

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI BİREYLERDE İNSÜLİN-LIKE GROWTH FAKTÖR-I
(IGF-I) DÜZEYLERİ İLE ENDOTEL DİSFONKSİYONU ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI VE ATEROSKLEROZUN
BİR GÖSTERGESİ OLARAK IGF-I**

UZMANLIK TEZİ

DR. F. NESLİHAN ÇUHACI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. METİN ARSLAN

ANKARA-2006

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Metin ARSLAN'a, ayrıca başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Candan TUNÇER olmak üzere eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma, tezimdeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Ayhan KARAKOÇ ile Dr. Mustafa İLHAN'a ve her zaman yanımda olan ve bana destek veren aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. F. Neslihan ÇUHACI

KISALTMALAR

G.Ü.T.F	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
PDH	: Periferik Damar Hastalığı
AMI	: Akut Myokard Infarktüsü
IGF-I	: İnsülin-Like Growth Faktör-I
NO	: Nitrik Oksit
ET-I	: Endotelin-I
CRP	: C-reaktif Protein
hs-CRP	: High Sensitif C-reaktif protein
IGFBP	: İnsülin-Like Growth Faktör Binding (Bağlayıcı) Protein
GH	: Growth Hormon
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
HDL-K	: High Density Lipoprotein Kolesterol
LDL-K	: Low Density Lipoprotein Kolesterol
VLDL-K	: Very Low Density Lipoprotein Kolesterol
IDL-K	: Intermediate Density Lipoprotein Kolesterol
TG	: Trigliserit
TSH	: Troid Stimule Edici Hormon
IGF-II-M-6-PR	: IGF-II-Mannoz-6-Fosfat Reseptörü
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı

CVH	: Cerebrovasküler Hastalık
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PAI-I	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör I
LCAT	: Lesitin-kolesterol-açıl-transferaz
ICAM-I	: Intercelüler Adezyon Molekülü I
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BUN	: Kan Üre Azotu
AST	: Aspartat Transaminaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
CIGMA	: Continious İnfusion of Glucose Model Assesment
HECT	: Öglisemik hiperinsülinemik klemp
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
VWF	: Von Willebrand Faktör
ADA	: Amerikan Diabet Cemiyeti

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
II. GENEL BİLGİLER.....	7
a) İnsülin.....	7
b) İnsülin-Like Growth Faktör-I.....	9
c) İnsülin Direnci.....	15
d) Ateroskleroz, Endotel Disfonksiyonu, İnflamasyon.....	20
e) IGF-I ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi.....	29
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
IV. BULGULAR.....	36
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
VI. ÖZET.....	55
VII. KAYNAKLAR.....	57

I. GİRİŞ VE AMAÇ:

Günümüzde koroner arter hastalığı (KAH) insan sağlığını ve yaşamını tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Gün geçtikçe KAH'nın görülme sıklığı artmakta ve daha genç nüfusu tehdit etmektedir. Bu nedenle tıp dünyası, KAH'a neden olan faktörleri belirleyip önlenabilir olanların önlenmesi, önlenemeyen faktörler için de uygun tedavi yaklaşımları, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi için yoğun bir çalışma süreci içerisinde.

Hipertansiyon (HT), Diabetes Mellitus (DM), dislipidemi ve sigara'nın KAH 'a neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca yaş, cinsiyet, aile öyküsünün pozitif olması, fiziksel inaktivite, homosisteinemi, hemostatik faktörler ve alkol kullanımının da KAH' a neden olabileceği gösterilmiştir. Halen yapılmakta olan ve ileride yapılacak olan çalışmalarla da bu risk faktörlerine yenilerinin ekleneceği kaçınılmaz bir gerçek olarak gözükmektedir.

Ateroskleroz; KAH, periferik damar hastalığı (PDH), ve akut miyokard infarktüsü (AMI)'ne neden olduğu gösterilmiş bir durumdur. Aterosklerozun patogenezinde endotel disfonksiyonu önemli bir rol oynamaktadır. Nitrik Oksit (NO) üretiminin bu dönemde azaldığı, İnsülin-like growth faktör-I (IGF-I)'in NO üretimini stimule ettiği ve bu nedenle de IGF-I ve endotel disfonksiyonu, dolayısıyla da ateroskleroz gelişimi arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir. Ateroskleroz gelişiminde C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ve hiperfibrinojenemi de bilinen risk faktörlerindedir. İnsülin, Endotelin-I (ET-I) ve NO'in insülin direnci ve hiperinsülinemik durumlarda ateroskleroz gelişiminde rol aldığı tespit edilmiştir.

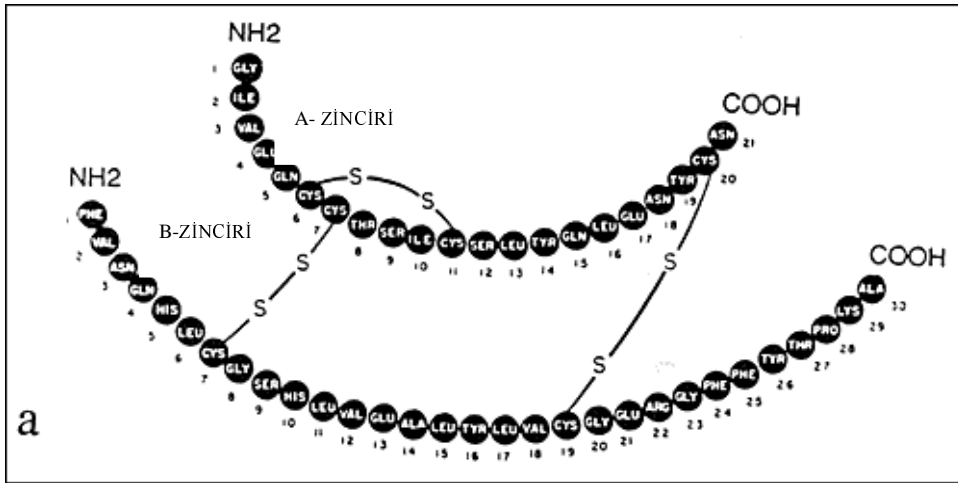
Çalışmamızda; IGF-I düzeyi düşük, yüksek ve normal olan bireylerde endotel disfonksiyonunun belirteçlerinden olan NO ve ET-I ile IGF-I arasında ve yine, endotel disfonksiyonuna dolayısıyla da ateroskleroza katkısı olduğu bilinen risk faktörlerinden CRP,

kolesterol düzeyleri ve fibrinojen düzeyleri ile IGF-I arasında ilişki olup olmadığının araştırılması planlandı. Ayrıca, IGF-I düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişki de incelendi.

II. GENEL BİLGİLER:

A) İNSÜLİN:

1921'de Banting ve McLeod'un yaptıkları çalışmalar sonucunda bulunan insülin, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan peptid yapısında bir hormondur (70). Birbirlerine disülfid köprüsüyle bağlı olan A ve B zincirlerinden oluşan, 51 amino asitli, molekül ağırlığı 5802 dalton olan bir dipeptit'dir (70). A zinciri 21, B zinciri ise 30 amino asit içerir (70) (Şekil 1).



Şekil 1. İnsülin'in yapısı

İnsülin 11. kromozomun kısa kolunda bulunan gen tarafından kodlanır ve pankreas'ın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden proinsülin olarak sentezlenir (70). Proinsülin ise, kaba endoplazmik retikulum'un ribozomlarında mRNA'dan pre-proinsülin olarak sentezlenir (70). Pre-proinsülin; sinyal peptidi, B zinciri, birleştirici C-peptidi ve A zincirinden oluşur (70). Sinyal peptidin ayrılmasıyla endoplazmik retikulumda proinsülin oluşur (70). Salgı granülleri içinde proinsülin kaba endoplazmik retikulumdan golgi aparatına taşınır (70). Proinsülin proteolitik enzimler olan endopeptidaz I ve II ile insülin ve C-peptide dönüşür (70). İnsülin, salgılanmasına neden olan bir uyarı gelene kadar beta hücresi salgı granülleri içinde depo edilir. Glukoz, aminoasitler (lösin, arjinin, lizin), gastrointestinal peptid hormonları (kolesistokinin ve gastrointestinal benzeri peptid I), glukagon, somatostatin, nöral uyarılar ve diğer bir çok faktör insülin salgılanmasını etkiler. Bunlar içinde en önemlisi glukozdur. Matur granüller ekzositoz ile dolaşıma salgılanınca insülin ile eş molar oranda C-peptit açığa çıkar (70). Ancak sistemik dolaşımda C-peptit'in insüline oranla daha fazla oluşu bu iki peptidin hepatik klirenslerinin farklı olmasından kaynaklanır.

İnsülin kısa zamanda hedef dokulardaki hücre yüzeyinde bulunan insülin reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörleri 19. kromozomun kısa kolunda yerleşen gen tarafından kodlanır (70). İnsülin reseptörleri alfa ve beta alt birimlerinden oluşan transmembranal yerleşimli heterotetramerik proteinlerdir (4, 70). 2 alfa ve 2 beta alt birimleri birbirlerine disülfid köprüsü ile bağlanmışlardır (70). İnsülin hücre dışında yer alan alfa alt birimine bağlandığı zaman ATP'nin beta alt biriminin hücre içi komponentine bağlanmasını sağlayan yapısal değişikliğe neden olur (70). ATP'nin bağlanması beta alt biriminin oto fosforilasyonunu tetikler ve beta alt birimindeki spesifik tirozin kalıntıları fosforillenir ve intrinsek tirozin kinaz aktive olur (4, 70). Tirozin kinaz aktivitesi, insülin aktivitesi için majör rol oynar (4).

İnsülin'in karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması üzerine etkileri olmasına rağmen temel etkisi glukoz homeostazisini düzenlemesidir. Bu etkisini temel olarak 3 doku üzerinde göstererek yapar: Karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde insülin glukoneogenez ve glukojenolizi ve sonuçta glukoz oluşumunu inhibe eder. Kas ve yağ dokusu üzerinde ise insülin, glukozun kullanımını, depolanmasını ve alımını uyarır. İnsülin temel etkisi olan glukoz homeostazisini, periferik glukoz kullanımını uyararak ve hepatik glukoz metabolizmasını inhibe ederek gerçekleştirir.

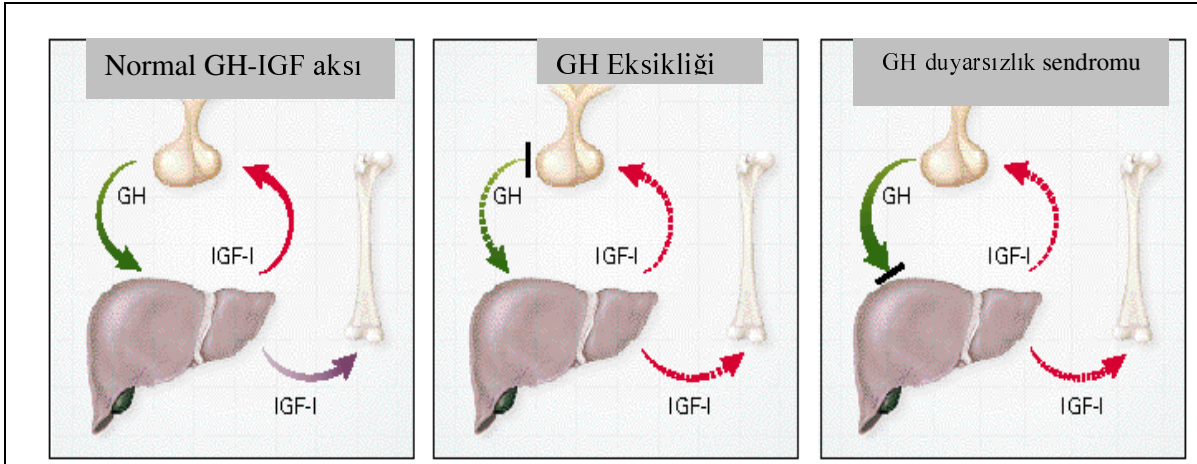
B) İNSÜLİN-LIKE GROWTH FAKTÖR -I:

İnsülin-like growth faktör (IGF) sistemi, 3 ligandı (İnsülin, IGF-I, IGF-II), 3 reseptörü (İnsülin reseptörü, IGF-I reseptörü ve Manno-6-fosfat IGF-II reseptörü) ve 6 insülin-like growth faktör bağlayıcı protein (IGFBP)'i içerir (44). IGF ailesinde yer alan 3 peptid hormon veya büyüme faktörleri olan insülin, IGF-I, IGF-II'nin aminoasitlerinin yaklaşık % 50'si ortaktır (27, 43). IGF-I; 70 aminoasit, IGF-II ise 67 aminoasitden oluşan tek zincirli polipeptidlerdir (2, 26). Birbirleriyle ve proinsülin ile benzerlik gösterirler (2, 43). IGF'ler hemen hemen tüm dokularda sentez edilir ve çoğu organın fonksiyonlarında yer alırlar ve özellikle de hücre büyümesi, farklılaşması ve transformasyonu için önemlidirler (43).

IGF'ler esas olarak karaciğerde sentezlenirler (2, 26, 27, 38, 43, 44). Yağ dokusu gibi bazı dokular, endotel ve vasküler düz kas hücrelerini kapsayan değişik hücrelerde IGF-1 üretimine katkıda bulunur (2, 26, 27, 44).

IGF'ler dolaşımında yüksek konsantrasyonda bulunur (nanomolar) ve IGF aktivitesini düzenleyen 6 IGFBP'den birine büyük ölçüde bağlanırlar (36). Bu bağlayıcı proteinler de IGF'ler gibi esas olarak karaciğerde sentezlenir (43). IGF'ler ve bağlayıcı proteinler ayrıca çoğu dokuda lokal olarak üretilir ve buralarda otokrin / parakrin olarak etki ederler (26, 43).

Dolaşımdaki IGF-I, growth hormon (GH)'un kontrolü altında karaciğer tarafından üretilir (11). IGF-I sentezini GH dışında insülin ve besinler de etkiler (44). GH'un karaciğerdeki reseptörüne bağlanması IGFBP'e yüksek afinitesi olan IGF-I peptidinin ekspresyonu ve salınımını uyarır (43) (Şekil 2), bu durum IGF-I'in endokrin formunu temsil eder (11, 12, 36). Karaciğer dışında üretilen IGF-I'lerin IGFBP'e afinitesi düşüktür ve bunlar IGF-I'in otokrin ve parakrin formunu temsil ederler (11, 12, 36). Karaciğer dışı dokularda IGF-I gen ekspresyonu GH'a ek olarak değişik faktörlerce düzenlenir. Örneğin kardiyovasküler sistemde anjiyotensin II, tiroid hücrelerinde tiroid stimule edici hormon (TSH), overlerde ve uterusda ise östrojen IGF-I'in lokal regülasyonunda önemli rol oynar (44). Karaciğerin IGF-II sentezini nasıl regüle ettiği ise bilinmemektedir (43).



Şekil 2. Sağlık ve Hastalık Durumunda Dolaşımdaki GH-IGF-I Aksı

Normal kişilerde (soldaki resim) hipofizer GH, hepatositler üzerindeki spesifik GH reseptörleri ile etkileşir ve IGF-I geninin transkripsiyonunu ve matür polipeptidin salınımını artırır. IGF-I kanda IGFBP'e bağlı olarak dolaşır ve hedef dokular üzerindeki spesifik reseptörleri ile etkileşir. IGF-I ayrıca GH'un salınımını inhibe etmek için hipofize etki eder. GH eksikliği olanlarda (ortadaki resim), GH salınımı düşüktür, bu durum da IGF-I'in az miktarda salınmasına neden olarak hedef dokulardaki uyarıda azalmaya neden olur. GH duyarsızlık sendromunda (sağdaki resim), karaciğer üzerindeki mutasyona uğramış GH reseptörleri GH'a cevapsızdır. Serum IGF-I konsantrasyonu azalmıştır. IGF-I'in GH üzerindeki inhibitör etkisi azalır ve serum GH konsantrasyonu artar.

Lokal olarak üretilen IGF'ler değişik organ sistemlerinin aktivitesi için önemlidir (43).

GH, paratiroid hormon, ve seks steroidleri kemikte IGF-I üretimini düzenlerler (43). Ayrıca seks steroidleri reproduktif sistemde IGF-I'in lokal üretiminin ana düzenleyicileridir (43).

IGF-I, prenatal ve postnatal gelişmede temel bir role sahiptir. Doğumdan sonra IGF-I büyümenin düzenlenmesinde baskın iken IGF-II'nin fizyolojik rolü net değildir (43). IGF-I'in bir diğer baskın özelliği de hücre döngüsünün ilerlemesini ve mitogenezinin düzenlenmesinin sağlanmasıdır (2). Metabolik fonksiyonlar, özellikle de glukoz

metabolizması, IGF-I ve IGF-II'nin aktivitelerinin önemli bir kısmını oluşturur (33). Ek olarak IGF-I protein sentezini uyararak ve hücrelerin göç etmelerini sağlayarak hücrelerin farklılaşma fonksiyonlarını indükler, ayrıca çeşitli hücrelerde apoptozisi azalttığı için survival faktör olarak fonksiyonu vardır (2, 56). IGF-I, vasküler düz kas hücre çoğalmasını ve göçünü uyarır, apoptozisten korunmada önemli rol oynar (53, 67).

Birçok durum örneğın yaş, cinsiyet, beslenme durumu ve GH salınımı serum IGF-I konsantrasyonunu etkiler (46, 43). IGF-I konsantrasyonu doğumda düşüktür, çocuklukta ve puberte boyunca belirgin şekilde artar ve üçüncü dekatda azalmaya başlar (46). 65 yaş ve üzerindeki gençlerle karşılaştırıldığında IGF-I düzeyleri % 50 daha düşük bulunmuştur (43). Bu durumun hipofizden GH salınımındaki yaş ile ilişkili azalma nedeniyle olduğu düşünülmektedir (46). Bu değişiklikler GH salınımına paraleldir. Dolaşımda GH'un düşük olduğu çoğu durumda IGF-I düzeyleri de azalmıştır, benzer olarak GH düzeylerinin arttığı durumda (gigantizm veya akromegali gibi) dolaşımdaki IGF-I düzeyleri de artmıştır (42). (Şekil 2). Kadınlarda erkeklere göre IGF-I düzeyleri daha yüksektir. IGF-I düzeyleri açlıkta ve zayıf beslenme durumunda azalmaktadır (39). Tiroksın, prolaktin, gebelik sırasında plasental laktojen, östrojen ve androjen de daha az oranda IGF-I'i etkiler (46).

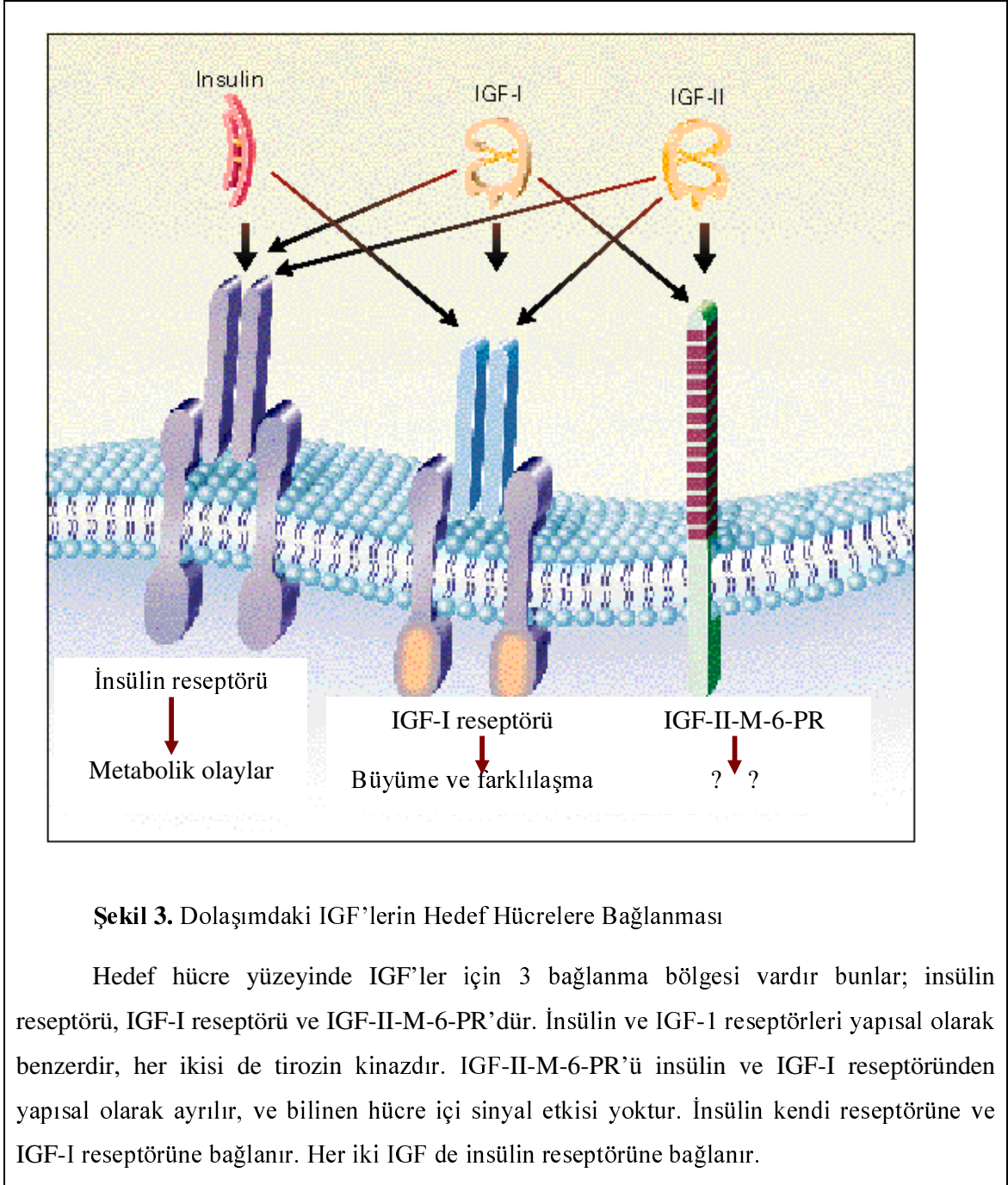
IGF-I'in serum konsantrasyonu genellikle GH'un 24 saatlik ortalama serum konsantrasyonuna paraleldir (39, 43). Ancak GH'dan farklı olarak IGF-I'in yarı ömrü daha uzundur ve diüurnal varyasyonu yoktur, bu durum IGF-I'i GH eksikliği / fazlalığı olan bireylerin tanı ve takibi için iyi bir belirleyici yapmaktadır (39).

İnsülin, IGF-I ve IGF-II spesifik olarak iki yüksek afiniteli membran ilişkili tirozin kinaz reseptörüne bağlanırlar (43). İnsülin, insülin reseptörünü, her iki IGF de IGF-I reseptörünü aktive eder (23). Üçüncü bir reseptör IGF-II mannoz-6-fosfat reseptörü (IGF-II-M-6-PR) 'dür, IGF-II'i bağlar ve IGF-II'nin yıkımında rol alır, ancak bilinen hücre içi uyarıcı

etkisi yoktur (23, 43). İnsülin, insülin reseptörünü aktive ettiği zaman metabolik fonksiyonları düzenler, IGF'ler IGF-I reseptörünü aktive ettiği zaman büyüme ve farklılaşma fonksiyonlarını düzenlerler, bu nedenle bu hormonların hücre içinde aktive ettikleri son yolların ayrı olduğu düşünülmektedir (43) (Şekil 3).

IGFBP ailesinin taşıyıcı protein ve IGF-I için depo havuzu olarak fonksiyon gören en az 6 üyesi vardır (11). IGFBP'ler hem dolaşımda hem de lokal doku düzeyinde bulunur (44). Dolaşımda IGFBP'ler IGF'ler için taşıyıcı protein, lokal düzeyde ise IGF aktivitesinin düzenleyicisi olarak fonksiyon görür (44). Tüm 6 IGFBP'inin IGF-I'in etkisini inhibe ettiği ancak IGFBP 1, 3 ve 5'in ek olarak IGF-I'in etkisini uyardıkları gösterilmiştir (36). Dolaşımda en çok bulunan IGFBP, IGFBP-3'dür (2). IGFBP-3, IGF-I'in esas stabilizatörüdür ve serumdaki IGF-I'in % 95'den fazlasını bağlar (11, 43, 67).

Dolaşımda IGF'lerin büyük kısmı IGFBP-3 ve asit labil alt birimi içeren 150 kilo daltonluk komplekse bağlıdır ve bu durum IGF'leri proteazlardan koruyarak dolaşımdaki yarı ömürlerini 1-2 saate çıkartır (43, 44). Bu kompleks IGF'ler için depo görevi görür (2). Bu kompleksden ayrıldıkları zaman IGF'ler dolaşımdan ayrılır ve diğer IGFBP'lerin yardımı ile hedef dokulara girer (43).



Şekil 3. Dolaşımdaki IGF'lerin Hedef Hücrelere Bağlanması

Hedef hücre yüzeyinde IGF'ler için 3 bağlanma bölgesi vardır bunlar; insülin reseptörü, IGF-I reseptörü ve IGF-II-M-6-PR'dür. İnsülin ve IGF-I reseptörleri yapısal olarak benzerdir, her ikisi de tirozin kinazdır. IGF-II-M-6-PR'ü insülin ve IGF-I reseptöründen yapısal olarak ayrılır, ve bilinen hücre içi sinyal etkisi yoktur. İnsülin kendi reseptörüne ve IGF-I reseptörüne bağlanır. Her iki IGF de insülin reseptörüne bağlanır.

C) İNSÜLİN DİRENCİ:

İnsülin direnci, insülin uyarısı ve hücrelere glukoz taşınmasındaki defekti içeren moleküler ve genetik bir olay olup normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmasıdır (1, 25). Başka bir deyişle belirli bir konsantrasyondaki insülinin glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azalmasıdır (1).

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar (1). İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz baskılanması bozulur (1). Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığıyla olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylece hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik çaba içine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1,5 - 2 kat artış olur (29).

İnsülin direnci Tip 2 DM ve obezite de sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testi (OGTT) olan sağlıklı bireylerin % 25'de ve esansiyel HT'lu hastaların da % 25'de saptanmıştır (17, 29). Bu nedenle, insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir (1) (Tablo I).

Tablo I. Normal fenotipte insülin direnci sendromlarının klinik sınıflaması**Primer**

İnsüline bağımlı olmayan diyabet

Obezite

Polikistik over hastalığı

Hipertansiyon

Metabolik sendrom

Sekonder

Kalp yetmezliği

Böbrek yetmezliği

Siroz

Otoimmün insülin direnci

İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus

Fizyolojik durumlar (puberte, gebelik, yaşlılık)

Endokrinopatiler (Cushing, akromegali, feokromasitoma, tirotoksikozis)

Diğerleri (sepsis, asidoz, üremi)

1988’de Reaven, obezite, DM, HT, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür (1). Bu durumdan yola çıkarak Reaven insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, azalmış *High Density*

Lipoprotein Kolesterol (HDL-K) konsantrasyonu, hipertrigliseridemi, HT ve KAH'dan oluşan insülin direnci sendromunu tarif etmiştir (1). Bunlar arasından özellikle insüline bağımlı olmayan diyabet, esansiyel HT ve koroner kalp hastalığı önemi giderek artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olmakla birlikte yine de insülin direnci ile aralarındaki bağlantıya ilişkin birçok konu henüz açıklığa kavuşmamıştır (1). Ayrıca insülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı olguların sadece 1 / 3'de insülin direnci ile ilişkili bulunurken intraabdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (1). Birçok kalıtsal ve kazanılmış faktör insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir (1). Yaşlanmanın insülin duyarlılığına etkisi ise tartışmalıdır (18).

a) İNSÜLİN DİRENCİNİN SINIFLANDIRILMASI:

İnsülin'in glukoz metabolizması üzerine biyolojik etkilerini gösterebilmesi için önce hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanması gerekmektedir (1). İnsülin direnci hücrel olarak prereseptör, reseptör, postreseptör olmak üzere 3 düzeyde sınıflandırılır (1). İnsülin direnci oluşumunda reseptör, özellikle de postreseptör düzeyindeki defektler daha önemlidir (1). İnsülin direncinin hücrel sınıflandırılması tablo II'de gösterilmiştir (1). İnsülin direnci anatopatolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere 3 şekilde sınıflandırılmaktadır (1).

Tablo II. İnsülin direncinin hücresel sınıflandırılması**A- Prereseptör Düzeyinde İnsülin Direnci**

- 1- Anormal beta hücre salgı ürünleri
- 2- Dolaşan insülin antagonistleri
- 3- İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar

B- Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

- 1- Reseptör sayısının azalması
- 2- Reseptör mutasyonları

C- Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

- 1- İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- 2- İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- 3- Glukoz taşınmasında bozulma
- 4- Glukoz fosforilasyonunda azalma
- 5- Glukojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- 6- Glukolizis / Glukoz oksidasyonunda defektler

b) İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI:

İnsülin direnci ölçüm metodları direkt ve indirekt olmak üzere 2 grupta toplanmaktadır. İndirekt metodlar, insülin direncinin kalitatif olarak değerlendirilmesini sağlarken direkt metodlar, kantitatif değerlendirilmeyi sağlayan yöntemlerdir (1). Tablo III'de insülin direnci ölçüm metodları belirtilmiştir (1).

Homeostasis Model Assesment (HOMA): Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta gruplarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testdir (1, 50). 10-12 saat açlık sonrası 5 dakika arayla alınan üçer kan örneğinde ölçülen plazma glukoz (mmol/l), ve insülin (mU/ml) ortalamaları ile yapılan hesaplamalarla beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi verir (1).

Tablo III. İnsülin direnci ölçüm metodları

A- İndirekt metodlar
1- Açlık insülin düzeyi tespiti
2- Açlık insülin / glisemi oranı
3- Açlık insülin / C-peptit oranı
4- OGTT'de 1. saat insülin düzeyi
5- OGTT'de 1. saat insülin / glisemi oranı

B- Direkt metodlar

1- İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar

a- Homeostasis Model Assessment (HOMA)

b- Continuous Infusion of Glucose Model Assessment (CIGMA)

c- Minimal model (Sık aralıklı intravenöz glukoz tolerans testi)

d- Hiperglisemik klemp

2- Sadece insülin direncini ölçen metodlar

a- Öglisemik hiperinsülinemik klemp (HECT)

b- İnsülin tolerans testi

D) ATEROSKLEROZ, ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE İNFLAMASYON:**a) ATEROSKLEROZ:**

Ateroskleroz, arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasına kadar uzanan süreci içeren kronik, ilerleyici bir durumdur. Orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlar ve arterin intima ve mediasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın yapısal değişikliklere neden olur. Aterotromboz; aterosklerotik zeminde gelişen tromboz olayıdır ve lokal oklüzyon ile distal emboli oluşturarak 3 temel klinik duruma yol açar; koroner kalp

hastalığı (KKH), cerebrovasküler hastalık (CVH) ve periferik arter hastalığı (PAH). Bu hastalıkların hepsi birden kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olarak tanımlanmaktadır.

Arter duvarı 3 tabakadan oluşur. En dışta adventisya tabakası yer alır ve arterin vaskülarizasyonu ve inervasyonundan sorumludur. Orta katmanda media tabakası yer alır, medianın esas görevi vasküler tonusun sağlanmasıdır. En içte yer alan intima tabakası ise en fonksiyonel bölümdür, çünkü endotel bu tabakadadır. Endotel; hemostaz ve trombozis, vasküler tonusun ve vasküler permeabilitenin regülasyonundan sorumludur.

Ateroskleroz; kanda dolaşan başta *Low Density Lipoprotein* kolesterol (LDL-K) olmak üzere *Intermediate Density Lipoprotein* kolesterol (IDL-K), *Very Low Density Lipoprotein* kolesterol (VLDL-K), şilomikron artıkları gibi lipoprotein partiküllerinin sağlam ve / veya disfonksiyone vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside ve asitle olması, özellikle okside LDL-K'ün tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve kemoatraktan faktörlerin salgılanmasıyla başlayan monosit-makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast ve benzeri hücrelerin rol oynadığı inflamatuvar bir reaksiyondur (73). Aterosklerotik plak oluşumu ve bunun klinik bulgu vermesi ya da tespit edilebilir hale gelmesi uzun bir süreci kapsar. İlk oluşum okside-LDL-K'ü fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikimiyle oluşan yağlı çizgilenmedir. Daha sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Extraselüler kolesterol içeriğinin artması, Tip I ve III kollajenden zengin matriks yapısının ve fibröz kapsülün de eklenmesiyle matür aterom plağı oluşur. Aterom plağı rüptüre olunca prokoagülan ve proagregan olan plak içeriği dolaşıma katılır (73). Yırtilan plak trombozu uyarır, trombüsler emboli yapabilir, lümeni hızla tıkayarak kalp krizi ya da akut iskemik sendromu başlatabilir (41).

Aterosklerozun patogenezini açıklamak için başlıca 2 hipotez ileri sürülmüştür; lipid hipotezi ve kronik endotel hasarı hipotezi (41):

I) Lipid Hipotezi: Bu hipotez, yüksek plazma LDL-K düzeyinin LDL'nin arter duvarına girmesine neden olduğunu ileri sürer. Böylece düz kas ve köpük hücrelerinde lipid birikir. LDL-K ayrıca büyüme faktörlerine yanıt olarak düz kas hücre hiperplazisi ve subintima ve intima bölgesine göçü de artırır. LDL-K bu ortamda değişime uğrar ya da okside olur ve daha aterojen hale gelir. Modifiye ya da okside olan LDL-K, monositler için kemotaktikdir. Makrofajların üzerindeki çöpçü reseptörler bu hücrelerin içine okside LDL-K'nün girmesini kolaylaştırarak hücreleri lipid dolu makrofajlar ve köpük hücrelerine dönüştürür. Okside LDL-K aynı zamanda endotel hücreleri için de sitotoksiktir ve ilerlemiş lezyonlarda işlev bozukluğundan sorumlu olabilir (41).

II) Kronik Endotel Hücre Hasarı Hipotezi: Bu hipotez, endotel hasarının çeşitli mekanizmalarla endotelin kaybolmasına neden olduğunu ve trombositlerin subendotele yapıştıklarını, trombosit küme oluşumunu, monosit ve T-hücre lenfosit kemotaksisini, trombosit ve monosit kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımı ile düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göç ederek burada çoğalmalarını, bağ dokusu ve proteoglikanlar üretilen bir fibröz plak oluşturduğunu ileri sürer (41).

Bu 2 hipotez birbirleriyle yakın ilişkilidir ve birbirini dışlamaz

Ateroskleroz belli bir genetik alt yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarla bilinen klasik risk faktörlerine yenileri eklenmeye başlamıştır. Aterosklerozla ilgili risk faktörleri tablo IV'de belirtilmiştir (73).

Aterosklerozla İlgili Risk Faktörleri:

a) Yaş: Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş ve üstü ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir (Amerikan Klavuzlarında). 2003 Hipertansiyon Klavuzunda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda 65 yaş ve üstü alınmaktadır (15).

b) Cinsiyet: Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10 - 20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3 - 6 kat fazladır.

c) Aile Öyküsü: Özellikle birinci derece akrabalarında KAH olan kişilerde bu hastalığın görülme sıklığı artmıştır (21). Birinci derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında KAH'nın bulunması majör risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Aile hikayesi pozitif olanlardaki artmış KAH riskinin genetik yapıları nedeniyle diğer risk faktörlerini de olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir; örneğin obezite, dislipidemi, HT, DM gibi diğer risk faktörlerini bu kişilerin beraberinde taşımaları daha olası bir durumdur.

d) Obezite: Çalışmalarda obezitenin, özellikle erkeklerdeki gövdesel obezitenin KAH açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (41).

e) Fiziksel İnaktivite: Düzenli fizik aktivite KAH riskini azaltmaktadır (41). Mekanizmanın; HDL-K artışına, insülin direnci ve kilonun azalmasına ve tansiyonun düşmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

f) Sigara: En önemli düzeltilebilen çevresel faktörlerden biridir. Sigara, lesitin-kolesterol-açıl-transferaz (LCAT), apoprotein-I ve II'nin aktivasyonlarını azaltarak HDL-K'nün yapım ve metabolizması üzerine olumsuz etki yapar. Ayrıca, koroner arter kan akımını azaltır, vazospazma neden olur, endotel disfonksiyonu yapar, fibrinojen düzeyini artırır, trombosit agregasyonunu artırır (7, 10, 30).

g) Hipertansiyon: Diyastolik kan basıncında 7.5 mmHg'lık bir artış KAH riskinde % 29'luk bir artış meydana getirmektedir. Kan basıncındaki yükselme insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, hiperürisemi, düşük HDL-K, yüksek plazminojen aktivatör inhibitör I (PAI-I) gibi diğer kardiyak risk faktörleri ile de birliktelik gösterebilir (47).

h) Diabetes Mellitus: DM, insülin salgılanmasının ve / veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucunda gelişen karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasındaki bozukluklarla karakterli ve çeşitli komplikasyonlara yol açan metabolik bir bozukluktur. DM bir risk faktörü olmasının yanısıra koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirilmesinde ayrı bir yeri vardır. DM'de sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL-K paterni, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda PAI-I düzeylerinde artış ve tromboza eğilim de vardır. Özellikle Tip 2 DM'de kardiyovasküler hastalıklar, diyabete özgü komplikasyonlardan daha fazla morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır.

ı) Dislipidemi: Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. LDL-K en aterojenik lipoprotein olup HDL-K ise koruyucudur. HDL-K'nün plazmadaki her 1 mg / dl'lik artışı kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini % 3, erkeklerde % 2 azaltmaktadır. LDL-K ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. LDL-K vasküler düz kas hücreleri için mitojenik ve proapoptotiktir (60). Aterosklerozun patogenezinde LDL-K'ün oksidatif modifikasyonunun da rolü olduğu düşünülmektedir (60, 72). LDL-K'ün okside olmasının aterojenitesini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (64). KAH riski açısından LDL-K'ün içeriği de önemlidir. Küçük ve yoğun LDL-K oksidayona daha yatkın olduğu için

daha aterojeniktir. Küçük ve yoğun LDL-K'e LDL-K B paterni, büyük ve daha az yoğun olanlarına LDL-K A paterni denmektedir (13, 34, 57). Yüksek trigliserid (TG), düşük HDL-K, trunkal obeziteli ve hipertansif kişilerde LDL-K B paterni daha siktir. Ayrıca bu kişilerde insülin direnci daha fazla bulunmuştur (14). HDL-K ile KAH arasında ise ters ilişki vardır (34, 41, 66). Aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün geri alınmasının HDL-K tarafından ve muhtemelen reseptör bağlantılı mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek TG düzeyi ile KAH arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir.

i) Lipoprotein (a): Yapısal olarak lipoprotein (a) LDL-K ve plazminojene benzemektedir (48). Plazmada yüksek konsantrasyonda bulunduğu zaman, KAH için yüksek risk taşımaktadır (48).

j) Homosistein: Methionin metabolizmasının ara ürünüdür. İn vitro olarak homosisteinin endotele direkt toksik etkisi olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklarda vaka kontrollü çalışmalarda homosisteinin yükseldiği saptanmıştır.

Tablo IV. Aterosklerozla İlgili Risk Faktörleri**A) Klasik Risk Faktörleri:**

1- Değiştirilemeyenler: Yaş, cinsiyet, aile öyküsü

2- Değiştirilebilenler : Sigara, HT, DM, dislipidemi, obezite, fiziksel inaktivite

B) Yeni Risk Faktörleri:

1- Koagülasyon eğilimini artıran faktörler:

Fibrinojen	Faktör VII yüksekliği
PAI-I	Faktör VIII yüksekliği
Hiperhomosisteinemi	Doku plazminojen aktivatörü
Lipoprotein (a) yüksekliği	Von-Willebrand faktör (VWF) yüksekliği

2- İnflamasyon göstergeleri:

Fibrinojen	İnterlökin-6 (IL-6)
C-reaktif protein	Tümör nekrosis faktör (TNF) alfa
İnterselüler adezyon molekülü I (ICAM-I)	

b) ENDOTEL DİSFONKSİYONU:

Aterosklerotik lezyonların gelişiminde erken dönemde oluşan ve majör rolü olan faktör endotel disfonksiyonudur (8, 58, 63, 69). Dolaşan kan ve vasküler düz kas hücreleri arasındaki stratejik yerinden dolayı endotel, kardiyovasküler hastalıkların primer hedefidir (58). Vasküler endotel, plazma ile damar arasındaki ilişkiyi kolaylaştıran ve bariyer fonksiyonu gören, kompleks vasküler olayları düzenleyen spesifikleşmiş hücrelerin tek sıra halinde diziliminden oluşmuştur (16). Endotel bu fonksiyonunu değişik mekanik ve kimyasal uyarılara cevap olarak farklı molekülleri eksprese ederek gerçekleştirir (16). Bu faktörlerden en önemlisi NO'dur (16). NO, endotelde L-arjinin'den NO sentaz ile üretilir (16). Endotel kaynaklı NO bilinen en potent vazodilatördür (9). NO, vazorelaksasyona neden olur, konstriktif faktörlerin (ET-I gibi) salınımını, düz kas hücre proliferasyonunu, inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, lökosit adezyonunu, platelet agregasyonunu ve doku faktörü üretimini inhibe eder (16, 74). Bu vazoaaktif, antibüyüme, antiinflamatuvar, antitrombotik etkiler sağlam endotel gerektirmektedir (16). NO aktivitesindeki azalma media tabakasında kalınlaşmaya ve / veya myointimal hiperplaziye neden olur, vasküler lezyonların gelişimi hızlanır ve bu da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (9). Endotel disfonksiyonun da rol alan bir diğer faktör ET-I'dir. ET-I, endotelin polipeptit ailesine ait olan ve vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilen potent bir vazokonstriktör polipeptittir (32, 37, 52, 71). İnaktif prekürsörü büyük ET-I tarafından yıkılan ET-I'in plazma yarı ömrü 2 - 5 dakika gibi kısa bir süredir, çünkü endotelin reseptörlerine bağlanarak dolaşımdan hızlıca uzaklaştırılır ve enzimatik yıkıma uğrar (32). Büyük ET-I plazmada ET-I'den daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve daha yavaş temizlenir, bu nedenle bu peptidin ölçümü ET-I sentezini daha doğru yansıtır. ET-I çeşitli dokularda endokrin, otokrin, parakrin olarak etki eder (52). En potent endojen vazokonstriktör madde olan ET-I'in ayrıca vasküler düz kas hücreleri için büyüme

faktörü olduğu ve bu etkilerinden dolayı da vasküler hipertrofi ve aterosklerozda rol aldığı bilinmektedir (22, 31, 51, 52, 68). Ayrıca ET-I'in vasküler düz kas hücrelerinde NO sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (55). İnsülinin in vivo ve in vitro olarak endotel hücrelerinde ET-I üretimini stimule ettiği saptanmıştır (3, 19, 31). Bu insülin ile indüklenen ET-I üretimi, hiperinsülinemi ve insülin direnci olan hastalarda kan basıncını ve aterosklerozu etkileyebilmektedir (52). ET-I'in obezlerde, insülin bağımlı ve bağımlı olmayan diyabet de ve endotel disfonksiyonunun rol oynadığı KAH, esansiyel HT ve kalp yetmezliğinde yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır (45, 55, 59, 65, 75).

Sağlıklı bireylerde endotel uyarısının baskın etkisi vazodilatasyondur (58). Ancak HT, DM, dislipidemi, sigara gibi risk faktörleri varlığında endotel kökenli konstriktif ve gevşetici faktörler arasındaki denge bozulur ve endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır (58). Endotel disfonksiyonunun karakteristik özelliği antiaterosklerotik molekül olan NO'nin biyoaktivitesindeki azalmadır (69). NO üretiminin inhibisyonu ET-I üretiminde artışla sonuçlandığı için NO vasküler tonusu ve aterosklerozu sadece direkt etkisi ile değil aynı zamanda vasküler duvarda ET-I üretiminin regülasyonu aracılığıyla da düzenler (52).

İnsülinin indüklediği vazodilatasyonun endotel kaynaklı gevşetici faktör NO'e bağlı olduğu düşünülmektedir (55). İnsülin direncinin olduğu durumlarda NO aracılı gevşetici cevabın bozulduğu saptanmıştır, bu durum da endotel kökenli konstriktif faktör ve ET-I'in etkilerini ve sentezini artırmaktadır (55).

IGF-1 endotel disfonksiyonuna değişik yollarla karşı koyar; NO üretimini stimule eder, insülin duyarlılığını sağlar, postprandiyal dislipidemiye önler ayrıca antiapoptotik ve antiinflamatuvar özellikleri ile de endotel disfonksiyonuna karşı direnç gösterir (8).

c) İNFLAMASYON:

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku zedelenmesinin çoğu formunun özelliği akut faz reaktanları olarak bilinen değişik plazma proteinlerinin dolaşımdaki konsantrasyonlarının artmasıdır (28). Bu reaktanlar başlıca karaciğer tarafından üretilir (28). İnflamasyon sırasında plazmada bulunan en duyarlı akut faz proteinlerinden biri C-reaktif protein (CRP)'dir (28). Değişik çalışmalarda fibrinojen, CRP, interlökin-6 (IL-6)'nın yüksek plazma düzeylerinin KKH riski ve aterosklerozun ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76). CRP düzeylerinin obeziteden bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca insülin direnci ile CRP ve fibrinojen arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (20). High sensitif CRP (hs-CRP)'nin artmış düzeylerinin ileride oluşabilecek KKH'ı saptamada belirleyici olduğu saptanmıştır (49).

E) IGF-I VE KORONER ARTER HASTALIĞI İLİŞKİSİ:

Erişkinlerde IGF-I düzeyi yaşla azalmaktadır (38, 46). Ayrıca yaşla birlikte IGF-I / IGFBP-3 oranı ve dolayısıyla serbest biyolojik aktif IGF-I düzeyi de azalmaktadır (38). IGF-I doku onarımı ve hücre proliferasyonu için önemli olduğundan ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (38). Ateroskleroz prevalansı yaşla birlikte artış gösterdiği için yaşla birlikte azalan IGF-I düzeylerinin ateroskleroz gelişimine katkısı olabileceği düşünülmektedir. GH eksikliğine bağlı IGF-I'in düşük olduğu hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin artışı IGF-I'in iskemik kalp hastalığı patogenezinde rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (38). Çoğu çalışmada KAH olanlarda serum IGF-I düzeyi düşük tespit edilmiştir (35, 38). Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarla serum IGF-I'in düşük – normal düzeylerinin artmış AMI ve koroner ve karotid arter aterosklerozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). Bu da yaşlı bireyler arasında düşük IGF-I düzeylerinin

yaşla birlikte kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir (39). İnsülin direnci sendromu ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki göz önüne alındığında düşük IGF-I düzeylerinin insülin duyarlılığını etkileyerek kardiyovasküler riski artırdığı düşünülebilir (62).

III. GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamız, Mart 2004 ile Aralık 2005 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (G.Ü.T.F) İç Hastalıkları Polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran 40-65 yaşları arasındaki 67 kişi ile yapılmıştır .

G.Ü.T.F İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran kişilerin anamnezleri alındıktan ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra kiloları ŞİPKA marka tartı aleti ile ölçüldü. Vücut kitle indeksleri (VKİ: kg/m^2) tespit edilerek tablo V'de belirtilen çalışma kriterlerine uyan olgular seçildi. Seçilen olguların açlık plazma glukozu, total kolesterol, LDL-K, VLDL-K, HDL-K, TG düzeyleri, aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP), kan üre azotu (BUN), kreatinin, IGF-1 düzeyleri ve OGTT düzeyleri çalışıldı. OGTT, en az 3 günlük 300 gr karbonhidrat alımını ve olağan fiziksel aktiviteyi takiben, 10-12 saatlik açlık sonrasında sabah 08:30-09:00 arasında yapıldı. Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 gr glukoz 300 ml su içinde eritilerek içirildikten 2 saat sonra tekrar kan örneği alınarak kan şekeri ölçümü yapıldı. Açlık kan şekeri (AKŞ) normal sınırlarda olan, ve OGTT'de Amerikan Diabet Cemiyeti (American Diabetes Association, ADA) kriterlerine göre diyabeti, bozulmuş glukoz toleransı (IGT), ve bozulmuş açlık glukozu saptanmayan (açlık plazma glukozu < 100 mg/dl, ikinci saatte ölçülen kan şekeri < 140 mg/dl), karaciğer ve böbrek ile ilgili parametrelerde bozukluğu ve hiperlipidemisi olmayan kişiler çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olguların IGF-1 düzeyleri için 10-12 saat açlık sonrasında sabah 08:00-10:00 arasında kan alındı. Tüp içine alınan kanlar buz içinde santrifüje nakledildi. Serum örnekleri 30 dakika içinde santrifüj edildi. Serum düzeyleri ölçülene kadar – 80 derecede derin dondurucuda saklandı. IGF-I düzeyi immüno radyometrik assay (IRMA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Ölçümde DSL-5600 kiti kullanıldı. Birimi ng/ml olarak verildi.

Yaş'a göre referans aralığı göz önüne alınarak olgular IGF-1 düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı.

IGF-1 düzeyi düşük olan grup: Olguların IGF-1 düzeyleri 0-101 ng/ml arasında olup 13'ü kadın, 4'ü erkek toplam 17 kişi'den oluşmakta idi.

IGF-1 düzeyi normal olan grup: Olguların IGF-1 düzeyleri 102-303 ng/ml arasında olup 23'ü kadın, 10'u erkek toplam 33 kişi'den oluşmakta idi.

IGF-1 düzeyi yüksek olan grup: Olguların IGF-1 düzeyleri 304 ng/ml ve üzerinde olup 16'ı kadın, 1'i erkek toplam 17 kişi'den oluşmakta idi.

Tüm olgulardan hasta bilgilendirme formu doldurularak yazılı onay alındı, ek olarak G.Ü.T.F. Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00 - 10.00 arasında kan örnekleri alındı. Venöz kanda serum NO, ET-1, hs-CRP, IGF-1, kreatinin, açlık plazma glukozu, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, TG, BUN, AST, ALT, GGT, LDH, ALP, fibrinojen düzeyleri çalışıldı.

Serum NO ve ET-1 ölçümü için tüplere alınan kanlar, buz içinde santrifüje nakledildi. Serum örnekleri 30 dakika içinde santrifüj edildi. Serum düzeyleri ölçülene kadar – 80 derecede derin dondurucuda saklandı.

Serum NO düzeyi solid faz enzim-bağlı immün assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Ölçümde Cayman kiti kullanıldı. Birimi μM (mikromolar) olarak verilmiştir.

Serum ET-1 düzeyi Phoenix marka radyoimmünassay (RIA) California USA kiti ile çalışılmıştır. Birimi pg/ml olarak verilmiştir.

Açlık plazma glukozu, total kolesterol, LDL-K, VLDL-K, HDL-K, TG, BUN, kreatinin, AST, ALT, GGT, LDH, ALP ABBOTT (Aerosett) Otoanalizöründe hazır kitler

kullanılarak G.Ü.T.F Biyokimya Anabilim Dalı'nda analiz edildi. Sonuçlar mg/dl olarak verildi.

Serum hs-CRP BNProspect (DADE Behring) otoanalizöründe hazır kitler kullanılarak Biyokimya Anabilim Dalı'nda analiz edildi. Sonuçlar mg/dl olarak verildi.

Plazma fibrinojen düzeyi, Sysmex® CA-7000 analizöründe Dade® Thrombin Reaktif (Dade Behring) kullanılarak analiz edildi. Plazma fibrinojen düzeyi mg/dl olarak verildi.

Kişilerin VKİ, vücut ağırlığı (kg)/ (Boy)² (m)² formülü ile hesaplandı.

İnsülin direnci HOMA tekniği ile çalışılmıştır. Bu nedenle testden en az 3 gün öncesinden en az 200 gr karbonhidrat içeren diyet alımını takiben 10-12 saat açlık sonrasında test yapıldı. Testden en az 3 gün öncesinden ağır egzersiz yapmamaları ve 24 saat öncesinden sigara içmemeleri istendi. Test sırasında antekubital vene intraket takılarak sırt üstü yatırıldı. İntraket takılan venden 5 dakika ara ile 3 kez glukoz ve insülin ölçümleri için kan örneği alındı. 3 glukoz ve insülin değerlerinin ortalamaları alınarak formüle göre hesaplandı. HOMA değerinin hesaplanmasında şu formül kullanılmıştır:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Glukoz düzeyi ortalaması (mmol/l)} \times \text{İnsülin düzeyi ortalaması (}\mu\text{U/ml)}}{22.5}$$

Tablo V. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. 40-65 yaş arasında olması,
2. VKİ $< 27 \text{ kg/m}^2$ olması,
3. Hipertansiyon tanısı ve antihipertansif ilaç kullanım öyküsünün olmaması ve arteriyel kan basıncı ölçümünde sistolik kan basıncının $< 140 \text{ mmHg}$ ve diyastolik kan basıncının $< 90 \text{ mm Hg}$ olması,
4. Diabetes Mellitusu olmaması ve OGTT sonucunda IGT veya DM tanısı almamış olması,
5. Kardiyovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, malignite gibi hastalıkların olmaması,
6. Karaciğer ve böbrek hastalığı olmaması,
7. Son 1 aydır steroid kullanmaması,
8. İnsülin Direnci ile seyrettiği bilinen başka bir hastalığı olmaması (Tablo I).

İSTATİSTİK:

Verilerin analizi SPSS 11.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. 3 grup arasında değişkenler arasındaki istatistiksel farklılık *Kruskal-Wallis* analizi uygulanarak test edildi. IGF-1 düzeylerinin 2 grup halinde karşılaştırılmasında ise *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. 3 grup arasında cinsiyetlerin karşılaştırılmasında *ki-kare* testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki *Pearson* veya *Spearman* korelasyon testleri kullanılarak incelenirken her bir gruptaki değişkenler arasındaki ilişki *Kendall's tau* testi ile incelendi. P değerinin $< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR:

Çalışmamız, Mart 2004 ile Aralık 2005 tarihleri arasında G.Ü.T.F İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 40 – 65 yaşları arasındaki toplam 67 kişi ile yapılmıştır.

Olgular IGF-I düzeyinin düşük, yüksek, normal oluşuna göre 3 guruba ayrılmıştır. IGF-1 düzeyi düşük ve yüksek olan guruplarda 17'şer kişi normal olan gurupta 33 kişi bulunmaktadır.

Olguların yaş ortalaması $46,73 \pm 5,94$ idi. IGF-I düzeyi düşük olan grupta yaş ortalaması $46,94 \pm 5,57$ yıl, IGF-I düzeyi normal olan grupta yaş ortalaması $46,39 \pm 5,91$ yıl, IGF-I düzeyi yüksek olan grupta ise yaş ortalaması $47,17 \pm 6,66$ yıl idi.

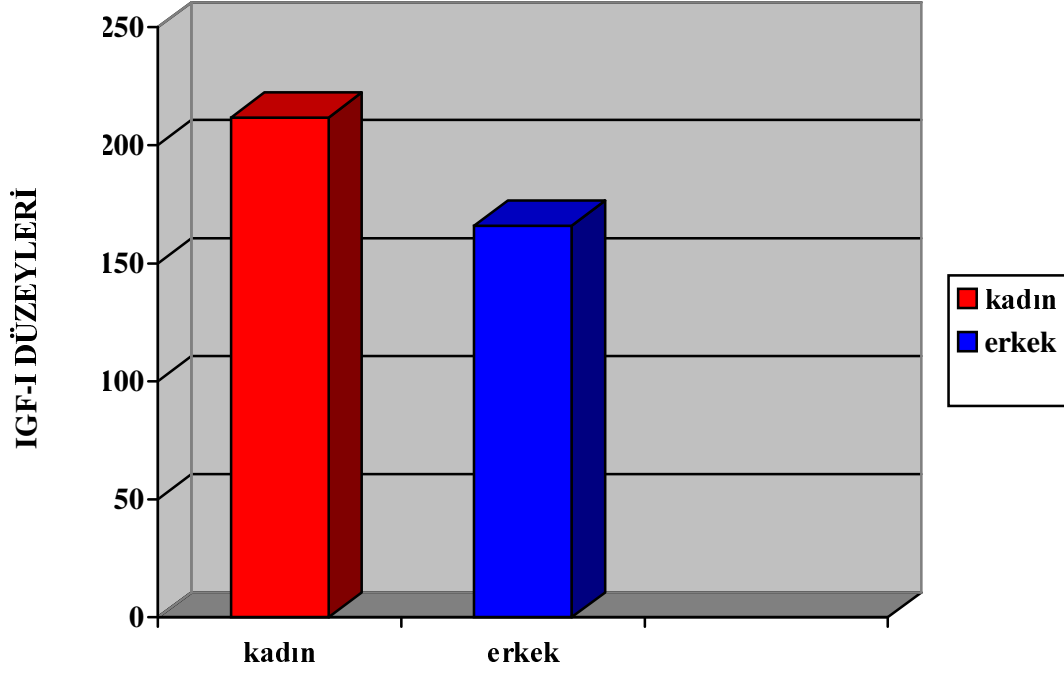
Çalışmaya katılanların 52'si (% 77,6) kadın, 15'i (% 22,4) erkek idi. 3 grup arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (IGF-I düşük olan grupta % 76,5'u kadın, % 23,5'u erkek, IGF-I normal olan grupta % 69,7'i kadın, % 30,3'ü erkek, IGF-I yüksek olan grupta % 94,1'i kadın, % 5,9'u erkek idi).

Olguları yaşa göre 40-45 yaş ve 46 yaş ve üzeri olarak ayırdığımızda IGF-I değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). IGF-I değerleri tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI. Yaşa göre IGF-I değerleri

Yaş	n	Minimum	Maksimum	Ortalama
40-45	39	72,0	422,0	$197,80 \pm 98,54$
46 ve üzeri	28	91,08	350,0	$206,59 \pm 88,89$

Cinsiyete göre IGF-I düzeyleri ise Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Cinsiyete göre IGF-I değerleri

Olguların tanımlayıcı özellikleri tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII. Çalışmaya katılan tüm olguların özellikleri

Değişken	Ortalama Değer ± Standart sapma
Yaş (yıl)	46,73 ± 5,94
VKİ (kg/m ²)	24,15 ± 1,83
IGF-I (ng/ml)	201,47 ± 94,03
NO (µM)	1,94 ± 1,83
ET-I (pg/ml)	5,56 ± 2,44
hs-CRP (mg/dl)	0,21 ± 0,22
Fibrinojen (mg/dl)	392,99 ± 131,95
İnsülin direnci	1,83 ± 1,04
Total Kolesterol (mg/dl)	181,50 ± 21,00
HDL-K (mg/dl)	53,47 ± 11,72
LDL-K (mg/dl)	118,62 ± 25,40
VLDL-K (mg/dl)	22,28 ± 8,28
Trigliserit (mg/dl)	112,14 ± 41,54

IGF-I düzeylerine göre gruptaki yaş, cinsiyet, VKİ, NO, ET-I, hs-CRP, fibrinojen, insülin direnci, lipid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII. IGF-I düzeylerine göre değişkenlerin dağılımları

DEĞİŞKEN	IGF-I DÜŞÜK (n=17)	IGF-I NORMAL (n=33)	IGF-I YÜKSEK (n=17)	p DEĞERİ
Yaş (yıl)	46,94 ± 5,57	46,39 ± 5,91	47,17 ± 6,66	0,797
VKİ (kg/m ²)	23,57 ± 2,26	24,47 ± 1,36	24,10 ± 2,11	0,335
NO (µM)	2,35 ± 1,89	1,83 ± 1,87	1,74 ± 1,71	0,485
ET-I (ng/ml)	6,08 ± 3,05	5,54 ± 2,00	5,09 ± 2,60	0,350
hs-CRP (mg/dl)	0,23 ± 0,30	0,20 ± 0,18	0,20 ± 0,22	0,793
Fibrinojen (mg/dl)	422,47 ± 116,15	391,61 ± 135,57	366,18 ± 140,98	0,272
İnsülin Direnci	1,82 ± 1,02	1,79 ± 0,81	1,92 ± 1,44	0,895
Total Kolesterol (mg/dl)	180,52 ± 18,96	181,21 ± 21,99	183,05 ± 22,13	0,855
HDL-K (mg/dl)	51,64 ± 13,62	53,42 ± 11,59	55,41 ± 10,24	0,357
LDL-K (mg/dl)	119,64 ± 23,60	118,75 ± 27,59	117,35 ± 24,08	0,939
VLDL-K (mg/dl)	22,82 ± 8,89	22,27 ± 8,72	21,76 ± 7,18	0,995
Trigliserit (mg/dl)	114,41 ± 43,20	111,48 ± 43,23	111,17 ± 38,80	0,983

Çalışmamızdaki tüm parametreler için, IGF-I düşük olan grup ile IGF-I yüksek ve normal olan gruplar teker teker karşılaştırıldığında ve de IGF-I yüksek olan grup düşük olan grup ile karşılaştırıldığında fark olmadığı saptandı ($p > 0,05$).

IGF-I düzeyi düşük olan grupta; insülin direnci ile NO arasında anlamlı bir korelasyon varken insülin direnci ile ET-I, hs-CRP, fibrinojen arasında ilişki saptanmadı (Tablo IX).

Tablo IX. IGF-I düzeyi düşük olan grupta insülin direnci ile NO, ET-I, hs-CRP, fibrinojen arasındaki korelasyon

	İNSÜLİN DİRENCİ	
	r	p
NO	0,397	0,026 *
ET-I	0,088	0,621
hs-CRP	0,179	0,321
Fibrinojen	-0,171	0,342

* $p < 0.05$

IGF-I düzeyi düşük olan grupta; NO ile hs-CRP, fibrinojen, HDL-K arasında anlamlı bir korelasyon yoktu, ancak NO ile total-kolesterol, TG, LDL-K, VLDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa yol açan pozitif bir korelasyon saptandı (TabloX).

Tablo X. IGF-I düzeyi düşük olan grupta NO ile hs-CRP, fibrinojen, lipid parametreleri arasındaki korelasyon

	NİTRİK OKSİT	
	r	p
hs-CRP	0,090	0,620
Fibrinojen	-0,112	0,536
Total kolesterol	0,394	0,029 *
HDL-K	0,030	0,869
LDL-K	0,397	0,028 *
VLDL-K	0,567	0,002 *
Trigliserit	0,529	0,003 *

* $p < 0.05$

IGF-I düzeyi düşük olan grupta; ET-I ile fibrinojen ve lipid düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. ET-I ile hs-CRP ile arasında zayıf bir korelasyon gözlemlendi, ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo XI).

Tablo XI. IGF-I düzeyi düşük olan grupta ET-I ile hs-CRP, fibrinojen, lipid parametreleri arasındaki korelasyon

	ENDOTELİN-I	
	r	p
hs-CRP	0,343	0,057
Fibrinojen	0,216	0,231
Total kolesterol	0,126	0,483
HDL-K	-0,133	0,458
LDL-K	0,037	0,836
VLDL-K	-0,015	0,934
Trigliserit	-0,015	0,934

IGF-I düzeyi normal olan grupta; insülin direnci ile NO, ET-I, hs-CRP, fibrinojen arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XII).

Tablo XII. IGF-I düzeyi normal olan grupta insülin direnci ile NO, ET-I, hs-CRP, fibrinojen arasındaki korelasyon

	İNSÜLİN DİRENCİ	
	r	p
NO	0,172	0,162
ET-I	0,210	0,088
hs-CRP	0,079	0,524
Fibrinojen	0,013	0,914

IGF-I düzeyi normal olan grupta; NO ile hs-CRP, fibrinojen, total kolesterol, LDL-K, HDL-K arasında anlamlı korelasyon yoktu, NO ile TG ve VLDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa neden olan bir korelasyon saptandı (Tablo XIII).

Tablo XIII. IGF-I düzeyi normal olan grupta NO ile hs-CRP, fibrinojen, lipid parametreleri arasındaki korelasyon

	NİTRİK OKSİT	
	r	p
hs-CRP	-0,069	0,576
Fibrinojen	0,002	0,988
Total kolesterol	-0,080	0,522
HDL-K	-0,267	0,031
LDL-K	-0,058	0,641
VLDL-K	0,339	0,006 *
Trigliserit	0,346	0,005 *

* p < 0.05

IGF-I düzeyi normal olan grupta; ET-I ile hs-CRP, fibrinojen, lipid düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. (Tablo XIV).

Tablo XIV. IGF-I düzeyi normal olan grupta ET-I ile hs-CRP, fibrinojen, lipid parametreleri arasındaki korelasyon

	ENDOTELİN-I	
	r	p
hs-CRP	0,207	0,094
Fibrinojen	0,142	0,245
Total kolesterol	0,103	0,408
HDL-K	-0,052	0,675
LDL-K	0,027	0,828
VLDL-K	-0,059	0,630
Trigliserit	-0,061	0,620

IGF-I düzeyi yüksek olan grupta; insülin direnci ile NO, ET-I, hs-CRP, fibrinojen arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XV).

Tablo XV. IGF-I düzeyi yüksek olan grupta insülin direnci ile NO, ET-I, hs-CRP, fibrinojen arasındaki korelasyon

	İNSÜLİN DİRENCİ	
	r	p
NO	0,112	0,536
ET-I	-0,037	0,837
hs-CRP	0,130	0,476
Fibrinojen	0,015	0,934

IGF-I düzeyi yüksek olan grupta; NO ile hs-CRP, fibrinojen, total kolesterol, LDL-K, HDL-K arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. NO ile TG ve VLDL-K arasında pozitif bir korelasyon saptandı ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo XVI).

Tablo XVI. IGF-I düzeyi yüksek olan grupta NO ile hs-CRP, fibrinojen, lipid parametreleri arasındaki korelasyon

	NİTRİK OKSİT	
	r	p
hs-CRP	0,062	0,738
Fibrinojen	-0,022	0,901
Total kolesterol	-0,067	0,710
HDL-K	-0,075	0,679
LDL-K	0,143	0,431
VLDL-K	0,536	0,003 *
Trigliserit	0,504	0,005 *

* p < 0.05

IGF-I düzeyi yüksek olan grupta; ET-I ile hs-CRP, fibrinojen, lipid düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo XVII).

Tablo XVII. IGF-I düzeyi yüksek olan grupta ET-I ile hs-CRP, fibrinojen, lipid parametreleri arasındaki korelasyon

	ENDOTELİN-I	
	r	p
hs-CRP	-0,138	0,453
Fibrinojen	0,096	0,592
Total kolesterol	0,305	0,090
HDL-K	-0,156	0,386
LDL-K	0,127	0,482
VLDL-K	-0,037	0,836
Trigliserit	0,015	0,934

İnsülin direnci ile VKİ ve NO arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı (Tablo XVIII). Ayrıca insülin direnci ile TG ve VLDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa neden olan zayıf bir korelasyon saptandı (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. İnsülin direncinin diğer parametrelerle korelasyonu

	İNSÜLİN DİRENCİ	
	r	p
VKİ	0,378	0,002 *
NO	0,343	0,004 *
ET-I	0,074	0,553
hs-CRP	0,098	0,428
Fibrinojen	-0,187	0,130
IGF-I	0,119	0,337
Total kolesterol	0,177	0,151
HDL-K	-0,193	0,118
LDL-K	0,090	0,468
VLDL-K	0,294	0,016 *
Trigliserit	0,264	0,031 *

* p < 0.05

V. TARTIŞMA VE SONUÇ:

Koroner, serebral, aort ve periferik damar hastalıkları ayrı bilim dallarını ilgilendiren hastalıklar gibi gözükse de etyopatogenezleri, risk faktörleri, tedavi yaklaşımları ve birbirleriyle olan yakın ilişkileri göz önüne alındığında günümüzde KVH'lar adı altında ortak olarak değerlendirilmektedir (73). KVH'ların % 20 kadarı serebrovasküler kökenli iken, % 50'si KAH'dan kaynaklanmaktadır (73). KAH için en belirgin risk faktörleri dislipidemi, HT, DM, yaş, sigara kullanımı ve düşük fibrinolitik aktivitedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla IGF-I ve KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri endotel disfonksiyonu, endotel apoptozisi ve bozulmuş endotel bağımlı vasküler reaktiviteye neden olurlar (8). Bu etkilere aracılık eden faktörlerden biri de IGF-I 'in azalmasıdır (8). Aslında birçok kardiyovasküler risk faktörleri; örneğin okside LDL-K, insülin direnci, DM, obezite, sigara, sedanter yaşam, azalmış koroner akım rezervi düşük serum IGF-I düzeyleri ile ilişkilidir (8). IGF-I, kardiyovasküler sistem de dahil olmak üzere birçok organ ve dokuda eksprese edilen bir büyüme faktörüdür.

IGF-I düzeyleri kronik karaciğer hastalığı ve renal yetmezlikte azaldığı için bu hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca KAH'ı için bilinen risk faktörleri olan HT'u, DM'u, hiperlipidemisi ve sigara kullanım öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Böylece IGF-I ve endotel disfonksiyonu dolayısıyla da ateroskleroz arasındaki ilişkinin daha sağlıklı incelenmesi sağlanmaya çalışıldı.

Yaş, cinsiyet ve beslenme durumu serum IGF-I konsantrasyonunu etkilemektedir (43). Yaşla birlikte IGF-I düzeyi azalmaktadır (38, 39). Doğumda düşük olan IGF-I çocukluk ve puberte boyunca belirgin şekilde artarken 3. dekattan itibaren azalmaya başlar (43). Genel olarak IGF-I'deki bu düşüş, yaşla beraber GH üretimindeki azalma ile açıklanmaktadır. Aterosklerozun yaşla birlikte artan sıklıkta görülmesi teorik olarak yaşla azalan IGF-I

seviyesinin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (38). GH eksikliğine bağlı olarak IGF-I'in düşük olduğu hastalarda KVVH'a bağlı mortalitenin artışı, IGF-I'in iskemik kalp hastalığı patogenezinde rolü olduğu hipotezini desteklemektedir (38).

Çalışmamızda, 40 - 45 yaş arası IGF-I ortalaması $197,80 \pm 98,5$ ng / ml iken, 46 yaş ve üzerinin IGF-I ortalaması $206,59 \pm 88,9$ ng / ml bulunmuştur. Bu ayırım 2 yaş grubu için farklı alt ve üst referans değerleri verilmesi nedeniyle yapılmıştır. Ayrıca IGF-I düşük olan gruptaki yaş ortalaması $46,94 \pm 5,57$ iken IGF-I yüksek olan gruptaki yaş ortalaması $47,17 \pm 6,66$ 'dır. Literatüre göre yaş arttıkça IGF-I düzeyinin azalması beklenirken çalışmamızda böyle bir sonuç bulunamamasının nedenini çalışmadaki gruplar arasında belirgin bir yaş farkı olmamasına bağlayabiliriz. Erişkinlerde kadınlar erkeklere göre daha yüksek IGF-I düzeylerine sahiptirler. Çalışmamızda kadınlarda IGF-I düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğu görülmektedir, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Aterosklerotik lezyonların gelişiminde erken dönemde oluşan ve majör rolü olan faktör endotel disfonksiyonudur (8, 58, 63, 69). Dolaşan kan ve vasküler düz kas hücreleri arasındaki stratejik yerinden dolayı endotel, KVVH'ın primer hedefidir (58). ET-I'in vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkilerinden dolayı aterosklerotik sürece katkıda bulunduğu düşünülmektedir ve bu nedenle de aterosklerotik lezyonları olanlarda dolaşımdaki ET-I düzeyleri yüksek bulunmaktadır (19). Endotel disfonksiyonun da antiaterosklerotik molekül olan NO'nin biyoaktivitesi ve salınımı da azalmıştır (5, 69). IGF-I endotel disfonksiyonuna değişik yollarla karşı koyabilmektedir; NO üretimine neden olan yüksek afiniteli endotel bağlayıcı bölgeleri aktive ederek NO üretimini artırır, insülin sensitivitesine neden olur, vazodilatasyonu indükler, ayrıca antiapoptotik ve antiinflamatuvar özellikleri ile de endotel disfonksiyonuna karşı direnç gösterir (8). Düşük serum IGF-I'i nedeniyle vasküler endotelden azalmış NO üretimi, serbest IGF-I düzeyleri ile

kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiye katkıda bulunabilen bir mekanizma olabilir (35). Dolayısıyla, IGF-I düşüklüğünün kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülürse bu kişilerde NO düzeylerinin düşük, ET-I düzeylerinin yüksek olması beklenmektedir. Ancak KVH'ı olan kişilerde IGF-I ile ET-I düzeyleri arasında bir ilişkinin gösterildiği çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda, IGF-I düzeyi düşük, yüksek ve normal olan gruplarda IGF-I ile NO, ET-I arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca, IGF-I düzeyleri ile kardiyovasküler risk faktörlerinden insülin direnci, lipid düzeyleri arasında da farklılık saptanmadı. Ancak IGF-I düzeyi düşük olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da diğer 2 gruba göre hs-CRP, fibrinojen düzeyleri daha yüksek bulundu. Bu bulgu da IGF-I düşüklüğünün ateroskleroza yol açıcı önemli bir faktör olduğu düşüncesini desteklemektedir.

CRP enfeksiyon, inflamasyon ve doku zedelenmesine cevap olarak başlıca karaciğer tarafından üretilen duyarlı, nonspesifik akut faz reaktanıdır (40). Prospektif epidemiyolojik çalışmalar, aterotrombotik hastalığın klinik belirtileri ile akut faz reaktanları olan CRP, fibrinojen, PAI-I ve VWF gibi inflamasyonun sistemik belirteçleri arasında güçlü ve sabit bir ilişki olduğunu göstermiştir (40). CRP'nin sensitif değerlendirilmesi ve biyolojik özellikleri (örneğin stabil yarılanma zamanı gibi) bu proteini kronik subklinik inflamasyonu göstermede klinik olarak yararlı bir belirteç haline getirmektedir (20). Epidemiyolojik çalışmalarda değişik toplumlarda, CRP'nin normalin üst seviyesinde olmasının, KVH'lar için öncül bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (20). Yüksek fibrinojen ve CRP düzeylerinin KKH ve aterosklerozun ciddiyeti ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (76). Yudgkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akut faz proteinlerinin düzeyi ile dislipidemi ve endotel disfonksiyonunun belirteçleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır (76). Çalışmamızda, IGF-I düzeyi düşük olan grupta ET-I ile hs-CRP düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon saptadık.

Bu durum, IGF-I düşüklüğünün endotel disfonksiyonunda rol alan bu belirteçler aracılığıyla ateroskleroza katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

IGF-I ile VKİ arasında bazı çalışmalarda ilişki tespit edilemezken (35), bazılarında anlamlı bir ilişki tespit edilmiş (54), başka bir çalışmada ise IGF-I düzeyleri normal kilolu bireylerde VKİ ile pozitif yönde ilişkilirken, obez bireylerde negatif yönde ilişkili bulunmuştur (61). Bizim çalışmamızda IGF-I grupları ile VKİ arasında pozitif veya negatif yönde bir korelasyon ve anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Bu durumun çalışmaya aldığımız vakaların VKİ'nin 27'nin altında olması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

İnsülin direnci, insüline subnormal biyolojik yanıtın olmasıdır (24). İnsülin direnci ve hiperinsülineminin ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı için bağımsız risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (52, 69). İnsülin direnci sendromu ile KVH'lar arasındaki ilişki göz önüne alındığında düşük IGF-I düzeylerinin insülin duyarlılığını etkileyerek kardiyovasküler riski artırdığı düşünülmektedir (62). Düşük IGF-I düzeylerinin insülin direncini nasıl artırdığı net değildir (62). IGF-I düzeyinin düşüklüğü hipotalamus - hipofiz aksında yetersiz negatif feed - back sağlayarak GH sekresyonunda artışa ve insülin duyarlılığında azalmaya neden olur (62). Çalışmamızda her 3 grupta da gruplar arasında insülin direnci yönünden farklılık saptanmadı. Ancak IGF-I'i yüksek olan grupta IGF-I'i normal ve düşük olan gruba göre insülin direncinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik vardı. Çalışmamızdaki vaka sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Ayrıca beslenme durumu ve genetik faktörler de IGF-I düzeyini etkileyebileceğinden sonuçları değerlendirirken bu noktaları da göz önünde bulundurmamız gerektiğini düşünmekteyiz.

Endotel disfonksiyonuna insülin direnci ve hiperinsülineminin de katkısı bulunmaktadır (4). Endotel kökenli NO eksikliğinin insülin direnci ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili

primer defekt olduğu düşünölmektedir (6). İnsölin direnci ve hiperinsölinemik durumlarda insölin, ET-I ve NO birlikte ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır (52). Çalışmamızda, IGF-I'i yüksek olan grupta NO ile TG ve VLDL-K arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi. İnsölin direnci arttıkça TG, VLDL-K, VKİ'nin de arttığı ve vücudun bir savunma mekanizması olarak NO'de de bir artışa neden olabileceği yorumunu yapabiliriz. Çalışmamızda ayrıca literatür verilerinin aksine IGF-I düzeyi düşük olan grupta NO ile insölin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönde korelasyon tespit edildi, ayrıca bu grupta NO ile LDL-K, VLDL-K, TG ve total kolesterol arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi. Bu bulgu da yine NO'in bir savunma mekanizması olarak artış gösterebileceği fikrini akla getirmektedir.

Yapılan çalışmalarda insölin direnci ile CRP ve fibrinojen dahil akut faz reaktanları arasında pozitif yönde bir ilişki tespit edilmiştir (20). Ancak biz çalışmamızda insölin direnci ile inflamasyon belirteçleri arasında böyle bir ilişki tespit etmedik.

Ayrıca çalışmamızda insölin direnci ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Bu bulgunun çalışmamızın orijinal bulgusunu oluşturduğunu düşünmekteyiz. Çünkü çalışmamızda VKİ < 27 kg/m² olanları inceledik, ancak bilindiği gibi insölin direnci genellikle obezite ile birlikte dir. O halde obezite sınırına gelmeden VKİ < 27 olanlarda bile insölin direncinin mevcut olabileceğini ve bunun da ateroskleroza neden olabileceğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak IGF-I düşöklüğünün erken dönem aterosklerozun belirlenmesine katkıda bulunabileceği ancak bu kişilerin uzun dönemli takiplerinin yapılacağı çalışmalarda gerçek riskin ortaya konabileceği düşünölmüştür.

VI. ÖZET:

Ateroskleroz; KAH, PDH ve AMI'ne neden olabilen, kompleks ve kronik bir süreçtir. Aterosklerozun gelişiminde erken dönemde oluşan ve majör rolü olan faktör endotel disfonksiyonudur. NO üretiminin bu dönemde azaldığı, IGF-I'in NO üretimini stimule ettiği ve bu nedenle de IGF-I ve endotel disfonksiyonu, dolayısıyla da ateroskleroz gelişimi arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. IGF-I ile KAH arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca ateroskleroz patogenezinde insülin direnci ve endotel disfonksiyonunun merkezi bir rol aldığına dair bilgiler giderek artmaktadır.

Çalışmamıza IGF-I düzeyi düşük ve yüksek 17'şer kişi ile normal olan 33 kişi dahil edilmiştir. Çalışmamızda serum IGF-I düzeyini etkilediği bilinen DM, kronik karaciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olanlar inceleme dışı bırakıldı. Endotel disfonksiyonunun belirteçlerinden olan NO ve ET-I ile IGF-I arasında ve yine, endotel disfonksiyonuna dolayısıyla da ateroskleroza katkısı olduğu bilinen risk faktörlerinden CRP, lipid düzeyleri ve fibrinojen düzeyleri ile IGF-I arasındaki ilişki incelendi

. IGF-I düzeyleri ile NO, ET-I, hs-CRP, fibrinojen ve lipid düzeyleri arasında ilişki bulunamadı. Ancak IGF-I düzeyi yüksek olan grupta NO ile TG ve VLDL-K arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi. Ayrıca literatür bulgularının tersine IGF-I düzeyi düşük olan grupta NO ile insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa neden olan pozitif bir korelasyon vardı, ve bu grupta endotel disfonksiyonunun belirteçlerinden olan NO ile LDL-K, VLDL-K, TG ve total kolesterol arasında da anlamlı bir ilişki bulundu. Bu bulgular, bu kardiyovasküler risk faktörlerinin artışına ikincil olarak, özellikle erken dönemde NO'in bir savunma mekanizması olarak artabileceğini düşündürmüştür. IGF-I düzeyleri ile hs-CRP, fibrinojen ve lipid düzeyleri arasında bir ilişki bulunamadı ancak IGF-I'i düşük olan grupta diğer 2 gruba göre hs-CRP, fibrinojen düzeyleri daha yüksek bulundu. Yine IGF-I'i düşük

olan grupta ET-I ile hs-CRP düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptandı. Bu bulgular ise IGF-I düşüklüğünün bu belirteçler üzerinden ateroskleroza katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızın orijinal bulgusu ise insülin direnci ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmesiydi.

Sonuç olarak IGF-I düşüklüğünün erken dönem aterosklerozun belirlenmesine katkıda bulunabileceği ancak bu kişilerin uzun dönemli takiplerinin yapılacağı çalışmalarla gerçek riskin ortaya konabileceği düşünülmüştür.

VII. KAYNAKLAR:

- 1) Altuntaş Y: İnsülin Direnci ve Ölçüm Metodları: Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İkinci baskı. Yenigün M (ed) Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul 2001, S. 839-852.
- 2) Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The Insulin-Like Growth Factor Axis. A Review of Atherosclerosis and Restenosis. *Circulation Research*. 86: 125-130, 2000.
- 3) Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair WK, Katz A, Quon MJ, Panza JA. Insulin Stimulates Both Endothelin and Nitric Oxide Activity in the Human Forearm. *Circulation*. 100: 820-825, 1999.
- 4) Cefalu WT. Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts. *Experimental Biology and Medicine*. 226: 13-26, 2001.
- 5) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive Detection of Endothelial Dysfunction in Children and Adults at Risk of Atherosclerosis. *Lancet*. 340: 1111-1115, 1992.
- 6) Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: The Road Map to Cardiovascular Diseases. *Diabetes Metab Res Rev*. Feb 28, 2006 (epub).
- 7) Consensus Statement. Detection and Management of Lipid Disorders in Diabetes. *Diabetes Care*. 16: 828-834, 1993.
- 8) Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, Volpe M, Crea F, Zuppi C, Andreotti F. Insulin-Like Growth Factor-1 as a Vascular Protective Factor. *Circulation*. 110(15): 2260-2265, 2004.
- 9) Çurgunlu A. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA), Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz. *Folia Hipertansiyon Diyabet Ateroskleroz Dergisi*. 5(1): 5-8, 2005.

- 10) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance. A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 14: 173-194, 1991.
- 11) Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, Regulation, and Function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 Binding Proteins in Blood Vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 24(3): 435-444, 2004.
- 12) Delafontaine P. Insulin-Like Growth Factor I and Its Binding Proteins in the Cardiovascular System. *Cardiovasc Res*. 30: 825-834, 1995.
- 13) Eisenberg S, Gavish D, Oschry Y, Fainaru M, Deckelbaum RJ. Abnormalities in Very Low, Low, and High Density Lipoproteins in Hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 74: 470-482, 1984.
- 14) Eisenberg S. High Density Lipoprotein Metabolism. *Journal of Lipid Research*. 25: 1017-1058, 1984.
- 15) European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2003. *Journal of Hypertension*. 21: 1011-1053, 2003.
- 16) Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of Endothelial Dysfunction With Brachial Artery Ultrasound Scanning. *Am Heart J*. 145: 943-951, 2003.
- 17) Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin Resistance in Essential Hypertension. *N Engl J Med*. 317: 350-357, 1987.
- 18) Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin Action and Age. *Diabetes*. 45: 947-953, 1996.

- 19) Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cassone MR, Bellini C, Properzi G, Valesini G, De Mattia G, Santucci A. Insulin Stimulates Endothelin-1 Secretion from Human Endothelial Cells and Modulates Its Circulating Levels in Vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 80: 829-835, 1995.
- 20) Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 102: 42-47, 2000.
- 21) Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Falls H, Froelicher ESS, Froelicher VF, Pina IL. Statement on Exercise. Benefits and Recommendations for Physical Activity Programs for All Americans. *Circulation.* 86(1): 340-344, 1992.
- 22) Frank HJL, Levin ER, Hu RM, Pedram A. Insulin Stimulates Endothelin Binding and Action on Cultured Vascular Smooth Muscle Cells. *Endocrinology.* 133: 1092-1097, 1993.
- 23) Frasca F, Pandini G, Scalia P, Sciacca L, Mineo R, Costantino A, Goldfine ID, Belfiore A, Vigneri R. Insulin Receptor Isoform A, a Newly Recognized, High-Affinity Insulin-Like Growth Factor II Receptor in Fetal and Cancer Cells. *Mol Cell Biol.* 19(5): 3278-3288, 1999.
- 24) Frystyk J, Ledet T, Moller N, Flyvbjerg A, Orskov H. Cardiovascular Disease and Insulin-Like Growth factor I. *Circulation.* 106: 893-895, 2002.
- 25) Ginsberg HN. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Clin Invest.* 106(4): 453-458, 2000.

- 26) Gustafsson T, Andersson P, Chen Y, Magnusson JO, Arnqvist HJ. Interaction of Angiotensin II and The Insulin-Like Growth Factor System in Vascular Smooth Muscle Cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 277: H499-H507, 1999.
- 27) Hasdai D, Rizza RA, Holmes DR, Richardson DM, Cohen P, Lerman A. Insulin and Insulin-like Growth Factor-I Cause Coronary Vasorelaxation In Vitro. *Hypertension.* 32: 228-234, 1998.
- 28) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-Reactive Protein and Risk of Coronary Events in Stable and Unstable Angina. *Lancet.* 349: 462-466, 1997.
- 29) Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in Insulin-Stimulated Glucose Uptake in Healthy Individuals with Normal Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 64: 1169-1173, 1987.
- 30) Houston MC. The Management of Hypertension and Associated Risk Factors for the Prevention of Long-Term Cardiac Complications. *J Cardiovasc Pharmacol.* 21(Suppl.2): S2-S13, 1993.
- 31) Hu RM, Levin ER, Pedram A, Frank HJL. Insulin Stimulates Production and Secretion of Endothelin From Bovine Endothelial Cells. *Diabetes.* 42: 351-358, 1993.
- 32) Irving RJ, Noon JP, Watt GCM, Webb DJ, Walker BR. Activation of the Endothelin System in Insulin Resistance. *Q J Med.* 94: 321-326, 2001.
- 33) Jacob R, Barrett E, Plewe G, Fagin KD, Sherwin RS. Acute Effects of Insulin-Like Growth Factor I on Glucose and Amino Acid Metabolism in the Awake Fasted Rat. *J Clin Invest.* 83: 1717-1723, 1989.

- 34) James RW, Pometta D. Immunofractionation of High Density Lipoprotein Subclasses 2 and 3. Similarities and Differences of Fractions Isolated From Male and Female Populations. *Atherosclerosis*. 83: 35-45, 1990.
- 35) Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Serum Total IGF-I, Free IGF-I, and IGFBP-1 Levels in an Elderly Population Relation to Cardiovascular Risk Factors and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 18: 277-282, 1998.
- 36) Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions. *Endocr Rev*. 16(1): 3-34, 1995.
- 37) Juan CC, Fang VS, Huang YJ, Kwok CF, Hsu YP, Ho LT. Endothelin-1 Induces Insulin Resistance in Conscious Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 227(3): 694-699, 1996.
- 38) Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low Serum Insulin-Like Growth Factor I Is Associated With Increased Risk of Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 106: 939-944, 2002.
- 39) Kaplan RC, Strickler HD, Rohan TE, Muzumdar R, Brown DL. Insulin-Like Growth Factors and Coronary Heart Disease. *Cardiology in Review*. 13(1): 35-39, 2005.
- 40) Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men. *Circulation*. 99: 237-242, 1999
- 41) Lam JYT: Arteriyoskleroz: The Merck Manual, Tanı / Tedavi El Kitabı. Onyedinci baskı. Beers MH, Berkow R (eds) Nobel Tıp Kitabevleri, Türkiye 2002, S. 1654-1658.

- 42) Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is The Role of Circulating IGF-1? *TRENDS in Endocrinology&Metabolism*. 12(2): 48-52, 2001.
- 43) Le Roith D. Insulin-Like Growth Factors. *N Engl J Med*. 336(9): 633-640, 1997.
- 44) Le Roith D. The Insulin-Like Growth Factor System. *Exp Diabetes Res*. 4: 205-212, 2003.
- 45) Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC. Circulating and Tissue Endothelin Immunoreactivity in Advanced Atherosclerosis. *N Engl J Med*. 325: 997-1001, 1991.
- 46) Le Roith D, Clemmons D, Nissley P, Rechler MM. Insulin-Like Growth Factors in Health and Disease. *Ann Intern Med*. 116(10): 854-862, 1992.
- 47) Lopes-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ, Stevenson HC, Witztum JL. Glycosylation of Low-Density Lipoprotein Enhances Cholesteryl Ester Synthesis in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Diabetes*. 37: 550-557, 1988.
- 48) Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein (a), Fibrin Binding, and Plasminogen Activation. *Arteriosclerosis*. 10(2): 240-245, 1990.
- 49) Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis. *Endocrinology*. 144(6): 2195-2200, 2003.
- 50) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and β -Cell Function From Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia*. 28: 412-419, 1985.
- 51) Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial Dysfunction: From Physiology to Therapy. *J Mol Cell Cardiol*. 31: 61-74, 1999.

- 52) Nagai M, Kamide K, Rakugi H, Takiuchi S, Imai M, Kida I, Matsukawa N, Higaki J, Ogiwara T. Role of Endothelin-1 Induced by Insulin in the Regulation of Vascular Cell Growth. *Am J Hypertens.* 16: 223-228, 2003.
- 53) Okura Y, Brink M, Zahid AA, Anwar A, Delafontaine P. Decreased Expression of Insulin-like Growth Factor-1 and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells in Human Atherosclerotic Plaque. *J Mol Cell Cardiol.* 33: 1777-1789, 2001.
- 54) Onder G, Liperoti R, Russo A, Soldato M, Capoluongo E, Volpato S, Cesari M, Ameglio F, Bernabei R, Landi F. Body Mass Index, Free Insulin Growth Factor 1 and Physical Function Among Older Adults: Results From the IISIRENTE Study. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* May 9, 2006 (epub). (abstract)
- 55) Ottosson-Seeberger A, Lundberg JM, Alvestrand A, Ahlborg G. Exogenous Endothelin-1 Causes Peripheral Insulin Resistance in Healthy Humans. *Acta Physiol Scand.* 161: 211-220, 1997.
- 56) Párrizas M, Saltiel AR, LeRoith D. Insulin-like Growth Factor I Inhibits Apoptosis Using the Phosphatidylinositol 3-Kinase and Mitogen-activated Protein Kinase Pathways. *J Biol Chem.* 272: 154-161, 1997.
- 57) Reaven GM, Chen YDI, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia in Individuals With Small, Dense, Low Density Lipoprotein Particles. *J Clin Invest.* 92: 141-146, 1993.
- 58) Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of Endothelin-1 in Genesis of Coronary Artery Disease. *Indian Heart J.* 57: 121-127, 2005.
- 59) Salomone OA, Elliott PM, Calviño R, Holt D, Kaski JC. Plasma Immunoreactive Endothelin Concentration Correlates With Severity of Coronary Artery Disease in

- Patients With Stable Angina Pectoris and Normal Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol.* 28: 14-19, 1996.
- 60) Scheidegger KJ, James RW, Delafontaine P. Differential Effects of Low Density Lipoproteins on Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) and IGF-1 Receptor_Expression in Vascular Smooth Muscle Cells. *J Biol Chem.* 275(35): 26864-26869, 2000.
- 61) Schneider HJ, Saller B, Klotsche J, Marz W, Erwa W, Wittchen HU, Stalla GK. Opposite Associations of Age-Dependent Insulin-Like Growth Factor-I Standard Deviation Scores With Nutritional State in Normal Weight and Obese Subjects. *Eur J Endocrinol.* 154(5): 699-706, 2006. (abstract)
- 62) Sesti G, Sciacqua A, Cardellini M, Marini MA, Maio R, Vatrano M, Succurro E, Lauro R, Federici M, Perticone F. Plasma Concentration of IGF-I Is Independently Associated With Insulin Sensitivity in Subjects With Different Degrees of Glucose Tolerance. *Diabetes Care.* 28: 120-125, 2005.
- 63) Sjöholm Å, Nyström T. Endothelial Inflammation in Insulin Resistance. *Lancet.* 365: 610-612, 2005.
- 64) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Modifications of Low-Density Lipoprotein That Increase Its Atherogenicity. *N Engl J Med.* 320(14): 915-924, 1989.
- 65) Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P. Increased Plasma Endothelin-1 in the Early Hours of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 18: 38-43, 1991.
- 66) Stout RW. Insulin and Atheroma. *Diabetes Care.* 13(6): 631-654, 1990.
- 67) Watanabe T, Itokawa M, Nakagawa Y, Iguchi T, Katagiri T. Increased Levels of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in Hypertensive Patients With Carotid Atherosclerosis. *Am J Hypertens.* 16: 754-760, 2003.

- 68) Webb DJ. Endothelin: From Molecule to Man. *Br J Clin Pharmacol.* 44: 9-20, 1997.
- 69) Wheatcroft SB, Kearney MT, Shah AM, Grieve DJ, Williams IL, Miell JP, Crossey PA. Vascular Endothelial Function and Blood Pressure Homeostasis in Mice Overexpressing IGF Binding Protein-1. *Diabetes.* 52: 2075-2082, 2003.
- 70) Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev.* 26(2): 19-39, 2005.
- 71) Wilkes JJ, Hevener A, Olefsky J. Chronic Endothelin-1 Treatment Leads to Insulin Resistance in Vivo. *Diabetes.* 52: 1904-1909, 2003.
- 72) Witztum JL. The Oxidation Hypothesis of Atherosclerosis. *Lancet.* 344: 793-795, 1994.
- 73) Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M. Koroner Arter Hastalığı-1. *Gazi Tıp Dergisi.* 17(1): 1-33, 2006.
- 74) Yang Y, Loscalzo J. Regulation of Tissue Factor Expression in Human Microvascular Endothelial Cells by Nitric Oxide. *Circulation.* 101: 2144-2148, 2000.
- 75) Yasuda M, Kohno M, Tahara A, Itagane Hi, Toda I, Akioka K, Teragaki M, Oku H, Takeuchi K, Takeda T. Circulating Immunoreactive Endothelin in Ischemic Heart Disease. *Am Heart J.* 119: 801-806, 1990.
- 76) Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19: 972-978, 1999.