63. İmamoğlu S.Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, İcHastalıkları, Nobel&Gunes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-7
64. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diabetes Mellitus. Harrison İc Hastalıkları Prensipleri, 15. edisyon. Cev. ed: Sağlıkler Y. Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 2: 2109-2138
65. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007, 3(3):1-15
66. İlicin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, İc Hastalıkları, Günes kitapevi, 2003, S:2311-2331
67. Schwartz CJ, Valente AJ, et al. Pathogenesisof the atherosclerotic lesion: Implications for Diabetes mellitus.*Diabetes Care* 1992;15:1156- 1167.
68. Stamler J, Vaccaro O, et al. Diabetes, other risk factors and 12- year cardiovascular mortality foe men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16 :434-444.
69. Kawata R,Ymakido M, et al. Diabetes mellitus and its vasculer complications in Japanese migrants on the Island Hawaii. *Diabetes Care* 1979; 2:161-170.
70. Waller BF, Pulombo PJ, Lie JT, et al. Status of the coronary arteries at necropsy in Diabetes mellitus after age 30 years:Analysis of 229 diabetic patients with avd without evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980; 69:498-506.
71. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with Diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardio* 1993; 21:920-25.77
72. Barzilay JI, Kronmal RA, et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients. *Am J Cardio* 1994; 74:334-39.
73. Davis M, Bland J, et al. Factors influencing the presence or absence of aute coronary thrombi in sudden ischemic death. *Eur Herat J* 1989; 10: 203-08.
74. Silva JA, Escobar A, et al. Unstable angina: A comparison between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation* 1995; 92:1731-36.
75. The Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of Diabetes onthe development and progression of long term complications in insulin dependent Diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329:977-86
76. Head J, Fuller JH.International variations in mortality among diabetic patients. *Diabetologia* 1990; 33:447-481.

77. American Diabetes Association. Consensus statement : Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in Diabetes . Diabetes Care 1993;16:72-78.
78. Yamasaki Y, Kawamori R, et al. Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. Diabetologia 1995; 38:585-91.
79. Crub JD, Rodriguez BL, et al. Sudden death, impaired glucose tolerance and Diabetes in Japanese American Men. Circulation 1995; 91:2591-95.
80. Kahn CR. Insulin action, diabetogenesis and the cause of type 2 diabetes. Diabetes 1994; 43:1066-84.
81. Fontbonne A, Charles MA, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population. Diabetologia 1991; 34:356-361.
82. Depres JP, Lamche B, et al. Hyperinsulinemia, sex and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Circulation 1991; 74:1165-1175.
83. UKPDS group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients in type 2 DM. UKPDS 34. Lancet 1998; 352:845-865.
84. UKPDS group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 DM. UKPDS 38. BMJ 1998; 317:703-713.
85. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 327-59.
86. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1998; 37:1595-1607.
87. Heinecke HN. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1997; 27:503-18.
88. Bucala R, Makita Z, Korschinsky T, et al. Lipid advanced glycosylation: Pathway for lipid oxidation in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 90:6434-38.
89. Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of low-density lipoprotein by advanced glycosylation end products contributes to the dyslipidemia of Diabetes and renal insufficiency. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:9441-45.
90. Steinbrecher UP, Witztum JL. Glycosylation of low-density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetics slows their catabolism. Diabetes 1984; 33:130-134.
91. Lyons TJ. Glycation and oxidation: A role in the pathogenesis of atherosclerosis. Am J Cardiol 1993; 71:26-31.
92. Sobenin IA, Tertov VV, Korschinsky T, et al. Modified low-density lipoprotein from diabetic patients causes cholesterol accumulation in human intimal aortic cells. Atherosclerosis 1993; 100:41-54.
93. Lyons TJ, Klein R, Baynes JW, et al. Stimulation of cholesterol-ester synthesis in human monocyte-derived macrophages by low-density lipoproteins from type 1 diabetic patients. Diabetologia 1987; 30:916-21.
94. Klein RL, Laimins M, Lopes-Varella MF, et al. Isolation, characterization and metabolism of the glycated and non glycated subfractions of low-density lipoproteins isolated from type 1 diabetic patients and nondiabetic subjects. Diabetes 1995; 44:1093-98.
95. Fiengold KR, Grunfeld C, Pnag M, et al. LDL subclass phenotype and triglyceride metabolism in non insulin dependent Diabetes. Arteriosclerosis Thromb 1992;12:1496
96. Stewart MW, Laker MF, Dyer RG, et al. Lipoprotein compositional abnormalities and insulin resistance in type 2 diabetic patients with mild hyperlipidemia. Arteriosclerosis Thromb 1993; 13:1046-52.
97. Howard BV, Abbott WF, Beltz WF, et al. The effect of non insulin dependent diabetes on very low-density lipoprotein and low density lipoprotein metabolism in men. Metabolism 1987; 36:870-77.
98. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype: A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 1990; 82:495
99. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, et al. The role of circulation glucose and triglyceride concentration and their interaction with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. Diabetes Care 1983; 6:361
100. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, et al. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with Diabetes. Circulation 1994; 89:991-97.
101. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. Diabetes 1992;41(Suppl 2):26-31.
102. Tschoepe D, Rosen P, Schwippert B, et al. Platelets in Diabetes: The role of the hemostatic regulation in atherosclerosis. Semin Thromb Hemost 1993; 19:122-128.
103. Breddin H, Krzywanak H, et al. Platelet aggregation as a risk factor in Diabetes. Horm Metab Res Suppl 1985; 15:63-68.
104. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. Free Radic Biol Med 1990; 9:515-540.
105. Winocour PD. Platelet turnover in advanced Diabetes. Eur J Clin Invest 1994; 24(suppl 1):34-37.
106. Stehouwer CDA, Nauta JJB, Zeldenrust GC, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in noninsulin dependent Diabetes mellitus. Lancet 1992; 40:319-323.
107. Stehouwer CDA, Donker AJM. Urinary albumin excretion and cardiovascular disease in Diabetes mellitus: Is endothelial dysfunction the missing link? J Nephrol 1993; 6:72-92.
108. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, et al. Associations of factor 7 and vWF factor with age, race, sex and risk factors for atherosclerosis: ARIC study. Thromb Haemost 1993; 70:380-85.
109. Ganda OP, Arkin CF. Hyperfibrinogenemia: An important risk factor for vascular complications in Diabetes. Diabetes care 1992; 15:1245-50.
110. Kannel WB, Agostino RB, et al. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. Am Heart J 1990; 120:672-676.
111. De Feo P, Gaisano GM, Haymond MW. Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. J Clin Invest 1991; 88:833-40.

- 112.** Garcia Frade LJ, Calle H, Alave I, et al. Diabetes mellitus as a hypercoagulable state: Its relationship with fibrin fragments and vascular damage. *Throm Res* 1987; 47:533-40.
- 113.** Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990; 39:1420-24. Mullarkey CJ, Edlstein D, et al. Free radical generation by early glycation products. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173:932-39.
- 114.** Ceriolo A. Coagulation activation in Diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-25.
- 115.** Richardson M, Hadcock SJ, Reske M, et al. Increased expression in vivo of VCAM-1 and E-selectin by the aortic endothelium of normolipemic and hyperlipemic diabetic rabbits. *Arterio Thromb* 1994; 14: 760-69.
- 116.** Keagon A, Walbank H, Cotter MA, et al. Chronic vitamin E treatment prevents defective endothelium dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Diabetologia* 1995; 38:1475-78.
- 117.** Ting HH, Timimi FK, Bolse KS, et al. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation in patients with NIDDM. *J Clin Invest* 1996; 97:22-28.
- 118.** Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. *Biochem J* 1988; 256:205-12.
- 119.** Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 ; 349:1436-1442.
- 120.** Pertyńska-Marczewska M, Głowacka E, Sobczak M, Cypriak K, Wilczyński J. *Am J Reprod Immunol*. 2009 Feb;61(2):175-82
- 121.** Frazee E, Donner CC, Swislocki AL, Chiou YA, Chen YD, Reaven GM. Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:807-811.
- 122.** Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buening C, Heitmann K, Vlassara H (1997). "Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94 (12): 6474-9. doi:10.1073/pnas.94.12.6474. PMC 21074. PMID 9177242. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/94/12/6474>.
- 123.** Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, Araki N, Yamada N, Horiuchi S, Taniguchi N, Maeda K, Kinoshita T (September 1993). "beta 2-Microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis". *The Journal of Clinical Investigation* 92 (3): 1243-52. doi:10.1172/JCI116696. PMC 288264. PMID 8376584.
- 124.** Ryuichi F, Yasunori K, Takio H, et al. Relation of angiographically defined coronary artery disease and plasma concentrations of insulin, lipid, and apolipoprotein in normolipidemic subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995;75:122-126. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/94/12/6474>.
- 125.** Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-2690.
- 126.** Ginsini GG. *Coronary arteriography*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co, 1975.
- 127.** Poole J, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol* 1958;75:245-252.
- 128.** Ross R, Glomset JA, Kariya B, Harker LA. Platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:1207-1211.
- 129.** Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:1753-1756.
- 130.** Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;223:34-47. 67
- 131.** Breslow JL. Mouse models atherosclerosis. *Science* 1996;272:685-688.
- 132.** Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-20966.
- 133.** Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biol* 1996;16:831-842.
- 134.** Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991;251:788-791.
- 135.** Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:5949-5953.
- 136.** Seifert PS, Hugo F, Hansson GK, Bhakdi S. Prelesional complement activation in experimental atherosclerosis. Terminal C5b-9 complement deposition coincides with cholesterol accumulation in the aortic intima of hypercholesterolemic rabbits. *Lab Invest* 1989;60:747-754.
- 137.** Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of arterial wall. *Molec Med Today* 1996;372-379.
- 138.** Smith JD, Trojan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8264-8268.
- 139.** Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983;52:223-261.
- 140.** Krieger M, Acton S, Ashkenas J, Pearson A, Penman M, Resnick D. Molecular flypaper, host defence and atherosclerosis. *J Biol Chem* 1993;268:4569-4572.
- 141.** Geng YJ, Hansson GK. Interferon-gamma inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *J Clin Invest* 1992;89:1322-1330.
- 142.** Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JGA, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocytes/macrophages differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93:241-252.68

- 143- Stemme S, Holm J, Hansson GK, T lymphocytes in human atherosclerotic plaques are memory cells expressing CD45RO and integrin VLA-1. *Arterioscl Thromb* 1992;12:206-211.
- 144 - Hansson GK. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:301-311.
- 145 - Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized LDL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3893-3897.
- 146 - Frostegard J, Ulfgren A-K, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques : dominance of proinflammatory (Th1) and macrophagesstimulating cytokines . *Atherosclerosis* 1997;145:3343.
- 147- Libby P. Vascular cells produce and respond to cytokines .In : Hansson GK, Libby P, eds. *Immune functions of vessel wall*. Amsterdam : Harwood, 1996:45-64.
- 148- Tellides G, Tereb DA, Kirkiles- Smith NC,et al. Interferon-gamma elicits arteriosclerosis in the absence of leukocytes. *Nature* 2000;403:207-211.
- 149- Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P. Reduction of atherosclerosis in mice by inhiition of CD40 signalling. *Nature* 1998;394:200-203.
- 150- Palinski W, Miller E, Witztum JL. Immunization of low density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:821-825.
- 151- Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- 152- Gimbrone MA, Nagel T, Tooper JN. Biomechanical activation : an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997;100:S61-65.
- 153- McGill HC Jr. George Lyman Duff Memorial Lecture : Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1984;4:443-451.
- 154- Napoli C, Witztum JL, De Nigris F, et al. Intracranial arteries of human fetuses are more resistant to hypercholesterolemia-induced fatty streak formation than extracranial arteries. *Circulation* 1999;99:2003-2010.69
- 155- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lessions in childhood. Fate of Early Lessions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999;354:1234-1241.
- 156- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lessions of atherosclerosis: A report from the Committe on Vascular Lesions of the Council on Atheroscleosis, American Heart Association . *Circulation* 1994; 89:2462-2478.
- 157- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group : Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:95-106.
- 158- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025 ; prevelance numerical estimates and protections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414.
- 159- Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis : an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:463.
- 160- Abbud ZA, Schindler DM, Wilson AC, Kostis JB. Effect of diabetes mellitus on short and long term mortality rates of patients with acute myocardial infarction : a statewide study. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. *Am Heart J* 1995;130:51.
- 161- Lehto S, Pyörälä K, Miettinen H, Rönnemaa T, Palomaki P, Tuomilehto J, Laakso M. Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insülin dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994;236:291.
- 162- Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993;16:1615.
- 163- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure : the Framnigham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29.
- 164- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala L, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non diabaetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;339:229-234. Goldberg RB. Lipid disorders in diabetes. *Care* 1981;4:561.
- 165- Laakso M, Baret-Connor E. Asymptomatic hyperglycemia is associated with lipid and lipoprotein changes favoring atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989;9:665.
- 166- Napoli C, D Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia : Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-2690.
- 167- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis : Epidemiyology, pathophyhsiology and management. *JAMA* 2002;287:2570-2586.
- 168- Wagner AM, Rubio M, Llanas O, Perez AP. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Eur J Int Med* 2002;13:15-30.
- 169- Cooper MA, Bonnet F, Oldfield M, Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy. *Am J Hypertension* 2001;14:475-486.
- 170- Kirbichnikov D, Sowers J. Diabetes mellitus and diabetes associated vascular disease. *Trends in Endocr Met*. 2001;12:225-230.
- 171- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education (NCEP) Expert Panel on Detection, Evulation and Treatment of high blood cholesterol in adult (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- 172- Haefner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects and with or without prior myorcardial infarction. *N Eng J Med* 1998;339:229-234.
- 173- Vriese S, Verbeuren TJ, Voorde J, Lameire N, Vanhoutte P. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130:963-970.
- 174- Stern DM, Yan DS, Yang SH, Schmidt A. Receptor for advanced glycation endproduts (RAGE) and the complications of diabetes. 2002 ;1:1-15.
- 175- Schiekofer S, Balletschofer B, Andrassy M, Nawroth P. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. 2000 ;26:503-511.
- 176- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. 2000; 130:963-974.

- 177-** Hoopfner RL, Gapalakrishan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologica* 1999;42:1383-94
- 178-** Quehenberger P, Bierhaus H, Fasching P, et al. Endothelin-1 transcription is controlled by nuclear κ B in AGE stimulated cultured cells. *Diabetes* 2000;49:1561-70
- 179-** Christlieb AR, Janka HU, Kraus B, et al. Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects. *Diabetes* 1986;25:268-272.
- 180-** Schmith AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes. *Curr Atherosc Rep.* 2000;2:430-436.
- 181-** Rosen P, Nawroth PP, King G, et al. The role of oxidative stress in the onset and the progression of diabetes and complications. *Diabetes Met Res Rev* 2001;17:189-212.
- 182-** Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
- 183-** Inoguchi T, Lippi P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NADP oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000;49:1939-1945.
- 184-** Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
- 185-** Pajunen P, Taskinen M, Markku N, Syvanne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000;86:1080-1085.
- 186-** Natali A, Landi V, Ferranini A. Coronary atherosclerosis in type II diabetes : angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000;43:632-641.
- 187-** Abaci A, Oguzhan A, Karaman S, et al. Effects of diabetes mellitus on formation of coronary vessels. *Circulation* 1999;99:2239-2242.
- 188 -** Waltenber J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and the rapid implications. 2001;49:554-560.
- 189-** Yoshino G, Hirano T, Kazumi T. Atherogenic lipoproteins and diabetes mellitus. *J Diab Comp.* 2002;16:29-34.
- 190 -** Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disease. *Blood* 1998;91:3527-3561.
- 191-** Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudications : the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:1388-1396.
- 192-** Kornowski R, Mintz G, Kent K, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia.
- 193-** Moreno P, Fallon J, Morcia A, et al. Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1045-1049.
- 194-** Kip E, Faxon DP, Dere KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients : The National Heart Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 2005;94:1818-1825.
- 195-** Carozza JP, Kunte RE, Fishman RF, et al. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2008;118:344-349.
- 196 -** BARI Investigators. Influence of diabetes on 5 year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 2002;96:1761-1769.
- 197-** Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343:155-158.
- 198-** GUSTO-1 Angiographic Investigators, Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : the GUSTO-1 experience. *J Am Coll Cardiol* 2009;28:1661-1669.
- 199-** Rytter L, Froelsen S, Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985;8:230-234.
- 200-** Malmberg KA, Ryden LE, Efendic S, et al. A randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction : Effects on one year mortality. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.