

**DIABETİK HASTALARDA MİKROVASKÜLER PERFÜZYONUN  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE YENİ PARAMETRELER: "MYOKARDİYAL BLUSH  
GRADE" VE "MYOKARDİYAL DOLUŞ ZAMANI"**

**Uzmanlık Tezi**

**Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı  
Gaziantep Üniversitesi**

**Yusuf SEZEN**

**Haziran 2005**

**ÖZ****DİABETİK HASTALARDA MİKROVASKÜLER PERFÜZYONUN  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE YENİ PARAMETRELER: "MYOKARDİYAL  
BLUSH GRADE" VE "MYOKARDİYAL DOLUŞ ZAMANI"**

SEZEN, Yusuf

Uzmanlık Tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet AKSOY

Haziran 2005, 48 sayfa

Giriş: Diabetik hastalarda mikrovasküler damar tutulumu ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte anjiyografik olarak yeni mikrovasküler perfüzyon belirteçleri olan myokardiyal blush skoru ve myokardiyal doluş fazı süreleri ile ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır.

Metod: Bu amaçla Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında Kasım 2001-Mayıs 2004 arasında koroner anjiyografileri yapılmış olan 4500 hastadan hipertansiyon, sigara, hiperlipidemisi ve akut koroner sendromu olmayan 70 izole diabetik hasta çalışmaya alındı. Hastalar koroner anjiyografiye göre DM-Grup 1: Normal koronerleri olanlar (n=30) ve DM-Grup 2: Sol ön inen arterde (LAD) % 50'den az darlığı olanlar (n=40) olarak ayrıldı. Kontrol grubu olarak DM, hiperlipidemisi, sigara ve hipertansiyon olmayan 60 hasta alındı. Bunlar da kendi aralarında Kontrol Grup 1: Normal koronerleri olan (n=30) ve Kontrol Grup 2: LAD'de %50'den az darlığı olan hastalardan (n=30) oluşturuldu. Myokardiyal blush grade 0'dan 3'e kadar myokardiyal boyanma yoğunluğu ve yıkanma hızına göre sınıflandırıldı. Myokardiyal doluş fazı ise myokardiyal blush başlangıcından kontrastın en yoğun görüldüğü faza kadar olan süre "frame" sayısının saniyeye çevrilmesi ile hesaplandı.

Bulgular: Gruplar arasında myokardiyal doluş fazı açısından DM-Grup 2 diğer tüm gruplara göre belirgin olarak uzun idi (DM-Grup1: 1465,66; DM-Grup 2: 1775.00; Kontrol-grup 1: 1191,66; Kontrol-Grup 2: 1430.00 p<0,0001). Kontrol-Grup 1 ile DM-Grup 1 ve 2'ye kıyasla daha kısa myokardiyal doluş zamanı gösterdi (p<0,0001). Gruplar arasında

myokardiyal blush açısından DM-Grup 2 diğer kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük grade gösterdi (Ki-kare=11,1, p=0,001). DM-Grup 1'in blush skoru kontrol grupları ile farklılık göstermedi.

Sonuç olarak, diabetik ve koroner arter hastalarında mikrovasküler disfonksiyon nondiabetik koroner arter hastalarına göre daha ileri düzeydedir. Diabetik hastaların koronerleri anjiyografik olarak normal olsa da myokardiyal blush skorları ve myokardiyal doluş fazı süreleri non-diabetik koroner arter hastaları ile benzerlik göstermektedir. Diabet hastalarında koroner lezyon saptanmasa da mikrovasküler disfonksiyon mevcuttur ve nondiabetik koroner arter hastaları ile benzerdir.

**Anahtar kelimeler:** Myokardiyal doluş zamanı, Myokardiyal blush grade, Diabetes Mellitus

**ABSTRACT****NEW PARAMETERS TO EVALUATE MICROVASCULAR PERFUSION IN  
DIABETIC PATIENTS: "MYOCARDIAL BLUSH GRADE" AND " MYOCARDIAL  
FILLING PHASE"**

SEZEN, Yusuf

Residency Thesis, Department of Cardiology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet AKSOY

June 2005, 48 pages

Introduction: There are many studies investigated the microvascular involvement in diabetic patients, but no sufficient data about new microvascular perfusion predictors as myocardial blush score and myocardial filling phase times, is present.

Material and methods: By this aim, 70 isolated diabetic patients without hypertension, hyperlipidemia, smoking history and acute coronary syndromes were taken among 4500 patients who underwent coronary angiography between October 2001 and May 2004, at the Cardiology Department of Gaziantep University Hospital. Based on the coronary lesions, patient were divided into two groups; DM-Group 1: patient with normal coronary arteries (n=30), and DM-Group 2: patient with coronary stenosis  $\leq 50\%$  at LAD (n=40). As a control group 60 patients without diabetes, hypertension, hyperlipidemia and smoking history were taken. Control group was also divided into two groups; Control-Group 1: patient with normal coronary arteries (n=30), and Control-Group 2: patient with coronary stenosis  $\leq 50\%$  at LAD (n=30). According to density of being colored (dyeid) and the rapidity of being washed myocardial blush were classified from 0 to 3. Myocardial filling phase from beginning of myocardial blush to the phase of being seen of the most density were calculated by number of frame was turned into second.

Results: When myocardial filling phase was evaluated, DM-Group 2 phase was significantly longer (DM-Group 1: 1465.66; DM-Group 2: 1775.00; Control-Group 1: 1191.66; Control-Group 2: 1430.00  $p < 0,0001$ ). Control-Group 1 showed shorter myocardial

filling phase than the DM-Group 1 and DM-Group 2 ( $p < 0,0001$ ). When the groups were compared based on their myocardial blush scores, DM-Group 2 showed significant low grade blush score than the others (chi-square=11.1,  $p < 0,001$ ). No significant difference was found between the DM-Group 1 and the control groups.

Conclusion: Microvascular dysfunction in coronary artery patients with diabetes is more prevalent than coronary artery patients without diabetes. However the coronary angiography is normal, the myocardial blush score and myocardial filling phase show similarities with coronary patients without diabetes. Even there is no coronary lesion, patients with diabetes have microvascular dysfunctions.

**Keywords:** Myocardial filling time, myocardial blush grade, Diabetes Mellitus

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen hocalarıma, tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Aksoy'a, tez hazırlama hususunda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Serdar Soydiç ve Uzm. Dr. Meral Uyar'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Yusuf Sezen

**KISALTMALAR**

<b>ACE</b>	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
<b>AT</b>	Anjiyotensin
<b>CBF</b>	Koroner kan akımı
<b>CK</b>	Kreatin kinaz
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>EGF</b>	Epidermal büyüme faktörü
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	Glikozillenmiş hemoglobin
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IDDM</b>	İnsülin bağımlı diabetes mellitus
<b>LAD</b>	Sol ön inen arter
<b>MBG</b>	Myokardiyal blush grade
<b>MDZ</b>	Myokardiyal doluş zamanı
<b>MI</b>	Myokard enfarktüsü
<b>NIDDM</b>	İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus
<b>NSTEMI</b>	ST segment yükselmesi olmayan myokard enfarktüsü
<b>RAS</b>	Renin-anjiyotensin sistemi
<b>STEMI</b>	ST segment elevasyonlu myokard enfarktüsü
<b>TXA<sub>2</sub></b>	Tromboksan A <sub>2</sub>
<b>TFC</b>	TIMI Frame Count
<b>UAP</b>	Anstabil anjina pektoris

**TABLO LİSTESİ**

<b>TABLO 1:</b> Diabetin sınıflaması.....	3
<b>TABLO 2:</b> Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri.....	3
<b>TABLO 3:</b> Diabetin Kronik Komplikasyonları.....	4
<b>TABLO 4:</b> Diabetik mikroanjiyopatide klinik ve epidemiyolojik kriterler.....	15
<b>TABLO 5:</b> DM'de mikrovasküler fonksiyonların karşılaştırılması.....	18
<b>TABLO 6:</b> DM'de trombosit fonksiyon bozukluğunun vasküler sonuçları.....	23
<b>TABLO 7:</b> Diabette trombosit fonksiyon bozuklukları.....	24
<b>TABLO 8:</b> No-reflow fenomenin belirteçleri .....	25
<b>TABLO 9:</b> Epikardiyal arterlerde TIMI sınıflaması.....	26
<b>TABLO 10:</b> Myokardiyal blush sınıflaması .....	29
<b>TABLO 11:</b> Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik verileri.....	30
<b>TABLO 12:</b> Gruplara Göre Blush Grade Dağılımı .....	31
<b>TABLO 13:</b> Gruplara Göre Myokardiyal Doluş Zamanı Dağılımı .....	32
<b>TABLO 14:</b> Tukey B Analizi İle MDZ'nin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	32



**ŞEKİL LİSTESİ**

<b>ŞEKİL 1:</b> Retinopatinin gelişimi.....	9
<b>ŞEKİL 2:</b> Diabette koroner mikrovasküler dolaşımında regülatuar mekanizmalar.....	10
<b>ŞEKİL 3:</b> Tip 1 DM'de mikroanjiyopati patogenezi.....	11
<b>ŞEKİL 4:</b> Pre ve post-kapiller dirençteki değişikliklerin etkiler.....	13
<b>ŞEKİL 5:</b> Tip 1 DM hastaları ile kontrol grubunda tırnak yatağı kapiller basınç dağılımı.....	14
<b>ŞEKİL 6:</b> DM'de mikrovasküler fonksiyonlarda bozulma.....	19
<b>ŞEKİL 7:</b> Kontrast maddenin geçiş fazları.....	27

## İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Diabetin özellikleri.....	2
2.1.1.Diabetik mikroanjiyopatinin morfolojik özellikleri.....	6
2.1.2.Bazal membran metabolizması ve kimyası.....	8
2.1.3.Vasküler hücrelerdeki değişiklikler.....	8
2.1.4.Tip 1 DM’de mikrovasküler fonksiyonlar.....	11
2.1.4.1.Mikrovasküler kan akımı ve basıncı: Hemodinamik hipotez.....	11
2.1.4.2.Permeabilite değişiklikleri:Steno hipotezi.....	16
2.1.5.Tip 2 DM’de mikrovasküler foksiyonlar.....	17
2.1.6.Mekanik ve terapötik sonuçlar: Tip 1 DM’de kapiller hipertansiyon.....	20
2.1.7.Artmış kapiller basınç ve mekanik kuvvetlerin iletilmesi.....	21
2.1.8.İnsülin direnci ve arteriol işlevlerinde bozukluk.....	22
2.1.9.Diabetes mellitus’un vasküler komplikasyonlarında bozulmuş trombosit fonksiyonlarının rolü.....	22
2.2.Myokardial blush grade ve myokardial doluş fazı.....	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	34
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	39
7.KAYNAKLAR.....	40

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle koroner arter hastalığı halen gelişmiş ülkelerdeki ölüm nedenlerinin başında, gelişmekte olan ülkelerde ise ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır (1).Gelişmiş ülkelerde risk faktörlerinin azaltılması, tanı ve tedavideki hızlı gelişmelerle kardiyovasküler hastalıklardan ölümler azalmakta ise de gelişmekte olan ülkelerde diabetes mellitus (DM) insidansı ve sigara içimi gibi bazı risk faktörlerinde artış, tanı ve tedavi maliyeti gibi nedenlerle mortalite artarak devam etmektedir. Ülkemizde de tablo gelişmekte olan ülkelerdeki gibidir. Bölgemizde; özellikle metabolik sendrom, yüksek diabet insidansı, yaygın sigara kullanımı nedeni ile kardiyovasküler hastalıklar ve bunlara bağlı ölümler artmış oranda seyretmektedir.

DM'nin kardiyovasküler hastalıklarda majör bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. DM güncel kardiyovasküler tanı ve tedavi rehberlerinde kardiyovasküler hastalığa eşdeğer sayılmaktadır. Diabetin önemli bir komplikasyonu olan koroner arter hastalığında hem makrovasküler hem de mikrovasküler damar segmentleri etkilenmektedir. Makrovasküler tutulum çok sayıda tanı metodu yardımıyla kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Ancak başta diabetik kardiyomiopati olmak üzere prognozu etkileyen birçok hastalığa neden olabilen mikrovasküler hastalık, tanı metodlarının azlığı ve yetersizliği nedeniyle tam olarak değerlendirilememektedir. Çalışmamızda; anjiyografik olarak yeni mikrovasküler perfüzyon belirteçleri olan "miyokardiyal blush grade" (MBG) ve "miyokardiyal doluş zamanı" (MDZ) yöntemlerini kullanarak diabetik hastalarda mikrovasküler hastalığı değerlendirmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİABETİN ÖZELLİKLERİ

DM hiperglisemi ile kendini gösteren, genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşmesi ile oluşan metabolik bir hastalıktır. Etiyolojiye göre değişmekle beraber DM'de hiperglisemiye neden olan faktörler; insülin sekresyonunda ve glukoz kullanımında azalma ile glukoz üretiminde artıştır. Diabetteki bu metabolik düzensizlik yalnızca tek bir organı değil neredeyse tüm vücudu etkileyerek insan sağlığını ve iş gücünü etkileyen önemli komplikasyonlara neden olur (1).

DM tüm dünyada; özellikle yaşam standartları düşük veya gelişmekte olan toplumlarda devamlı artış halindedir. Dolayısıyla diabetle ilişkili komplikasyonlar da tüm dünyada sürekli artmaktadır. Gelişmekte olan toplumlar başta olmak üzere tüm dünyada artan sıklık nedeniyle gelecek kuşaklar da risk altındadır. Günümüzde diabet prevalansı değişik ülkelerde % 7-14 olup görülme sıklığı yaşla yakından ilişkilidir (1).

Diabetin tüm tipleri hiperglisemi ile beraberdir. Ancak sıklıkla hipergliseminin ortaya çıkış sebeplerine bakılarak sınıflandırılır. DM tip 1 ve tip 2 olarak iki sınıfa ayrılır. Tip 1 DM kendi içinde otoimmün beta hücre yıkımı sonucu oluşan Tip 1A ve otoimmün süreç gösterilemeyen ancak  $\beta$  hücre yıkımı ile giden Tip 2B olarak ikiye ayrılır. Tip 2 DM ise daha çok farklı genetik ve metabolik defektler sonucu oluşan hiperglisemi ile karakterizedir (1). Tablo 1'de DM sınıflaması özetlenmiştir.

Açlık plazma glukozu 110 mg/dL'nin altındaki değerler normal sayılırken 110-126mg/dl bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanmaktadır (1).

Tablo 2'de diabetin tanı kriterleri yer almaktadır. Diabet tanısı, hastanın bu kriterlerden birini karşılaması durumunda konulmaktadır.

Tablo 1: Diabetin sınıflaması

Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması
I. Tip 1 diabet
A. İmmun aracılı
B. İdiopatik
II. Tip 2 diabet
III. Diğer spesifik tipler
A. $\beta$ -hücre fonksiyonlarının genetik defektleri
B. İnsülin etkisindeki genetik defektler
C. Pankreas hastalıkları
D. Endokrinopatiler
E. İlaç ve kimyasallara bağlı
F. Enfeksiyonlara bağlı
G. Anti insülin antikorlara bağlı
H. Diabetle ilişkili konjenital anomaliler

Tablo 2: Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri
*Diabet semptomları + rastgele ölçülen kan şekeri $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl) veya
*Açlık plazma glukozu $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dl) veya
*Oral glukoz toleans testi sırasında ikinci saat plazma glukozu $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl)

Diabetin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Kronik komplikasyonlar birçok organ sistemini etkileyebilir ve diabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğundan sorumludur. Hiperglisemik süreçle ilişkili olan kronik komplikasyonlar genellikle hipergliseminin ikinci dekadında ortaya çıkar. Kronik komplikasyonlar vasküler ve nonvasküler olarak, vasküler komplikasyonlar da mikro ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır (1). Makrovasküler düzeydeki hakim lezyon aterosklerozdaki hızlanmadır. Bu durum kendini klinik olarak prematür angina pectoris, miyokard enfarktüsü, inme ve kladikasyon olarak gösterir. Mikrosirkülasyondaki karakteristik ve iyi tanımlanmış klinik değişiklikler özellikle gözde retinopati, periferik sinirde diabetik nöropati ve böbreklerde nefropatidir (2). Tablo 3'te diabetin kronik komplikasyonları gösterilmiştir.

Tablo 3: Diabetin Kronik Komplikasyonları

Diabetin Kronik Komplikasyonları	
Mikrovasküler	Makrovasküler
*Göz hastalığı	Koroner arter hastalığı
Retinopati (proliferatif ve nonproliferatif)	Periferik vasküler hastalık
Maküler ödem	Serebrovasküler hastalık
Katarakt	Nonvasküler
Glokom	Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
*Nöropati	Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)
Duyusal ve motor (mono ve polinöropati)	Dermatolojik
Otonom	
*Nefropati	

Diabetin geç dönem komplikasyonlarının önemli kısmının kökeninde mikrovasküler hastalık olduğu görüşü genel kabul görmektedir. Mikroanjiyopatinin diabetik hastalarda büyük koroner arter tutulumuna bağlı olmayan myokardiyal bozulma ile giden diabetik kardiyomyopatiye, miyokard enfarktüsü sonrasında kötü prognoza ve diabetik ayak lezyonlarının gelişimi ve iyileşmesinin gecikmesine katkısı hemen hemen kesindir (3,4,5).

Diabetik mikrovasküler hastalığın kişisel, sosyal ve ekonomik boyutu küçümsenemez. Mikrovasküler komplikasyonlar hastanın sosyal hayatını önemli şekilde etkilediğinden diğer komplikasyonlar kadar ciddi bir şekilde dikkate alınması gerekmektedir. Diabet körlüğün ve kronik böbrek yetersizliği sonrası diyalize girmenin en yaygın nedenidir. Ayrıca DM iskemik/noniskemik kardiyomyopatinin önemli bir sebebidir (1, 2).

Yapılan kapsamlı çalışmalarda retinal ve renal hastalığa ait yaşam boyu risk incelenmiş ve 15 yıllık diabetiklerin %97,5'inde retinopati bulgularının bulunduğu görülmüştür. 1983'te yapılan bir anket diabetiklerde körlük prevalansının % 8,5 olduğunu göstermiştir (6,7). Yine yapılan çeşitli çalışmalarda Tip 1 DM'li hastaların %35 'inde diabetik nefropati geliştiği gösterilmiştir. Bazı diabetik hastalarda bu komplikasyonların görülmemesi ya da geç görülmesi genetik bir yatkınlığı ya da henüz bilinmeyen başka başlatıcı ve ilerletici faktörlerin olasılığını akla getirir. Nefropati gelişimi diabetli hastalarda mortalitede birkaç kat artışla birlikte. Bu risk artışı hastalarda yalnızca böbrek yetersizliğinden değil başka komplikasyonların da belirginleşmesi nedeniyledir. Mikrovasküler komplikasyonlar, Tip 1 DM'de zamanla ortaya çıksa da, Tip 2 DM'de ilk tanı konulduğunda bile hastaların yaklaşık dörtte birinde mevcuttur ve beraberinde en sık kalpte olmak üzere bir makrovasküler hastalığın olma olasılığı yaklaşık %50'dir (8,9).

Çok sayıda retrospektif ve kısa süreli prospektif çalışmalarda mikroanjiyopatik komplikasyonların gelişimi ile glisemik kontrol arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. 1993 yılında Tip 1 diabetlilerde yoğun tedavinin uzun süreli komplikasyonları azaltıp azaltmadığını belirlemek için yapılan "Diabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması" bu ilişkiyi daha belirgin olarak ortaya çıkarmıştır. Ancak bu başarının yanında çalışmaya alınan hastalarda hipoglisemi riskinde 3 kat artış saptanmıştır. Bu çalışmada sıkı bir diyet uygulandığından dolayı bu çalışmanın sonuçları tüm diabetikleri kapsamamaktadır (10). Yine bu azalma sadece mikrovasküler komplikasyonlarda gibi görülmekte ve makrovasküler komplikasyonlarda artışla birlikte olduğu yönünde bulgular da bulunmaktadır.(2).

Epidemiyolojik çalışmalar diabetin koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği için serum kolesterol, sistolik kan basıncı artışı, yaş, cinsiyet gibi majör risk faktörleri haricinde tek başına ciddi bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Koroner arter hastalığıyla ilgili son kılavuzlarda, diabet mevcudiyeti koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmektedir. Diabetik hastalarda koroner arter hastalığı sıklığı arttığı gibi, MI sonrası dönemde kalp

yetersizliği ve ölüm riski de artar. Yine diabetik hastalarda dilate kardiyomiyopati olasılığı da normal popülasyona göre artmıştır (11-15).

### **2.1.1. DİABETİK MİKROANJİYOPATİNİN MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Diabetik mikroanjyopatinin klasik morfolojik bulgusu kapiller bazal membran kalınlaşmasıdır. Bu genel fenomen hem vasküler hem de nonvasküler bazal membranları etkiler. Meme duktusları, testis ve ter bezlerinin bazal membranları, sarkoplazmik ve perinöral bazal membranlar ve alveol bazal membranı kalınlaşır (17-19). Bazal membran kalınlaşmasının vasküler dokudakine göre nonvasküler dokularda çok daha az klinik önemi mevcuttur. Bu yüzden tüm çalışmalar vasküler dokular üzerinde yoğunlaşmıştır. Genelde bazal membran kalınlaşması ışık mikroskobu ile görülür. Eğer daha ultrastrüktürel inceleme gerekirse elektron mikroskobundan yararlanılabilir. Klinik öneminden ve rahat değerlendirilebilmesinden dolayı bazal membran çalışmalarında retinal ve renal bazal membranlar en ön plandadır. Bazal membran çoğu dokuda interstisyel alanı hücrelerden ayırır. Bazal membran immünohistokimyasal ve biyokimyasal tekniklerle kolayca ayırt edilebilir. Ultrastrüktürel olarak kapiller bazal membranı homojen matriks içine gömüldü ince filamentler içerir. İçte ve dışta açık zonlarla bunları ayıran yoğun orta zonlardan oluşur. Kapiller bazal membranın morfolojik özellikleri dokudan dokuya değişir ve kalınlığı sıklıkla kapiller içindeki basınçla doğru orantılıdır (14-23).

Bazal membranın kimyasal komponentleri arasında kollajenler (en fazla tip 4), kondroitin, heparan sülfat, proteoglikanlar ve laminin gibi birçok glikoproteinler vardır. Hücreler arasında sınır oluşturması ile yapısal destek, ana mimariyi oluşturma, proliferasyonu ve filtrasyonu sağlama gibi hücre bazı fonksiyonları düzenleme gibi görevleri mevcuttur. Dolayısıyla bazal membranda olan kalınlaşma, endotel hücreleri, bazı organlarda bulunan bazal membranın endotelden ayırdığı epitel hücreleri, endotele destek olan retina ve SSS'deki perisitler ile böbrekteki mezengial hücreler, vasküler endotelin işlevini gerek direkt temas ile gerekse salgıladığı çeşitli vazoaaktif ajanlarla etkileyen özellikle trombositler olmak üzere çeşitli kan hücreleri gibi birçok faktördeki değişiklikler nedeni ile mikrovasküler hastalığın ortaya çıktığı düşünülür (24-27).

### **2.1.2. BAZAL MEMBRAN METABOLİZMASI VE KİMYASI**

Bazal membran, kollajenleri bunun yanında en çok fibronektin, laminin, entraktin gibi proteoglikanları, heparan, kondroitin ve dermatan gibi glikoproteinleri içerir. Kollajen



proteinleri en çok glisin ve hidrokisprolin gibi aminoasitleri içerirken; kollajen olmayan bazal membran peptidleri hidrokisglisin, sistein ve karbonhidratları daha çok içerir. Bazal membrandaki karbonhidratlar ikiye ayrılır. Bir kısmı galaktoz, mannoz, fruktoz, sialik asit ve glukozaminleri içeren asparajin benzeri aminoasitlerle kompleks oluştururken diğer grup hidrokisproline bağlanacak biçimde disakkarit kümeleri oluşturan ve kollajene daha çok benzeyen glukoz-galaktozdan zengin kısımdır (22-28).

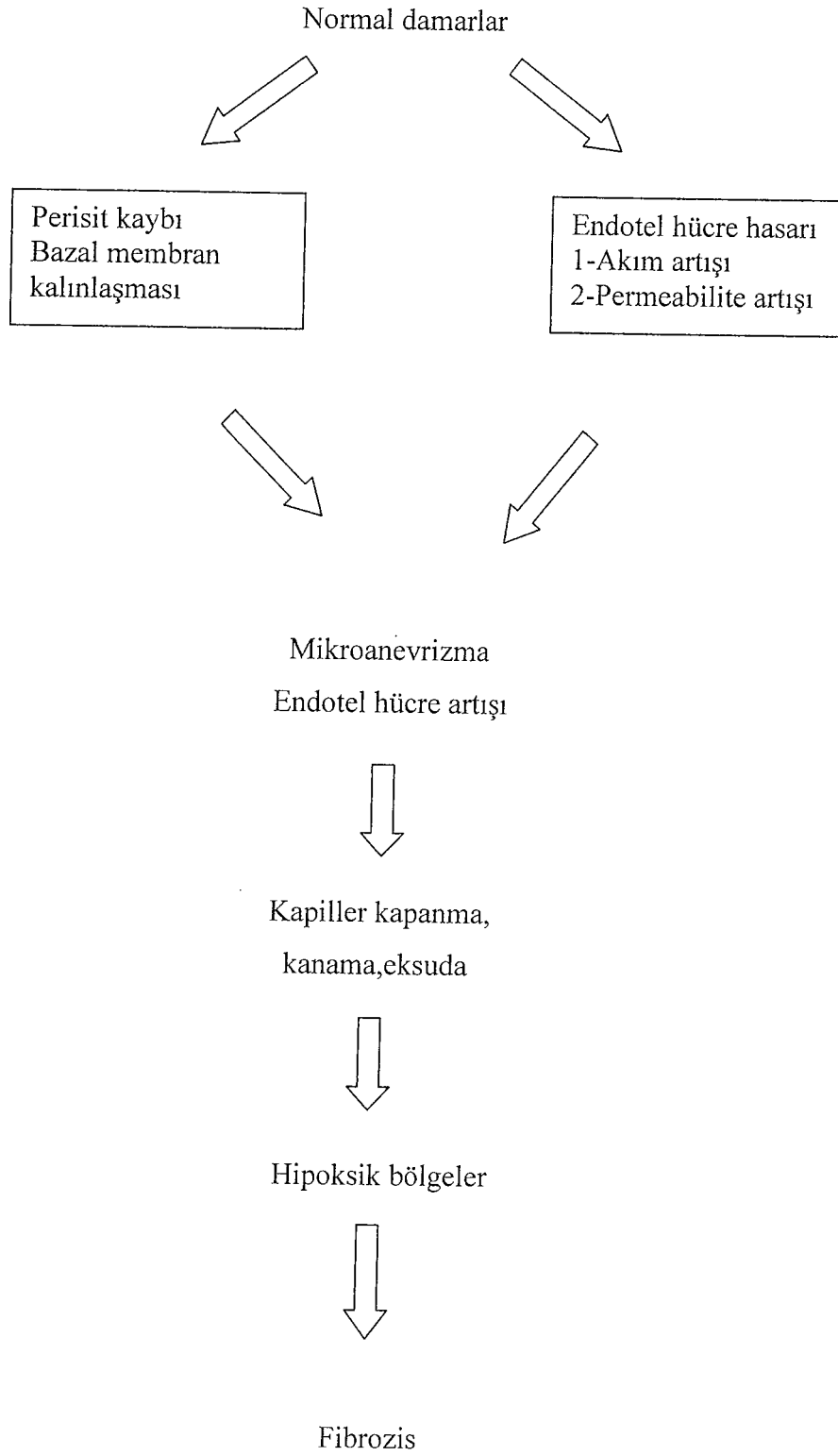
Bazal membran hem normal hem diabetik hastada incelenmiş ve kronik diabetik hastalarda total bazal membran proteinlerinde artış tespit edilmiştir (24). Diabetik hastada hidrokisilazinde artış ve buna karşılık lizinde azalma tespit edilmiştir. Özellikle glukoz-galaktoz üniteleri olmak üzere karbonhidratlar artar. Fibronektin seviyesinde artışa karşılık heparan sülfat, proteoglikanlar ve laminin azalır (28-32).

Bazal membran kompozisyonunda gözlenen değişiklikler yıkım, yapım ya da her ikisindeki değişiklikler nedeni ile oluşur. Örneğin lizilhidrokisilaz aktivitesi artar. Yine diabetik hastada böbrek üstü bezi galaktoziltransferaz ve glukoziltransferaz aktiviteleri artar (33-38).

### **2.1.3. VASKÜLER HÜCRELERDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

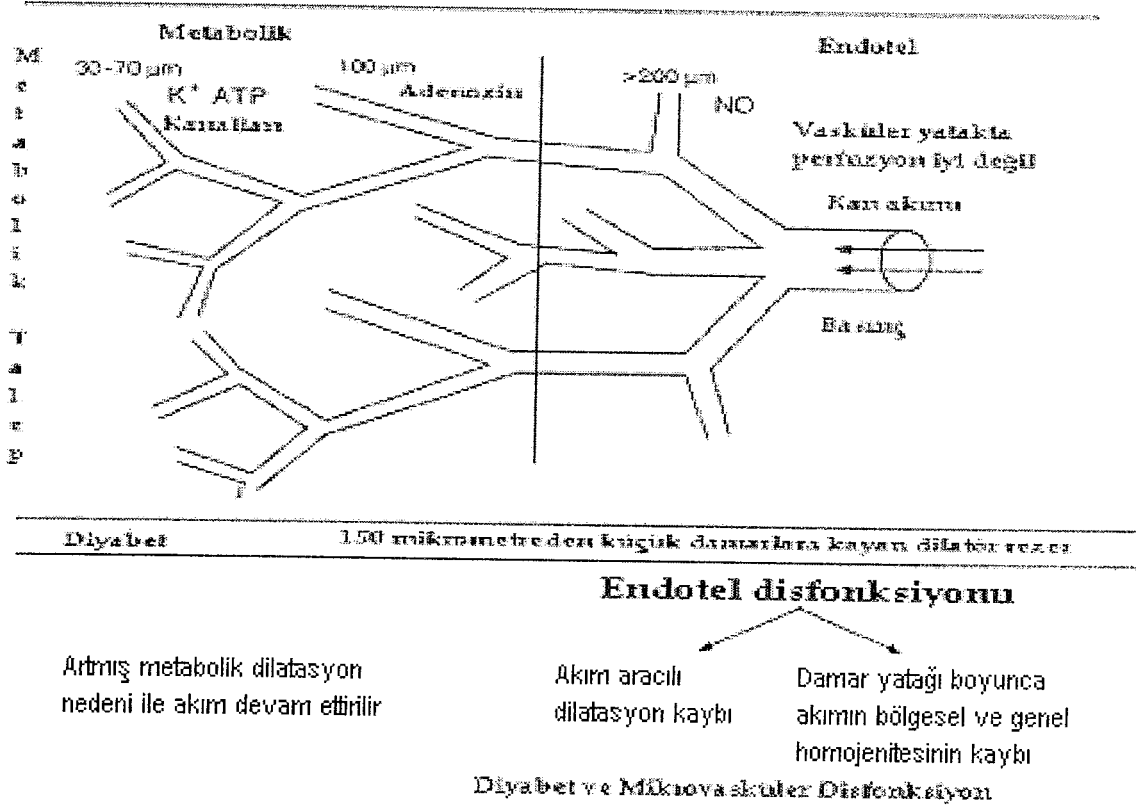
Bazal membrandaki genel değişiklikler yanında vasküler hücrelerde de organdan organa değişen spesifik ya da nonspesifik değişiklikler tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin en çok çalışıldığı yerler retina ve böbrektir (39-45).

Retinopati ile ilgili yapılmış çalışmalarda endotel hücrelerinin kan akımı ve permeabilitede olan fonksiyon bozukluğu nedeni ile önce mikroanevrizmaların gelişmesi daha sonra endotel hücre sayısının artışı ve kapiller kapanma şeklinde ilerlediği ve en sonunda ilgili bölgede hipoksi ve fibrozise ilerlediği tespit edilmiştir (39-43) Şekil 1'de retinopatinin gelişimi görülmektedir.



Şekil 1: Retinopatinin gelişimi

Son zamanlarda koroner mikrosikülasyonla yapılan az sayıdaki hayvan deneylerinde myokardiyal mikrovasküler yapıda muhtemelen önce akım artışı ortaya çıktığı, sonrasında 150  $\mu\text{m}$ 'nin üzerindeki vasküler yapıda hakim olan endotel bağımlı dilatör kontrolün kaybı ve dilatör rezervin metabolik kontrol nedeni ile daha küçük çaptaki vasküler yapıya kayması görüldüğü tespit edilmiştir. Endotel bağımlı dilatasyonun kaybı ile vasküler hücre sayısında artış, bir süre sonra mikrovasküler tortuosite, fokal daralmalar ve mikroanevrizmalar gelişir. Yalnız bu sayılanlar daha çok hipertansiyon-diabet modelli hayvan deneylerinde görülmüştür (39-43). Diabetin etkisi ile koroner mikrovasküler dolaşımın çeşitli bölgelerinde akım artışına karşı regülatuar mekanizmalar Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Diabette koroner mikrovasküler dolaşımında regülatuar mekanizmalar

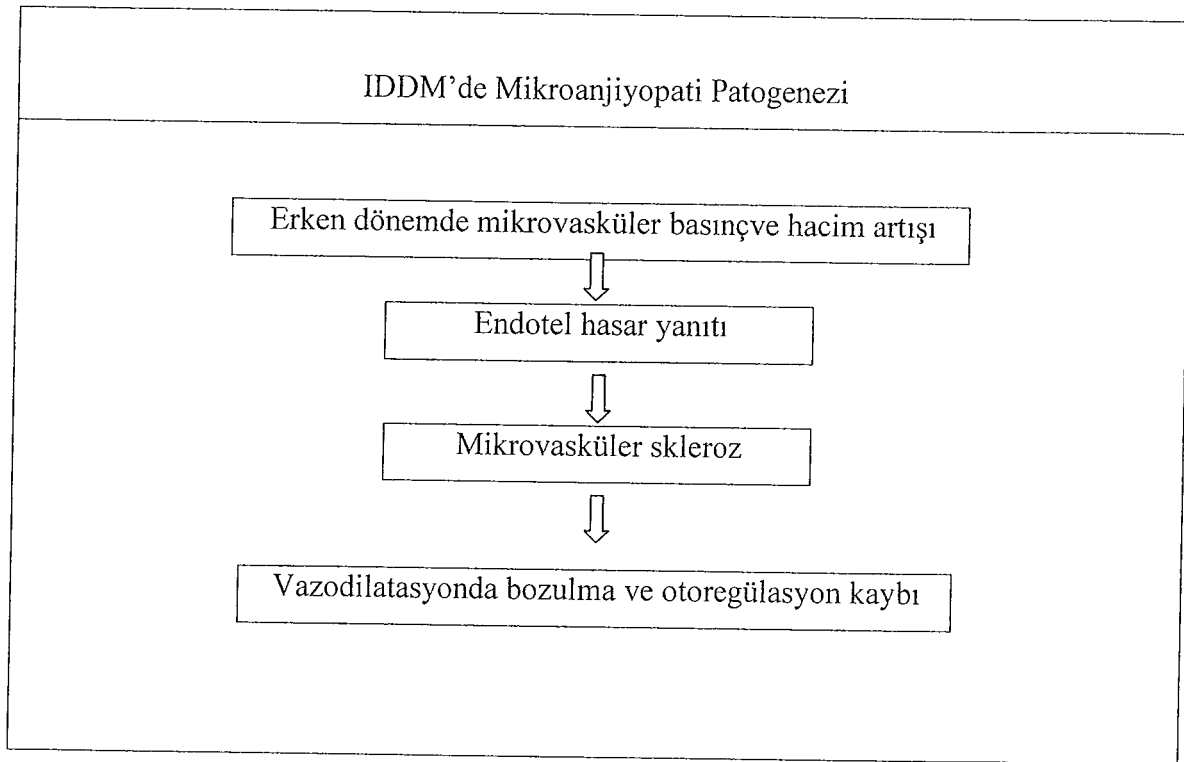
Olay böbreklerde mezengium artışı ile başlar. Renal vasküler hücrelerde biyokimyasal anormallikler ve akım artışı daha sonrasında bazal membran kalınlaşması ile devam eder. Mezengiumun aşırı artışı epitel ve endotel hücre kaybına ve fibrozise yol açar ( 46-48).

Genel olarak diabette mikrovasküler endotel hücrelerinin proliferasyon yeteneği devam eder; hatta artar. Örneğin beyin, kalp, adipoz doku ve retina görülebilen mikroanevrizmalar, endotel hücrelerinin migrasyon yada proliferasyonu sonucu agregasyon ile oluşur. Ek olarak retina ve glomerüllerde yeni damar oluşumları gözlenir (47,48).

## 2.1.4. TİP 1 DM'DE MİKROVASKÜLER FONKSİYON

### 2.1.4.1. MİKROVASKÜLER KAN AKIMI VE BASINCI; HEMODİNAMİK HİPOTEZ

1983 yılında o güne kadar olan çalışmaların sonuçları bir araya getirilerek yapılan değerlendirme sonucunda ortaya atılan bir hipoteze göre diabetik yaşamın erken evrelerinde mikrovasküler akım ve basınç mikrovasküler hasar yapacak şekilde artmaktadır (49). Bu akım ve basınç artışı mikrovasküler duvarda hasara sebep olur ve mikroanjyopatinin ultrayapısal karakteristik özelliği olan bazal membran kalınlaşmasına yol açar. Bazal membrandaki kalınlaşma özellikle bağ dokusundan zengin olup zamanla mikrovasküler dilatasyon kapasitesinin sınırlanmasına ve otoregülasyonun ve hiperemik yanıtın bozulmasıyla sonuçlanır. Şekil 3'te mikroanjyopati patogenezi gösterilmiştir.



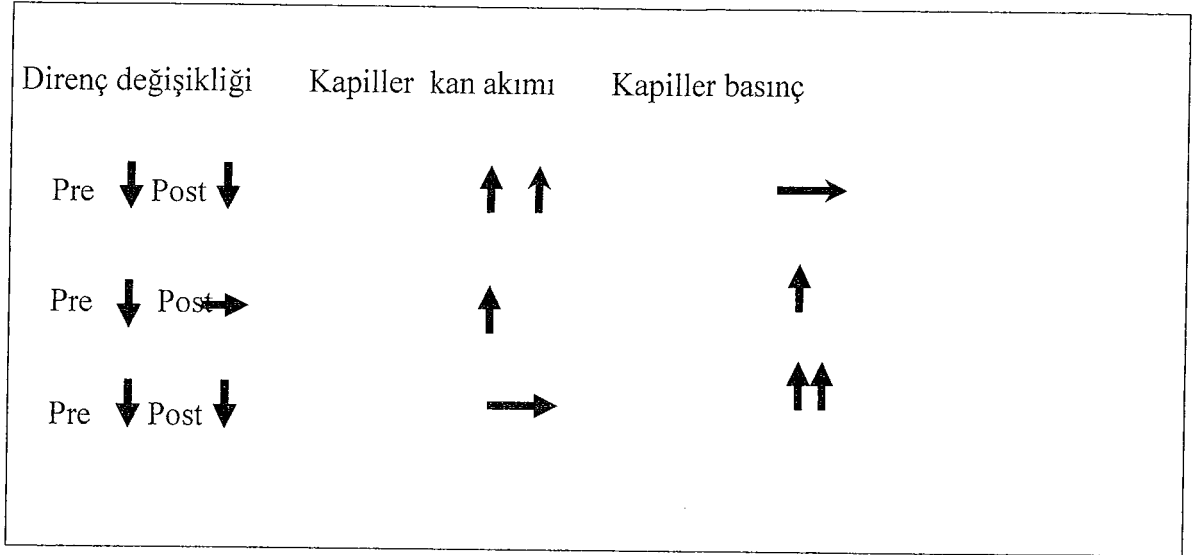
Şekil 3: Tip 1 DM'de Mikroanjyopati Patogenezi

Bu hipotezi test edecek en önemli çalışma, uzun dönemde komplikasyon geliştirmeyen bireylere kıyasla yüksek bir klinik mikroanjiyopati riski taşıyan hastalarda kapiller tansiyonun yüksek olup olmadığının tespitidir (2,5,8). Buna en güzel örnek mikroalbuminüri hastalardır. Bu gruptaki ortalama kapiller basınç aynı yaş ve cinsiyetten, hastalık düzeyi ve glisemik kontrol düzeyi benzer olan ancak klinik olarak anlamlı mikroanjiyopati kanıtı olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksektir. Çok sayıda ve kuvvetli epidemiyolojik kanıt mikroanjiyopatinin ortaya çıkışını arteryel kan basıncına bağlamaktadır. Kapiller basıncın diabetik olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da yüksek olduğu gösterilmiştir (59). Diabetli kişide hipertansiyon varlığında diabet sonucunda gelişen kapiller hipertansiyonun daha da şiddetlenebileceği düşünülmektedir. Ancak bunun çalışmalarla doğrulanması gerekir.

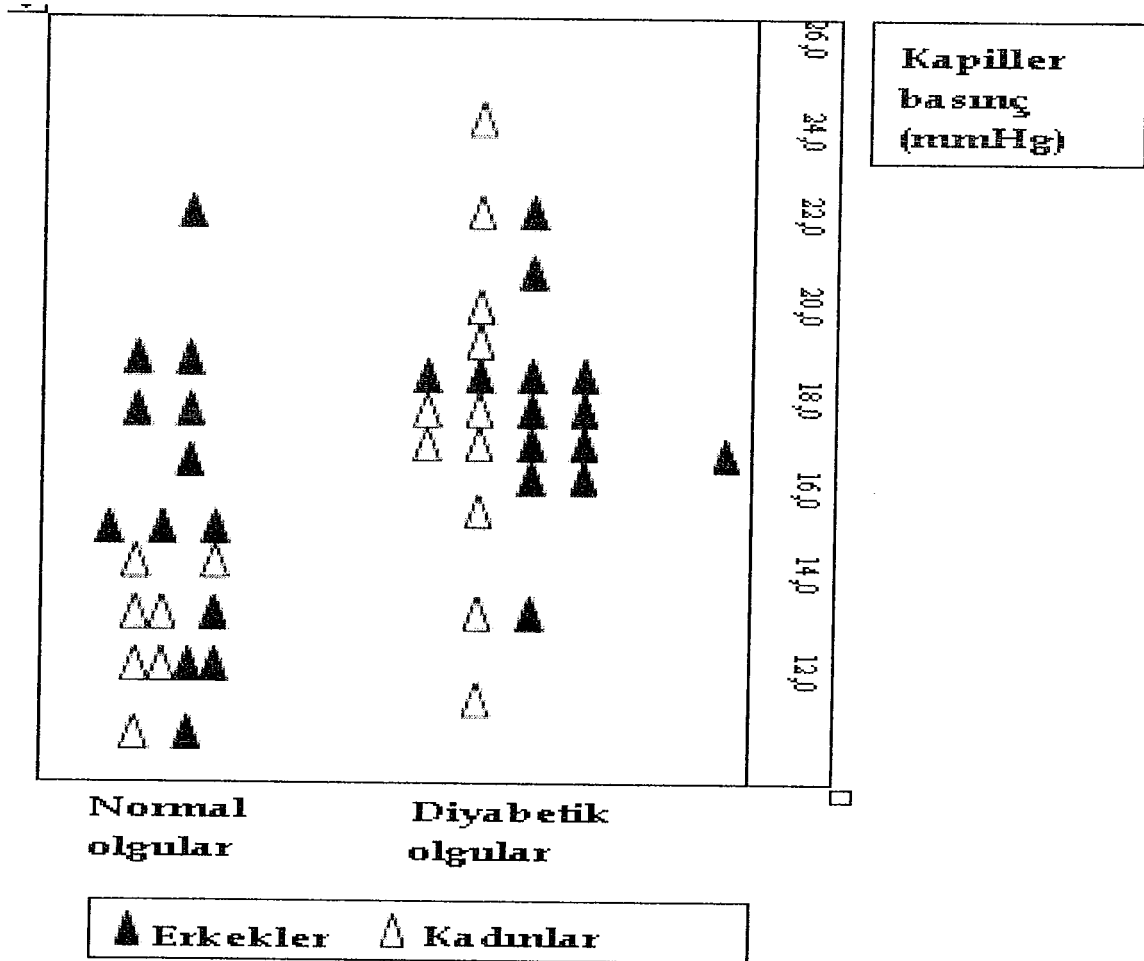
İnsandaki diabette bu evrelerin dolaylı kanıtları olarak floresan geçiş süreleriyle incelenen retinal kan akımının hastalığın erken döneminde artması ve bu değişikliğin proliferatif değişikliklerin gelişmesinden önce görülmesi; renal plazma akımının yeni tanı konulan DM'li hastalarda artış göstermesi buna karşılık böbrek yetersizliği gelişmesi ile azalması; tek taraflı renal arter stenozunda aynı taraflı nefropatinin gelişiminin gecikmesi ve tek taraflı karotis arter stenozunda aynı taraflı retinopati gelişiminin önlenmesi gösterilebilir. Yapılan çeşitli hayvan deneylerinde ve insan diabetinde retinal, renal ve periferik dolaşımda otoregülasyonda da bozulma görülmüştür (50-56).

Hızlı teknolojik gelişmeler günümüzde mikrovasküler fonksiyonların direkt incelenmesini sağlamış ve bu hipotez temelindeki mikrovasküler basınç artışının Tip 1 DM'de görülüp görülmediğinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Organdaki kan akımı artışının ise her zaman kapiller basıncı arttırmadığı görülmüştür. Pre ve post-kapiller direnç değişikliğinin kapiller basınç ve akımla ilişkileri Şekil 4'de gösterilmiştir.

Tırnak kapillerlerinin direkt kanülasyonu ile beraber "elektronik servonulling tekniği" ile ortalama kapiller basıncın Tip 1 DM hastalarının bazılarında, yaş ve cinsiyet benzerliği olan kontrol gruplarına kıyasla, anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (57). Şekil 5'te Tip 1 DM hastaları ve kontrol grubunda tırnak yatağı kapiller basınçları gösterilmiştir.



Şekil 4: Pre ve post-kapiller dirençteki değişikliklerin etkileri



Şekil 5: Tip 1 DM hastaları ile kontrol grubunda tırnak yatağı kapiller basınç dağılımı

Tablo 4'te diabetik mikroanjiyopatide birincil mekanizmanın uyması beklenen klinik ve epidemiyolojik kriterler mevcuttur.

Tablo 4. Diabetik mikroanjiyopatide klinik ve epidemiyolojik kriterler.

Birincil Mekanizma Kriterleri
Diabette ilk gününden itibaren işlev kazanır
Glisemik kontrolle bir şekilde ilişkilidir
Puberte döneminde artar
Arteriyel hipertansiyon ile ağırlaşır
Yüksek riskli alt gruplarda daha belirgindir (Yeni başlayan nefropati gibi)
Uzun süren hastalığa rağmen mikroanjiyopatik komplikasyon gelişmesi önlenmiş hastalarda daha az belirgindir

Kapiller hipertansiyon birincil patogenetik mekanizma olarak düşünülürse Tablo 4'de verilen birçok kritere uyacağı varsayılabilir. Kapiller basınçtaki artış Tip 1 DM'nin birinci ya da ikinci yılında gösterilebilir ve bu anormalliğin ikincil değil birincil olduğunu doğrular. Ayrıca kapiller basınç artışı eş zamanlı alınan glikozillenmiş hemoglobinin (HbA<sub>1c</sub>) konsantrasyonu ile de pozitif korelasyon gösterir. Üç ay süre ile diyet, düzenli egzersiz ve kan şekeri takibi komplikasyonsuz hastalarda HbA<sub>1c</sub>'de ve kapiller basınç artışında anlamlı azalmaya sebep olur (2).

Postural değişiklikler ve fiziksel aktiviteyle ilişkili olarak merkezi arteriyel basınçta olan değişiklikler kapiller basıncı önemli ölçüde etkileme kapasitesine sahiptir ve bu olay sağlıklı kişilerde otoregülasyonla düzenlenir. Bu sebepten dolayı kapiller basınç ölçümlerinin tümü sırtüstü yatan hastalarda dinlenme sırasında yapılmaktadır. Bu otoregülasyon mekanizmasının Tip 1 DM'de bozulduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. Bu yüzden dinlenme sırasında gözlenen kapiller hipertansiyon mikrovasküler yapının yaşam boyu karşılaşacağı hemodinamik stresi çok daha az yansıtabileceği açıktır (2).

#### 2.1.4.2. PERMEABİLİTE DEĞİŞİKLİKLERİ: STENO HİPOTEZİ

Çeşitli çalışmaların sonuçlarına dayanılarak ortaya atılan bu hipotezde göre mikrovasküler permeabilitenin Tip 1 DM'de artabileceği ve endotelial bariyerdeki

sızmanın genetik faktörlerle artması bazı hastaların nefropatiye eğilimli olmalarını, mikroanjyopati ve ateroskleroz sürecinin daha hızlı ilerlediği savunulmaktadır. Endotel yük bariyerini etkileyen ve heparan sülfat proteoglikan sentezinde belirleyici olan N-D-asetilaz enzimidaki kalıtsal farklılıklar steno hipotezine moleküler temel olarak önerilmiş ve hayvan modellerindeki kanıtlarla bu desteklenmiştir. İnsan diabetinde bu hipotezin doğrulanmasına permeabilite ölçümündeki zorluklar engel olmaktadır (60).

Tip 1 DM'li genç hastalarda albüminin kapiller filtrasyon katsayısı ve transkapiller geçiş hızında kontrollere göre değişiklikler gözlenmiştir (61). Kapiller difüzyon kapasitesi hastalığın erken evresinde normaldir ve hastalık süresi uzadıkça azalır. Küçük basınç basamakları ile çalışan gelişmiş bir pletismograf kullanılarak Tip 1 DM hastalarında kapiller filtrasyon katsayısında kontrole bağlı olmayan anlamlı artış gözlenmiştir (62). Ancak bu anormallik yalnızca diabetik nefropati geliştirmeye aday hastaları yansıtmaktadır (63). Benzer şekilde albüminin transkapiller geçiş hızı, mikroalbuminüri olmayan, kan şekeri etkili biçimde kontrol altında tutulan hastalarda göreceli olarak normal, ancak nefropati geliştirmeye başlayan hastalarda yüksektir (64). Dolayısıyla, mikroanjyopati açısından yüksek riske sahip Tip 1 DM'li hastalarda mikrovasküler yapının su ve albümine olan geçirgenliği artar. Aynı hastalarda çözücü sürüklenmesi olarak da bilinen bir süreçle sıvı akışını ve albümin geçişini arttıran yüksek kapiller basınç görülür. Basınç ve geçirgenlik anormallikleri karşılıklı olarak birbirinden bağımsız değildir. Gerçekte basıncın mikrovasküler geçirgenliği etkileyen konsantrasyon polarizasyonu, endotel hücreleri arasındaki bağlantıların fiziksel olarak gerilmesi ve bazal basınçtaki artış gibi birçok yolu vardır. Günümüzde eldeki veriler basınç ve geçirgenliğin her ikisinin de mikroanjyopati patogenezinde rol oynadığını ortaya koymaktadır. Yalnız insan diabetinde geçirgenlik anormalliğinin birincil anormallik olup olmadığını incelenmesi gerekmektedir.

### **2.1.5. TİP 2 DM'DE MİKROVASKÜLER FONKSİYONLAR**

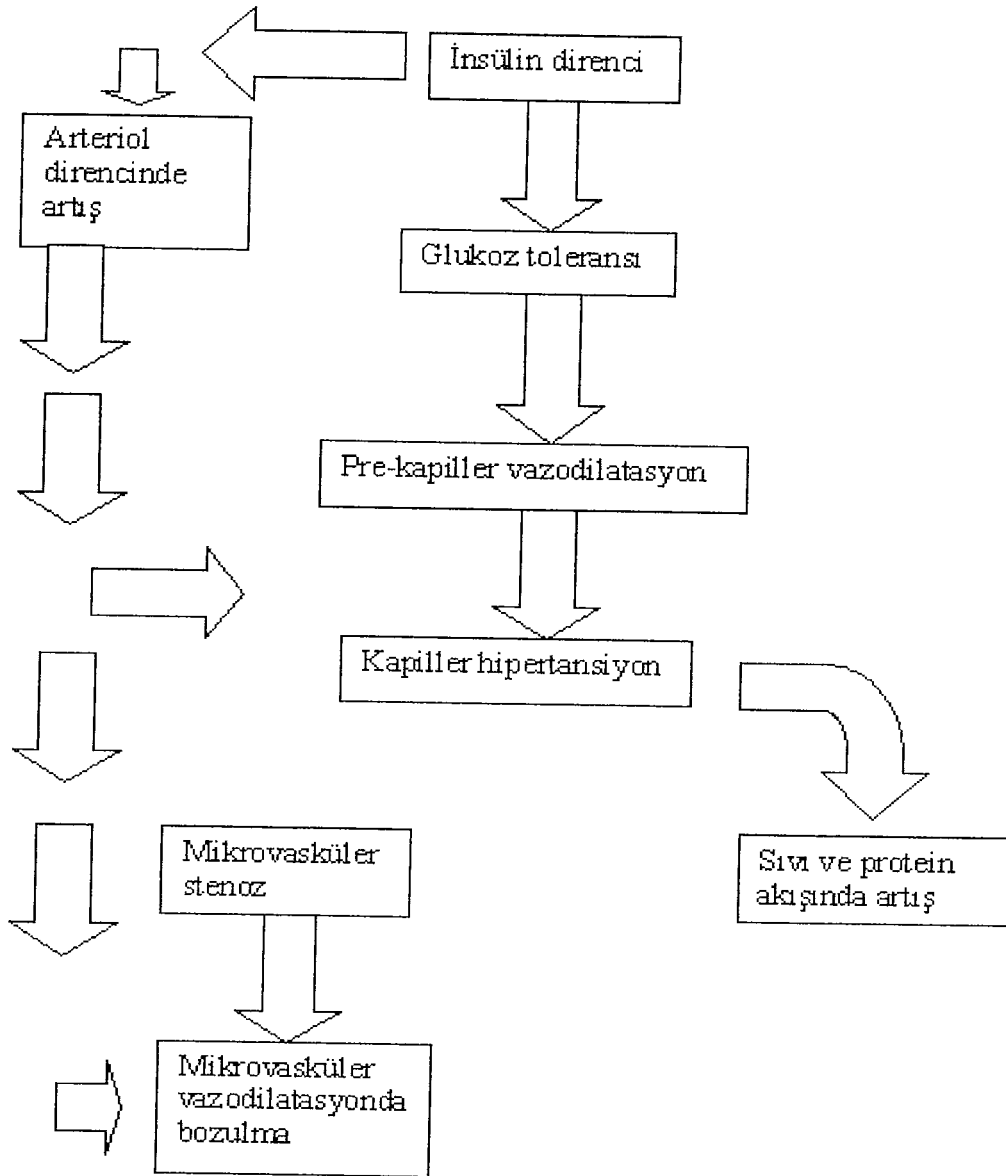
Dinlenme durumundayken dokudaki kan akımı ölçümleri, akımdaki kontrolsüzlüğe bağlı akım artışının hastalığın bu formunda da gözlenebileceğini ortaya koymuştur (65). Normotansif tip 2 DM'li hastalarda kapiller basıncın doğrudan ölçümü ile, Tip 1 DM'de görülen basınç artışlarının tersine aynı yaş ve cinsiyetteki kontrollere kıyasla normal değerlere rastlanmıştır (66). Ayrıca kapiller filtrasyon katsayısı da normaldir (67). Bu durum da Tip 1 DM'nin tersidir. Albüminin transkapiller geçiş hızı ile ilgili değerler arteryel hipertansiyon olmadığında muhtemelen normaldir (68).



Tip 2 DM'deki en belirgin anormallik hastalığın tanısı sırasında belirgin olan maksimum hipereminin büyük ölçüde azalmasıdır (69). Bu durum yıllarca anlaşılammış ve diabetin bir sonucu olduğu öne sürülmüştür. Ancak aynı durumun 18 yıllık Tip 1 DM öyküsü ile ilişkili olanla benzer olması akla mikrovasküler fonsiyonları etkileyen başka mekanizmaları getirmektedir. Tip 1 DM ve Tip 2 DM'deki mikrovasküler fonksiyon özelliklerinin karşılaştırması Tablo 5'de verilmiştir. Tip 2 DM'deki mikrovasküler fonksiyonlarla ilgili çeşitli gözlemler yeni bir hipotez oluşturmada kullanılabilir. Bu hipotezin odak noktasında pre-diabetik insülin direnç fazındaki metabolik durumun arterioler direnci arttırdığı kavramı bulunur. Arterioler dirençteki artış bu grup hastada arteriyel hipertansiyona olan yatkınlığı açıklayabilir. Glukoz toleransı bozulduğu ve hiperglisemi geliştiği zaman kapiller yatağın hemen yanındaki direnç elemanları tip 1 DM'de olduğu gibi vazodilate olur. Arteriysel direncin önceden artması bu anormallığın etkisini sınırlayarak kapiller basınç ve kapiller filtrasyon katsayısının dinlenme durumunda normal kalmasına sebep olur. Bu tarzda bir hipotez hemodinamik hipotezi çürütmez. Çünkü arteriyel hipertansiyon varlığında patolojik ve fizyolojik yollarla kapiller hipertansiyon yine görülür. Bunun nedeni kapiller basınç otheregülasyonunun tam olmasıdır. Şekil 6'da Tip 1 ve Tip 2 DM'de mikrovasküler fonksiyonlarda bozulmanın karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 5: DM'de mikrovasküler fonksiyonların karşılaştırılması

Mikrovasküler fonksiyon		
	Tip 1 DM	Tip 2 DM
Dinlenmedeki akım	Kontrole bağlı artış	Kontrole bağlı artış
Dinlenmedeki kapiller basınç	Artar	Normal
Kapiller filtrasyon	Artar	Normal
Maksimum mikrovasküler hiperemi	Bozulur	Erken dönemde bozulma



Şekil 6:DM’de mikrovasküler fonksiyonlarda bozulma

Bu hipotezi desteklemek için glukoz toleransı normal olan ancak ileride DM gelişmesi riski yüksek hastalarda mikrovasküler fonksiyonları incelemek en isabetli araştırma olacaktır. Glukoz toleransında bozulma aşamasında mikrovasküler işlevsizlikle ilgili klinik kanıtlar azdır ancak Pima yerlilerinden oluşan bir grup glukoz toleransı bozuk hastada mikrovasküler işlev bozukluğunu yansıtır şekilde mikroalbuminüri tespit edilmiştir (70). İnsülin direnci olan fakat diabetik olmayan hastalarda artmış büyüme hormonu düzeyine bağlı olduğu düşünülen mikrovasküler vazodilatasyon gözlenmiştir (71).

İnsülin direnci aşamasında arteriol direncinde görülen artış arteriyel hipertansiyona olan eğilimi arttırabileceği gibi sonradan ortaya çıkabilen mikroanjyopatiyi de değiştirebilir. Bu

nedenle epidemiyolojik çalışmalarda Tip 1 DM ve Tip 2 DM arasında gözlenen bazı farklılıklardan sorumlu tutulmaktadır (49).

### **2.1.6. MEKANİK VE TERAPÖTİK SONUÇLAR: TIP 1 DM'DE KAPİLLER HİPERTANSİYON**

Tip 1 DM'de kapiller hipertansiyon hala bir sırdır. Prekapiller vazodilatasyon mikrovasküler kan akımında gözlenen artıştan sorumlu olabilir Bu durumu açıklamak için çok sayıda mekanizma ortaya atılmıştır. En fazla kabul göreni Williamson ve ark'nın hipergliseminin vasküler hücre kimyasında "psödohipoksi" olarak tanımlanan değişiklikler oluşturduğu görüşüdür (72). Buradaki biyokimyasal değişiklikler sorbitol basamaklarında akımın artması, laktat/pürivat oranında ve buna bağlı olarak hücrenin redoks potansiyelinde görülen değişikliklerdir. Bu hayvan deneylerinde kanıtlanmış olup insanda da varlığına dair yeterli delil mevcuttur.

Alternatif ya da tamamlayıcı bir diğer hipotezde ise esneklik yeteneğindeki ve agregasyondaki değişikliklere bağlı olarak eritrositlerin kan akımını azaltmaları ve endotel hücrelerine zarar vererek hasar yanıtını indüklediği ve endotel kaynaklı gevşeme faktörlerinin salınmasını sağladığı şeklindedir (72).

Diabetik mikrovasküler hasar değişik organ yataklarında küçük farklar gösterse de aynı mekanizma ile olur (56). Örneğin atrial natriüretik peptid ve ara basamak metabolitleri, büyüme hormonu böbrekteki kan akımı artışından sorumlu tutulmaktadır (73-75). Lokal faktörler her bir hastada klinik mikroanjyopati derecesi ve ortaya çıktığı zaman açısından farklılıkları kısmen açıklayabilir.

Post-kapiller dirençteki göreceli artışta rol oynayan mekanik olayı destekleyen sistem renin-anjiyotensin sistemidir (RAS). Anjiyotensin II (AT-II) reseptörleri en çok glomerüllerde efferent arteriolde bulunmaktadır. Gerek anjiyotensin oluşumunun blokajı gerekse AT II reseptör blokerlerinin kullanımı RAS sisteminin böbrek hemodinamiği ve glomerüler kapiller basınca olan etkisini anlamamıza büyük katkısı olmuştur (76).

İnsan diabetinde enalapril ile yapılan bir çalışmada normal ya da nefrotik olmayan hastalarda kapiller basıncı etkilediği gösterilemezken nefropati gelişmeye başlayan hastalarda yine bir ACE inhibitörü olan ramipril ile yapılan bir diğer çalışmada kapiller basıncın normale döndüğü görülmüştür (77,78).

Bazı hastalarda önemli terapötik etkiye sahip ACE inhibitörlerine yanıt alınamaması nefropati riski taşıyan hasta alt grubunda rol oynayan başka mekanizmaları da ortaya koyar.

Bu mekanizmaların başında ise lokal ACE dışında AT-II'nin oluşması suçlanmaktadır. ACE inhibitörleri ACE dışında enzim sistemlerini de etkilediğinden RAS'ı bazı hastalarda doku düzeyinde olan kapiller hipertansiyona olan eğilimden sorumlu tutmak mantıklıdır (77).

### **2.1.7. ARTMIŞ KAPİLLER BASINÇ VE MEKANİK KUVVETLERİN İLETİLMESİ**

Hiperglisemi kültürdeki retina endotel hücrelerindeki bazal membran bileşenlerini tek başına arttırdığı gösterilmiştir ancak basınç artışının (mekanik kuvvetler) bu olaya katkısı bilinmemektedir (79). Rieser ve arkadaşları sıçan glomerüllerini izole ederek yaptıkları bir çalışmada mezengial matriks proteinlerinin mRNA ekspresyonunun glomerüler basınç ve mesengial gerilme ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (80). Uygun bir tedavi geliştirilebilmesi için belki de ilk aşama matriks proteini oluşumundan sorumlu hücresel mekanizma ile fiziksel kuvvetler arasındaki bağlantının aydınlatılmasıdır.

### **2.1.8. İNSÜLİN DİRENCİ VE ARTERİOL İŞLEVLERİNDE BOZUKLUK**

İnsülin direnci ile arteriöl direnci arasındaki ilişki çözülmesi gereken önemli bir sorudur. Damar tonusunu etkileyen faktörler arasında hiper insülinemi sebebi ile olan damar düz kas hücrelerini ve hücredeki elektrolit dengesini etkilemesi olabileceği gibi yeterli glukoz yapılamaması ve sonucunda yetersiz NO oluşumu da olabilir (81). İnsülin direnci fibrinolizin bozulması ile kendini gösteren endotel işlev bozukluğu ile de ilişkilidir (82). Jaap ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; glukoz intoleransı olan insanlardaki mikrovasküler yapıdan endotel kaynaklı gevşeme faktörlerinin salınmasında bozukluk olabileceğini ortaya konulmuştur. Bu durum endotel hücre defektinin metabolik durumun karakteristiği olan arterioller vazodilatasyon kapasitesinin azalmasına katkıda bulunduğunu gösterir (83). Halen yaşam biçimi değişiklikleri ve farmakolojik ajanlarla sağlanan insülin direncindeki iyileşmenin normal arterioller fonksiyona geri dönüş ve korumada ne kadar etkili olduğu bilinmemektedir.

### **2.1.9. DİABETES MELLİTUS'UN VASKÜLER KOMPLİKASYONLARINDA BOZULMUŞ TROMBOSİT FONKSİYONLARIN ROLÜ**

Aterosklerozun hızlanması ve tromboz eğiliminde artış diyabetin karakteristik özelliğidir. Anormal trombosit fonksiyonları hem makrovasküler hem de mikrovasküler

komplasyonlara katkıda bulunabilir (84,85). DM'de trombosit fonksiyon bozukluklarının vasküler sonuçları Tablo 6'te gösterilen birbirinden tamamen farklı üç mekanizma ile gelişir.

Tablo 6. DM'de trombosit fonksiyon bozukluğunun vasküler sonuçları

DM'de trombosit fonksiyon bozukluğunun vasküler sonuçları
*Kapiller ve büyük damarların vasa vazorumlarında mikroembolizasyon (Organ ve arter duvarında hipoksiye yol açar)
*Aterosklerotik lezyonların ilerlemesine katkıda bulunan mitojenik, oksidatif yada vazokonstriktör maddelerin sekresyonu
*Akut vasküler lezyonlarda hemostatik yanıtı arttıran proagreguar otokoidlerin salınımı

Diabetik hastaların trombositlerinde bir dizi fonksiyon bozukluğu tanımlanmıştır. Tablo 7'de DM'de trombosit fonksiyon bozuklukları gösterilmiştir.

Araştırmalar antitrombosit ajanların diabetik retinopatinin ilerlemesini geciktirdiğini göstermiştir. Bu değerlendirmenin temelinde yatan mantık anormal trombosit kümelenmesinin ve artmış tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) üretiminin vasokonstriksiyonuna sebep olabileceğidir. Yapılan birçok araştırmada mikroanjyopatisi olan ya da olmayan diabetik hastalarda TXA<sub>2</sub> ve prostasiklinin majör enzimatik metabolitlerinin üriner atılımında artış görülmemesi mikroanjyopati gelişse de trombosit aktivasyonun artmadığı ve bunun ancak makrovasküler hastalığın belirtisi olabileceğini gösterdi (86). Aspirin, tiklopidin ve dipridamol ile yapılan birçok çalışmada en belirgin olarak aspirin ile olmak üzere tüm ajanlar ile plaseboya göre retinal mikroanevrizma gelişimi, yüksek riskli proliferatif retinopati gelişimi, idrarla protein atılımı gibi mikroanjyopatik bulguların gelişiminde istatistiksel anlamlı azalma saptandığı belirtilmiştir (87-90).

Tablo 7. Diabette trombosit fonksiyon bozuklukları

### Diabette trombosit bozuklukları

- \*Trombosit içi cAMP düzeyinde azalma
- \*Trombosit Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiport aktivitesinde artma
- \*Trombosit ligandlarının EGF içeriğinde artma
- \*Trombosit A<sub>2</sub> reseptörlerinde sinyal azalması
- \*Trombosit hacimlerinde değişmeler
- \*Glikoproteinlerin ekspresyonunda artış
- \*Tromboksan üretiminde artma
- \*GTP bağlayıcı proteinlerin hücre içi dağılımında değişmeler
- \*Trombosit granül proteinlerinde içerik artışı
- \*Trombosit kalsiyum hemostazında bozukluk
- \*Trombosit membran akışkanlığında artış

## 2.2. MYOKARDİYAL BLUSH GRADE VE MYOKARDİYAL DOLUŞ FAZI

ST segment elevasyonlu myokard infarktüsü (STEMI), non ST segment elevasyonlu myokard infarktüsü (NSTEMI) ve anstabil angina pectoris (UAP) gibi akut koroner sendromlarda tedavinin birincil hedefi epikardiyal ve myokardiyal kan akımının en kısa zamanda tam ve sürekli olarak sağlanmasıdır. Önceleri dikkatler epikardiyal kan akımı ve klinik sonuçlar arasındaki ilişkiye odaklanmışken son zamanlarda epikardiyal kan akımı tamamen normal olsa bile (TIMI akımı grade 3), bozulmuş doku seviyesindeki perfüzyonun [TIMI myokardiyal perfüzyon grade (TMPG) düşüklüğü] mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (91). Epikardiyal arteryel açıklığın ve kan akımının normal olmasına karşın mikrovasküler reperfüzyonun olmaması "no-reflow fenomeni" olarak adlandırılır ve sol ventrikül yeniden şekillenmesi (remodelling) ve kötü prognozla ilişkilidir (92-98). Bu fenomen özellikle akut koroner sendromlardan sonra acil perkütan revaskülarizasyonun prognozu açısından önemlidir. Bu durumun diabetle yakın ilişkisi ve hastanın ilk gelişte hiperglisemik olup olmamasının bazı parametrelerle ilişkisi Tablo 8'de gösterilmiştir (99).

Tablo 8. No-reflow fenomenin belirteçleri

No-reflow fenomenin çok değişkenli belirteçleri	
*Yaş	*Kalp hızı
*Erkek cinsiyet	*Killip class
*Kan glukozu	*ST-segment re-elevasyonu
*HbA <sub>1c</sub>	*Stent implantasyonu
*Diabetes mellitus	*Anterior duvar AMI
*Hipertansiyon	*Koroner anjiyografi başlangıcındaki TIMI flow grade
*Hiperlipidemi	*İyi kollateraller
*Sigara içimi	*Pik CK miktarı
*Semptom başlangıcı-reflow arasındaki süre	*Oral antidiabetik ajanlar
*İnfarkt öncesi anjina yokluğu	
*Sistolik kan basıncı	

Epikardiyal büyük arterlerin akımı genel olarak TIMI akım derecelendirme (TIMI Frame Count) ile yapılır. TIMI derecelendirmesi Tablo 9'da verilmiştir.

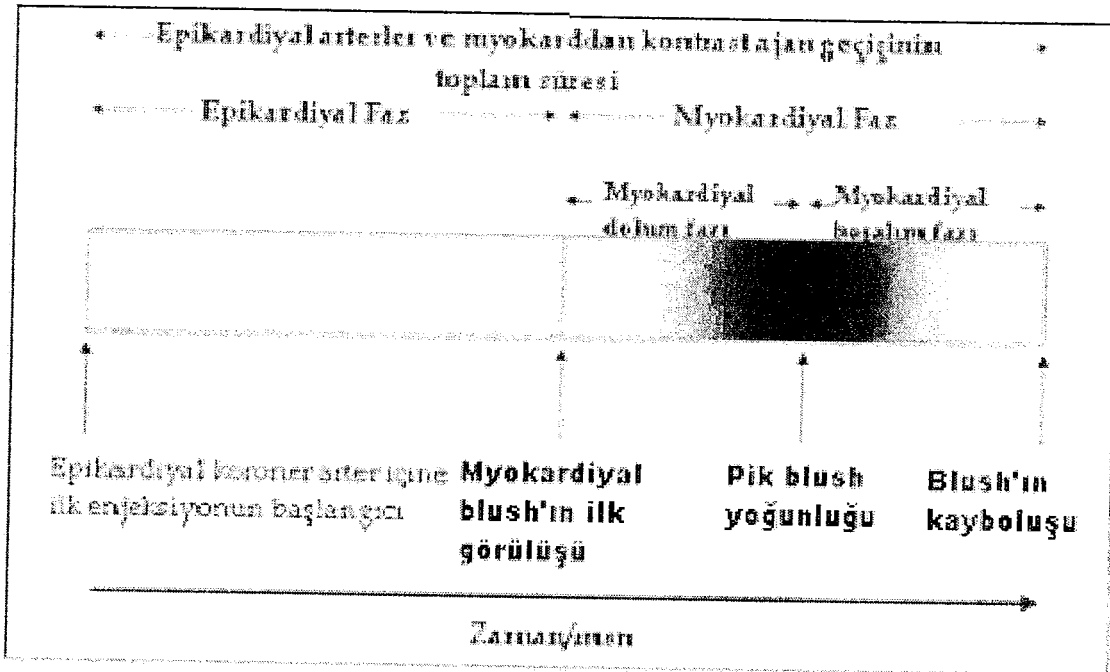
Tablo 9. Epikardiyal arterlerde TIMI sınıflaması

TIMI Akım Sınıflaması
Grade 0: İleri akım yok
Grade 1: Penetrasyon var perfüzyon yok
Grade 2: Parsiyel perfüzyon ve akım var
Grade 3: Tam akım mevcut

Kontrast materyalin toplam geçiş süresi kontrast maddenin ilk enjeksiyonunu takiben epikardiyal arterlerden myokarda ve oradan da tamamen kaybolana kadar geçen süreyi kapsar. Epikardiyal faz; opak maddenin epikardiyal damar içine ilk enjeksiyonundan sonra "myokardiyal blush"ın ilk görüldüğü ana kadar geçen süre olarak tarif edilir. Bu

konvansiyonel TIMI Frame Count'tan (TFC) farklıdır. TFC opak maddenin epikardiyal alanda yayılmasını tarif eder ki burada myokarda blushın görülmesine gerek yoktur. Toplam geçiş süresinin bir diğer fazı olan myokardiyal faz ise blushın ilk görüldüğü andan itibaren tamamen kayboluncaya kadar geçen süreç olarak tarif edilir. Myokardiyal blushın ilk görüldüğü andan itibaren zirve yoğunluğa eriştiği ana kadar geçen ilk bölümüne myokardiyal dolum fazı; zirve yoğunluktan tamamen kayboluncaya kadar geçen süreye ise myokardiyal boşalım fazı denir (100). Şekil 7 burada tarif edilen fazları göstermektedir.

Tüm bu hesaplamalar yapılırken görüntü süresinin mutlaka ilk enjeksiyondan sonra kontrast maddenin myokarddan tamamen boşaluncaya kadar geçen süreyi kapsamaması gerekir. Ayrıca TIMI akımı yetersiz ise myokardiyal blush belirlenemeyeceğinden myokardiyal faz hesaplanamaz.



Şekil 7. Kontrast maddenin geçiş fazları



## GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2001 ve Mayıs 2004 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü Koroner Anjiyografi Laboratuvarında elektif koroner anjiyografisi yapılmış 4500 hasta içinden toplam 130 kişi çalışmaya alındı. Hipertansiyon, sigara ve hiperkolesterolemisi olmayıp, izole DM'si olan 70 hasta çalışma grubuna, diabeti olmayan 60 olgu ise kontrol grubuna alındı. DM'li hasta grubu koroner anjiyografisi normal (DM-Grup 1) 30 ve LAD'de % 50'den az koroner darlık olan (DM-Grup 2) 40 hastadan oluşuyordu. Kontrol grubunda ise koroner anjiyografisi normal olan (Kontrol-Grup 1) 30 ve LAD'de % 50'den az koroner darlık olan (Kontrol-Grup 2) 30 hasta vardı. Ortalama yaş DM-Grup 1 için  $59\pm 10,5$ ; DM-Grup 2 için  $57\pm 8$ ; Kontrol-Grup 1 için  $54\pm 9$ ; Kontrol-Grup 2 için  $57\pm 7$  idi. Çalışmaya alınanların 76'sı erkek (%58,46), 54'ü (%41,53) kadındı

Diabet; açlık kan şekerinin 126 mg/dl'nin üzerinde olması, hipertansiyon kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olması, hiperkolesterolemi; total kolesterolün 200 mg/dl, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin ise 130 mg/dl'den daha fazla olması ,sol ventrikül disfonksiyonu ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin altında olması olarak belirlendi. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Açlık kan şekerinin 100 mg/dl'nin altında olmasıyla diabet dışlandı.

Hastaların koroner anjiyografileri; Seldinger metodu ile femoral bölgeye 7F sheet yerleştirilmesini takiben, aynı numaralı kateter kullanılarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, ilk enjeksiyondan itibaren venöz koroner sistem doluşu izleninceye kadar kaydedilmiş olması ve her hastada standart pozlar pozlar (LAO, RAO kaudal, RAO kranial, O kranial ve kaudal) yanı sıra süperpoze olan damarları görüntülemek için ek pozlar alınmış olma kriterleri arandı. Tüm anjiyografiler; Philips dijital koroner görüntüleme sistemi ile koroner anjiyografi laboratuvarında 25 kare/sn sinofilm hızında, CD'ye yapılan kayıtlar arasından seçildi. Her anjiyografi, çalışma başlangıcında iki farklı uzman tarafından değerlendirildi.

Myokardiyal blush grade Tablo 10'da belirtildiği gibi tanımlandı.; Myokardiyal blushun başlangıcından itibaren kontrastın en yoğun olarak görüldüğü faza kadar olan süre, frame (kare) sayısı olarak belirlendi. Bu sayı her frame 0.04 saniye olduğundan 0.04 ile çarpıldı. Bulunan değer mili saniyeye çevrilerek myokardiyal doluş zamanı tespit edildi.

Tablo 10. Myokardiyal blush sınıflaması (91).

Myokardiyal blush sınıflaması
Grade 0 :Myokardiyal blush hiç yok
Grade 1: Minimal myokardiyal blush veya kontrast yoğunluğu
Grade 2: Orta derecede myokardiyal blush veya kontrast yoğunluğu
Grade 3: Normal myokardiyal blush veya kontrast yoğunluğu

Koroner anjiyografisinde myokardiyal blushın ve doluş zamanının doğru olarak hesaplanmasını engelleyen, anjiyografik görüntüsü yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda istatistiksel karşılaştırmalar “SPSS for Windows” programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası myokardiyal doluş zamanları açısından farklılık olup olmadığı One-way Anova testi ile değerlendirildi. Myokardiyal doluş zamanı bağımlı değişken ve gruplar bağımsız değişken olarak alındı. Post hoc Tukey analizi ile gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Gruplar arası blush grade ki-kare yöntemi ile değerlendirildi. Myokardiyal doluş zamanı ve blush grade arası ilişki ki-kare yöntemi ile analiz edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 130 hasta alındı. Bu hastaların 70'i diabetik olup çalışma grubuna, diabeti olmayan 60'ı ise kontrol grubuna alındı. Diabetik grup koroner anjiyografisi normal (DM-Grup 1) 30 ve koroner arterinde lezyon olan (DM-Grup 2) 40 hastadan oluşuyordu. Kontrol grubunda ise koroner anjiyografisi normal olan (Kontrol-Grup 1) 30 ve lezyonu olan (Kontrol-Grup 2) 30 hasta vardı. Ortalama yaş DM-Grup 1 için  $59 \pm 10,5$ ; DM-Grup 2 için  $57 \pm 8$ ; Kontrol-Grup 1 için  $54 \pm 9$ ; Kontrol-Grup 2 için  $57 \pm 7$  idi. Gruplar için total kolesterol değerleri sırası ile  $185 \pm 8,6$ ;  $188 \pm 7,3$ ;  $185 \pm 6,7$ ;  $186 \pm 7,5$  idi. Çalışmaya alınanların 76'sı erkek (%58,46), 54'ü (%41,53) kadındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, cinsiyet, yaş, total kolesterol değerleri Tablo 11'de verilmiştir. Hastaların, cinsiyet, yaş, total kolesterol düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Tablo 11. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik verileri

	DM-Grup 1	DM-Grup 2	Kontrol-grup 1	Kontrol-Grup 2
Hasta sayısı	30	40	30	30
Yaş	$59 \pm 10,5$	$57 \pm 8$	$54 \pm 9$	$57 \pm 7$
Cinsiyet	20 E, 10 K	20 E, 10 K	17 E, 13 K	19 E, 11 K
Kolesterol	$185 \pm 8,6$	$188 \pm 7,3$	$185 \pm 6,7$	$186 \pm 7,5$

E: Erkek K: Kadın

Hastaların MBG'lerine göre gruplar arasında DM-Grup 2 diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük grade gösterdi (Ki-kare=11.1, p=0.001). DM-Grup 1'in MBG'si ile kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Gruplara göre blush grade dağılımı Tablo 12'de görülmektedir.

Tablo 12. Gruplara Göre Blush Grade Dağılımı

	Blush Skor	Hasta Sayısı	Blush Skor Sıklığı (%)
DM-Grup 1	2,00	10	33,3
	3,00	20	66,7
DM- Grup 2	2,00	21	52,5
	3,00	19	47,5
Kontrol- Grup 1	2,00	7	23,3
	3,00	23	76,7
Kontrol- Grup 2	2,00	8	26,7
	3,00	22	73,3

Myokardiyal doluş zamanlarına göre gruplar arasında önemli farklılıklar mevcuttu. DM-Grup 1 için hesaplanan ortalama MDZ:1465±37; DM-Grup 2 için 1775±29; Kontrol-Grup 1 için 1191±26; Kontrol-Grup 2 için 1430±23 idi. Gruplar arasında MDZ'ı en uzun olan grup DM-Grup 2 olup diğer gruplardan ciddi ölçüde farklılık göstermekteydi (F=22.6, df=3, p<0.0001). DM-Grup 1 ve Kontrol-Grup 2 arasında MDZ yönünden anlamlı fark yoktu. MDZ'nin en kısa olduğu grup Kontrol-Grup 1 idi ve diğer gruplardan belirgin bir

şekilde farklıydı ( $p < 0.0001$ ). Tablo 13'te gruplara göre myokardiyal doluş zamanı dağılımı; Tablo 14'te ise Post hoc Tukey analizi ile MDZ açısından grupların birbirleri ile karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 13. Gruplara Göre Myokardiyal Doluş Zamanı Dağılımı

	Hasta Sayısı	Minimum MDZ	Maksimum MDZ	Ortalama MDZ	Standart sapma
DM-Grup 1	30	800,00	2220,00	1465,66	379,90
DM-Grup 2	40	1300,00	2500,00	1775,00	297,64
Kontrol-Grup 1	30	700,00	1700,00	1191,66	261,32
Kontrol-Grup 2	30	1000,00	1900,00	1430,00	233,63

Tablo 14. Tukey B Analizi İle MDZ'nin İstatistiksel Değerlendirilmesi

	Hasta sayısı	1	2	3
Kontrol-Grup 1	30	1191,66		
Kontrol-Grup 2	30		1430,00	
DM-Grup 1	30		1465,66	
DM-Grup 2	40			1775,00

Myokardiyal blush grade ve myokardiyal doluş zamanları arasında belirgin bir ilişki tespit edildi. MDZ düşük myokardiyal blush grade'lerde daha uzundu. MBG'si 2 olan

hastalarda MDZ ortalama  $1786 \pm 315,18$  iken, MBG 3 olanlarda  $1326 \pm 279,89$  olarak bulundu ( $p < 0.0001$ ).

## TARTIŞMA

Diabetin koroner kalp hastalıkları sıklığını arttırdığı uzun zamandır bilinmektedir. Önceleri diabetin hemen her zaman koroner arterlerde makrovasküler komplikasyonlara yol açtığı veya başka bir deyişle epikardiyal segmentlerdeki darlıklarla seyretmiş olduğu düşünülmüştü. Ancak diabetik hastalarda; epikardiyal koroner arter sklerozu olmadan ortaya çıkan myokardiyal bozulma (diabetik kardiyomyopati), MI sonrası dönemde daha sık kalp yetersizliği görülmesi, ölüm sıklığındaki artış ve perkutan koroner revaskülarizasyon sonrasında daha sık no-reflow fenomeninin görülmesi, sadece epikardiyal arterdeki daralmayla izah edilememiş ve bu düşünce değişmiştir. Diabetik hastalardaki kardiyovasküler komplikasyonların birçoğunda altta yatan mikrovasküler hastalığın olabileceği düşünülmektedir. Bu düşünceyle birlikte dikkatler, diabetin insidansını azaltmak, etkili glisemik kontrol, makrovasküler kalp hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi yanında kardiyak mikrovasküler komplikasyonların da tanı ve tedavisinin yapılmasına doğru kaymaya başlamıştır. Diabetik makrovasküler komplikasyonların tanısı birçok teknik ile doğru bir şekilde konulabilmesine karşın, mikrovasküler komplikasyonların tanısındaki tetkikler ya yetersiz kalmakta ya da maliyeti çok yüksek bulunmaktadır.

Çalışmamızda sıklıkla diabetin neden olduğu mikrovasküler hastalığın tanısı ve değerlendirimi açısından oldukça değerli sonuçlar bulunmuştur. Tartışmanın başlangıcında bu sonuçları kısaca özetlemek hem kendi çalışmamızı hem de bu konuda yapılmış başka çalışmaları yorumlayıp değerlendirebilme yönünde daha faydalı olacaktır. İlk olarak, diabetik hastalarda mikrovasküler tutulum nondiabetiklere göre oldukça belirgindir. İkinci önemli bulgumuz hastalar diabetik olsun veya olmasın ateroskleroz sadece epikardiyal arterlerle sınırlı kalmamış, mikrovasküler fonksiyonlarda bozulmaya yol açmıştır. Üçüncüsü, diabette normal koroner anjiyografi bulguları olduğu halde, tıpkı aterosklerozu olan hastalardaki kadar belirgin mikrovasküler hastalığa neden olmuş ve bu durum ateroskleroz varlığında çok daha önemli derecede bulunmuştur. Son olarak, MDZ mikrovasküler hastalığın tanısında güvenle kullanılabilmiştir.

Mikrovasküler disfonksiyonun tanısında Momose ve arkadaşları soğuk uygulama testini kullanmıştır. Soğuk uygulamaya bağlı gelişen sempatik stimülasyon normal koronerlerde ve mikrovasküler yatakta vazokonstriksiyon oluşturmaktadır (101-3). Test mikrovasküler fonksiyonları değerlendirmede faydalı olsa da uygulamadaki teknik problemler işlemi

oldukça zorlaştırmaktadır. Bir başka yöntem "Koroner Doppler Wire" tekniği ile mikrovasküler fonksiyonların invazif olarak değerlendirilmesidir (101-3). Bu yöntem günlük pratikte kolaylıkla uygulanabilmekte ve mikrovasküler fonksiyonlara ek olarak koroner arterlerin değerlendirilebilmesine de imkan tanımaktadır. Ancak işlemin en önemli dezavantajı pahalı olması ve önemli maliyet sorunlarına yol açmasıdır. Myokardiyal kontrast ekokardiyografi ve pozitron emission tomografi ile direkt olarak myokardiyal kan akımı da noninvazif olarak ölçülebilse de bu teknikler oldukça az sayıda merkezde ve deneyimli uzmanlarca yapılabilmektedir (104-6). Yukarıda bahsedilen yöntemlerle kıyaslandığında, MDZ mikrovasküler fonksiyonların değerlendirilmesinde (oldukça pratik ve hiçbir ek ekonomik yük getirmemesi açısından oldukça avantajlıdır) hem oldukça pratik hem de hiçbir ekonomik yük getirmemesi açısından oldukça avantajlıdır. MDZ anjiyografik görüntüler üzerinde hesaplandığından, koroner anjiyografiyi sadece koroner anatomiyi değil, mikrovasküler alanın değerlendirilmesine de imkan tanıyan bir araç haline getirmektedir. Teknik olarak zor ve pahalı yöntemlere göre oldukça iyi bir alternatif gibi görünmektedir. MDZ hesaplanırken karşımıza çıkan en önemli sorun her koroner anjiyografide uygun myokardiyal blushın elde edilme zorluğu ve yorumlayan kişiye bağlı değişkenlik gösterebilmesidir. Ancak mikrovasküler fonksiyonların değerlendirilmesinde bir "gold standart" bulunmadığından ve literatürde bilinen yöntemlerin birbirleriyle karşılaştırıldığı bir çalışma olmadığından, mikrovasküler fonksiyonların değerlendirilmesinde MDZ' nin özellikle koroner anjiyografi endikasyonu olan hastalarda iyi bir alternatif olarak düşünülebileceği söylenebilir.

Çalışmamız koroner arter hastası olmayan ya da nonkritik darlığı olan izole diabetik hastalardaki mikrovasküler fonksiyonları değerlendirmek için miyokardiyal doluş zamanının kullanıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmanın sonuçlarından ikisi oldukça çarpıcıdır: Diabetik hastalarda anjiyografik olarak belirlenebilen koroner arter hastalığı olsun veya olmasın; diabetik olmayanlarda ise koroner arter hastalığı olan olgularda mikrovasküler fonksiyonlarda bozulma gözlenmiştir. MDZ'deki uzama ile tespit edilen mikrovasküler disfonksiyon diabetli ve koroner arterlerinde darlık olan hastalarda çok daha belirgindir. Koroner mikrovasküler disfonksiyon belli yönleriyle araştırılmış bir konudur. Özellikle myokard infarktüsü sonrası görülen mikrovasküler disfonksiyonun kötü prognoz ve bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile ilişkisi gösterilmiştir (107). Benzer bulgular koroner anjiyoplasti sonrası gelişen mikrovasküler disfonksiyonda da bulunmuştur (108). Her iki durumda da mikrovasküler disfonksiyonun temel nedeni olarak distal



mikroembolizasyon, doku ödemi, serbest radikaller gibi iskemi ve trombüs yıkımı ürünlerine bağlı anormallikler suçlanmıştır.

Diabet ve aterosklerotik koroner arter hastalığında mikrovasküler disfonksiyon varlığı birçok çalışmada araştırılmıştır (4, 8, 9, 11,104,109-111). Çalışmaların çoğunda adenozin ve soğuk uygulama sonrası PET kullanılarak myokardiyal perfüzyon değerlendirilmiş ve endotel bağımlı vasodilatasyonda bozulma olduğu bulunmuştur. Nasher ve ark. atriyal uyarı ile oluşturulan koroner mikrovasküler vasoditasyonun diabetik hastalarda azaldığını (112), Zeiher ve ark. da erken ateroskleroz döneminde, henüz aşikar koroner darlık gelişmeden koroner kan akımının bozulduğunu göstermişlerdir (113). Bu konuda Nitenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar oldukça dikkat çekici ve önemlidir. Çalışmalarında epikardiyal arterlerden bağımsız olarak, mikrovasküler alanda yapısal ve fonksiyonel anormallikler olduğunu vurgulamış ve bunun miyokardiyal iskemi, oksidatif stres ve sonuçta belirgin koroner arter darlığı olmadığı halde ventriküler bozulmaya yol açabileceğini öne sürmüştür (104, 110, 111). Diabetin bozulmuş mikrovasküler endotel fonksiyonları ile ilişkili olabileceği Abacı ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma ile de vurgulanmıştır. Endotel fonksiyonları ile yakın ilişkili olan kolleteral gelişiminin diabetik hastalarda diabetik olmayanlara göre belirgin olarak azaldığı gösterilmiş ve bu diabet sonucu endotelin çeşitli stimulanlara verdiği zayıf yanıtı bağı olabileceği düşünülmüştür (114).

Çalışmamızın tüm bu çalışmalardan en önemli farkı diabetin ve aterosklerozun mikrovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olmasıdır. Chamuleau ve Zeiher çalışmalarında ateroskleroz ve mikrovasküler fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmış özellikle Nitenberg DM'a bağlı mikrovasküler disfonksiyondan bahsetmiş ancak her iki hastalığın birlikteliğinde ve ayrı ayrı etkilerini karşılaştırmamışlardır (104,111,113). Bulgularımız diabeti ve aterosklerozu olan hastalarda mikrovasküler disfonksiyonun belirgin bir biçimde fazla olduğunu, yani bu iki hastalığın birbirlerini aditif yönde etkilediklerini desteklemektedir. Ayrıca tek başına diabet en az ateroskleroz kadar mikrovasküler fonksiyonları bozmaktadır. Bulgularımız, diabetin koroner arter hastalığı eş değeri sayıldığı bir dönemde, diabete bağlı kardiyak mortalite ve morbiditenin azaltılabilmesi için normal koroner anjiyografisi olan hastalarda bile agresif tedavi ve takip yaklaşımının benimsenmesi gerekliliği düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda diabetin koroner arter hastalığı olsun ya da olmasın mikrovasküler düzeyde önemli disfonksiyon yaptığı tespit edilmiş olup, diabete karşı etkili glisemik

kontrolün sağlanması konusunda dikkat edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Özellikle bölgemiz gibi metabolik sendrom insidansının yüksek olduğu yerlerde diabetin gelişimini engelleyici stratejilere daha çok ağırlık verilmesi ve mikrovasküler disfonksiyonu azaltan ya da engelleyen farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin gündeme getirilmesi gerekliliği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hastaların kaç yıldır diabetik oldukları konusunda bilgimiz mevcut değildi. Diabet yaşıyla sonuçların karşılaştırılmasıyla, özellikle de diabeti uzun yıllardır olan hastalarda komplikasyon oranlarının sıklığı ve tipi ayırt edilseydi daha önemli bilgiler elde edilebilirdi. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan hastaların, antidiabetik tedavi yanında varsa kullandıkları diğer medikasyonlar hakkında bilgilerimiz eksikti. Bu yüzden tedavi şekline göre komplikasyonların ne oranda olduğu hakkında bilgimiz bulunmamaktadır. Gelecekteki yapılacak daha büyük çalışmalar ile diabet yaşı ile kardiyak mikrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki kurulabilecek, farmakolojik ajanlarla diabetik mikrovasküler disfonksiyonun ilişkileri daha kolay belirlenebilecektir.

Yapılacak yeni çalışmalar ile çözülmesi gereken hala birçok soru bulunmaktadır. Diğer koroner risk faktörlerinin mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkilerinin belirlenmesi, metabolik sendrom-mikrovasküler disfonksiyon ilişkisi, kardiyomyopatiye yol açan birçok diabet dışı durum ile mikrovasküler disfonksiyon ilişkisi cevap bekleyen sorulardandır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Diabetik hastalarda ve aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda koroner arterlerdeki lezyonlardan bağımsız olarak mikrovasküler disfonksiyon mevcuttur. Özellikle diabetik hastalarda bu durum çok daha belirgindir. Myokardiyal doluş zamanı mikrovasküler disfonksiyonu belirlemede güvenle kullanılabilen ve koroner anjiyografi görüntüleri üzerinde çalışıldığından diğer yöntemlere göre her hangi ek bir masrafı olmayan bir metottur.

## KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Bölüm 13. Endokrinoloji ve Metabolizma. Cilt II. Çev Editörü Araz M. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004; 2109-37
2. Schwartz CJ. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklarda Yeni Ufuklar. Bölüm 16, Çeviri Editörleri: Güleç C, Ünal S, Aydemir E, Aydınlı K, Oğuz A, Özkaragöz F ve ark. İstanbul, Bonus Bsm, 1995; 147-53
3. Malik RA, Tasfeya SD. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. Diabetologia 1993; 36:454-9
4. Crepaldi G, Nosadini R. Diabetic cardiopathy: Is it a real entity? Diabetes Metab Rev 1988; 4(3):273-88
5. Flynn MD, Tooke JE. Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation? Diabet Med 1992; 9(4):320-9
6. Harding JJ, Egerto M, van Heyningen R, Harding RS. Diabetes, glaucoma, sex and cataract: analysis of combined data from 2 case control studies. Br J Ophthalmol 1993; 77(1):2-6
7. Ghafour IS, Allan D, Foulds WS. Common causes of blindness and visual handicap in the West of Scotland. Br J Ophthalmol 1983; 67(4):209-13
8. Bergstrand A, Bucht H. The glomerular lesions of diabetes mellitus and their electron-microscope appearances. J Pathol Bacteriol 1959; 77 (1):231-42
9. Mogensen CE, Osterby R, Gundersen HJ. Early functional and morphologic vascular renal consequences of the diabetic state. Diabetologia 1979; 17 (2):71-6

10. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type II diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998; 12;317(7160):703-13
11. Kannel W, Hjorland M, Castelli W. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; 34(1):29-34
12. Gwilt D, Petri M, Lewis P, Natrass M, Pentecost B. Myocardial infarct size and mortality in diabetic patients. *Br Heart J* 1985; 54 (5):466-72
13. Orlander P, Goff D, Morrissey M, Ramsey DJ, Wear ML, Labarthe DR et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-americans and non-Hispanic Whites. *Diabetes* 1994; 43:897-902
14. Hamby R, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974; 229 (13):1749-59
15. Reagen J, Lyons M, Ahmed S, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J. Clin Invest* 1997; 60 (4):885-99
16. Williamson JR, Kilo C. Extracellular matrix changes in diabetes mellitus. In: Scarpelli DG, Migaki G, Comparative pathobiology of major age-related diseases. Modern aging research. Vol 4, New York, Alan R Liss, 1984; 269-88
17. Merriam JC Jr, Sommers SC. Mammary periductal hyalin in diabetic women: report of 20 cases. *Lab Invest* 1957; 6 (5):412-20
18. Schiffing K, Fedrlin K, Ditschuneit H. Disorders of sexual function in male diabetic. *Diabetes* 1963; 12:519-27
19. Durand M, Durand A. Dermo-hypodermic vascular changes in diabetics: study under the light and electron microscope. *Pathol Biol* 1966; 14:1005-19

20. Johnson PC. Non-vascular basement membrane thickening in diabetes mellitus (Letter). *Lancet* 1981; 2:932-3
21. Vracko R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120 (5):973-83
22. Farquhar MG. The glomerular basement membrane: a selective macromolecular filter. In: Hay ED, ed. *Cell biology of extracellular matrix*. New York; Plenum, 1981; 335-78
23. Simionescu M, Simionescu N. Ultrastructure of the microvascular wall: functional correlations. In: Renkin EM, Michel CC, eds. *Handbook of physiology. Section 2. The cardiovascular system. Vol IV. Microcirculation. Part 1*. Bethesda: American Physiological Society, Waverly Press, 1984; 41-101.
24. Shimmomura IH, Spiro RG. Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes: decreased levels of heparan sulfate proteoglycan and laminin. *Diabetes* 1987; 36:374-81
25. Beisswenger PJ, Spiro RG. Studies on the human glomerular basement membrane: composition, nature of the carbohydrate units and chemical changes in diabetes mellitus. *Diabetes* 1973; 22 (5):180-93
26. Grant ME, Heathcote JG, Orkin RW. Current concepts of basement-membrane structure and function. *Biosci Rep* 1981; 1 (11):819-42
27. Sage H. Collagens of basement membranes. *J Invest Dermatol* 1982; 79 (suppl 1):51-59
28. Spiro RG. Biochemistry of the renal glomerular basement-membrane and its alterations in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1973; 288 (25):1337-42
29. Spiro RG. Nature of the glycoprotein components of basement membranes. *Ann NY Acad Sci* 1987; 312:106-21

30. Beisswenger PJ, Spiro RG. Human glomerular basement membrane: chemical alteration in diabetes mellitus. *Science* 1970; 168:596-8
31. Kefalides NA. Biochemical properties of human glomerular basement membrane in normal and diabetic kidneys. *J Clin Invest* 1974; 53 (2):403-7
32. Westberg NG, Michael AF. Human glomerular basement membrane: chemical composition in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1973; 194 (1):49-57
33. Peterson DT, Grene WC, Reaven GM. Effect of experimental diabetes mellitus on kidney ribosomal protein synthesis. *Diabetes* 1971; 20:649-54
34. Khalifa A, Cohen MP. Glomerular procollagen lysyl-hydroxylase activity in streptozocin diabetes. *Biochim Biophys Acta* 1975; 386 (1):332-9
35. Cohen MP, Khalifa A. Effect of diabetes and insulin on rat renal glomerular procollagen hydroxylase activities. *Biochim Biophys Acta* 1977; 496 (1):88-94
36. Spiro MJ, Spiro RG. Studies on the biosynthesis of the hydroxylysine-linked disaccharide unit of basement membranes and collagens. I. Kidney glucosyltransferase. *J Biol Chem* 1971; 246 (16):4910-18
37. Spiro RG, Spiro MJ. Studies on the biosynthesis of the hydroxylisin-linked disaccharide unit of basement membranes and collagens. II. Kidney galactosyltransferase. *J Biol Chem* 1971; 264:4899-909
38. Spiro RG, Spiro MJ. Effect of diabetes on the biosynthesis of the renal glomerular basement membrane: studies on the glucosyltransferase. *Diabetes* 1976; 25:1066-70
39. Tilton RG, Miller EJ, Kilo C, Williamson JR. Pericyte form and distribution in rat retinal and uveal capillaries. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26:68-73

40. Petty RG, Pearson JD. Endothelium-the axis of vascular health and disease. *J R Coll Physician Lond* 1989; 23:92-102
41. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular pattern. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961; 66:366-78
42. Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular pattern. VI. Mural cells of the retinal capillaries. *Arch Ophthalmol* 1963; 69:492-502
43. Ashton N. Injection of the retinal vascular system in enucleated eyes in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1950; 34:38-41
44. Shepro D, D'Amore PA. Physiology and biochemistry of the vascular wall endothelium. In: Renkin EM, Michel CC, eds. *Handbook of physiology. Section 2. The cardiovascular system. Vol IV. Microcirculation. Part I.* Bethesda: American Physiological Society, Waverly Press, 1984; 103-64
45. Merimee TJ. Diabetic retinopathy: A synthesis of perspectives. *N Engl J Med* 1990; 322:978-83
46. Arnqvist HJ, Ballerman BJ, King GL. Receptors for and effect of insulin and IGF-1 in rat glomerular mesangial cells. *Am J Physiol* 1988; 254:411-6
47. Striker GE, Kilen PD, Farin FM. Human glomerular cells in vitro: isolation and characterization. *Transplant Proc* 1980; 12 (suppl 1):88-99
48. Kreisberg JJ, Karnovsky MJ. Glomerular cells in culture. *Kidney Int* 1983; 23:439-47
49. Jaap AJ, Tooke JE. Pathophysiology of microvascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Clin Sci* 1995; 89 (1):3-12
50. Kohner EM. The problems of retinal blood flow in diabetes. *Diabetes* 1976; 25 (2):839-44



51. Bresnick GH, de Venecia G, Myers EL, Haris JA, Davis MD. Retinal ischaemia in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1975; 93 (12):1300-10
52. Christiansen JE, Gammelgaard J, Tronnier B. Kidney function and size in diabetics, before and during initial insulin treatment. *Kidney Int* 1982; 21:683-8
53. Mengenson CE, Cristensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. *Diabetes* 1983; 32 (2):64-78
54. Berkman J, Rifkin H. Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson), report of a case. *Metabolism* 1973; 22 (5):715-22
55. Duker JS, Brown GC, Bosley TM, Colt CA, Reber R. Asymmetric proliferative diabetic retinopathy and carotid arter disease. *Ophthalmology* 1990; 97 (7):869-74
56. Tooke JE. Microvascular hemodynamics in diabetes mellitus, *Clin Sci* 1986; 70 (2):119-25
57. Sandeman DD, Shore AC, Tooke CE. Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. *N Engl J Med* 1992; 327 (11):760-4
58. Shore AC, Jaap AJ, Tooke JE. Capillary pressure in insulin dependent diabetic patients of long disease duration with and without microangiopathy. *Diabet Med* 1992; 9 (2):511
59. Williams SA, Boolell M, MacGregor GA, Smaje LH, Wasserman SM, Tooke JE. Capillary hypertension and abnormal pressure dynamics in patients with essential hypertension. *Clin Sci* 1990; 79 (1):5-8
60. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage-The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32:219-26

61.Parving HH, Noer I, Deckert T, Evrin PE, Nielsen SL, Lyngsoe J, et al. The effect of metabolic regulation microvascular permeability to small and large molecules in short-term juvenile diabetics. *Diabetologia* 1976; 12 (2):161-6

62.Jaap AJ, Shore AC, Tooke CE, Gardtside IB, Gamble J. Increased microvasculer fluid permeability in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36 (7):618-52

63.Jaap AJ, Shore AC,Tooke JE. Capillary filtration coefficient is different in long duration Type 1 diabetic patients with and without microvascular complications. British Diabetic Association, Medical and Scientific Section Spring Meeting, Bournemouth, 24-25 March 1994. *Diabet Med* 1994; 11 (1),513

64.Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape rate of albumin in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1986; 29(5):282-6

65.Tooke JE. Capillary pressure in non-insulin-dependent diabetes. *Int Angiol* 1983; 2:167-71

66.Shore AC, Jaap AJ, Tooke JE. Capillary pressure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1994 ;43 (10):1198-202

67.Jaap AJ, Shore AC, Gamble J. Gartside IB, Tooke JE. Capillary filtration coefficient in type II (non-insulin-dependent) diabetes. *J Diabetes Complications* 1994; 8 (2):111-6

68.O'Hare JA, Ferriss JB, Twomey B, O'Sullivan DJ. Poor metabolic control, hypertension and microangiopathy independently increase the transcapillary escape rate of albumin in diabetes. *Diabetologia* 1983; 25 (3):260-3

69.Sandeman DD, Pym CA, Green EM, Seamark C, Shore AC, Tooke JE. Microvascular vasodilation in feet of newly diagnosed non-insulin dependent diabetic patients. *BMJ* 1991; 302:1122-3

70. Nelson RG, Kunzelman CL, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC. Albuminuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. *Diabetologia* 1989; 32:870-6
71. Jaap AJ, Donohae M, Shore AC. Limited microvascular vasodilation in patients with acromegaly. *J Endocrinol* 1993; 137:4-5
72. Williamson JR, Chang K, Frangos M, Hasan KS, Ido Y, Kawamura T et al. Perspective in Diabetes: Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 1993; 42 (6):801-13
73. Ortola FV, Bellermann BJ, Anderson S, Mendez RE, Brenner BM. Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. Potential mediator of hyperfiltration. *J Clin Invest* 1987; 80 (3):670-4
74. Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P, Velussi M, Avogaro A, Duner E et al. Metabolic control of kidney hemodynamics in normal and insulin-dependent diabetic subjects. Effects of acetoacetic, lactic, and acetic acids. *Diabetes* 1987; 36 (9):1073-81
75. Christensen JS, Gammelgaard J, Frandsen M, Orskov H, Parving HH. Kidney function and size in type I (insulin-dependent diabetes) patients before and during growth hormone administration for one week. *Diabetologia* 1982; 22 (5):333-7
76. Hallab M, Billiard A, Dejeune JJ, Bled F, Girault A, Fressinaud P, et al. Dissociation of the hypotensive and renal hemodynamics effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84 (3):383-6
77. Shore AC, Sandeman DD, Tooke JE. Nailfold capillary pressure in non-nephropathic diabetic patients of moderate disease duration: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition by enalapril. *Int J Microcirc Clin Exp* 1992; 11:44-5

78.Shore AC, Donohoe M, Jaap AJ. The effect of increasing doses of an angiotensin converting enzyme inhibitor on capillary pressure levels in patients with insulin-dependent-diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabetes Med* 1993; 10 (1):18-55

79.Cagliero E, Maiello M, Boeri D, Roy S, Lorenzi M. Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose. *J Clin Invest* 1988; 82 (2):735-8

80.Rieser BL, Cortes P, Zhao X, Bernstein J, Dumler F, Narins RG. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 1992; 90 (5):1932-43

81.Stout RW. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1991; 90:62-5

82.Walmsley D, Hampton KK, Grant PJ. Contrasting fibrinolytic responses in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabet Med* 1991; 8 (10):954-9

83.Jaap AJ, Shore AC, Tooke JE. Diminished endothelium-dependent microvascular vasodilation in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1994; 11 (2):5-22

84.Ishii H,Omeda F, Nawata H. Platelet function in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8:53-6

85.Tschoepe D, Roesen P, Schwippert B,Gries FA. Platelets in diabetes:The role in hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 (2):122-8

86.Alessandrini P, McRae J, Feman S, Fitzgerald GA. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 319 (4):208-12

87.Poston L, Taylor D. Endothelium-mediated vascular function in insulin-dependent diabetes. *Clin Sci* 1995;88 (3):245-55

- 88.Cohen R. Dysfunction of the vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; (5):67-76
- 89.Mayhann W, Simms L, Sharpe GM. Mechanism of impaired responses of cerebral arterioles during diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1991; 260:319-26
- 90.Taylor PD, Graves JE, Poston L. Selective impairment of acetylcholine-mediated endothelium-dependent relaxation in isolated resistance arteries of the streptozotocin-induced diabetic rat. *Clin Sci* 1995; 88 (5):519-24
- 91.TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial; phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312:932-6.
- 92.Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, White HD, Rutsch WR, Vahanian A, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91 (7):1923-8.
- 93.The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
- 94.Gibson CM, Ryan KA, Kelley MB, Sparano AM, Marble SJ, de Lemos JA, et al. Slower global flow in all 3 epicardial arteries after thrombolysis is related to adverse outcomes. *Circulation* 1998; 98 (1):I-698.
- 95.Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moschi G, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82:932-7.

- 96.de Lemos JA. ST-segment resolution as a marker of epicardial and myocardial reperfusion after thrombolysis:insights from the TIMI 14 and in TIME-II trials. *J Electrocardiol* 2000;33:67–72.
- 97.Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101 (2):125–30.
- 98.Gibson CM, Murphy S, Menown IB, Sequeira RF, Greene R, Van de Werf F, et al. Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration. TIMI Study Group Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34 (5):1403–12.
- 99.Katsuomi I, Hiroshi I, Masashi I, Shigeo K, Atsushi O, Katsuaki A, et al. Myocardial infarction and acute coronary syndromes association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1-7
- 100.Graham CW, Frisch D, Murphy SA, Sabatine MS, Pai R, James D, et al, and for the LIMIT AMI and TACTICS-TIMI 18 Study Groups. Time for contrast material to transverse the epicardial artery and the myocardium in ST-segment elevation acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris/non-ST elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:1163-7
- 101.Momose M, Abletshauer C, Neverve J, Nekolla SG, Schnell O, Standl E, Schwaiger M, Bengel FM. Dysregulation of coronary microvascular reactivity in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1675–9
- 102.Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilatation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988;77 (1):43–52.

103. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84 (5):1984–92.
104. Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, Attali JR, Antony I. Impairment of coronary microvascular dilatation in response to cold pressor-induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes* 2001; 50 (5):1180–5.
105. Reffelmann T, Kloner RA. The ‘no-reflow’ phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87 (2):162–8.
106. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105 (5):656–62.
107. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765-72.
108. Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, del Rosso G, D'Urbano M, Seveso G et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty: Real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation* 2002; 106(3):313-8
109. Chamuleau SA, Siebes M, Meuwissen M, Koch KT, Spaan JA, Piek JJ. Association between coronary lesion severity and distal microvascular resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(5):2194-200.
110. Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, Attali JR. Impairment of coronary microvascular dilatation in response to coldpressor induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes*. 2001; 50:1180–5.
111. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptecar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with

angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes*. 1993; 42:1017-25.

112.Nasher PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD: Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995; 91:635– 640.

113.Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H: Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84:1984–92.

114.Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arınç H, Ergin A. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99(17):2239-42.