

TC  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI OLANLARDA KORONER  
ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI VE AORTUN ELASTİK  
PAREMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan KURT  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Jülide YAĞMUR

MALATYA- 2010



TC  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI OLANLARDA KORONER  
ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI VE AORTUN ELASTİK  
PAREMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan KURT  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Jülide YAĞMUR

MALATYA- 2010

## TEŞEKKÜR

Bütün hocalarımdan öğrendiğim ilk şey önce insaniyet sonra da mesleğim olmuştur. Mesleğim konusunda edindiğim bilgi ve tecrübeleri benden esirgemedikleri için hepsine sonsuz minnet ve şükran duymaktayım.

Asistanlık dönemim boyunca eğitimim konusunda yoğun emek ve gayret sarfettiği için öncelikle değerli büyüğüm ve hocam Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e;

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından ve eğitimimdeki destek ve gayretlerinden dolayı değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Jülide YAĞMUR'a;

Eğitimim konusunda yine desteklerini ve gayretlerini yanımda hissettiğim, değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR' e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet CANSAL'e, Yrd. Doç. Dr. Nusret AÇIKGÖZ'e ve Yrd. Doç. Dr. Necip ERMİŞ'e;

Rotasyon dönemim boyunca desteklerinden ve gayretlerinden dolayı dahiliye kliniğindeki tüm hocalarıma ve klinik çalışanlarına;

Birlikte çalışmaktan memnun olduğum hastane dahilindeki asistan, hemşire, sağlık memuru, sağlık teknisyeni, yardımcı sağlık personeli ve sekreter arkadaşlara;

Beni hayata kazandıran ve yetiştiren, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, varlığımın sebebi tüm aile çevreme ve kardeşlerime;

En zor günlerimde hep yanımda olan beni sevgisiyle ayakta tutan biricik değerli eşim Münevver KURT'a;

Kısacası, üzerimde emeği olan herkese TEŞEKKÜR ederim.

Saygılarımla

Dr. Serkan KURT

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. NORMAL ARTER DUVARI.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI ETYOPATOGENEZİ.....</b>	<b>4</b>
2.2.1 Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi ve Modifikasyonu.....	4
2.2.2. Köpük Hücre Oluşumu.....	5
2.2.3. Aterosklerotik Plak Gelişimi.....	5
<b>2.3. ATEROSKLERozun HİSTOPATOLOJİSİ.....</b>	<b>7</b>
<b>2.4. ATEROSKLERoz İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....</b>	<b>7</b>
2.4.1. Lipoproteinler.....	9
2.4.2. Hipertansiyon.....	10
2.4.3. Sigara.....	10
2.4.4. Fiziksel İnaktivite.....	10
2.4.5. Yaş ve Cinsiyet.....	11
2.4.6. Genetik ve Ailesel Predispozisyon.....	11
2.4.7. Alkol.....	11
2.4.8. Psikolojik, Sosyal, Kültürel ve Yaşamsal Faktörler.....	12
2.4.9. Diyet.....	12
2.4.10. Obezite.....	12
2.4.11. Diyabet Mellitus.....	12
2.4.12. İnsülin Direnci.....	15
2.4.13. Yeni Risk Faktörleri.....	17
<b>3. BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI İLE KORONER ARTER</b>	
<b>HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....</b>	<b>17</b>
<b>4. KORONER ARTER HASTALIĞI VE AORTİK SERTLİK.....</b>	<b>20</b>
4.1. Aortun Elastik Özellikleri.....	20
4.2. Arteriyel Sertlik ve Komplians Ölçümü.....	20
4.3. Arteriyel Sertlik Mekanizmaları.....	21

<b>5. KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN RİSK FAKTÖRÜ OLARAK ARTERYAL SERTLİK.....</b>	<b>22</b>
<b>6. DİYABETES MELLİTUS VE AORTİK SERTLİK.....</b>	<b>23</b>
<b>7. KORONER ARTER HASTALIĞI ŐİDDETİNİN SKORLAMASI.....</b>	<b>23</b>
<b>8. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>25</b>
<b>9. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
<b>10. TARTIŞMA.....</b>	<b>34</b>
<b>11. ÖZET.....</b>	<b>37</b>
<b>12. SUMMARY.....</b>	<b>39</b>
<b>13. KAYNAKLAR.....</b>	<b>41</b>

## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1-</b> Normal Arter Duvarı Yapısı.....	4
<b>Şekil 2-</b> Temel Ateroskleroz Süreci.....	6
<b>Şekil 3-</b> Metabolik Sendromun Ateroskleroz ile İlişkisi.....	13
<b>Şekil 4-</b> Arteryal sertlik oluşum mekanizmaları.....	22
<b>Şekil 5-</b> Ekokardiyografik olarak AŐ ve AdÇ ölçümü.....	26
<b>Tablo 1-</b> NCEP ATP III Lipid Düzeyleri Sınıflaması.....	9
<b>Tablo 2-</b> Gensini skortama indeksi hesaplanması.....	24
<b>Tablo 3-</b> Grupların demografik ve biyokimyasal parametrelerinin Karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 4-</b> Aortun elastik parametrelerinin ve Gensini skorunun karşılaştırılması..	30
<b>Grafik 1-</b> Gensini skorunun gruplarda daŐılımı.....	30
<b>Grafik 2-</b> Grupların aortik strain daŐılımı.....	31
<b>Grafik 3-</b> Oral Glikoz Tolerans Testi 2.saat kan Şekeri ile gensini skoru arasındaki ilişki.....	32
<b>Grafik 4-</b> Gensini skoru ile aortik strain arasındaki ilişki.....	32
<b>Grafik 5-</b> Gensini skoru ile aortik distensibilite arasındaki ilişki.....	33

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>TEKHARF</b>	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
<b>NGT</b>	: Normal Glikoz Toleransı
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glikoz toleransı
<b>IFG</b>	: Bozulmuş Açlık Glikozu
<b>OGTT</b>	: Oral Glikoz Tolerans Testi
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Birliği
<b>MS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>NCEP ATP III:</b>	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Yetişkin Paneli
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>AGE</b>	: İleri Glikozillenme Son Ürünleri
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>LMCA</b>	: Sol Ana Koroner Arter
<b>LAD</b>	: Sol İnen Arter
<b>CX</b>	: Sirkumfleks Arter
<b>RCA</b>	: Sağ Koroner Arter
<b>ASÇ</b>	: Aortik Sistolik Çap
<b>ADÇ</b>	: Aortik Diyastolik Çap
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>DKB</b>	: Diyastolik Kan basıncı
<b>NB</b>	: Nabız Basıncı
<b>NDH</b>	: Nabız Dalga Hızı
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>AoS</b>	: Aortik Strain
<b>AoD</b>	: Aortik Distensibilite
<b>AS</b>	: Aortik Sertlik



## 1. GİRİŞ

Koroner Arter Hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbitidenin en önemli nedenidir (1). Her yıl yeni çalışmalar yapılmakta olup, gerek perkutan gerekse cerrahi tekniklerin yenilenip geliştirilmesine rağmen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde 2020 yılında KAH birinci sırada yer almaktadır (2).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, Türkiye' de erişkin nüfusta KAH prevalansı %3.8' dir. Ancak ileri yaşlarda (60-69 yaş) prevalansın %14' ü aştığı gözlemlenmektedir (3). KAH için çeşitli major risk faktörleri tanımlanmıştır; Sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet bunların en önemlileridir. ATP III kılavuzunda ve Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzunda diyabet artık kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edilmiş ve diyabetik her hastayı koroner arter hastası gibi değerlendirmek gerektiği bildirilmiştir (4,5). Aşikar diyabetin ve yüksek kan şekeri düzeylerinin diyabetin komplikasyonlarına neden olduğu sanılıyordu. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki henüz kan şekeri düzeyi yükselmeden diyabetin erken dönem komplikasyonları gelişmeye başlamaktadır (6). Onun için diyabet yönünden risk taşıyan ve açlık kan şekeri 100-125 mg/dl olan her hastaya Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) yapılmalı ve neticesinde bozulmuş glikoz toleransı (BGT) tespit edilmelidir (7). BGT' nin temelinde çizgili kas hücrelerinde glikoz alımına karşı insülin direnci mevcuttur. Metabolik açıdan insülin direnci,

insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir (8).

Daha önceki yapılan büyük çalışmalarda açlık plazma glikoz düzeyinden bağımsız olarak BGT ile KAH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (9,10, 11).

İnvaziv olmayan yöntemlerle aortun sertliğinin (AS) değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlı olduğu bilinmektedir. KAH ile AS arasındaki ilişki; asendan aortanın koroner arterlerden kaynaklanan vazo vazorumlarla beslenmesi ve genellikle yaygın tutulum gösteren aterosklerozun koroner arterlerin yanı sıra aortu da etkilemesi ile açıklanabilir (12). Ayrıca büyük arterlerdeki sertleşmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en iyi belirteci olduğu bildirilmiş ve ekokardiyografik inceleme ile ölçülebilen AS indeksi artışının kardiyovasküler olay riskini ön görmede kullanılabileceği rapor edilmiştir (13). AS aort duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), ateroskleroz, Marfan sendromu, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte AS' nin arttığı gösterilmiştir (14). AS fizyolojik olarak yaşla, ateroskleroz ve intravasküler gerilim basıncıyla artmaktadır (15, 16). Fakat arterial sertliğin epidemiyolojisini etkileyen faktörler düşünüldüğünden çok daha fazladır (17).

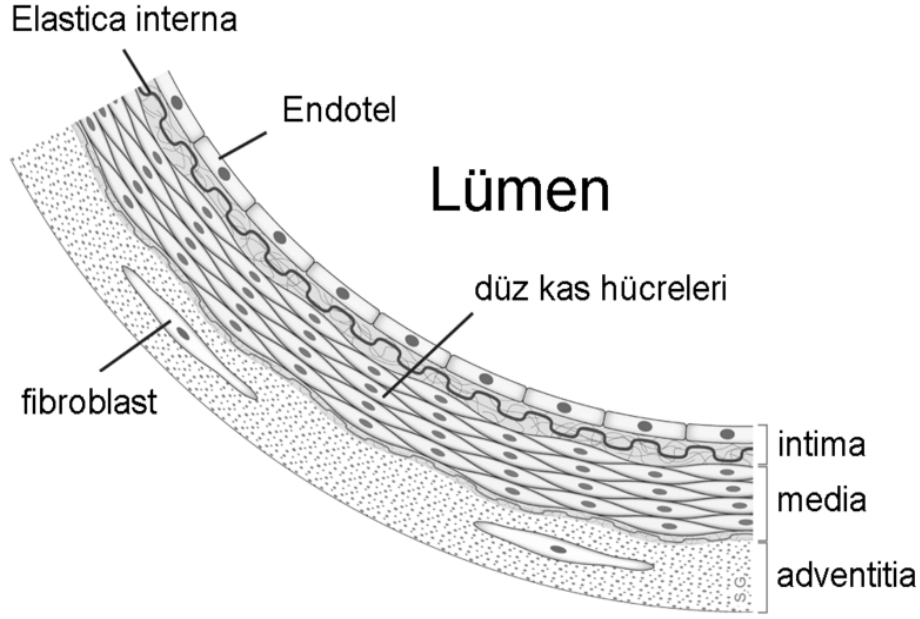
Daha önceki çalışmalarda BGT ile KAH yaygınlığı ve ciddiyeti değişik çalışmalarda değerlendirilmiştir. BGT olan kişilerde Gensini skoru (18) ile bakılan KAH yaygınlığı ile Aortun elastik parametreleri arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada BGT olanlarda aortun elastik parametreleri ile Gensini skoru kullanılarak belirlenen KAH yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı 3 tabakadan oluşur. En içte lümeni çevreleyen tabaka intima'dır. **İntima**, kan ile temas eden tek tabaka endotel hücreleri ve düz kas hücreleri arasına giren ekstraselüler matriks içerir (19). İntima tabakası, medya tabakasından internal elastik membran ile ayrılır. Bu tabakayı oluşturan ögeler arter yatağının her kesiminde aynı olsa da, intima kalınlığı yerel bazı farklılıklar gösterir (20). İntima kalınlığının en fazla olduğu bölgeler arterlerin dallanım noktaları ve yan dalların başlangıç kesimleridir. Dikkat çekici özellik ise, aterosklerozun daha çok bu bölgelere yerleşiyor olmasıdır (21).

**Media tabakası** arterin müküler duvarı olup internal ve eksternal elastik lamina ile çevrelenmiştir. Bu laminalar değişik madde ve hücrelerin her iki yönde geçişine imkan sağlayan büyüklükte çok sayıda açıklığa sahip elastik lif tabakalarından oluşurlar (22). En dış tabaka ise **adventisya**'dır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşmaktadır (23). (Şekil 1)



**Şekil 1.** Normal arter duvarının yapısı

## 2.2 KORONER ARTER HASTALIĞI ETYOPATOGENEZİ

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda mortalite ve morbitidenin en önemli nedenidir. (19). Epidemiyolojik çalışmalar sonucu çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Pozitif aile öyküsü, ileri yaş, erkek cinsiyet, dislipidemi, diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom, hipertansiyon, sedanter yaşam, sigara içimi, yüksek homosistein düzeyi, yüksek C- reaktif protein (CRP) düzeyi, yüksek fibrinojen düzeyi ve kadınlarda düşük östrojen düzeyi bunlar arasında en önemlileridir (24, 25, 26).

Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar, fibroproliferatif yanıtıdır (27). İleri evrelerde çeşitli lezyonlar bir arada görülebilirse de intimal plaklar karakteristik lezyonudur (13). Köpük hücreleri büyük oranda arter lümeninden plak içine giren monositlerden köken alan makrofajlardan oluşur (28).

### 2.2.1. Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi ve Modifikasyonu

Birçok yaygın Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)' nin temel aterojenik faktör olduğunu desteklemekte ve LDL' nin düşürülmesinin KAH riskini azalttığını

göstermektedir (29). Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü temel hedef olarak göstermiştir (30). Belirlenmiş koroner kalp hastalığı olan hastalarda NCEP LDL kolesterol seviyelerini  $\leq 100$  mg/dl olarak hedeflemektedir.

LDL' nin proinflatuar bir ajan olduğu bulunmuş ve kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirerek aterosklerotik lezyon başlamasına neden olduğu ortaya konmuştur. (31). Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (32). Bu olayların bir sonucu olarak okside LDL tarafından endotel hücre disfonksiyonu ve bunun sonucunda nitrik oksid üretiminin azalmasıdır (33, 34).

### **2.2.2. Köpük Hücre Oluşumu**

Aterosklerozun başlamasında makrofajların çok önemli yeri vardır. Hiperkolesterolemi devam ettiği sürece monosit adezyonu, düz kas hücrelerinin subendotelyal göçü ve makrofajlar ile düz kas hücrelerinde lipid birikimi sürer ve en sonunda makroskobik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde olan intimada köpüksü hücre agregatları ile sonuçlanmaktadır. Makrofajlar okside olmuş lipoproteinleri içine alma özellikleri vardır. Neticesinde kolesterolü biriktirirler ve lipid dolu köpük hücresine dönüştürürler. Oluşan bu köpük hücreleri ise aterosklerozun öncü hücreleridir (35).

### **2.2.3. Aterosklerotik Plak Gelişimi**

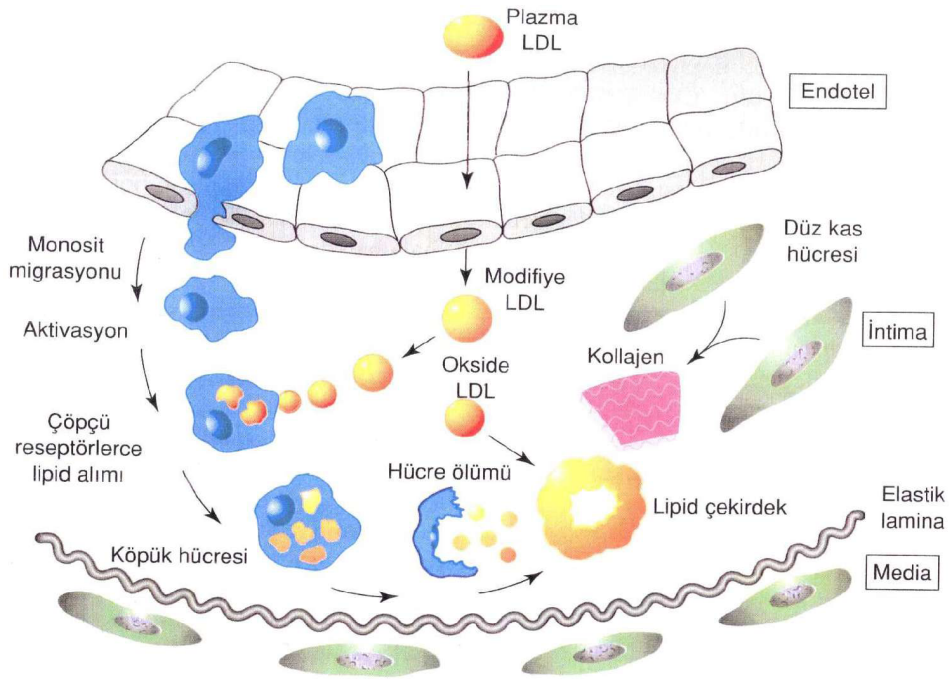
Arter endotelinin zedelenmesi ile aterogenez başlar. Endotel damar iç yüzeyinde tek sıra halindedir, kana geçirgen değildir, pasif bir bariyer olmayıp son derece aktiftir; endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları vardır ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında temel rol oynar (36, 37, 38, 39). Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyli vazodilatasyona eğilimli bir yapıdadır. Ancak bütün risk faktörleri oksidatif stres, mekanik, hemodinamik şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozarlar (40). Endotel hasarından sonra, monositler scavenger hücreler olan makrofajlara değişim gösterirler. Makrofajlar çöpcü reseptörleri ile modifiye ve okside LDL' yi alırlar ve köpük hücreleri oluşur (23).

Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler ile adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır ve gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu meydana gelmektedir (35, 41, 36, 42).

Düz kas hücrelerinin çoğalmasına bazı büyüme faktörleri karışmaktadır ki, en önemlisi ise PDGF' dir (35).

Odaksal veya masif kalsifikasyon, luminal yüzeyin fissürleşmesi veya ülserasyonu ile plağın rüptürü, fissürleşmiş veya ülserlezyonların üzerine trombus gelişmesi, plak içine kanama gibi değişimler gösterebilirler (35).

Aşağıdaki şemada temel ateroskleroz süreci özetlenmiştir (43).



**Şekil 2 : Temel Ateroskleroz Süreci.** Plazmadaki LDL intimaya girer, modifiye olur ve endotelde monosit migrasyonu ile sonuçlanan değişiklikleri başlatır. İntimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matriksinde sentezi uyarırlar.

## 2.3 ATEROSKLEROZUN HİSTOPATOLOJİSİ

Amerikan Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Komitesi lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran histolojik sınıflama öne sürmüştür (44).

**Tip I Lezyon:** Doğumdan hemen sonra çocukların çoğunda tip I lezyon vardır, minör lipid parçacıkları ve nadir makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

**Tip II lezyon:** Makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve arterlerin iç yüzeyinde sarı, yüzeyden kabarık çizgi olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde görünürler.

**Tip III lezyon:** Küçük ekstrasellüler lipid depozitleri ile karakterizedirler. Tip I-III lezyonlar öncül lezyon olmalarına rağmen klinik semptomaya yol açmadıklarından dolayı çoğu zaman medikal tedavi verilmezler.

**Tip IV lezyon:** Ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid birikimi hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden, hem de lipoprotein lipidlerin direk birikiminden kaynaklanmaktadır.

**Tip V lezyon:** Yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur.

**Tip VI lezyon:** Tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plak şeklinde görülür çoğunlukla.

**Tip VII** plaklarda yoğun kalsifikasyon vardır.

**Tip VIII** plaklar ise neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (45).

## 2.4 ATEROSKLEROZ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin tanımlanması primer ve seconder koruma açısından çok önemlidir (23). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), KAH risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (30) :

### **Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (30):**

**1. Lipid risk faktörleri** (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

**2. Nonlipid risk faktörleri**

**A. Modifiye edilebilen risk faktörleri**

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Fazla kiloluluk/ Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

**B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri**

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

**Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (30):**

1. Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  )
2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon ( Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı )
5. Düşük HDL kolesterol ( HDL  $< 40$  mg/dl )
6. Yüksek LDL kolseterol ( LDL  $\geq 130$  mg/dl )

**Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzunda koroner kalp hastalığı risk faktörlerini aşağıdaki şekilde sıralamıştır (5):**

- 1-**Yaş** (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  veya erken menopoz)
2. **Aile öyküsü** (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce KAH bulunması)
3. **Sigara içiyor olmak**
4. **Hipertansiyon** (kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
5. **Hiperkolesterolemi** (total kolesterol  $\geq 200$  mg/dl, LDL-kolesterol  $\geq 130$  mg/dl)



## 6. Düşük HDL-kolesterol değeri (<40 mg/dl)

7. **Diabetes mellitus** (Diyabet bir risk faktörü olmanın yanı sıra aynı zamanda koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir önemi vardır)

### 2.4.1. Lipoproteinler

KAH riski serum total kolesterol seviyeleri ile doğru korelasyon göstermektedir, total kolesterol seviyeleri büyük ölçüde LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir (46, 47). Serum kolesterol seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki doğrusaldır (47). Düşük total ve LDL kolesterol seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri (sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet... gibi) sık olsa bile koroner kalp hastalığı riski ise düşük bulunmuştur (48).

Aterojenik dislipidemi yüksek konsantrasyonlarda trigliserid, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu olarak tanımlanır (49).

TEKHARF çalışması, total kolesterol / HDL kolesterol oranının, halkımızda koroner kalp hastalığının en iyi lipid öngörücüsü olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada total kolesterol / HDL kolesterol oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükselttiğini göstermiştir (3).

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artmaktadır. Trigliserid ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları Tablo 1' de özetlenmiştir (30).

**Tablo 1 - Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III)**

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥190	≥500

### **2.4.2. Hipertansiyon:**

Hipertansiyon, kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısıdır. Aynı zamanda KAH için tek başına bir risk faktörüdür (50). Hipertansiyon ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadınıımızda bulunduğu tahmin edilmektedir (3). KAH hipertansif kişilerde normotansif olanlara göre 2-3 kat daha fazla oranda görülmektedir (51).

Hipertansiyonda endotelial disfonksiyon rastlanmaktadır. Damar rezistansının bozulmuş vazodilatatör cevabı hipertansif vakaları içeren çalışmaların çoğunda gösterilmiştir (50). Hipertansiyonda asıl olarak azalmış nitrik oksit biyoaktivitesi tanımlanmıştır (52). Vazokonstriktörler açısından, endotelin seviyeleri bazı hipertansif hastalarda artmış olarak rapor edilmiştir (53).

Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluştundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış myokardiyal duvar stresi ve artmış myokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. AS bir işareti olan geniş nabız basıncı, Koroner kalp hastalığını tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır (54).

### **2.4.3. Sigara**

TEKHARF çalışmasında, sigara içiciliği ülkemizde en yaygın KAH risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (3). Sigara içme patogenetik olarak kolesterole bağı bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik yönde etki ederek KAH riskini artırır (55).

Yapılan çalışmalar neticesinde sigara içiciliğinin oksise LDL düzeyini arttırdığı, HDL düzeyini düşürdüğü, trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (56, 57, 58).

### **2.4.4. Fiziksel İnaktivite**

Fizik aktivite azlığının KAH riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir. Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini

engellemektedir (59). Düzenli olarak yapılan fiziksel aktivite sonucunda kilo azalmakta (60), LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte (61), insüline duyarlılık artmakta (62), kan basıncı düşmekte (63), endotele bağlı vazodilatasyon (61) ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (64).

#### **2.4.5. Yaş ve Cinsiyet**

Erkek hastalarda koroner atreskleroz kadınlara göre daha çok görülür. Kadınlarda ise menapoz döneminden sonra belirgin bir artış gösterir. Bu cinsiyet belirginliği siyah ırka göre beyazlarda daha da fazla olmaktadır (65). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda ise 55 yaş üzeri KAH için önemli bir risk faktörüdür (23). Cinsiyetin KAH riski üzerindeki en önemli etkisi kolesterole bağımlı olduğu düşünülmekte olup menopoz öncesi dönemde östrojenin lipid metabolizmasına pozitif katkılarından dolayı kadınlarda KAH görülmesi daha azdır (66).

#### **2.4.6. Genetik ve Ailesel Predispozisyon**

Koroner aterosklerozun bazı aile gruplarında daha fazla görüldüğü bir gerçektir (65). Birinci derecede erkek akrabalarda 55 yaşından, birinci derecede kadın akrabalarda 65 yaşından önce enfarktüs veya ani ölüm bulunması KAH riskini 1,3- 1,6 kat artırmaktadır. Yapılan birçok çalışmada aile öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (67).

#### **2.4.7. Alkol**

Alkol tüketiminin KAH riskini azaltıcı etkisi yüksek oranda HDL kolesterol ve insülin duyarlılığını artırmasına, fibrinojeni azaltmasına bağlanmıştır (68). Önerilen faydalı etkilerinin yanı sıra alkol tüketiminin fetal alkol sendromu, kardiyomiyopati, hipertansiyon, hemorajik inme, kardiyak aritmi ve ani ölüm gibi bilinen birçok kötü etkileri mevcuttur (69).

#### **2.4.8. Psikolojik, Sosyal, Kültürel ve Yapısal Faktörler:**

Stres gibi birçok psikolojik faktörün KAH oluşturmadaki etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamıştır. Strese maruz kalan bireylerde kan basıncı ve kalp atımı hızlanmakta ve epinefrin, norepinefrin hormonları salınımının ve kan şekerinin artması gibi metabolik etkiler görülmektedir (70, 71).

#### **2.4.9. Diyet**

Aterojenik diyet ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenabilir nedenleri olarak düşünülebilir (72). Diyet ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi irdeleyen araştırma sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

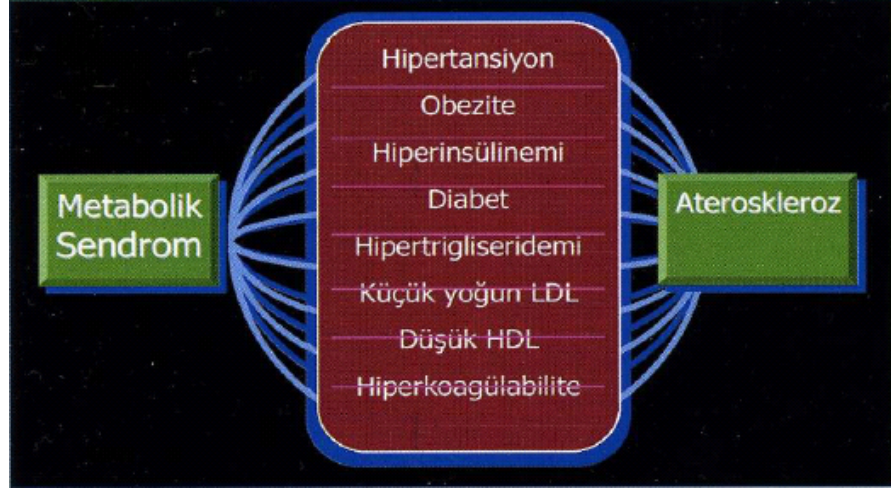
1. Toplumlar arasında yeme alışkanlıkları bakımından önemli farklılıklar görülmektedir. Bu farklılıklar, koroner kalp hastalıklarının görülme sıklığını etkilemektedir (73).
2. Bireysel yeme alışkanlıkları da KKH ile ilişkilidir (74).
3. Yağlar, proteinler, karbonhidratlar, mineraller, vitaminler, alkol ve diğer diyet bileşenleri birlikte düşünüldüğü zaman, alınan yağın miktarı ve tipid içeriği KAH' ın oluşumunu etkileyen en önemli faktördür.

#### **2.4.10. Obezite**

Obezite Amerikan Kalp Birliği tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendromlu (MS) hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite MS' li hastalarda %12 iken, MS olmayanlarda bu oran %2.2 dir (75).

Obezite; insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol, protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi ile birliktelik gösterir (76).

MS' in belirtilen tüm komponentlerinin, koroner kalp hastalığı ile çok yakından ilişkili olup ateroskleroza neden olan sonuç ilişkisi, şekil 3' de gösterilmiştir.



Şekil 3: Metabolik Sendromun Ateroskleroz ile İlişkisi

Obezite ile birlikte genelde birçok risk faktörü birlikte bulunmaktadır. Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi diğer risk faktörlerinin sıklıkla obezite ile birlikte olması, obezitenin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının sorgulanmasına neden olmaktadır (77).

Obezitenin türü ve derecesi de önemlidir. İnsülin rezistansı ile ilişkili olması, MS' in bir parçası olması ve KAH için artmış risk faktörü olması nedeniyle abdominal (santral) obezitenin çok önemli olduğu bilinmektedir (78).

#### 2.4.11. Diyabetes Mellitus

Amerikan Diyabet Birliğine (ADA) göre DM tanısı açlık kan glikozunun venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın rastgele plazma glikozunun 200 mg/dl üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi semptomların oluşu ile de tanı konulabilir (79).

TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş olup, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için endişe verici bir durum olduğu vurgulanmıştır (3).

Tip 2 diyabetin kesin etyolojisi bilinmemektedir. Heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir ve çoğu bireyde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak

kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif çalışmalarla ortaya konulmuştur. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda koroner kalp hastalığının önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (80).

Diyabet, KAH gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olup, erişkin diyabetiklerin % 75-80'i kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Diyabet varlığı KAH riskini, erkeklerde 2-3, kadınlarda 3-7 kat kadar arttırmaktadır (81).

Premenopozal kadınlar erkeklere oranla nisbeten KAH' a karşı korunmaktadır. Fakat diyabetin bu korunmayı ortadan kaldırdığı görülmüştür (81). Diyabetik kadınların erkekler ile karşılaştırıldığında tekrarlayan myokard infarktüsü riski yaklaşık olarak iki kat daha fazla bulunmuştur (82).

Tip 2 diyabetli hastalarda insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak da bilinen anormal lipoprotein profili, muhtemelen kardiyovasküler riskteki artışın en önemli nedenidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri genellikle normale yakın seyretmesine rağmen, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı yapılan çalışmalar neticesinde saptanmıştır (19).

Hiperglisemi proteinlerin ve fosfolipidlerin glikolizasyonuna neden olarak hüre içi oksidatif stresi artırır. Maillard ya da kahverengilesme reaksiyonu olarak bilinen enzimatik olmayan reaktif ürünler, glikozdan üretilen schiff bazı ve amadori ürünleri, kimyasal olarak geri dönüşlü erken glikozillenme ürünleri oluştururlar, bunlar sonra tekrardan bir araya gelerek daha stabil ürünler oluştururlar, bunların bazıları uzun ömürlü proteinlerdir ve ileri glikozillenme son ürünlerini (AGE) oluşturmak üzere karmaşık kimyasal işlemlerden geçmeye devam eder. AGE bir kez oluşuktan sonra stabil olup geri dönüşüzdür. AGE reaktif oksijen metabolitlerini (O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HO, HOCL gibi) oluşturur ve sonrasında damardaki oksidatif hasar artar (83).

Tip 2 DM ve BGT, birçok kardiyovasküler risk faktörü (hipertansiyon, obesite, hiperinsülinemi ve serum lipid ve lipoprotein anormallikleri) ile birlikte bulunmaktadır (84, 85). Yayınlanmış veriler anormal endotel işlevlerinin damarsal hastalığın diğer bulgularından önce geldiğine MS' in tip 2 diyabete ilerlemesi, endotel işlev bozukluğunun ateroskleroza ilerlemesine paralel olduğuna işaret etmektedir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet, MS ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri anormal bir endotel

yanıtını belirler ve bu yanıtın da ateroskleroz gelişiminden önce oluştuğu düşünülmektedir (83).

Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları şöyle özetlenebilir: düşük HDL, yüksek trigliserid / artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek lipoprotein a konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plasminojen aktivatör inhibitörü-1, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, lökosit aktivasyonu, genetik, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (29).

#### **2.4.12. İnsülin Direnci**

İnsülin direnci, iskelet adalesi, kas ve yağ dokusunda, normal konsantrasyondaki insülin ile uyarılan glikoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glikoz üretiminin insülinle baskılanamaması ile karakterizedir (86). Tip2 diyabetin tüm safhalarında insülin direnci olmasına rağmen, MS tanısı almış ancak hiperglisemi saptanmayan ve tip 2 diyabet gelişimi açısından yüksek risk taşıyan birçok kişide insülin direnci olduğu gözlenmektedir.

İskelet kası tüm glikoz tutulumunun %80-90' ından sorumludur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki tip 2 diyabetik hastalarda normal kişilerle kıyaslandığı zaman iskelet kasında insülinle uyarılmış glikoz transportu belirgin olarak azalmıştır.

Obezlerde, özellikle visseral obezitede artmış yağ dokusu tümör nekrozis faktör- $\alpha$  ve lipolizin artması nedeniyle (insülin yağ dokusuna etki edememesi nedeniyle) trigliserid dönüşümü olamamakta ve lipoprotein lipaz aktivitesinin de azalması nedeniyle serbest yağ asitleri portal vendede çoğalmaktadır. Sonuçta kas hücre içi serbest glikoz artar. Fazla miktardaki serbest glikoz insülinin kas içerisindeki etkisini baskılamaktadır. Serbest yağ asitlerinin de artması ile kas hücresinde glikozun kullanımı daha da azalmakta ve hiperglisemiye, glikoz ve beta hücresinde insülin salınmasının azalmasına ve tip 2 diyabetin gelişmesine sebep olmaktadır (87).

Android obez kişilerde insülin tayini ile beraber yapılan OGTT kontrolleri ile karşılaştırıldığında glisemi düzeyleri aynı olmasına rağmen yüksek insülin düzeyleri saptanmıştır. Yani bu tablo göstermektedir ki; obez kişinin kan şekerini belli bir düzeyde tutmak için obez olmayan kişiye göre daha fazla insülin salınımı gerekmektedir. Diyabet gelişiminin ilk safhalarında hastalarda normal glikoz düzeyinin

sağlanabilmesi için sürekli insülin üretimini yüksek düzeyde tutmak zorunda kalan pankreas beta hücreleri, zaman içinde insülin sentez ve sekresyon kapasitesini yitirmekte ve daha fazla yükselen kan şekeri beta hücre desensitizasyonu yapmaktadır. Bunun sonucunda insülin düzeyi azalmakta kan glikoz düzeyleri artmaktadır. Kan glikoz düzeyinin yükselmesinin hızlandığı durumda tanı prediyabet olarak konmakla birlikte azalmış karbonhidrat toleransı, tip 2 diabet gelişimine neden olmaktadır (88).

### **İnsülin Direnci Sıklığı;**

- Normal OGTT' li sağlıklılarda % 25
- BGT olanlarda % 59
- Tip 2 diyabetiklerde % 88
- Esansiyel hipertansiyonu olanlarda % 50
- Obez bireylerde % 80

Hiperinsülinemi sodyum tutulumuna, hücresel proliferasyon ve matriks genişlemesi gibi vasküler yanıtlara neden olur. Ayrıca angiotensin-2, endotelin ve vazoaaktif intestinal peptid gibi nörohümorale faktörleri artırarak endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu hızlandırır. Çeşitli büyüme faktörlerine etkisi ile de ateroskleroza hızlandırarak damar hasarı yapar (89).

İnsülin direnci veya prediyabet durumunda belirgin hipergliseminin ortaya çıkışından önce kardiyovasküler riskin artışına dair giderek artan bir kabul ve endişe ortaya çıkmıştır. San Antonio'daki Texas Üniversitesi Sağlık Merkezinden Dr. Steven Haffner, bu verilerden bazılarını özetlemiştir (90). Yaptığı araştırmaya göre, prediyabetlerde heterojenlik olduğu görülürken insüline karşı dirençli olanların olmayanlara oranla aynı glikoz düzeyinde, daha fazla kardiyovasküler risk faktörüne (örneğin; hipertrigliseridemi, düşük HDL-K) sahip olduğunu belirlenmiştir. Ayrıca, insüline dirençli prediyabet kişilerin, plasminojen aktivatör inhibitörü-1 ve CRP, gibi klinik belirtiler sergilemeyen yüksek enflamasyon göstergelerine sahip olduğuna işaret edilmiştir. Makrovasküler hastalık riski yüksek olan 592 hastanın 5 yıl boyunca takip edildiği bir alman araştırmasında, CRP, kardiyovasküler ölümlerde, diyabetli alt grup ve genel kohorttaki klasik risk faktörleri ile karşılaştırıldığında bile en güçlü risk faktörü olarak tespit edilmiştir (91).



Amerika'da yapılan kemik erimesi araştırmalarında, 65 yaş üstü kadınlarda MS'nin varlığı ve ölüme etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar; MS'li hastalarda 2-3 katı ölüm artışı ve 3 katı kardiyovasküler ölümü ortaya koymuştur (92). Görünen odur ki; insülin direncine erken aşamalarda müdahale, kardiyovasküler komplikasyonların azaltılmasında hayati önem taşımaktadır.

#### **2.4.13. Yeni Risk Faktörleri**

KAH prevalansını ve bazı hastalarda ortaya çıkan erken önem KAH nedenini anlamak için, klasik major risk faktörleri yeterli olmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda (Hiperhomosisteinemi, Lipoprotein (a) yüksekliği, Brain Natriüretik Peptit, high-sensitive C-reactive protein yüksekliği, enfeksiyon, protrombotik faktörler, çözülebilir CD40 Ligand ilişkisi gibi) bazı yeni risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak bunların bazıları geniş epidemiyolojik çalışmalarda tam kanıtlanamamış veya bazılarının modifikasyonu ile KAH'da regresyon sağlanıp sağlanamayacağı tam anlaşılamamıştır.

### **3. BOZULMUş GLİKOZ TOLERANSI İLE KORONER ARTER HASTALIğI ARASINDAKİ İLİşKİ**

İnsülin salınımı ve insüline doku yanıtıyla plazma glikoz seviyeleri normal sınırlar içinde tutulması sağlanır. Glikoz intoleransı insülin sekresyonunda bozukluk veya insülin etkisindeki bozukluk olduğunda meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda postprandiyal hiperglisemi oluşumunda insülin etki bozukluğu insülin sekresyonundaki bozukluktan daha fazla yere sahiptir (93).

Açlık plazma glikoz düzeyi 100 mg/dl altında olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belirli aralıklarla OGTT yapılarak BGT veya diyabet aranmalıdır (94). DSÖ aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçına sahip bireylerin tip 2 diyabet açısından taranması gerektiğini vurgulamaktadır. 45 yaşın üstünde ve özellikle Vücut Kitle İndeksi ( VKİ )  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> olan kişilerde diyabet taranmalı. Sonuçlar normal olsa bile 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.

DSÖ OGTT yapılma endikasyonları:

- a) Birinci derece akrabasında tip 2 diyabet veya MODY tip diyabeti olanlar
- b) Sedanter yaşam tarzı olanlar
- c)Yüksek riskli etnik gruplara mensup olanlar (örn; Afrikalılar, Latin Amerikalılar, Asyalılar, Amerika da yaşayan yerliler).
- d) Daha önce gestasyonel diyabet ya da gestasyonel glikoz intoleransı tanısı almış olan veya iri bebek ( doğum ağırlığı > 4 kg olan ) doğuran kadınlar.
- e) MS'in komponentlerini taşıyan bireyler.
- f) İnsülin direnci veya insülin eksikliğine neden olan bir hastalığı olan (sekonder DM ) bireyler.

OGTT Testine Hazırlık ve Testin Yapılması:

OGTT sırasında dikkate alınması gerekli bazı kurallar aşağıda görülmektedir:

- Testten önce, en az üç gün yeterli miktarda (  $\geq 150$  gr/gün ) karbonhidrat alınmalı ve olağan fizik aktivite yapılmalıdır.
- Test en az sekiz saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.
- Testten önceki akşam 30–50 gr karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.
- Test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay/kahve gibi içecekler veya sigara içilmesine izin verilmez.
- Karbonhidrat toleransını bozan ilaçları kullanmak, inaktivite, akut/ kronik enfeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.
- Açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 75 gr anhidroz glikoz veya 82,5 gr glukoz monohidrat 250–300 ml su içinde eritilip beş dakika içinde içirilir.
- Glikozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan iki saat sonraki kan örneği alınır. Çocuklarda verilecek glikoz miktarı 1.75 gr/kg (maksimum 75 gr)' dır (95).

**Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (ADA 2003) (79) :**

Açlık Plazma Glikozu

Normal : <100 mg/dl

Bozulmuş açlık glikozu (IFG): 100- 125 mg/dl

Diyabet : >125 mg/dl

OGTT sırasında 2. saat plazma glikozu

Normal: <140 mg/dl

Bozulmuş glikoz toleransı: 140- 199 mg/dl

Diyabet: >199 mg/dl

Açlık plazma glikoz düzeyi, 110-126 mg/dl arasında olmasına rağmen, OGTT ile 2.saat plazma glikoz düzeyi, 140 mg/dl'nin altında olan hastalarda, açlık glisemi homeostazisinin bozukluğu söz konusudur. Ancak bu durum, diyabet tanısı için yeterli değildir. Bu grup hastalar, açlık glisemi yüksekliği olarak sınıflandırılır ve genellikle bir süre sonra, BGT şekline dönüşür.

Yapılan birçok çeşitli çalışmalarda, BGT olan hastalarda, diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskinin, %26; 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin ise %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu dönemin de tanıdan önce, yaklaşık 2-12 yıl önce oluştuğu tahmin edilmektedir (96). Diyabet komplikasyonları daha açlık kan glikozu normal seviyelerdeyken yani postprandiyal hiperglisemi mevcutken gelişmeye başlamaktadır. Yani, postprandiyal hiperglisemi açlık hiperglisemiden KAH için daha belirleyicidir.

Bozulmuş açlık glikozu ile BGT arasındaki farkı araştırmak için Baltimore Longitudinal Yaşlanma çalışması yapılmıştır. Benzer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalar 9,5 yıl boyunca takip edilmiş ve çalışma sonucunda IFG' li hastalar ve normal glikoz toleransı olan hastalar arasında temel kardiyovasküler risk farklılık göstermezken BGT olanlarda kardiyovasküler risk anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (97).

Yapılan birçok çalışmada KAH ile açlık insülin seviyeleri ilişkili bulunmuş olup insülin duyarlılığı azalmış olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada KAH olup bilinen diyabeti olmayan hastalarda OGTT sonrası postprandiyal insülin yanıtlarının fazla olduğu hastalarda insülin yanıtlarının normal olduğu gruba göre KAH yaygınlığı fazla saptanmıştır (98). Diğer risk faktörleri yokluğunda bile hiperinsülinemi KAH için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (99). Son yapılan prospektif çalışmalarda insülin seviyeleri ile kalp hastalığı ilişkili olduğu bulunmuş fakat epidemiyolojik kanıtlar hiperinsülineminin kalp hastalığı için major bir risk faktörü olduğunu desteklememektedir. Mevcut kanıtlara göre insülin direnci ateroskleroz, diyabet,

obezite, trombogenez ve hipertansiyon ile ilişkili bulunmuş olmasına rağmen hiperinsülinemi ile bu patolojiler ilişkisiz saptanmıştır (100).

Yine son zamanlarda yapılan prospektif çalışmalardan elde edilen bulgular göstermiştir ki proinsülin KAH belirteci olarak insülinden daha iyi olabileceği düşünülmüştür. Netice olarak özgün insülin konsantrasyonları ve KAH riski arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır (101).

## **4. KORONER ARTER HASTALIĞI VE AORTİK SERTLİK**

### **4.1. Aortun elastik özellikleri:**

Yapılan çalışmalar neticesinde santral arterlerin aşırı kan basıncı değişikliklerini azaltmada tampon görevi gördüğü anlaşılmıştır. Bu özelliğinden dolayı aort, nabız basıncını düşürür, periferik kan akışını kolaylaştırır ve genel olarak kardiyovasküler verimliliği artırır (102). Arteriyel sertlik, distensibilite veya komplians; büyük arterlerin nabız basıncı karşısında genişleme kabiliyetinin göstergeleridir. Yaşlanma, DM, ateroskleroz, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi durumlarda arteriyel sertlik artar. Bu durumun KAH, inme, demans için bir belirteç olduğu gösterilmiştir. (103, 104). Ayrıca arteriyel sertliğin kendisi de vasküler yapıyı ateroskleroza duyarlı hale getirir (105).

### **4.2. Arteriyel Sertlik ve Komplians Ölçümü:**

**1. Direkt yöntemler:** Anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi, intravasküler ultrason ve venöz oklüzyon pletismografi.

**2. İndirekt yöntemler:** Atım hacmi/nabız basıncı oranı, nabız dalga hızı, nabız kontür analizi, total komplians.

En önemli direkt ölçme yöntemi eş zamanlı nabız basıncıyla arterin çap veya alan değişikliğinin in vivo olarak ölçülmesidir. İnsanlardaki in vivo çalışmalarda anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi ile aortik komplians ve aortik sertliği(AS) değerlendirmede kullanılmışlardır.

İndirekt ölçmede en sık nabız dalga hızı (NDH) kullanılmıştır (110,111). NDH, nabız basınç dalgasının ayağa varış süresinden ve bu dalganın katettiği mesafeden

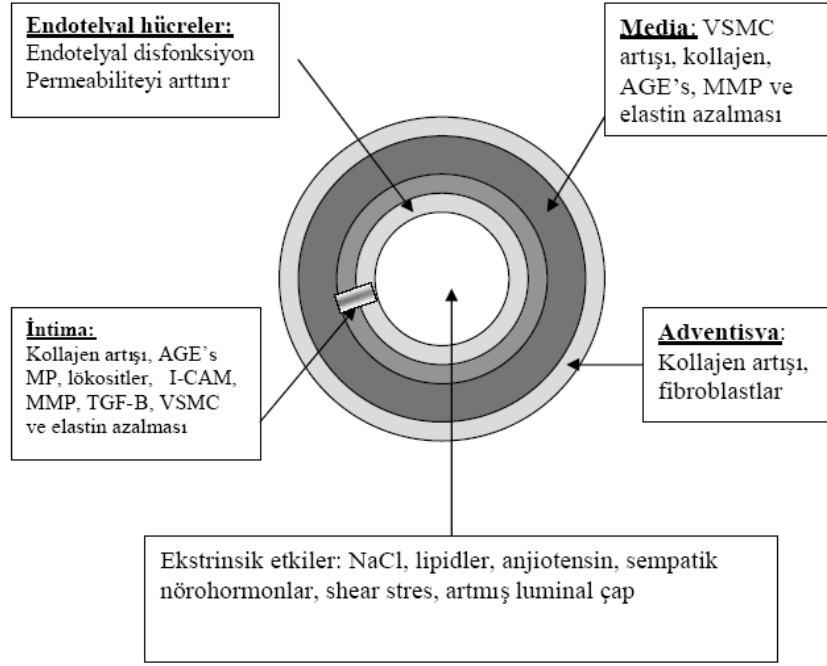
hesaplanmaktadır. Ekokardiyografik yöntemle ise EKG kılavuzlugunda parasternal uzun eksen pencereden aortun M-mod görüntüsü elde edilir. EKG referans alınarak aortun sistolik (ASÇ) ve diyastolik (ADÇ) çapları ölçülür. Es zamanlı olarak tansiyon aleti yardımıyla sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçülür ve nabız basıncı (NB) hesaplanır. Non invazif olarak elde edilen bu parametrelerle invazif olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (106). Yalnız bu parametrelerin gösterdiği elastikiyetin, çıkan aortaya ait oluşu ve bu bölgenin koroner kan akımından etkilenmesi bazı durumlarda kısıtlama oluşturabilir (107). Bu kısıtlamayı aşmak için Schieken ve arkadaşlarının önerdikleri inen aort akım doppler trasesinden hesaplanan AS indeksi kullanılabilir (108).

**1-AORTİK STRAİN(GERİLME):** Aortik strain (AoS) (%) =  $(Asç - Adç) \times 100 / Adç$ .

**2-AORTİK DİSTENSİBİLİTE(ZORLANMA):** Distensibilite (AoD) (cm<sup>2</sup>/dyn /103) =  $(2 \times AoS) / (SKB - DKB)$ .

#### 4.3. Arteryal sertliğin mekanizmaları:

Damar duvarının yapı iskeletini oluşturan iki protein; kollajen ve elastindir. Damar duvarının esnekliği, kompliyansı ve stabilitesi bu proteinler tarafından sağlanır. Bu proteinler damar duvarını stabilize eder. Bu iki yapının stabilitesi yavaş fakat dinamik yapım ve yıkım süreciyle sağlanır. Bu dengenin bozulmasına, esas olarak inflamatuvar çevrenin stimülasyonu, anormal aşırı kollajen üretimi ve normal elastin kalitesinin azalması yol açar. Sonuçta, bu etkenler arteryel sertliğin gelişmesine katkıda bulunur (109) Arteryal sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (Şekil 3 ). Bu damarsal değişiklikler glikoz regrasyonu, tuz ve hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden ve hemodinamik güçlerden etkilenmektedir (110). Sertlik periferik damarlardan ziyade daha çok santral damarlarda meydana gelmektedir (111, 112).



Şekil 4: Arteriyal sertlik oluşum mekanizmaları

## 5. KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN RİSK FAKTÖRÜ OLARAK ARTERİYAL SERTLİK:

Arter sertliği ile ateroskleroz arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Arteriyal sertleşme ve ateroskleroz genelde beraber bulunur. İleride gelişebilecek kardiyovasküler ve koroner olaylar hakkında arter sertliği yol göstericidir.

Arter sertliği ile koroner sonuçlar arasındaki ilişkiyi ilk gösteren çalışma 2002 yılında Boutuyrie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (113). Çalışmanın neticesinde anjiyografik olarak KAH olanlarda olmayanlara göre NDH' da içeren arteriyal sertlik indeksleri daha yüksek bulunmuştur (114, 115, 116). Yine yapılmış bazı çalışmalar da arter sertliği ile KAH ciddiyeti arasında ciddi ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Büyük arterlerin elastikiyetindeki azalma KAH iskemik semptomlarını arttırır (117). Aort elastikiyetindeki azalma NB' de artışa, bu da ateroskleroza meyili arttıran istenmeyen hemodinamik değişikliklere neden olabilir. NB' deki artış, duvar gerilimine bu da endotel disfonksiyona neden olarak ateroskleroza yol açabileceği gibi, oluşan aterosklerozun sonucu ya da aterosklerden bağımsız olarak aort elastikiyetindeki azalmanın kendisi, miyokardiyal beslenmeyi bozabilir (118).

## 6. DİYABETES MELLİTUS VE AORTİK STİFFNES

Bilindiği üzere diyabet arterlerde hem fonksiyonel hem de yapısal değişiklikler meydana getirirerek, mortalite ve morbidite artışa neden olmaktadır (119). Diyabetin damar duvarında yaptığı bir takım değişiklikler neticesinde arteriyel kompliyans ve stiffnesde değişiklikler olur. Yapılan ARIC çalışmasında tip 2 diyabeti olanlarda glikoz seviyesiyle karotis arterin artan sertliği pozitif olarak korele bulunmuştur (120). Sonuç olarak diyabetli hastalarda AS artar ve bunun sonucunda da kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış meydana gelir.

## 7. KORONER ARTER LEZYON YAYGINLIĞI VE GENSİNİ SKORLAMA SİSTEMİ

**Stenoz skoruması:** Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır (12). Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Segment ve katsayıları ise: LMCA (X5) LAD proksimal (X2.5), mid (X1.5), apikal (X1), diagonal 1 (X1) ve diagonal 2 (X0.5) segmentlerine; CX proksimal (X2.5), distal (X1), obtus marjin (OM X1) ve eğer sol dominant ise posterior descending arter (PDA X1), posterolateral arter (PL X0.5) segmentlerine; RCA ise proksimal (X1), mid (X1), distal (X1) ve PDA (X1) segmentlerine ayrılmıştır ( tablo 2 ).

Tablo 2: Gensini skorlama indeksi hesaplanması

Lümen darlığı	Skor	Çarpım Faktörü
≤%25	1	
%26-50	2	
%51-75	4	
%76-90	8	
%91-99	16	
%100	32	
Sol koroner arter		
Sol ana koroner arter	5	
Sol anteriyör inen arter		
Proksimal segment	2,5	
Orta segment	1,5	
Apikal segment	1	
1. Diyagonal	1	
2. Diyagonal	0,5	
Sirkumfleks arter		
Proksimal segment	2,5 (3,5)*	
Orta segment	1 (2) *	
Distal segment	1 (2) *	
Obtus marginal dal	1	
Posterolateral dal	0,5	
Sağ koroner arter		
Proksimal segment	1	
Orta segment	1	
Distal segment	1	
Posteriyör inen arter	1	

\* Sirkumfleks arter dominant ise çarpım faktörü olarak parantez içi değer kullanıldı.

Bu skorlama sistemi koroner arter darlık ciddiyetinin daha doğru bir biçimde değerlendirilmesine olanak tanıdığından ve kolayca uygulanabildiğinden son derece kullanışlı bir sistemdir ve günümüzde de yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir.

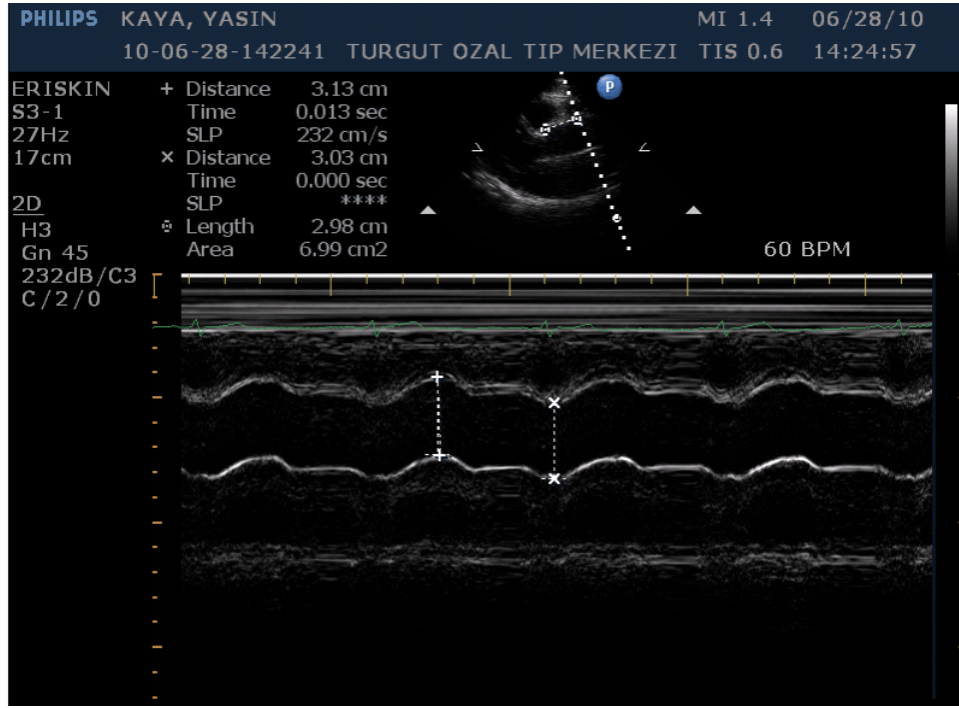


## 8. GEREÇ ve YÖNTEMLER

**Hasta Grubu:** Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji kliniğine başvuran ve anamnez, ekokardiyografi, efor testi ve myokard perfüzyon sintigrafisi sonucunda koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner angiografi planlanan ardışık hastalar çalışmaya dahil edildi. Kapak hastalığı, kardiyomiyopati, akut kalp yetersizliği, karaciğer yetersizliği, diyabet öyküsü, maling tümör hikayesi olanlar ve koroner by-pass uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için hastane etik kurulundan onay alındı ve hastalara bilgi ve onam formları imzalatıldı. Koroner anjiografi öncesi her hastanın boy, kilo, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüldü. Açlık kan şekeri normal olan ardışık 100 hastaya OGTT uygulandı. 2. saat kan şekeri sonucunda 39 (%39)' unda normal glikoz toleransı (NGT), 40 (%40)' unda BGT ve 21 (%21)' inde diyabetik glikoz toleransı tespit edildi. 39 (15 kadın /24 erkek ortalama yaş  $61,7 \pm 12,7$  yıl) normal glikoz toleransı, 40 (10 kadın /30 erkek ortalama yaş  $58 \pm 11,6$  yıl) BGT olmak üzere toplam 79 hasta çalışmaya alındı. BGT ve NGT olanlar (kontrol) şeklinde iki grup oluşturuldu.

**Kan örnekleme ve oral glikoz tolerans testi (OGTT) :** Hastalara 10 saatlik açlık ardından açlık glikozu, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ölçüldü. Standart OGTT, DSÖ kriterlerine göre uygulandı. Glikoz verilmesinden 2 saat sonra kan şekeri düzeyleri ölçüldü ve ADA kriterlerine göre glikoz tolerans durumu değerlendirildi.

**Ekokardiyografik İnceleme:** Transtorasik ekokardiyografi, yüksek rezolüsyonlu ekokardiyografi cihazıyla (HDI-5000: ATL, Borhell, Washington-USA) ve 4-MHz bir prob ile yapıldı. Rutin ekokardiyografi incelemesi sonrası hastalar sol lateral dekübitis pozisyonunda parasternal uzun aks 2-D kılavuzluğunda M- mode ile asendan aort kayıtları alındı. Bu M-mode asendan aorta kayıtları aort kapağın 3 cm kadar distalinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı (Şekil 5). ASÇ aort kapağı tam açık konumda iken alındı. ADÇ ise EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı. Arka arkaya 4 atımda ölçüm yapıldı ve ortalama değer alındı.



**Şekil 5:** Parasternal uzun eksen M-mod görüntüde, aort kapak seviyesinin 3 cm distalinden asendan aorta üst duvarının alt sınırını ve alt duvarın üst sınırını içerecek şekilde sistoldeki ve diyastoldeki aort çaplarının ölçümü.

**Koronar anjiyografi :** Selektif koroner anjiyografi, 6-7 F Judkins klavuz kateterleri ile femoral yaklaşımla uygulandı (Philips medikal sistemleri, Integris H 3500 ve 5000). LAD; Cx en az dört pozda ve RCA en az iki pozda değerlendirildi. Koroner vasospazmı önlemek ve optimal ölçümler yapmak için 10- 100 mikrogram nitrogliserin hastanın tansiyon durumuna göre intrakoronar uygulandı. Koroner referans segment lezyon proksimali ve distalinden seçildi. Klavuz kateter kalibrasyonu ile çap ve lümen darlığı ölçüldü. Koroner lümen daralmaları hastanın klinik durumunu bilmeyen dört kardiyolog

tarafından değerlendirildi. Koroner anjiyografiler KAH ciddiye skoruy ile yorumlandı. Bu skorlamada daha önce tanımlanan Gensini skoruy kullanıldı (18).

**İstatistiki analiz :**

İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 paket programı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı. Devamlı değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Katagorik değişkenler yüzde ve sayı olarak ifade edildi. Katagorik değişkenler Pearson Ki-Kare testi, devamlı değişkenler student's-t testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. P değeri  $<0,05$ ' in altında anlamlı kabul edildi.

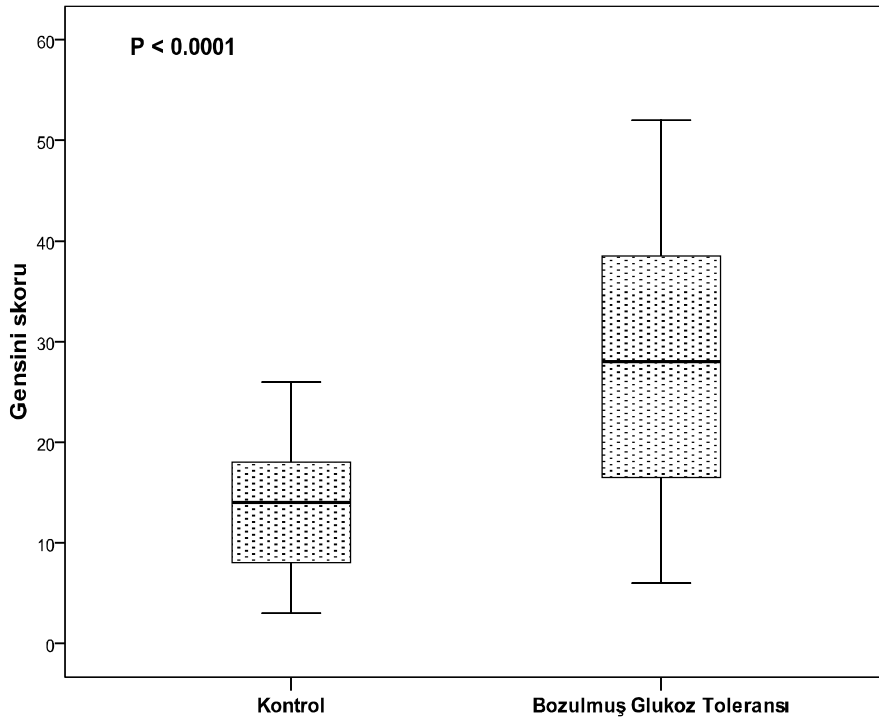
## 9. BULGULAR

Gruplar arasında ortalama yaş (58,00 ± 11,6 yıl karşın 61,79 ± 12,7 yıl p=0,171), boy (1,69 ± 0,08 m karşın 1,68 ± 0,08 m p=0,633), kilo (81,58 ± 10,58 kg karşın 77,26 ± 11,09 kg p=0,081), VKİ (28,12 ± 4,14 kg/m<sup>2</sup> karşın 26,92 ± 3,94 kg/m<sup>2</sup> p=0,538), bel çevresi (95,6 ± 12,732 cm karşın 93,7 ± 11,732 cm p=0,725), sigara kullanımı (%53,8 karşın %46,2 p=0,918) ve hipertansiyon (%53,2 karşın %46,8 p=0,905) fark yoktu. BGT olanlarda LDL (143,455 ± 33,60 mg/dl karşın 117,56 ± 24,64 mg/dl p<0,0001) ve T.Kolesterol (219,10 ± 48,62 mg/dl karşın 187,44 ± 28,77 mg/dl p=0,001) düzeyi daha yüksek tespit edildi. Grupların demografik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması tablo 3' de gösterilmiştir.

**Tablo 3 :** Grupların demografik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	BGT olanlar (n=40)	Kontrol Grubu (n=39)	p
Yaş (yıl)	58 ± 11,6	61 ± 12,7	0,171
Kadın (% , n)	10K (%25)	15K (%38,5)	0,198
Boy (m)	1,69 ± 0,08	1,68 ± 0,08	0,633
Kilo (kg)	81,58 ± 10,58	77,26 ± 11,09	0,081
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	28,12 ± 4,14	26,92 ± 3,94	0,538
Bel çevresi (cm)	95,6 ± 12,732	93,7 ± 11,732	0,725
Sigara (% , n)	%53,8	%46,2	0,918
Hipertansiyon (% , n)	%53,2	%46,8	0,905
Total kolesterol (mg/dl)	219,10 ± 48,62	187,44 ± 28,77	<b>0,001</b>
HDL (mg/dl)	39,85 ± 11,36	42,82 ± 16,57	0,355
LDL (mg/dl)	143,455 ± 33,60	117,56 ± 24,64	<b>0,0001</b>
Trigliserit (mg/dl)	180,08 ± 76,66	164,18 ± 85,73	0,387
Açlık kan şekeri (mg/dl)	96,43 ± 9,68	91,56 ± 9,16	0,081
Postprandiyal kan şekeri (mg/dl)	169,5 ± 21,513	123,72 ± 8,10	<b>0,0001</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	126,8 ± 23,8	119,02 ± 15,66	0,091
Diastolik kan basıncı (mmHg)	86,45 ± 14,28	85,05 ± 13,61	0,657
Nabız basıncı (mmHg)	40,35 ± 19,4	33,97 ± 7,27	0,058

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BGT olan grupta Gensini skoru anlamlı olarak daha yüksekti (27,63 ± 12,74 karşın 14,78 ± 8,2 p<0,0001) (Grafik 1).



**Grafik 1 :** Gensini skorunun gruplarda dağılımı

Gruplar arasında ASC (3,22 ± 0,16 cm karşın 3,19 ± 0,23 cm p=0,491), ADÇ (3,13 ± 0,16 cm karşın 3,05 ± 0,21 cm p=0,072), SKB (126,8 ± 23,8 mmHg karşın 119,02 ± 15,66 mmHg p=0,091) DKB (86,45 ± 14,28 mmHg karşın 85,05 ± 13,61 mmHg p=0,657) ve NB (40,35 ± 19,4 mmHg karşın 33,97 ± 7,27 mmHg p=0,058) arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

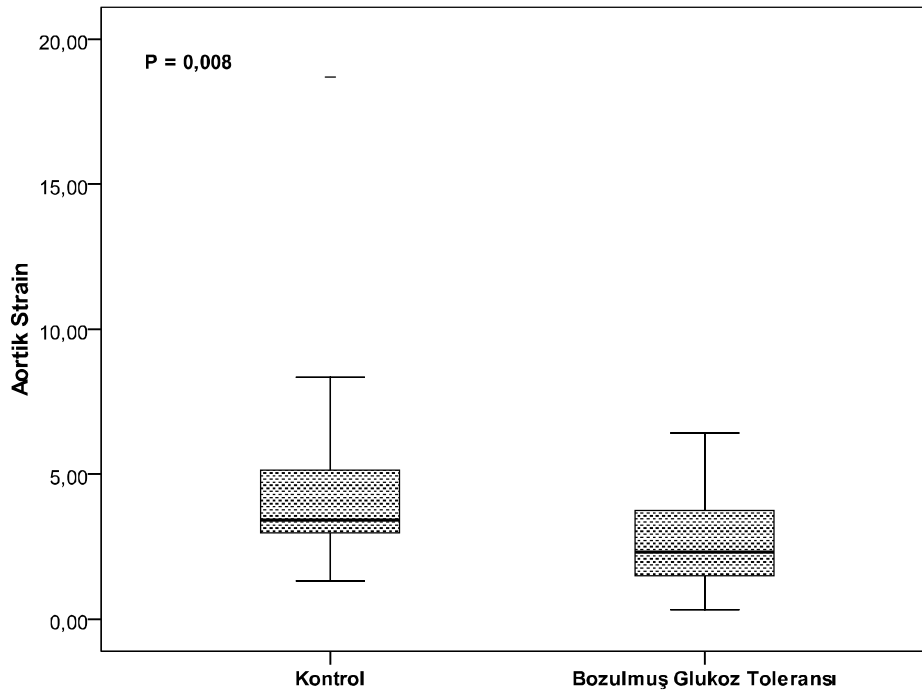
Aortun elastik parametrelerinin ve Gensini skorunun karşılaştırılması Tablo 4' de gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Aortun elastik parametrelerinin ve Gensini skorunun karşılaştırılması

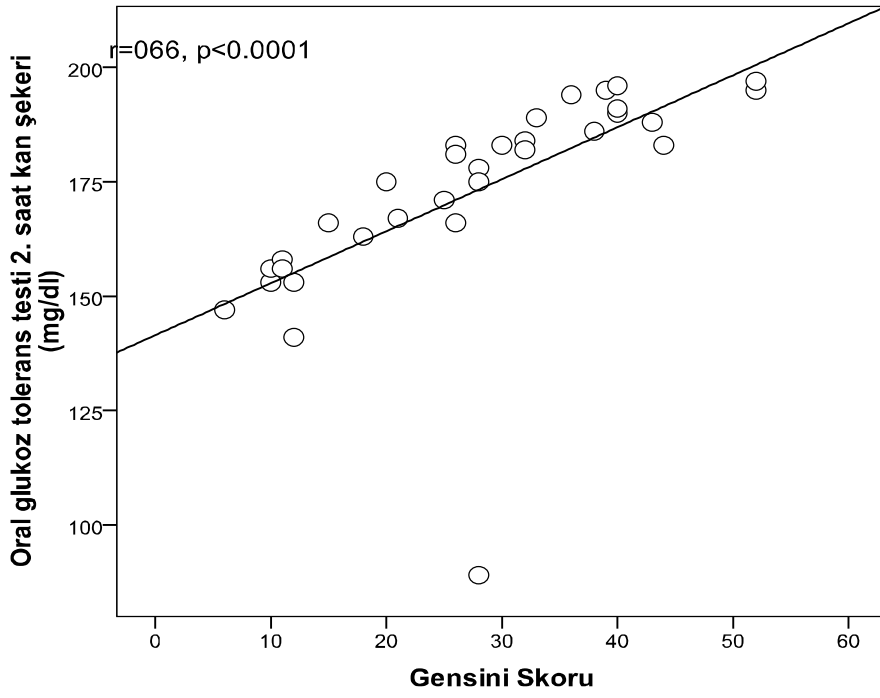
	BGT olanlar	Kontrol grubu	P değeri
	Ort SD	Ort SD	
ASC (cm)	3,22 ± 0,16	3,19 ± 0,23	0,491
ADÇ (cm)	3,13 ± 0,16	3,05 ± 0,21	0,072
AoS (%)	2,95 ± 2,07	4,55 ± 3,04	<b>0,008</b>
AoD (cm <sup>2</sup> /dyn/103)	1,35 ± 0,83	2,50 ± 1,13	<b>0,0001</b>
Aortik çap değişimi (cm)	0,092 ± 0,06	0,13 ± 0,09	<b>0,01</b>
Gensini skoru	27,63 ± 12,74	14,78 ± 8,2	<b>0,0001</b>

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BGT olan grupta, aortik çap değişimi, strain, distensibilite anlamlı olarak düşük bulundu ( $0,092 \pm 0,06$  cm karşın  $0,13 \pm 0,09$  cm  $p= 0,01$ ,  $2,95 \pm 2,07$  % karşın  $4,55 \pm 3,04$  %  $p=0,008$ ,  $1,35 \pm 0,83$  cm<sup>2</sup>/dyn/103 karşın  $2,50 \pm 1,13$  cm<sup>2</sup>/dyn/103  $p<0,0001$ , sırasıyla) Grafik 2' de gruplar arası AoS dağılımı görülmektedir.

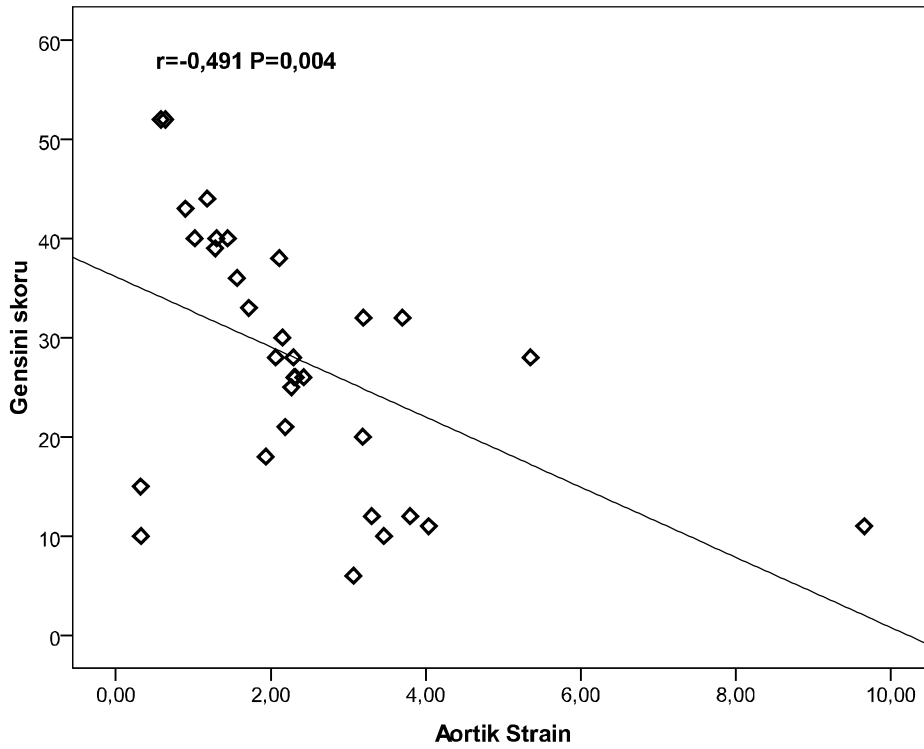
BGT olanlarda yapılan korelasyon analizinde Gensini skoru ile postprandiyal kan şekeri arasında anlamlı ilişki bulundu ( $r=0,659$   $p<0,0001$ ) (Grafik 3). OGTT 2.saat kan şekeri düzeyi yükseldikçe Gensini skoru belirgin olarak artmaktaydı. Gensini skoru, LDL kolesterol ( $r=0,533$   $p=0,002$ ) ve T.Kolesterol ( $r=0,447$   $p=0,001$ ) düzeyleri arasında anlamlı ilişki göstermekteydi. Gensini skoru ile AoS arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki bulundu ( $r=-0,491$   $p=0,004$ ). Gensini skoru arttıkça AoS azalmakta idi (Grafik 4). Gensini skoru ile AoD arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki bulundu ( $r=-0,741$   $p<0,0001$ ) Gensini skoru arttıkça AoD azalmakta idi ( Grafik 5).



**Grafik 2 : Grupların aortik strain dağılımı**

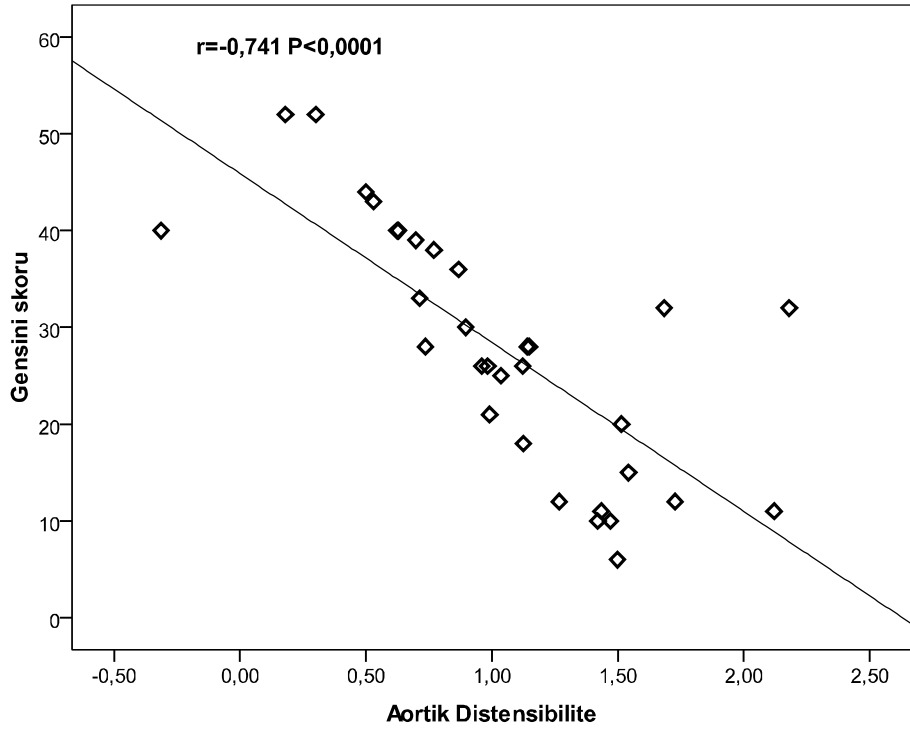


**Grafik 3:** Oral Glikoz Tolerans Testi 2.saat kan şekeri ile Gensini skoru arasındaki ilişki



**Grafik 4 :** Gensini skoru ile aortik strain arasındaki ilişki





**Grafik 5:** Gensini skoru ile aortik distensibilite arasındaki ilişki

## 10. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarını iki ana başlıkta özetleyebiliriz: (1) BGT olan grupta KAH'ın ciddiyetini gösteren Gensini skoru yüksek ve aortun elastik parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. (2) BGT olan grupta bakılan Gensini skoru ile AoS ve AoD arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulundu.

Her yıl yeni çalışmalar yapılmakta olup, gerek perkütan gerekse cerrahi tekniklerin yenilenip geliştirilmesine rağmen DSÖ'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde 2020 yılında KAH birinci sırada yer almaktadır (2). KAH için diyabet major bir risk faktörüdür ve çok önemli bir yere sahiptir. Hatta diyabet son ATP-III klavuzunda kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (4). Yani diyabet ve ateroskleroz paralel seyreden iki hastalıktır ve diyabetik hastaların ölümlerinin yaklaşık %80 nedeni ateroskleroz nedenlidir. Başka bir önemli husus da henüz kan şekeri düzeyi yükselmeden yani aşikar diyabet olmadan diyabetin erken dönem komplikasyonları gelişmeye başlamaktadır (6). Fakat hastaların bu dönemde herhangi bir klinik bulguları olmadığından ve prediyabetin saptanması için tarama yapılmamasından dolayı tanı genellikle rastlantısal olarak konmaktadır. Bu durum araştırmacıları BGT'nin KAH açısından nedenli önemli olduğunu araştırmaya itmiştir.

Cotinho ve arkadaşlarının 20 çalışmalık meta analizlerinde BGT'nin artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu ve bu riskin diyabet düzeyinden çok daha önce ortaya çıktığını göstermişlerdir (121). Yine damar skoru kullanılarak KAH ciddiyeti belirlendiği başka bir çalışmada 2.saat kan şekeri düzeyi KAH ciddiyeti için çok önemli bağımsız bir risk faktörü olduğu söylenmiştir (122). Nurkalem ve arkadaşlarının yapmış

olduğu çalışmada ise tokluk kan glikoz değeri ile KAH ilişkisinde, tutulan damar sayısı ile kan glikoz değerinin korele olduğunu göstermiştir (123).

Kowalska ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada; BGT veya postprandiyal hiperglisemi ile koroner ateroskleroz ciddiyeti incelenmiş, pozitif ilişki saptanmıştır ve çok damar hastalarında BGT sıklığı belirgin yüksek bulunmuştur (11). Japonya’ da, BGT’ nin KAH ile ilişkisini saptamak için Funugata alışması yapılmıştır. 7 yıllık gözlem sonucunda BGT, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak tanımlanmış ancak IFG için böyle bir riskin olmadığı bildirilmiştir (8). Son yıllarda yapılan bir çalışmada BGT ve diyabetik glikoz toleransı olanlarda Gensini skoru yüksek tespit edilmiş ve erken tanının avantajlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (124).

Biz de çalışmamızda önceki çalışmalarla benzer şekilde BGT olan grupta KAH ciddiyetini belirlemek için kullandığımız gensini skorunu, NGT olan gruba göre daha yüksek bulduk. Ayrıca OGTT sonrası ölçülen 2. saat kan şekeri düzeyi ile gensini skoru arasında anlamlı ilişki saptadık. Kan şekeri düzeyi yükseldikçe buna paralel olarak Gensini skoru da artmakta idi.

İnvaziv olmayan yöntemlerle AS’ nin değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlı olduğu bilinmektedir. Büyük arterlerdeki sertleşmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en iyi belirteci olduğu bildirilmiş ve ekokardiyografik inceleme ile ölçülebilen aortik sertlik indeksi artışının ve AoD’ nin kardiyovasküler olay riskini öngörmede kullanılabileceği rapor edilmiştir (13). AS, daha önceki kardiyovasküler olaylar, yaş ve DM’ den bağımsız olarak, kardiyovasküler ve tüm nedenli ölümlerde bağımsız bir risk belirleyicisidir (125).

Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon, DM, ateroskleroz, Marfan sendromu, sigara içme, kronik böbrek yetmezliği ve yaşlanma ile birlikte AS’ nin arttığı gösterilmiştir (14).

Prediyabetik dönem olarak bilinen BGT’ nin endotelyal disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Endotelyal disfonksiyonun temel nedeni ise damar duvarında biriken AGE sorumlu tutulmaktadır. Biriken bu ürünlerin sonucunda; nitrik oksit sentezi azalmakta, lipit oksidasyonu artmakta, ateroskleroz ve sempatik sistem aktive olmaktadır (126-129). Arteriyel sertlik artışı sonucu myokard oksijen ihtiyaı ve ard yükü artar ve koroner doluşun bozulmasına neden olur (120).

Rerkpattanapipat ve arkadaşları 45-85 yaş arası BGT ve NGT olan hastalarda, proximal aortik sertlik ve sol ventrikül kitle indeksini karşılaştırmışlardır. Bu

çalışmada yaş, cinsiyet, etnik köken ve diğer kardiyak risk faktörlerine bakıldığında BGT olanlarda, AS ve sol ventrikül kütle indeksi artmış bulunmuştur. Fakat kardiyak risk faktörleri devreye girdiğinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada BGT' nin tanı ve tedavisiyle kardiyak risk faktörü olarak bilinen AS ve sol ventrikü kitle indeks artışının önlenebileceği belirtilmiştir (130).

Cay ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada postprandiyal kan şekeri düzeyi ile AS arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. BGT' nin, AS ve endotelial disfonksiyonla birlikte olabileceğini söylemişlerdir (131).

HOORN çalışmasında; periferik arterlerde AS araştırılmış. Diyabetik ve BGT olanlarda AS' de anlamlı artış saptanmıştır. Sonuçta BGT ve AS' nin kardiyovasküler bir risk faktörü olabileceği söylenmiştir (132).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada BGT olan grupta aortun elastikiyet parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. AS göstergeleri olan, AoS ve AoD ile OGTT sonrası bakılan 2.saat kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı ters ilişki saptadık.

Yapılan başka bir çalışma arteriyel sertlik artışının KAH için önemli bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür. KAH olanlarda, AS' i artmış olarak bulmuşlardır (133).

Yıldız ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonucunda KAH ciddiyeti ile AoS ve AoD arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. KAH ciddiyetini tespit etmek için Gensini skoru kullanılmıştır (134).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, BGT olan hastalarda aortun elastikiyet parametreleri azaldıkça KAH yaygınlığı ve ciddiyetini daha yüksek tespit ettik.

Sonuç olarak; Gensini skoru ile bakılan KAH ciddiyeti BGT ile ilişkilidir. Ucuz ve kolay ulaşılabilen OGTT ile saptanan BGT' nin erken tanı ve tedavisiyle, KAH şiddetini azaltmak mümkün olabilir. Yine non invaziv olması ve günümüzde birçok merkezde yapılıyor olmasıyla ekokardiyografik olarak saptanan AS kardiyovasküler riski saptamada faydalı olabilecek bir yöntemdir. BGT olan kişilerde aortun elastik parametrelerinde bozulma KAH yaygınlığı ve ciddiyetinin bir belirteci olarak kullanılabilir. Bu basit invaziv olmayan teknik ile erken tanı aterosklerotik hastalığın ciddiyetini azaltabilir. Ancak daha fazla sayıda hasta içeren ve uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 11. ÖZET

### Giriş ve Amaç

Diyabetes mellitus Koroner Arter Hastalığı (KAH) için major bir risk faktörü olmakla birlikte, diyabete bağlı komplikasyonların açlık kan şekeri düzeyi normal iken başladığı bilinmektedir. Çalışmamızda bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan hastalarda KAH yaygınlığı ve ciddiyetini gösteren Gensini skoru ile aortik elastik parametreler (Aortik distensibilite (AoD) ve Aortik strain(AoS) ) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

### Materyal ve Metodlar

Çalışmaya KAH ön tanısı ile koroner angiografi yapılan 39 (15 kadın /24 erkek ortalama yaş  $61,7 \pm 12,7$  yıl) normal glikoz toleranslı (kontrol), 40 (10 kadın /30 erkek ortalama yaş  $58 \pm 11,6$  yıl) BGT' li olmak üzere toplam 79 hasta alındı. Bu hastalara ekokardiyografi ile aortun elastik parametreleri bakıldı. Koroner anjiyografi sonuçlarına göre Gensini skoru hesaplandı.

### Sonuçlar

Her iki grup, klinik ve demografik özellikler açısından (Ortalama yaş, hipertansiyon, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sigara içimi) benzer bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BGT olan grupta Gensini skoru anlamlı olarak daha

yüksekti ( $p<0,0001$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BGT olan grupta, aortik çap değişimi, strain, distensibilite anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,01$ ,  $p=0,008$ ,  $p<0,0001$ ). Gensini skoru ile postprandiyal kan şekeri ( $r=0,659$   $p<0,0001$ ), düşük dansiteli lipoprotein ( $r=0,533$   $p=0,002$ ) ve total kolesterol ( $r=0,447$   $p=0,001$ ) arasında anlamlı pozitif ilişki, AoS ( $r=-0,491$   $p=0,004$ ) ve AoD ( $r=-0,741$   $p<0,0001$ ) arasında negatif ilişki bulundu.

### **Karar**

BGT olan hastalarda gensini skoru ve aortik elastik parametreler arasında anlamlı ilişki saptandı. BGT olan kişilerde aortun elastik parametrelerinde bozulma KAH yaygınlığı ve ciddiyetinin bir belirteci olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Bozulmuş glikoz toleransı, Gensini skoru, Aortik strain, Aortik distensibilite

## **12. SUMMARY**

### **Introduction and Aim**

Although diabetes mellitus (DM) is a major risk factor for coronary artery disease (CAD), it is known that complications of DM begin while fasting blood glucose level is normal. In our study, we aimed to search relationship between aortic elastic parameters (aortic strain (AoS) and aortic distensibility (AoD)) and Gensini score which indicates prevalence and severity of CAD in patients with impaired glucose tolerance (IGT).

### **Materials and Methods**

39 patients (15 females, 24 males, mean age 61.7±12.7 year) with normal glucose tolerance and 40 patients (10 females, 30 males, mean age 58±11.6 year) with IGT, totally 79 patients with coronary angiography for diagnosis of CAD were included in this study. Aortic elastic parameters were measured with echocardiography in these patients. Gensini score was calculated according to the results of coronary angiography.

### **Results**

Both groups, in terms of clinical and demographic characteristics (men age, hypertension, body mass index, waist circumference, smoking status) were similar. Gensini score was significantly higher in the group that had IGT when compared

with the control group ( $p < 0.0001$ ). The IGT group when compared with the control group, the aortic diameter change, strain, distensibility was significantly lower ( $p = 0.01$ ,  $p = 0.008$ ,  $p < 0.0001$ ). Gensini score had positive correlation with postprandial blood glucose ( $r = 0.659$   $p < 0.0001$ ), low-density lipoprotein ( $r = 0.533$   $p = 0.002$ ), total cholesterol ( $r = 0.447$   $p = 0.001$ ) and negative correlation with AoS ( $r = -0.491$   $p = 0.004$ ) and AoD ( $r = -0.741$   $p < 0.0001$ ).

### **Conclusion**

Statistically significant relationship was determined between Gensini score and aortic elastic parameters in patients with IGT. Deterioration of aortic elastic parameters could be used as an indicator of prevalence and severity of CAD in patients with IGT.

**Key Words:** Impaired glucose tolerance, Gensini score, aortic strain, aortic distensibility.



### 13. KAYNAKLAR

1. Disease-related mortality; Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al: Pulse pressure and cardiyovascular Trial(MRFIT) AMA 287: 2677, 2002.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1436-1442
3. Onat A.erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevelansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı.Onat A, TEKHARF, Ohan matbaacılık, İstanbul, TR, 2000 16-23.
4. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2002; 106: 286-288.
5. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002.
6. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004; 110:1245-50.
7. B. Balkau. The decode study. Diyabetes & Metabolism 2000; 26: 282-286 Poole J, Florey HW Changes in the endothelium of the aorta and behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. J Pathol Bacteriol 1958; 75: 245-252.
8. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: The Funagata Diyabetes Study American Diyabetes Association 1999; 22(6) : 920-924
9. Rodriguez BL, Curb JD, Burchfiel CM, Huang B, et al. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. The Honolulu Heart Program. Diabetes Care 1996; 19(6); 587-590.
10. Stamler J, Vaccaro O, Neoton JD, Wentworth. Diabets, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16: 434-444.
11. Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Postload glycemia as a predictor for coronary atherosclerosis. Diyabetes Care 2001; 24: 897-901.
12. Lacombe F, Dart A, Dewar E, et al. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo –Doppler indices of aortic stiffness. Eur Herat J 1992; 13: 1040-5.

13. Nicole M, van Popole, MD, PhD; Diederick E Grobbee, MD. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *The Rotterdam Study Stroke*. 2001; 32: 454-460.
14. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1300-1304.
15. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
16. Breithaupt-Grögler K, Bel G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie*. 1999; 47: 604-613
17. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamantopoulos L, Michaelides A, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 390–396.
18. Gensini GG. *Coronary arteriography*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co, 1975.
19. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa: 1377-1387.
20. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. *Circulation*, 1992; 85: 391-405.
21. Sary HC. *Atlas of atherosclerosis progression and regression*, 2nd ed. The Partheonon Pulishing Group, New York, USA, 2003; 13-15.
22. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990; 70: 1177-209).
23. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474.
24. Libby P et al: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135 [PMID:11877368].
25. Resnick HE et al: Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2002;53: 245 [PMID:11818473].
26. Ridker PM: Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363. [PMID: 12551853].

27. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw- Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.
28. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p. 1095-1105.
29. Hurst's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
30. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002.
31. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterioscler Thromb Vas Biol 1996; 16: 831.
32. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. Circulation 1992; 85: 1927.
33. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1995; 332: 481.
34. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AJ, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on the coronary endothelium-dependent coronary vasomotion. N Engl J Med 1995; 332: 488.
35. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289.
36. Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması. (Ed'ler: Gökdemir O, Paloğlu KE), MSD İlaçları A. Ş. , İstanbul,1993.
37. Harrison DG. Endotelial function and oxidant stress. Clin Cardiol 1997; 20: II-11 II-17.

38. Gibbons H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79: 3-8.
39. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
40. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, et al. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96: 3287-3293.
41. Thompson GR: A Handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd. London, 1990.
42. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, et al. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992; 141: 1427-33.
43. Atlas of Coronary Artery Disease, Lippincott - Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık 2000; Sayfa 23-54.
44. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-63.
45. Smith JD, Trojan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92: 8264-8268.
46. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesion in cholesterol fed rabbits. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible site of arteries. *Atherosclerosis*, 1989; 9: 908-918.
47. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994 Feb 5;308 (6925):367-72.
48. Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis: Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1983; 309:288.
49. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81:18B.

50. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am heart J* 1995; 130: 580-600.
51. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342;454-60.
52. Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus *Lab Invest* 1968;18: 538-551.
53. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine- induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*, 1995; 96: 60-68.
54. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354.
55. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: A statement for healthcare Professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 96: 3243-3247.
56. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-21.
57. Frei B, Forte TM, Ames BN. et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133.
58. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75.
59. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med.* 1998;128:524-533.
60. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 468.
61. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298-1303.

62. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD. Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52.
63. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 165-73.
64. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83: 1692 – 7.
65. Komsuoğlu B. *Kardiyoloji, Trabzon. Karadeniz Üniversitesi Basımevi, 1985; 89-107.*
66. Walsh BW, Schiff I, Rosner b, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-1204.
67. Hunt, S.C, Family history assesment: strategies for prevention of cardiovascular disease, *Am. J. Prev. Med*, 24(2), 136-42, 2003.
68. Rimm, E.B, Stampfer, M.J, Alcohol abstinence: a risk factor for coronary artery disease, *Heart Disease Update Series*, 2 (3), 1-10, 2000.
69. Thomas, G, Progression of myocardial abnormalities in experimental alcoholism, *Am J Cardiol.* 46; 233-41, 1980.
70. DeBakey, M.E, *The Living Heart Diet*, Raven Press. NeW York, 1984.
71. Özcan N. *Koroner Kalp Hastalıkları, Bölüm 1. Ankara,1997.*
72. McGinnis JM, Foege W. Actual causes of death in United States. *JAMA*1993; 270:2207.
73. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. 1970.*Nutrition.* 1997 Mar;13(3):250– 2; discussion 249, 253.
74. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr.* 1995 Jun;61(6 Suppl):1321S-1323S.
75. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099.

76. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
77. Seidell J, Verschuren M, van Leer E et al. Overweight, underweight and mortality. Arch Intern Med 1996; 156: 958-63.
78. Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what's wrong with being fat? Eur Heart J 2001; 22: 10-1.
79. Lebovitz HE. Diagnosis and classification of DM. 3. Ed, American Diabetes Association Clinical Education Series, 2003.
80. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 1999; 100: 1481-1492.
81. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: Lessons from Finland. Eur Heart J 1990; 11: 462-471.
82. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. JAMA 1988; 260: 3456.
83. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. Diabetes 1995; 44: 369-374.
84. Goldberg RB. Lipid disorders in diabetes. Care 1981;4: 561.
85. Laakso M, Baret-Connor E. Asymptomatic hyperglycemia is associated with lipid and lipoprotein changes favoring atherosclerosis. Arteriosclerosis 1989;9: 665.
86. Handbook of Obesity. George A. Bray, 1998.
87. Korugan Ü, Özyazar, M. İnsülin Direnci, Cerrahpaşa İç Hastalıkları 1.baskı. 1148-1150, 2005.
88. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia. 1991; 34: 416-422.

- 89.** Işık E. Esansiyel hipertansiyonun etiyopatogenezi. Demiralp E. (ed), Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Kardiyoloji. Ankara, Ortadoğu Yayıncılık 2005; cilt 1, sayı 33: 6-11.
- 90.** Haffner SM. Interaction between diabetes and other risk factors. Symposium: Specificities of diabetic vascular disease. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29, 2003; Paris, France.
- 91.** Linnemann B, Voigt W, Nobel W, Mathies R, Janka HU. C-reactive protein is a strong independent predictor of death: association with multiple facets of the metabolic syndrome. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29, 2003; Paris, France. Abstract 63.
- 92.** Hillier TA, Rizzo J, Pedula KL. Increased mortality associated with the metabolic syndrome in post-menopausal women: the study of osteoporotic fractures. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29, 2003; Paris, France. Abstract 402.
- 93.** McClain DA, Crook ED. Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* 1996;45: 1003-1009.
- 94.** WHO. DM report of a WHO study group. Genova, Technical Report Series, 1985:1-5.
- 95.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu Eylül 2007.
- 96.** C.Yılmaz. , M. T. Yılmaz, Ş İmamoğlu. *Diabetes Mellitus* 2000: 43-44.
- 97.** Blake DR, Meigs B, Muller DC, Najjar SS, et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors. Results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* Aug 2004; 53: 2095-2100.
- 98.** Karabulut A, İltımur K, Toprak N, Tuzcu AK, et al. Insulin response to oral glucose loading and coronary artery disease in nondiabetics. *Int Heart J.* 2005 Sep; 46(5) : 761- 770.
- 99.** Ariza CR, Frati AC, Gomez G. Hyperinsulinemia in patients with coronary heart disease in absence of overt risk factors. *Arch Med Res* 28: 115-119.
- 100.** Wingard DL, Ferrara A, Baret-Connor EL. Is insulin really a heart disease risk factor. *Diabetes Care* 1995;18: 1299-1304.



101. Zethelius B, Byberg L, Hales CN, et al. Proinsulin is an independent predictor of coronary heart disease: Report from a 27-year follow-up study. *Circulation* 2002;105(18):2153-2158.
102. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, Hypertension and arterial function. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2007; 34: 665–671.
103. Vaccarino V, Berger A, Abramson J. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 980–986.
104. Forette F, Seux ML, Staessen JA. Prevention of dementia in randomised doubleblind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998; 352:1347–1351.
105. Wang YX, Fitch RM. Vascular stiffness: measurements, mechanisms and implications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004; 2: 379 –384.
106. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of ascending aorta: comparison of invasive and noninvasive techniques in healthy men and women with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11: 990-6.
107. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AJ, et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1300-04.
108. Schienken RM, Moskowitz WB, Bodurtha J, Mosteller M, et al. Aortic stiffness: A new doppler echocardiographic measure predictive of systolic blood pressure in children. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1297-300.
109. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW. Glycation cross- links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia* 2001; 44: 433– 436.
110. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2566 –2572; 2000.
111. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107: 490–497.

112. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res* 86: E50–E54; 2000.
113. Boutouyrie P, et al: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 39: 10-15.
114. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: a noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80: 78–86.
115. Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA, Dart AM. Relation between coronary artery disease, aortic stiffness, and left ventricular structure in a population sample. *Hypertension* 1998; 32: 575–578.
116. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ: Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press* 2004;13: 369-375.
117. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 773-779.
118. Kingwell BA, Ahimastos AA. Arterial Stiffness and Coronary Ischemic Disease. *Adv Cardiol* 2007; 44: 125-138.
119. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995; 26: 327-31.
120. Salomaa V, Riley W, Kark JD, et al. Non insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness index. *Circulation* 1995; 91: 1432-43.
121. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
122. Donahue RP, Dorn JM, Stranges S, Swanson M, Hovey K, Trevisan M. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Impaired fasting glucose and recurrent cardiovascular disease among survivors of a first acute myocardial infarction: Evidence of a sex difference? The Western New York experience. 2010 Mar 11.

123. Nurkalem Z, Sargin M, Alper AT, Uyarel H, Sargin H, Samur H, et al. Nondiabetik akut koroner sendrom vakalarında postprandiyal hipergliseminin koroner lezyonlarla ilişkisinin araştırılması. *Endokrinolojide Yönelişler* 2003; 12: 175-8.
124. Nurkalem Z, Hasdemir H, Ergelen M, Aksu H, Sahin I, Erer B, Yılmaz HY, Comert N, Sargin M, Eren M. The Relationship Between Glucose Tolerance and Severity of Coronary Artery Disease Using the Gensini Score. June 21, 2010 as doi: 10.1177/0003319710373747.
125. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
126. Wautier JL, Guillausseau PJ: Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. *Vasc Med* 3: 131–137, 1998.
127. Singh R, Barden A, Mori T, et al: Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 44: 129 –146, 2001.
128. Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW, et al. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens* 25: 1009 –1020, 2007.
129. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 448–452, 2003.
130. Rerkpattanapipat P, D'Agostino RB Jr, Link KM, Shahar E, Lima JA, Bluemke DA, Sinha S, Herrington DM, Hundley WG. Location of arterial stiffening differs in those with impaired fasting glucose versus diabetes: implications for left ventricular hypertrophy from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes*. 2009 Apr; 58 (4): 946-53. Epub 2009 Jan 9.
131. Cay S, Ozturk S, Funda Biyikoglu S, Atak R, Balbay Y, Aydogdu S. Department of Cardiology, Yuksek Ihtisas Heart Education and Research Hospital, Ankara, Turkey. Association of aortic pressures with fasting plasma glucose in patients with and without impaired fasting glucose. *Blood Press*. 2008;17 (3):164-9.
132. Henry RM, Kostence PJ, Dekker JM, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerans status. the Horrn Study. *Circulation* 2003; 107:2089-95.

133. Dupraz DA, Cohn JN. Arterial stiffness as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2007 Aug; 9 (2):139-44.
134. Yıldız A, Gür M, Yılmaz R, Demirbağ R: The association of elasticity indexes of ascending aorta and the presence and the severity of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2008; 19: 311-317