



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYABETİ OLMAYAN HASTALARDA
İNSÜLİN DİRENCİ,
BRAKİYAL ARTERDE AKIMA BAĞLI DİLATASYON
VE KAROTİD İNTİMA-MEDİA KALINLIĞININ
KORONER ATEROSKLEROZ ŞİDDETİ
İLE İLİŞKİSİ

Dr. ARMAĞAN ACELE
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr. DİLEK ÇİÇEK
MERSİN 2008

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kardiyoloji alanındaki cesaret, güven ve ileri görüşlülüğü ile bana yol gösteren, anlayış ve desteğini esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. V. Gökhan CİN' e; tezimi hazırlamamda yardımlarını ve bilgi ve emeklerini esirgemeyen hocam sayın Doç. Dr. Dilek Çiçek' e; birlikte çalışmaktan mutlu olduğum ve disiplinini öğrendiğim hocam sayın Prof. Dr. Oben Döven' e; değerli bilgi ve birikimlerinden faydalandığım hocalarım Doç. Dr. Ahmet Çamsarı ve Yard. Doç. Dr. Necdet Akkuş' a; desteğini her koşulda gösteren abim, hocam sayın Yard. Doç. Dr. Türkay Özcan'a;

İç Hastalıkları bölümünde beraber çalıştığım sayın Doç. Dr. Ahmet Kıyıkım'a ve diğer hocalarıma;

Tezimin istatistik aşamasında desteğini esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Bahar Taşdelen' e ve sayın Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Ali Sungur' a;

Birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Beni her konuda destekleyen biricik eşim Dr. Sevdije Acele' ye ve aileme teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
İnsülinin Moleküler Yapısı ve Sentezi	9
İnsülin Direnci	9
İnsulin Direncinin Patofizyolojisi ve Ateroskleroz ile İlişkisi	10
İnsulin Direncinin Endotelyum Üzerindeki Etkisi	14
İnsulin Direncinin Vasküler Düz Kas Hücreleri Üzerindeki Etkisi	14
İnsulin Direncinin İnflamatuvar Hücreler Üzerindeki Etkisi	17
İnsülin Direncinin İmmün Cevap Üzerindeki Etkisi	17
İnsülin Direnci Ölçüm Metodları	17
Endotelyum	20
Endotel Hücresinin Fonksiyonları	20
Normal Homeostaziste Endotelyum	23
Endotelial Aktivasyon ve Ateroskleroz	24
Endotel Disfonksiyonu	24
Endotel Disfonksiyonunun Mekanizmaları	25
Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Metodları	27
Akıma Bağlı Vasodilatasyon	27
Koroner Arter Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi	30
Digital Nabız Dalga Pletismografisi	31
Pozitron Emisyon Tomografi	31
Karotid Arter İntima-media Kalınlığının B-Mode Ultrasonografi ile Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi	31

	Sayfa No
Diğerleri	34
GEREÇ VE YÖNTEM	36
Hasta Seçimi	36
Yöntem	37
Biyokimyasal İncelemeler	37
Ultrasonografik İnceleme	38
Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi	38
İstatistiksel Analiz	39
BULGULAR	41
Karotid İntima-media Kalınlığının	
Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi	41
Endotel Fonksiyonlarının	
Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi	43
Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığının	
Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi	45
Koroner Arter Yaygınlığı ile Endotel Disfonksiyonu ve	
Karotid İntima- media Kalınlığının İlişkisi	47
Karotid İntima-media Kalınlığı ile	
Endotel Disfonksiyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	48
HOMA-IR Değerleri ile Karotid İntima-media Kalınlığı,	
Endotel Disfonksiyonu ve	
Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığının Değerlendirilmesi	49
Önemli Koroner Arter Hastalığı İçin	
Karotid Arter intima-media Kalınlığının,	
Endotel Fonksiyonlarının ve HOMA-IR' nin Tanısal Değeri	50
TARTIŞMA	54
SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61
KISALTMALAR DİZİNİ	74
ŞEKİLLER DİZİNİ	76
TABLolar DİZİNİ	77

ÖZET

Bu çalışma Şubat 2008 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Servisinde yapıldı. Koroner anjiyografi endikasyonu alarak koroner anjiyografisi yapılan, diyabeti olmayan 130 hastada insülin direnci, brakial arterde akıma bağlı dilatasyon ve karotis arter intima media kalınlığının birbirleriyle ve koroner ateroskleroz şiddeti ile ilişkisi incelendi.

Tüm hastaların açlık kan glukozu ve insülin düzeyi, lipid parametreleri, insülin direncinin homeostatik indeksi, brakial arterde akıma bağlı dilatasyon ve endotelden bağımsız vasodilatasyon (EBV), karotid arter intima media kalınlığı ve koroner anjiyografisi değerlendirildi. Karotid arter intima media kalınlığı ve brakial arterde akıma bağlı vasodilatasyon (ABD) yüzdesi ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, homeostaz model insülin rezistans indeksi (HOMA-IR) ve endotelden bağımsız vazodilatasyon ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

Ayrıca brakial arterde akıma bağlı vasodilatasyon ile karotid arter intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadı. Yine hastalar HOMA-IR \leq 1,8 ve HOMA-IR $>$ 1,8 olarak gruplara ayrıldığında gruplar arasında AUV ve EBV açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi.

Sonuçta endotel disfonksiyonun bir belirteci olan karotid arter intima media kalınlığı ve akıma bağlı vasodilatasyon, koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığıyla ilişkilidir. İnsülin direnci endotel disfonksiyonuna yol açarak brakial arterde akıma bağlı vasodilatasyon yanıtının bozulmasına neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: brakial arterde akıma bağlı vasodilatasyon, endotel disfonksiyonu, insülin direnci, karotid arter intima media kalınlığı, koroner arter hastalığı.

ABSTRACT

Evaluation Of Associations Between Flow-Mediated Dilatation Through Brachial Artery and Carotid Artery İntima-Media Wall Thickness And Insulin Resistance With Severity Of Coronary Atherosclerosis In Nondiabetic Patients.

This study was conducted between February 2008 and August 2008 at Mersin University Faculty of Medicine, Cardiology Department. 130 nondiabetic patients who had planned coronary angiography for proper endications were assessed for associations between flow-mediated dilatation through brachial artery and carotid artery intima-media wall thickness and insulin resistance with severity of coronary atherosclerosis.

Fasting blood glucose and insulin levels, lipid parameters, homeostatic model of insulin resistans index (HOMA-IR), flow-mediated dilatation through brachial artery and endothelial independent vasodilatation, carotid artery intima-media thickness and coronary angiography of all patients were evaluated.

We determined significant association between carotid artery intima-media thickness, percentage of flow mediated dilatation thorough brachial artery and severity of coronary artery disease. But no significant association was seen between HOMA-IR, endothelial independent vasodilatation and coronary artery disease. Also there was a significant association between flow mediated dilatation through brachial artery and carotid artery intima-media thickness. And when patients were divided into two groups as HOMA IR \leq 1,8 and HOMA-IR $>$ 1,8, significant differences were determined between groups for flow-mediated dilatation through brachial artery and endothelial independent vasodialatation.

As a result carotid artery intima-media thickness and flow-mediated dilatation, markers of endothelial dysfunction are associated with coronary artery disease and severtiy. İnsulin resistance disturbes response of flow mediated vasodilatation through brachial artery by causing endothelial dysfunction.

Key words: carotid intima-media thickness, coronary artery disease, endothelial dysfunction, flow–mediated vasodilatation, insülin resistance.

GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz ve bunun en önemli klinik göstergesi olan koroner arter hastalığı, günümüzde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Aterosklerozun organ tutulumu olmadan tespit edilmesi ve önlenmesi günümüz dünya sağlık politikalarının birincil amacı olmayı sürdürmektedir.

Diyabetin aterosklerotik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir¹. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve morbidite normal popülasyona göre yaklaşık 2-3 kat fazladır. Bu nedenlerle koroner arter hastalığı olmayan diyabetik bir kişinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için risk düzeyi, önceden koroner arter hastalığı bulunan diyabetik olmayan bir kişi ile eşdeğer olarak kabul edilmektedir². Son yıllarda diyabet için insülin direnci ve bozulmuş açlık glikozu olarak adlandırılan klinik tabloların öngörülenden daha ciddi birer risk faktörü olduğu anlaşılmıştır³. Koroner arter hastalığı, diyabetiklerde hem daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta hem de koroner lezyonlar daha kompleks ve yaygın olma eğilimi göstermektedir. Diyabetik hastalardaki endotel disfonksiyonu, proinflamatuvar durum, lipoproteinlerdeki bozukluklar, tromboza eğilim ve otonom disfonksiyonu, artmış kardiyovasküler olaylardan sorumlu mekanizmalardır. Yoğun glisemik kontrol makrovasküler komplikasyonları önlemede yeterli değildir⁴. Bunun nedeni olasılıkla aterosklerozun multifaktöryel olması ve de hipergliseminin bu risk faktörlerinden sadece biri olmasıdır. Bu risk faktörleri ve kardiyovasküler komplikasyonların varlığı klinik olarak diyabetin başlangıcından önce gösterilmiştir. Bu nedenle erken ve agresif risk faktörü tedavisi hem diyabet komplikasyonlarını önleyebilmekte hem de diyabetin ortaya çıkışını azaltabilmektedir⁵.

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin, normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmasıdır. Başka bir anlatım ile belirli bir konsantrasyondaki insülinin, glukoz alımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direncinin moleküler patogenezi, anlaşıldığı kadarıyla multifaktöryeldir.

Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayan en önemli faktörlerdendir. İnsan ve hayvan çalışmalarında insülin direnci durumlarında

endotel disfonksiyonu varlığı gösterilmiş, aradaki ilişkide rol oynayan mekanizmaların aydınlatılması için araştırmalar bařlatılmıřtır⁶. Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip bireylerde kardiyovasküler hastalık belirtilerinin gelişiminden önce endotel fonksiyonlarında anormallikler izlenmesi, ateroskleroz gelişiminde endotel disfonksiyonunun kilit özellikle erken basamak olması hipotezi ile uyumludur⁷. İnsülin direncinin tip 2 diyabete ilerleyişi ile endotel disfonksiyonundan ateroskleroza kadar ilerleyen sürecin paralel seyrettiğine dair kanıtlar artmaktadır⁸. Yapılan tüm çalışmalarda olmamakla birlikte⁹ bazı çalışmalarda insülin rezistansı ile koroner arter hastalığı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir^{10,11}. HOMA-IR (The homeostasis model assessment insulin resistance index) açlık plazma insülin ve glukoz konsantrasyonlarından insülin sensitivitesi ve beta hücre fonksiyonunu hesaplar. HOMA-IR'nin insüline perifer dokuların sensitivitesini makul bir oranda gösterdiği görülmüş ve klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıřtır¹².

Endotel fonksiyonunu değerlendiren değişik metodlar arasında olan endotel bağımlı vasodilatasyon, yüksek sensitiviteli ultrasound dalgaları temelinde noninvazif, sıklıkla tekrarlanabilen basit bir methodur¹³. Vasküler intima-media kalınlaşması (IMK) plak formasyonu oluşmadan önceki aterosklerozun başlangıç aşamasıdır. Karotid arter ultrasonografisi ile IMK kolaylıkla ölçülebilir. Karotid intima-media kalınlaşmasının varlığı ve şiddeti koroner aterosklerozis ile iliřkilendirilmiřtir¹⁴.

Endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve karotid intima-media kalınlaşmasının varlığının gelecekteki kardiyovasküler olayların (akut miyokard infarktüsü, inme ve ölüm) bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiş olmakla birlikte bu metodların olası koroner arter hastalığının belirteci olarak değer net olarak henüz açıklanmamıştır.

Yukarıdaki bulguların işığında tez çalışmamızda bilinen diyabeti olmayan koroner arter hastalığı olan olgularda insülin direnci, brakiyal arterde akıma bağımlı dilatasyon ve karotis intima media kalınlığının birbirleriyle ve koroner ateroskleroz ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İnsülinin Moleküler Yapısı ve Sentezi

İnsülin yaklaşık olarak 6000 dalton büyüklüğünde polipeptid yapılı bir hormondur. Kısa (A) ve uzun (B) iki aminoasit zincirinden oluşmaktadır. A zinciri 21, B zinciri 30 aminoasit içerir. Bu iki zincir birbirlerine sistein rezidüleri arasında yer alan iki adet disülfür köprüsü ile bağlıdır. A zincirinde ise zincir içi bir disülfür köprüsü daha bulunur.

İnsülin, pankreasta Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde sentez edilir. Bu hücrelerdeki ribozomlarda önce prepro-insülin adı verilen tek zincirli, 110 aminoasitli bir öncü molekül sentezlenir. Preproinsülin granüllü endoplazmik retikulum membranını geçip lümene ulaştığında 24 aminoasitlik N terminali kopar ve proinsülin meydana gelir. Bu molekül kendi içinde kıvrılır ve üç disülfür köprüsü oluşur. Sonra bu molekül golgi aygıtına transfer olur ve burada yer alan proteazların etkisiyle 35 aminoasitlik bir segmentinden (C peptid) daha ayrılır ve veziküller içinde insülin olarak depolanır. C peptidin ayrılmasıyla oluşan insülin proinsülininden daha insoluble bir molekül haline gelir ve Zn^{+2} iyonu ile birlikte hekzamerik kristaller halinde çöker. Parsiyel endositozla insülin salgılanırken Zn^{+2} , ekimolar C peptid ve az bir miktarda proinsülin de salgılanır. β hücresinin uyarılması ve insülin salınımındaki bağlantıda Ca^{+2} önemli rol oynar. Ca^{+2} insülin yüklü veziküllerin hücrenin içinden membranın iç yüzeyine taşınmasını ve ekzositozla salgılanmak üzere yapışmalarını sağlar. Siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve inositol trifosfat (IP3) ise endoplazmik retikulum ve mitokondrilerden Ca^{+2} salınımını sağlar¹⁵.

İnsülin Direnci

Reaven¹⁶, 1988'de koroner arter hastalığı ile ilişkili hemodinamik ve metabolik değişiklikleri tanımlamak için 'sendrom X' terimini kullandıktan sonra bu durumun, bozulmuş insülin aracılı glukoz salınımı ve kompensatuvar hiperinsülinemi nedeniyle olduğu tanımlandı. İnsülin direnci sendromu bilindiği gibi dislipidemi, hipertansiyon ve hiperkoagülabilitiye neden olmaktadır. İnsülin direnci tip 2 diyabetli hastalarının %90'ında altta yatan bozukluktur ve erken kardiyovasküler hastalıkla ilgili major patolojik mekanizmadır.

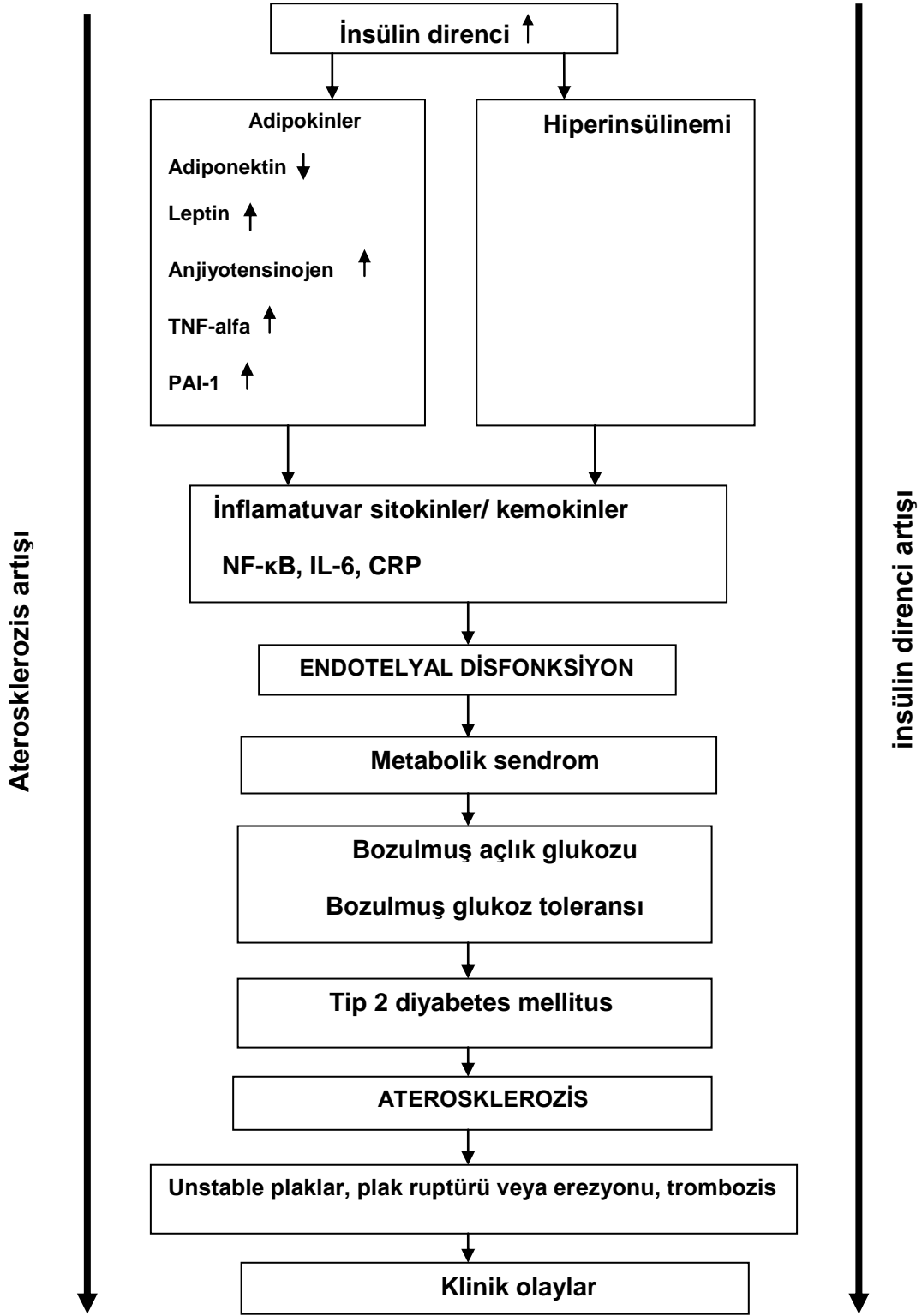
Kas, yağ ve karaciğer hücrelerinde endojen insüline rezistans, kan glukozu yüksekliği veya normal düzeyleri ile birlikte yüksek serum insülin

konsantrasyonlarıyla kompanse edilir. Adipoz dokudaki bozukluk insülin direncinin patogeneğinde çok önemli rol oynar. Kötü yaşam koşulları ve çevresel faktörler insülin direnci ve adominal obesite gelişimiyle ilişkilidir.

İnsülin direnci, insülin reseptör bağlamadan önce, reseptör düzeyinde ve sinyalizasyonda azalmaya bağlı gelişebilir. Preinsulin reseptör hataları genellikle insülin resetör genlerindeki mutasyon veya insülin salınımındaki değişkenlikler nedeniyledir. İnsülin reseptöründeki sayısal, yapısal, bağlanma affinitesi veya sinyal kapasitesindeki defekt insülin direncine katkıda bulunur. Dolaşımdaki yüksek serbest yağ asidi düzeyleri karaciğerden glukoz çıkışını artırır ve iskelet kaslarında glukoz kullanımını azaltarak insülin direncine katkıda bulunur¹⁷.

İnsülin Direncinin Patofizyolojisi ve Ateroskleroz ile İlişkisi

İnsülin direnci ile ilişkili metabolik bozuklukların spektrumları hipergliseminin ötesinde dislipidemi, hiperkoagülabilite ve inflamasyona kadar uzanır. Önemli kanıtlar insülin direnci durumlarında dolaşımdaki yüksek inflamatuvar belirteçlerin tip 2 diyabetes mellitus ve aterosklerotik durumların gelişmesinde öncü olduğunu göstermektedir. İnsulin direncinden diyabete ilerleyiş, endotel disfonksiyonundan ateroskleroza gidişle paralellik gösterir^{18,19}. Şekil-1²⁰ bu gidiş göstermektedir. İnsülin direnci, yükselmiş insülin düzeylerinin direkt etkisi ve adipokinlerin etkisi ile endotel disfonksiyonunu başlatmaktadır.



Şekil 1: İnsülin direncinin klinik gidişi. CRP=C-reaktif protein; IL= interlökin; NF = nükleer faktör; PAI =plasminogen aktivator inhibitör; TNF = tümör nekroz faktör; ↑ = artmış, ↓= azalmış

Adipokinler

Santral obezite insülin direncinin altında yatan major faktördür. İnsülin direnci yağ hücrelerinde lipolizi ve serbest yağ asidi salınımını artırmaktadır. Plazma yağ asidindeki artış glukoz transportunu ve heksokinaz aktivitesini inhibe eder ve insülin reseptörüne doğru sinyalizasyonu dolaylı olarak inhibe eder.

Adipoz doku aktif bir endokrin-parakrin organdır²¹. Adipositler kompleman faktör B, adipsin, asilasyo uyarıcı proteini üretir ve parakrin sinyal ile trigliserid (TG) sentezini artırır. Aynı zamanda TNF-alfa, IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi inflamatuvar molokeküller ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'i üretirler. Adiponektin, leptin, anjiyotensinojen ve resistin gibi adipokinler de adipositler tarafından üretilirler. Bu adipokinler birlikte ateroskleroz gelişiminde major rol oynarlar²².

Adiponektin

Adiponektin spesifik beyaz yağ dokundan elde edilen antiinflamatur ve antiaterojenik özellikleri olan bir proteindir ve bu etkilerini adezyon moleküllerinin salınımını ve endotel hücrelerine monositlerin adezyonunu azaltarak, okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) hücre içine girişini azaltıp köpük hücreye dönüşümü azaltarak ve vasküler düz kas hücrelerinin (VSMCs) migrasyonu ve proliferasyonunu azaltarak gösterirler. Adiponektin düz kas hücrelerine glukoz alımını ve serbest yağ asidi oksidasyonunu artırarak aynı zamanda hepatik glukoz üretimini azaltarak insülin sensitivitesini artırır. Adiposit düzeyleri ne olursa olsun adiponektin düzeyleri daha yüksek olanlarda insülin sensitivitesi daha yüksektir. Adiponektin düzeylerinin düşüklüğü, diyabet riski artmış kişilerde karakteristiktir. Plazma adiponektin düzeyleri insülin direnci ile negatif koreledir ve vücut yağ düzeylerinden daha güçlü insülin ile bağlantılıdır. Dolaşımdaki adiponektin düzeyleri özellikle daha yüksek molekül ağırlıklı glukolize formlardır ve insülin direncinde belirteç olarak kullanılabilir^{22,23}.

Leptin

Leptinin kan basıncını artışında olduğu gibi hücrel immün cevabı artırdığı da yakın geçmişte gösterilmiştir. Leptin aynı zamanda obez ratlara verildiğinde insülin sensitivitesini azaltma eğilimindedir. Özellikle yüksek glukoz varlığında makrofajlar tarafından kolesterol toplanmasını uyardığı bildirilmiştir.

Anjiyotensinojen

Anjiyotensinojen major vazokonstrüktif, proaterojenik olan anjiyotensin II (AngII)'nin prekürsörüdür. AngII yağ hücrelerinin formasyonunu artırır, damar duvarındaki hücrelerd intraselüler adhezyon molekül-1, vasküler hücre adhezyon molekül-1, monosit kemoatraktant porotein-1 ve makrofaj koloni-uyarıcı faktör salınımını uyarır. Hayvan modellerine verildiğinde damar duvarında arteriyel makrofaj toplanmasının artışının erken olduğu görülür. AngII, nitrik oksidin (NO) serbest oksijen radikallerine metabolizmasını artırır ki bu da damar dokusuna zarar verir. AngII bu etkilerini nikotinamid dinükleotid fosfat oksidaz enzimini uyararak gösterir. Önemli bir not; NO yalnızca vazodilatör değildir, aynı zamanda damar duvarını makrofaj adhezyon ve akümülyasyonundan korurlar, vasküler düz kas hücrelerinin büyümesini azaltırlar ve endotele plateletlerin tutunmasını azaltırlar. AngII ve NO arasındaki denge endotel disfonksiyonuna neden olur. Sadece vasodilatör kapasitesinin kaybı değil aynı zamanda damar duvarındaki artmış monosit, makrofaj ve platelet aktivitesi de bu disfonksiyona katkıda bulunur²⁴.

Tümör Nekroz Faktör-alfa

Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), transkripsiyon faktör nükleer faktörü aktive ederek vasküler dokudaki endotel hücrelerinde ve VSMCs'nin yüzeyinde adhezyon meleküllerinin salınımını içeren inflamatuvar değişiklikler serisini başlatır. İntraselüler adhezyon molekül-1 ve vasküler hücre adhezyon molekül-1 salınımı artar ki bu da monositlerin damar duvarına adhezyonunu artırır; artmış monosit kemoatraktant protein-1 ve makrofaj koloni uyarıcı faktör üretiminin ve proinflamatuvar makrofaj aktivasyonu, makrofajlardan NO sentaz, interlökinler ve superoksid dismutaz enziminin artışı ile sonuçlanır^{25,26}.

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PAI-1 fibrin kümelerinin bozulmasını önler ve rüptüre olmuş stabil olmayan plak üzerinde trombus oluşumunda öncü rol oynar. Artmış PAI-1 aktivitesi insülin direnci olan disfonksiyonel endotelyumdaki trombotik ve fibrinolitik mekanizmaların dengesini bozarak vasküler çatıda yeniden şekillenmeye neden olur ve prokoagülan durum ortaya çıkar. Dolaşımdaki PAI-1 düzeyleri aterosklerotik olaylar ve mortalite ile koreledir ve bazı çalışmalar PAI-1'in koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olabileceğini

öngörmektedirler. Hiperglisemi ve AngII ve LDL kolesterol, yüksek serum PAI-1 düzeylerine katkıda bulunur. Diyabet hastalarında protrombotik duruma yüksek PAI-1 düzeyleri büyük oranda katkıda bulunur²⁷.

İnsülin Direncinin Endotelyum Üzerindeki Etkisi

Normal endotel, damar yapısında çok önemli role sahiptir. Arteriyel vasomotor tonusun düzenlenmesi, antiadhezif özelliklerin devamı ve koagülasyon kaskat sisteminin dengesinin korunmasında önemli rol oynar. İnsülin direnci endotel disfonksiyonun risk eşdeğeri gibi görünmektedir²⁸.

Sağlıklı endotelde insülin reseptörlerinin uyarılması fosfatidilinositol-3 kinaz yoluyla insülin sinyalini aktive ederek glukoz alımına neden olur²⁹. İnsülin veya insülin benzeri büyüme faktörü tarafından uyarılan endotel hücrelerinden NO üretilmesi, konağın antiinflamatuvar ve antitrombotik etkilerine neden olur ki bu da antiaterojeniktir. NO'nun antiinflamatuvar etkisi, vasküler hücre adhezyon molekülü-1, intraselüler adhezyon molekül-1 ve E-selektin üretimini azaltarak ve proinflamatuvar olan monosit kemoatraktant protein-1 ve TNF-alfa'nın salınımını azaltarak ortaya çıkar. Antitrombotik etkisi ise trombosit adhezyonunun azaltılması ve prostasiklin üretiminin artırılması ile sağlanır³⁰.

İnsülin sinyalizasyon işlemindeki diğer yol mitojenle aktive edilmiş protein kinaz aracılığıyla olan büyüme faktörü benzeri yoldur. Bu yol sinyal kaskatını başlatır ki hücre profiliferasyonu ve diferansiasyonunu içeren genlerin induksiyonuna neden olur. Endotelin-1 endotel hücrelerinden üretilir ve vasküler geçirgenliği, VSCMs'nin proliferasyonu artırarak, endotel hücrelerinden ve monositlerden IL-6 salınımını artırarak ve VSMCs'inden proteoglikan sentezinin artması ve vazokonstrüksiyon yoluyla proaterojenik etkiye neden olur. Günümüzde net olarak anlaşılmasına rağmen endotelin-1 salınımı da insulin yollarıyla gerçekleşir^{31,32}.

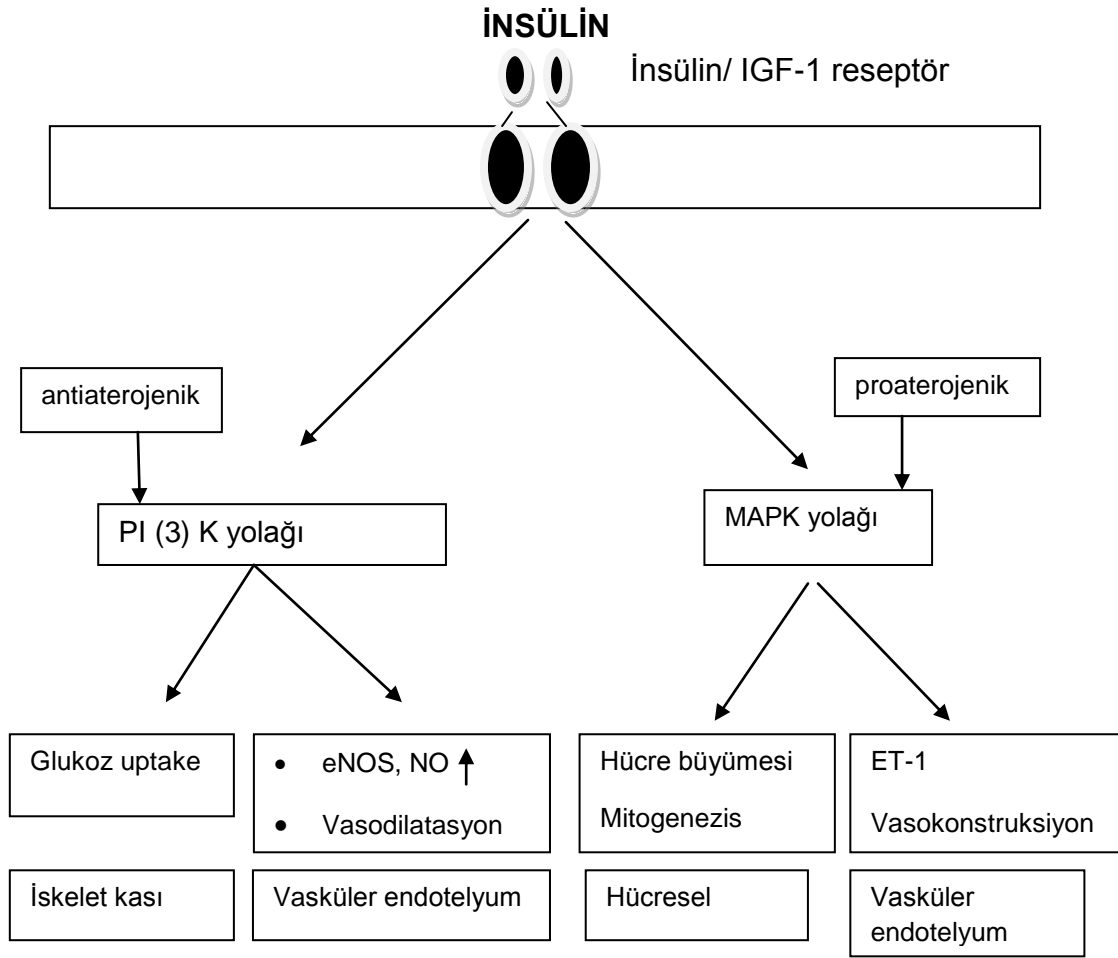
İnsülin direncindeki endotel disfonksiyonu, azalmış NO düzeyleri ve böylece fosfatidilinositol-3-kinaz yolunun down-regülasyonundan dolayı bozulmuş kan akımı nedeniyledir³³(Şekil 2).

İnsülin Direncinin Vasküler Düz Kas Hücreleri Üzerindeki Etkisi

Vasküler düz kas hücrelerindeki insülin reseptörleri yapısal ve fonksiyonel olarak metabolik dokulardakiler ile benzerdir. Glukoz taşıyıcı-1 vasküler hücrelerde ve glukoz taşıyıcı-4 iskelet kaslarında üretilir. Vasküler

hücrelerdeki glukoz taşıyıcı-1 tarafından glukoz taşınmasının insülini uyarması, metabolik hücrelerdeki glukoz taşıyıcı-4 tarafından glukoz taşınması aracılı fosfotidilinositol 3-kinaz yoluyla benzer görünmektedir. VSMCs'nde insülin sinyalizasyonu, proliferasyon ve migrasyon gibi proaterojenik hücresel olayları başlatır(Şekil 2). İnsülin aracılı sığır VSMCs migrasyonunun, mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinaz inhibitör (PD98059) tarafından inhibe edilmesi ancak fosfotidil inositol 3- kinaz inhibitörle inhibe edilememesi, insülin aracılı mitojenle aktive edilmiş protein kinaz yolunun VSMCs'nin migrasyonuna aracılık ettiğini düşündürmektedir³⁴.

İnsülin, plateletten türetilmiş büyüme faktörü gibi diğer aterojenik büyüme faktörleri ile sinerjik aktivasyon gösterir ki sığır aortik düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu başlatır. İnsülin ve AngII mezengial hücrelerde mitojenle aktive edilmiş protein kinazın artışında additif etki gösterir ki VSMC benzeri morfolojik karaktere sahiptir. Entotelyal hücreler üzerindeki AngII'nin etkisi, vasküler düz kas hücrelerinin AngII ile tedavisi ile benzer olarak fosfotidil inositol-3 kinaz yolağının inhibe eder. NO ise VSMCs'nin migrasyonunun geç fazını inhibe ediyor görünmektedir³⁵.



Şekil 2: İnsülin reseptör sinyalizasyonu. eNOS =endotelial nitrik oksit sentaz; ET=endotelin; MAPK=mitojenle aktive edilmiş protein kinaz; NO=nitrik oksit; PI(3)K=fosfatidilinositol-3 kinaz IGF: insülin benzeri büyüme faktörü; ↓ = azalmış; ↑ = artmış.

İnsülin Direncinin İnflamatuvar Hücreler Üzerindeki Etkisi

Dolaşımdaki monositler immun cevapta önemli inflamatuvar hücrelerdir. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü -1 reseptörleri dolaşımdaki monosit ve makrofajlar üzerinde bulunur. İnsülinle muamale edilmiş makrofajlar insülin sinyal yolağının klasik aktivasyonunu göstermişleridir. Trozinle fosforile edilmiş insulin resptörü, insulin reseptör substrat-2 ve fosfatidilinositol-3-kinaz'ın aktivasyonuna yol açar. Bozulmuş insülin sinyalizasyonu makfojaj yağ hücre formasyonunda etkilidir. Azalmış insülin resptör sayısı ve azalmış sinyalizasyon obez fare makrofajlarında görülür. Benzer şekilde obez insan monositlerinde de azalmış insülin reseptörleri tespit edilmiştir. Normal kan glukoz seviyelerinde iken klemp tekniği ile insülin infüzyonu, doza ve süreye bağlı olarak monosit insülin resptörlerini azaltır³⁶. Ek olarak bozulmuş insülin sinyalizasyonu ile trozin kinaz aktivitesinin azalması aynı anlamdadır ve obez olmayan, normoglisemik insülin direnci olan erkeklerde monositlerde gözlenmiştir³⁷. İnsüline dirençli, obez farelerdeki makrofajlarda CD36'nın upregülasyonu gösterilmiştir.

İnsülin Direncinin İmmün Cevap Üzerindeki Etkisi

T lenfositleri kazanılmış immun cevabın parçasıdır. Ateroskleroziste T lenfositlerin antijenik stimulusu LDL'yi okside edebilir çünkü vasküler lezyonlarda okside olmuş LDL'ye karşı antikolar bulunmuştur. Alternatif olarak, aterosklerotik lezyonlarda T lenfositlerinin bulunması, aterogeneze neden olabilecek diğer hücrelerden (entotel hüç, VSMCs, makrofaj) salınan kemoatraktanlar tarafından indüklenen immun cevaba sekonder olabileceğini düşündürmektedir.

İnsülin Direnci Ölçüm Metodları

İndirekt ve direkt metodlar olmak üzere iki grupta incelenebilirler³⁸.

I-İndirekt metodlar (İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi)

- Açlık insülin düzeyi
- Açlık glikoz/insülin oranı
- Açlık insülin/C-peptid oranı
- OGTT'de 1. saat insülin düzeyi
- OGTT'de 1. saat insülin/glisemi oranı

II-Direkt Metodlar (İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi)

A)İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar

- Homeostaz model değerlendirmesi (HOMA)
 - Kantitatif insulin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI)
 - Sürekli glukoz infüzyon modeli (Continuous infusion of glucose with model assestment, CIGMA)
 - Minimal model(Sık aralıklı IVGTT)
 - Hiperglisemik klemp yöntemi
- B) Sadece insülin direncini ölçen metodlar
- glisemik hiperinsülinemik klemp yöntemi
 - Inslin tolerans testi

Açlık Inslin Düzeylerine Göre Inslin Direnci: Inslinin sentezinde ilk basamak pre-proinsülin oluşumudur. Bu molekülün pre kısmının yarı ömrü 1 dakikadır. Daha sonra insülinin n molekülü olan polipeptid yapıdaki proinsülin oluşur. Proinsülin insülin ve C peptid'e (connecting-bağlayıcı peptid) parçalanır. Proteolitik parçalanma olayları tam olmadığında bir miktar proinsülin kana geçer. Bu nedenle plazmadaki insülin heterojendir. Inslin, proinsülin ve C-peptid birbirlerinden bağımsız olarak kanda dolaşırlar. Sağlıklı bir erişkinde plazmanın mililitresinde 5-15 IU immünoreaktif insülin bulunur. Bu miktarın %5-30'u proinslindir. Pankreasın bazal insülin sekresyon miktarı 1U/saat, günlük total sekresyon yaklaşık 40 U/gndr³⁸.

Yapılan alışmalar açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtılabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi ≥ 13 mU/ml olanların %74'nde, ≥ 18 IU/ml olanların tümünde insülin direnci saptanmıştır.

Inslin, Glukoz ve C-Peptid Oranlarına Göre Inslin Direnci: Açlık insülin, C-Peptid ve glukoz değerlerini birbirleriyle oranlayarak insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir. Bu oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde altın standart olan hiperinsülinemik glisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ($p < 0.01$). Ancak açlık glukoz/insülin oranının insülin direncini saptamadaki güvenilirliği hiperglisemi durumlarında azalır ve ayrıca farklı etnik gruplarda farklı değerler geçerli olmaktadır.

OGTT'de 1.saat İnsülin Düzeyi: Normal bireylerde OGTT'de glukoz verilmesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 150 mU/ml altındadır. Bunun üstündeki değerler insülin direncini gösterirler³⁹.

İnsülin Tolerans Testi: İnsülinin intravenöz (i.v.) verilmesini izleyerek lineer olarak azalan glisemi düzeyi insülin sensitivitesini yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0,05-0,1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin i.v verildikten sonra 0,3,6,9,12 ve 15. dakikalarda alınan glikoz değerlerinden glikoz yarılanma zamanı (T1/2) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur.

Homeostaz Model Değerlendirmesi (HOMA): Bireyden alınan glukoz ve insülin değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan üçer kan örneğinin ortalaması $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık plazma insülin } (\mu U/l) \times \text{Açlık plazma glukoz } (mg/dl)}{405}$ formülüne dayanarak hesaplanır. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur. Yapılan hesaplamalarla beta hücre fonksiyonlarında azalma (%b), insülin direnci(R) hakkında bilgi verir⁴⁰.

Kantitatif İnsulin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (Quantitative insulin sensitivity check index: QUICKI): HOMA'ya benzer şekilde normoglisemik ve hiperglisemik kişilerde uygulanabilir. Kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI), Katz ve arkadaşları tarafından bildirilen formüle dayanarak $QUICKI = \frac{1}{\log AIRI (mU/l) + \log APG (mg/dl)}$ hesaplanır. Birçok araştırmacı QUICKI'nın insülin duyarlılığını tanımlamada HOMA'dan daha üstün olduğunu düşünmesine rağmen her iki sonuç birbirleri ile iyi şekilde koreledir⁴¹.

Sürekli Glukoz infüzyon Modeli (CIGMA): Glikoz intoleransı, insülin direnci ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. 10 saatlik açlık sonrası, en geç saat 10:00'da bitecek şekilde teste başlanır. Kan örneklerinin alınacağı ven arteriyalize edilir (60°C sıcaklıkta, sıvı olmayan ortamda 30 dakika bekletilerek) ve diğer koldan 5mg / (ideal kilo) dozunda glikoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu 3 değerın ortalamasından elde edilen rakamlar hastanın beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır⁴².

Minimal Model (sık aralıklı intravenöz glikoz tolerans testi):

İntravenöz glikoz tolerans testi yapılarak elde edilen glikoz ve insülin veya C-peptit değerlerinden glikoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 8.00'de 10 saatlik açlık sonrası başlatılır. Minimal model, daha az invaziv oluşu, yapılımları için çok kompleks donanım ve özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle özellikle bilimsel çalışmalarda yaygın kullanılan değerli bir testtir⁴³.

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Yöntemi (HECT): Periferik insülin direncini belirlemede "altın standart" olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı (GDR) 4,7-8,8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. Periferik insülin direnci olan bireylerde glikoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden rutinde değil daha çok araştırma amacıyla kullanılan değerli bir testdir⁴⁴.

Endotelyum

Endotel damar düz kaslarında bulunan ve vasküler homeostazisin sağlanmasında rol oynayan epitelyal hücrelerin oluşturduğu bir endokrin organdır⁴⁵. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda endotelin rolü ortaya çıktıkça aterosklerozun korunmasındaki önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Normal endotel kan akımına karşı hem trombozistans bir yüzey görevi görürken hem de kan ve damar duvarı arasında makromoleküler bir bariyer vazifesi yapar.

Endotel hücreleri düz kas hücreleri ile kan dolaşımının komponentleri arasında (platelet, monosit, enzimler, hormonlar vd.) selektif "permeable" bir bariyer oluşturur⁴⁶. Bu görevi yanında endotel hücrelerinin damar tonusunun düzenlemesi, koagülasyon, hücre büyümesi ve ölümü, lökosit migrasyonu gibi çeşitli olaylarda rol oynar⁴⁷.

Endotel Hücresinin Fonksiyonları

Endotelin özgül fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir:

1. Vazodilatatör veya vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonus kontrolü,

2. Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması,

3. Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı,

4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu,

5. Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması,

6. Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteokliganlarının devamlılığının sağlanması.

Endotel bu önemli fonksiyonlarını birçok mediatör salgılayarak gösterir(tablo1).

Tablo 1: Endotelden salınan mediatörler⁴⁷.

Vazokonstriktörler	Vasodilatörler	Antitrombotikler /fibrinolitikler
ACE (angiotensin converting enzim) Endotelinler Anjiyotensin II Tromboksan A2 Asetilkolin, araşidonik asit, PGH2, trombin, nikotin	Nitrik Oksit (NO) Hiperpolarizan faktörler Endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF) Prostasiklin Bradikinin	von Willebrand faktor Doku tipi plazminojen aktivatörü Plasminogen aktivatör inhibitorü
Büyüme modülatörleri	Selüler adhezyon molekülleri	Kimokinler
Vasküler endotelyal büyüme faktör Plateletten üretilen büyüme faktörü Transforming büyüme faktörü Heparin bağlı epidermal büyüme faktörü M-koloni uyarıcı faktör	Vasküler hücre adhezyon molekül (VCAM)-1 Intraselüler hücre adhezyon molekül E-selektin	Monosit kemotaktik protein Interlökin-8

Normal Homeostaziste Endotelyum

Basit ve tek sıra halinde dizilmiş olmakla birlikte sağlıklı endotelyum optimal şekilde yerleşmiştir ve üretilen faktörler aracılığıyla fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt verir ki bu yolla vasküler tonusu, hücresel adezyon, trombozistansı, düz kas hücre proliferasyonu ve damar duvarı inflamasyonunu düzenler. Endotelyumun önemi ilk kez vasküler tonusu üzerindeki etkisi ile anlaşılmıştır. Bu, dolaşımda bulunan bradikinin ve trombine gibi vazoaaktif mediatörlerin modifikasyonu ve cevabında olduğu gibi damarın kasılması veya gevşemesini sağlayan üretilen ve salınan vasoaktif moleküllerden elde edilir. Bu olay, vasküler yapının yeniden şekillenmesinde ve uzun dönem organ perfüzyonunun sağlanmasında olduğu gibi damar tonus ve çapının düzenlenmesiyle sağlanan doku oksijen desteği ve metabolizma ihtiyacının dengesinde direkt rol oynar⁴⁸.

İlk kez Furchgott ve Zawadzki'nin deneylerinde daha sonra nitrik oksid (NO) olduğu gösterilen, endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF) tespit edilmişti⁴⁹. NO kofaktör olarak tetrahidrobiopterin varlığında endotelial nitrikoksitsentaz (eNOS) ile L-Arginin'den üretilir⁵⁰. Bu gaz vasküler düz kas hücrelerine difüze olarak guanilat siklazı aktive eder ki cGMP aracılı dilatasyona neden olur. Shear stress eNOS'un normal fizyolojisinde anahtar rol oynar ve değişen kardiyak outputlara organ perfüzyonlarının adaptasyonunu sağlar. Ek olarak enzim bradikinin, adozin, vasküler büyüme faktörü ve serotonin gibi sinyal molekülleri ile aktive olur⁵¹. Endotelyum aynı zamanda vazodilatör tonusun devamlılığı için nitrik oksitten bağımsız yolla vasküler düz kas hücrelerinin hiperpolarizasyonuna aracılık eder ki bu yolda potasyum iletkenliği artar ve takibinde bu hücrelerde depolarizasyonun yayılımına neden olur⁵². Endotelden üretilen hiperpolarizan faktörün (EDHF) bu süreçteki rolü kısmen anlaşılmıştır ve vasküler yataklar arasında farklılık gösterebilir. Ancak EDHF'nin özellikle mikrosirkülasyonda NO aracılı vasodilatör tonus kaybını kompanse edebildiği iyice anlaşılmıştır ve bu NO biyoyararlanımının azaldığı durumda önem kazanıyor gibi görünmektedir⁵³.

Prostasiklin, siklooksijenaz enzim aktivasyonu ile elde edilen ve NO'da bağımsız etki gösteren endotelden salınan bir başka vasodilatördür. Her ne

kadar endotelyumun diğ er düzenleyici rollerinin bazılarına katkıda bulunabilse de insanlarda vasodilatör tonusun devamlılığ ındaki rolü sınırlıdır.

Endotelyum vasküler hareketi sadece salgılanan vasodilatör maddelerle sağlamaz aynı zamanda endotelin ve endotel yüzeyinde anjiyotensin1'den elde edilen anjiyotensin II gibi vazokonstriktör prostanoidler yoluyla konstriktör tonusu artırarak kontrol eder. Bu vazokonstriktör ajanlar genellikle lokal etki gösterirler fakat bazı sistemik etkileri ortaya çıkabilir ve arteriyel yapılanma ve yeniden şekillenmede rol oynarlar⁵⁴.

Normal vasküler fizyolojide inflamasyon, hücre proliferasyonu ve trombozisin inhibisyonuyla vasküler duvarın durgun bir şekilde devamlılığ ında NO anahtar rol oynar. Bu transkripsiyon fakör NFκB, hücre siklus kontrol preteinleri ve doku faktör proteinleri gibi proteinlerin sistein residülerinin s-nitrosilasyonu ile bu proteinlerin biyolojik aktivasyonunun azalması ile sağlanır^{55,56}. Bundan başka NO mitokondride oksidatif fosforilasyonu sınırlar⁵⁷.

Endotelial Aktivasyon ve Ateroskleroz

Endotel aktivasyonu, durgun bir fenotipten hücrenin defans cevabına geçişte anahtar rol oynar. Gerçekten birçok kardiyovasküler risk faktörleri endotelialdaki moleküler mekanizmaları aktive ederek kemokin, sitokin ve adhezyon moleküllerinin salınımı ile lökosit ve platelet arasında etkileşime neden olarak spesifik dokularda inflamasyona yol açar.

Endotelial NO aterojenezin hem erken hem de geç evrelerini etkileyebilen güçlü bir antiinflamatuvar ajandır⁷⁰. NO inflamatuvar siklusun aktivasyonunu, plateletlerin ve lökositlerin damar duvarıyla etkileşimini, endotel hücre apoptozunun ve damar düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu önleyen moleküler sinyallere aracılık ederek kan damarlarını endojen hasarlanmadan korur⁵⁹.

Endotel Disfonksiyonu

Endotel, kardiyovasküler risk faktörlerinin neden olduğu mekanik ve biyokimyasal hasarların tehlikeye açık birincil bir hedefidir. Endotel hasarlanması normal endotel fizyolojisini bozar ve endotel disfonksiyonu olarak adlandırılır⁶⁰.

Endotel disfonksiyonu belirti veren damar hastalığ ının başlamasından on yıllar önce meydana gelir⁶¹. "De novo " anjinası, anjiyografik olarak normal

görünümlü koroner arterleri ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografide geri dönüşümlü miyokard perfüzyon kanıtları bulunan kadınların on yıllık izlemlerinde, endotel disfonksiyonun gelecekte ateroskleroz gelişeceğinin bir işareti olduğu öngörülmüştür⁶².

Disfonksiyone endotelin NO üretiminin azalması, bilinen bütün kardiyovasküler hastalıkların klinik seyrinden sorumlu tutulmaktadır. Endotelin artan kan akımına karşı sergilediği fonksiyonel yanıt, koroner kalp hastalığı riski bulunan hastalarda ateromatöz hastalık ilerlemesinin ve klinik sonuçların major bağımsız bir öngörücüsüdür⁶³. NO biyoyararlanımı, damar sağlığının kritik bir göstergesini temsil etmektedir, çünkü NO yararlanımı ateromatöz damar hastalığının ilerlemesi ile ters ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu, endotel fenotipinde aterojenik yönde bir bozulma olması anlamına gelir. Vasodilatör ve antitrombotik faktörlerin kaybına, vasokonstriktör ve protrombotik ürünlerin artışına neden olur.

Endotel Disfonksiyonunun Mekanizmaları

Endotel disfonksiyonunda temel fizyopatolojik sonuç, NO biyoyararlanımının azalmasıdır. Bu en az üç farklı belirleyici tarafından düzenlenmektedir;

1. Transkripsiyonel eNOS düzenlenmesi,
2. Tranlasyon sonrası eNOS aktivitesi
3. ROS aracılıklı NO parçalanması ile antioksidan mekanizmaların arasındaki dengenin yansıttığı NO yarı ömrü⁶⁴.

Azalmış Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz Ekspresyonu ve Aktivasyonu: eNOS geninin bazı belirli gen polimorfimleri enzimdeki yapısal veya fonksiyonel değişikliklerle ve damar hastalığı ile ilişkili olabilir. Glu298, Asp polimorfizimi bazal NO üretimindeki azalmadan sorumludur⁶⁵. Klinik bağlamda, bu aminoasit değişikliği endotel disfonksiyonunu düşündüren istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bir hipertensiyon ve vasospastik anjina sıklığından sorumludur⁶⁶.

L-Arjinin Eksikliği: Endojen olarak üretilen asimetric dimetil arjinin (DMA) ve N-monometilarjinin (NMA) gibi yarışmalı L-arjinin inhibitörleri arjinin eksikliğine yol açarak NO üretimini bozabilirler⁶⁷.

Azalmış Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz Kofaktör Yararlanımı:

Tetrahidrobiopterin (BH4) , L-Arjinin'in NO ve sitriline oksitlenmek üzere eNOS' a bağlanması için gereken bir kofaktördür. Endotel hücrelerinde sadece NO üretim hızının artırılmasında değil, aynı zamanda süperoksit oluşumunun kısıtlanmasında da çok önemli rol oynar. BH4 ayrıca süperoksit ve peroksinitrit gibi üretilen her türlü reaktif oksijen radikallerini (ROS) temizlemek suretiyle bir antioksidan olarak görev yapar⁶⁸. BH4 veya diğer flavonoid kofaktörlerinin eksikliği endotel disfonksiyonuna neden olur.

BH4, kendisini dihidrobiopterine çeviren oksidasyona karşı çok duyarlıdır. BH4 yokluğunda elektron transferi moleküler oksijene kayar ve eNOS reaksiyonu, ayrışan NADH/NADPH oksidaz reaksiyonu aracılığıyla süperoksit üretir. BH4 eksikliği yalnızca endotelial reaktif oksijen radikallerinin üretiminden değil, aynı zamanda endotelde yetersiz ROS toplanmasından da sorumlu tutulmaktadır

Azalmış Nitrik Oksit Yarı Ömrü: Salgılanmasını takiben NO'nun yarı ömrü, serbest radikallerin mevcut olduğu oksidatif stres koşullarında kısalmaktadır.

Oksidatif Stres: Oksidatif endotel hasarı vasküler komplikasyonlarda major bir rol oynar.

NO aktivitesi, NO ile birleşen ve NO'dan biyolojik olarak daha az aktif bir vazodilatatör madde olan peroksinitriti veya ONOO-'yi oluşturan ROS ile engellenmektedir. Peroksinitrit anyonunun oluşması lipid peroksidasyonuna ve tirozin gruplarının nitrozasyonuna neden olarak hücre membranlarını, hücre sinyalizasyonunu ve hücre ölümünü bozar. Aterosklerozun daha ileri evrelerinde, muhtemelen NO'nun veya çözünebilen guanilat siklazın oksidatif inaktivasyonu nedeniyle endojen veya eksojen NO'ya karşı duyarlılık azalmıştır⁶⁹.

Myeloperoksidaz, endotel disfonksiyonundan sorumlu tutulan bir oksidandır. Transsitotik bir süreçle endotel hücreleri tarafından hızlı şekilde alınır ve anatomik olarak, damar duvarında NO'nun koruyucu etkilerini önlemek amacıyla konumlandırıldığı subendotelial boşlukta birikir. Miyeloperoksidaz NO'yu katalitik olarak tüketir. İn vitro mieloperoksidaz, izole arter ve trakea

halkalarında NO'ya bağımlı vasodilatasyonu bozar ve kültürdeki hücrelerde NO biyoyararlanımı azalır.

Oksitlenmiş LDL endotel hücreleri için toksiktir ve azalmış NO salgılanmasına ve artmış sitokin ve adhezyon molekülleri ekspresyonuna neden olur. Bunlar vasküler inflamasyon ve ateroskleroza yol açmaktadır⁷⁰.

Nükleer Faktör Kappa-B: NFκB, proinflamatuvar sitokinler tarafından endotel hücre aktivasyonunda merkezi bir rol oynamaktadır. Bu yol sitokinler tarafından hızlı şekilde aktive edilir ve 30'uncu dakikada pik yapar. TNF-alfa, preproET-1 ve NOS genlerinin transkripsiyonu üzerinde etkisi vardır.

Tümör Nekroz Faktörü-alfa: TNF-alfa eNOS mRNA'sının yarı ömrünü kısaltarak eNOS ekspresyonunu downregülasyona uğrattır⁸⁴. TNF-alfa yağ dokuda, iskelet kasında, endotelde ve insuline duyarlı diğer dokularda hücre içi insülin sinyalizasyonunu etkiler. Metabolik ve vasküler insülin sinyalizasyon yollarındaki örtüşme nedeniyle, TNF-alfa'nın insanlarda insülinle uyarılan endotel fonksiyonu üzerinde inhibitör bir etkisi bulunmaktadır⁷¹.

Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Metodları

Akıma Bağlı Vasodilatasyon

Arterlerin fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt olarak vasomotor tonus değişiklikleri yapabilmeleri doku ve organların yeterli perfüzyonunu sağlamaktadır. Birçok damar shear strese vasodilatasyonla yanıt verir. Bu durum akıma bağlı vasodilatasyon (ABD) veya akımla uyarılan vasodilatasyon (AUV) olarak tanımlanır. Bu olayda en önemli mediatör nitrik oksittir.

Endotel hücre membranının shear strese maruz kalması durumunda kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları aktive olur⁷². Potasyum kanallarının açılması sonucunda kalsiyum hücre içine girer. Kalsiyum eNOS enzimini aktive ederek NO oluşumuna neden olur ve vasodilatasyon sağlanır⁷³. Endotelin dökülmesi veya soyulması veya NOS inhibitörü ile işlemden sonra birçok arterde AUV kaybolur. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde, yinede shear strese sonuç olarak bir miktar AUV gelişmektedir⁷⁴.

Shear stres sonrasında NO artışından birçok mekanizma sorumludur. Hiperakut değişiklikler intraselüler kalsiyum artışı ile gerçekleşir. Birkaç dakika sonra shear stres tarafından tetiklenen mekanizmalar, serin/treonin protein

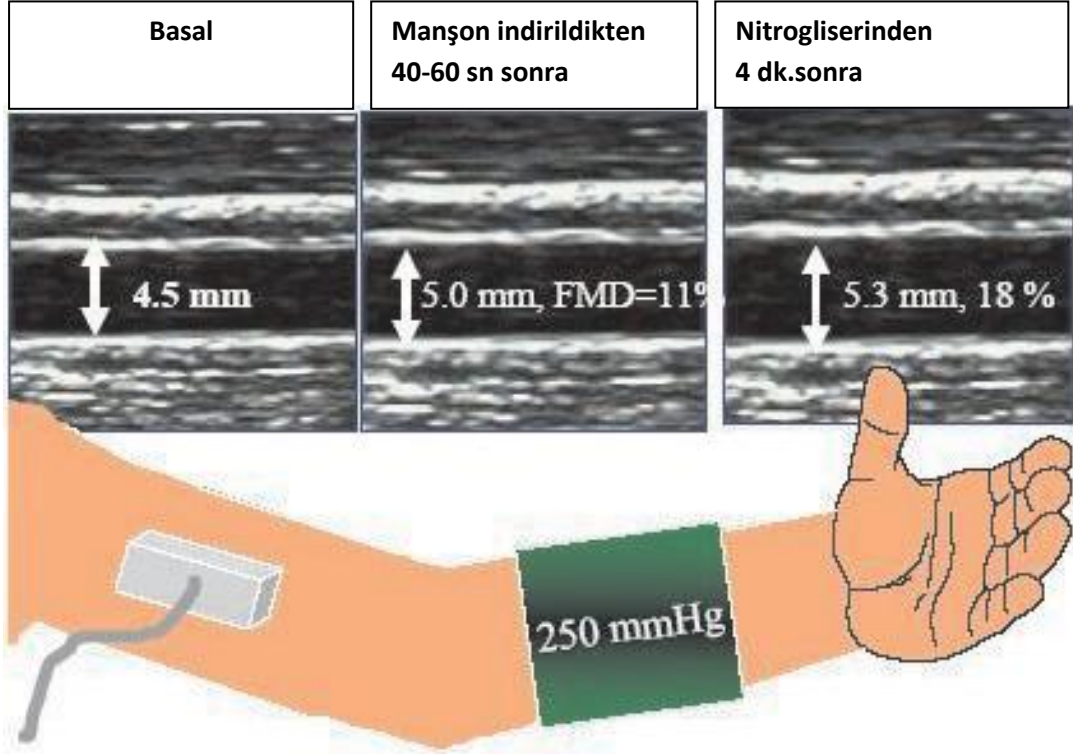
kinaz üzerinden eNOS'u fosforilleyerek aktive eder ve hücre içi kalsiyum düşük olmasına rağmen devamlı NO üretimi ve salınımı sağlar⁷⁵. Eğer stres devam ederse eNOS geni transkripsiyonu aktive olarak NO nun devamlılığı sağlanır.

Akıma bağlı dilatasyonu değerlendirmek amacıyla ultrasonografi kullanılmaktadır. İlk olarak 1992'de Celermajer ve arkadaşları tarafından femoral ve brakial arterde akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir⁷⁶.

Birçok faktör akımla uyarılan vasküler reaktiviteyi etkilediğinden, işlemden önce belirli koşullar yerine getirilmiş olmalıdır. Hastalarda işlem 8-12 saatlik açlık döneminden sonra yapılmalıdır. Tüm vazoaaktif ilaçlar kesilmiş olmalıdır. Menstrüel sıklusa da dikkat edilmesi gerekmektedir⁷⁷.

Ultrasonik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) lineer array transducer ile yapılmaz. Mutlaka EKG monitörizasyonu yapılmalıdır. Brakial arter, antekubital fossanın hemen yukarısında linear planda görüntülenir. Damarın hem anterior hemde posterior duvarlarının net olarak görülebilmesi lazımdır. Brakial arterde akım uyarımı yaratabilmek için, bir sfignomanometer ya antekubital fossanın yukarısına ya da ön kola yerleştirilir. Bazal görüntüler alınır. Daha sonra sfignomanometer sistolik tansiyonun 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilir. Böylece antegrad kan akımı kesilir ve iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon olur. Sfignomanometer indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan rezistans damarlarından geçeceği için, brakial arterde reaktif hiperemi oluşur. Sfignomanometer indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 30. sn ve 2.dak'da 2D görüntüleri alınır. Arterin orta kısmından ise PW doppler ileri akım hızı saptanır (sfignomanometer indirildikten en fazla 30 sn sonraya kadar)(Şekil 3).

Sfigmanometer şişirildikten sonra 5 dak şişik pozisyonda tutulur (azami hiperemi 5 dakikada elde edilmektedir; 5 dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır). AUV için radial, aksiller veya süperfisyal arterler de kullanılabilir; fakat çapı 2,5 mm'den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 5 mm'den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazaodilatasyon daha az belirgin olmaktadır⁷⁸.



Şekil 3: Akımla uyarılan vasodilatasyon tekniğini gösteren şematik çizim.

Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direkt vazodilatatör etkiye sahiptir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir⁷⁹. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyacı yoktur. Aksine endotel disfonksiyonu nedeni ile oluşan vazokonstriksiyonu ortadan kaldırır. Nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vasodilatasyon için, AUV işleminden sonra en az 10 dakika beklenmelidir. Daha sonra hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprej veya tablet olarak sublingual verilir ve brakial arter ultrasonografik olarak yukarıda belirtilen şekilde devamlı takip edilir. Azami vazodilatasyon nitrogliserinden 3-4 dakika sonra olmaktadır⁸⁰.

Değerlendirme

AUV, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemi ölçmektedir. Birçok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun sfignomanometer indirildikten sonraki 45-60 saniyeler arası olduğu gösterilmiştir. Gelişen hiperemi bir eNOS inhibitörü olan NG-monomethyl-L-arginine ile önlenir. Bu da AUV NO bağımlı bir mekanizma ile çalıştığını göstermektedir. Kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik popülasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin kısıtlılıklarıdır^{81,82}.

Koroner Arter Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi.

Normal koroner endotel fonksiyonu, koroner damarlara uygulanan endotele bağımlı vasodilatörlere yanıt olarak koroner epikardiyal damar dilatasyonu oluşmasıyla tanımlanır ve bu süreç anjiyografik tekniklere veya intravasküler ultrasoundla değerlendirilir. Endotel disfonksiyonu azalmış epikardiyal koroner vasodilatör yanıt ya da muskarinik agonistlere yanıt olarak ortaya çıkan düz kas vazokonstriktör etkilerinin endotelial NO dilatör etkisinden önce meydana gelmesi durumunda olduğu gibi paradoks bir vazokonstriksiyon şeklinde tanımlanmaktadır⁶³.

Ludmer ve ark. ilk olarak asetilkolinin, intrakoroner güvenli bir şekilde verilebileceğini ve bu şekilde koroner vazomotor tonusun değerlendirilebileceğini gösterdiler⁸³. Bu yöntem daha sonra geliştirilerek son yıllarda endotelial fonksiyonların değerlendirilmesinde altın standart oldu. Normal endotele sahip damarlarda asetilkolin infüzyonu sonrası vazodilatasyon olurken, disfonksiyone endotele sahip damarlar vazokonstriksiyon ile cevap verirler. Asetilkolin ile uyarılan vazokonstriksiyon, diğer stimuluslar ile vazokonstriktör cevap gelişmeden önce ortaya çıkar ve endotel disfonksiyonunun ilk göstergesidir. Bir eNOS inhibitörü olan N-monomethyl-L-arginine (LNMA) de intrakoroner güvenli bir şekilde verilebilir ve koroner damar yatağındaki NO aktivitesi ölçülebilir.

Digital Nabız Dalga Pletismografisi

Bu teknik, venöz oklüzyonunun iskemik provaksayonuna yanıt olarak ortaya çıkan reaktif hiperemi sırasında ekstremitedeki hacim değişikliklerinin civa gerilimli ölçek (Mercuri strain gauges) ile ölçülmesine dayanır. Brakial arter kanülasyonu ile ilgili komplikasyonlar, yöntemin dezavantajlarıdır.

Pozitron Emisyon Tomografi

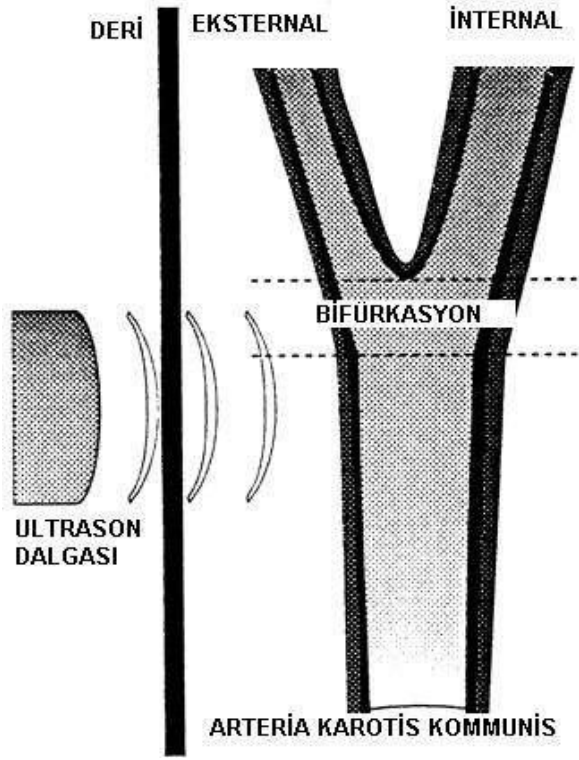
Pozitron emisyon tomografisi ile miyokardial kan akımı ve metabolik aktivitesi kantitatif olarak gösterilebilir⁸⁴. Hem bazal akım hemde hiperemi akım değerleri (intravenöz dipiridamol sonrası), koroner akım rezervinin hesaplanması için elde edilebilir⁸⁵. İşlem, dipiridamol veya adenozin sonrası koroner damar yatağındaki vazodilatasyona sekonder hiperemiye dayandığı için endoltelyal fonksiyonun indirekt göstergesidir. Noninvasiv olması, sensitivite ve spesifitesinin yüksek olmasına rağmen yüksek maliyeti ve radyonüklid madde üretimindeki zorluk nedeniyle yaygınlaşamamıştır.

Karotid Arter İntima-media Kalınlığının B-Mode Ultrasonografi ile Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

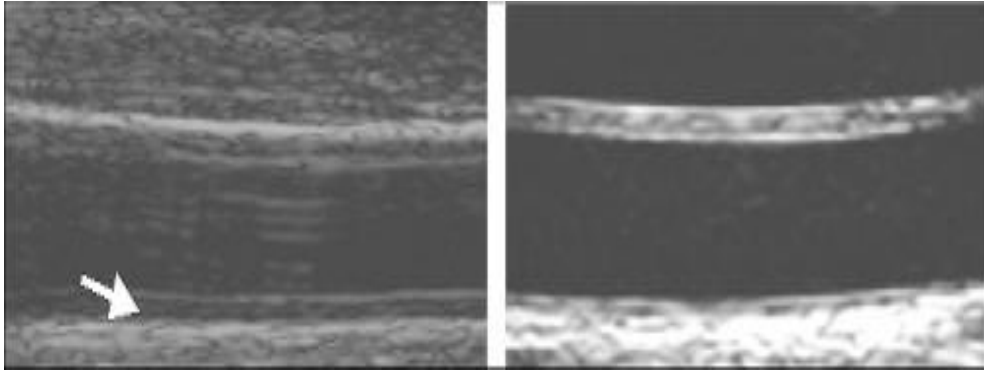
Genel yetişkin popülasyona baktığımızda karotid stenozu prevalansı %4 iken koroner arter hastalığı olanlarda bu oran %30-%70'lere yaklaşmaktadır^{86,87}. Karotid arter hastalığı, prelinik seviyede olsa dahi (intima media kalınlığı ≥ 1 mm ve non-obstruktif ($< \%50$) karotid plak) koroner arter hastalığı ve artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkilendirilmiştir.

Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezosans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar. B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yükünlüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmaları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (IMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır. Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülenmesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan

duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı ("öncül sınır"), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve "gain" ayarı bağımlı değildir⁸⁸. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı ("uzak sınır") ultrasonografi sisteminin "gain" ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. IMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine " öncül sınır yöntemi " denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda IMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur⁸⁹. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir. Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisyamedia sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır(Şekil 4, 5).



Şekil 4: İntima Media Kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü



Şekil 5: Sağda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima mediakalınğı artmış karotis arter.

Toplumda İMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır⁹⁰. Artmış karotid arter İMK birçok kardiovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca karotis arter İMK, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır⁹¹.

Bu yakın ilişikiden dolayı karotis arter IMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Birçok çalışmada karotis arter IMK ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanılmıştır. Çoğu çalışmada arka (uzak) duvarın IMK kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda ön (yakın) duvarda ölçümlere katılmış ve ikisinin ortalaması alınmıştır. Ön (yakın) duvar IMK ölçümleri histolojik kalınlıkla % 80 örtüşmektedir⁸⁹. Yapılan üç çalışmanın toplu incelemesinde (n=1947) ön (yakın) ve arka (uzak) duvar IMK ölçümleri arasında 0,02 mm farklılık bulunmuştur⁹². Ön (yakın) duvarın IMK ölçümleri "gain" bağımlıdır, fakat ultrasonografi sistem ayarları standardize edildiğinde hata payı düşmektedir. IMK ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis komünis (KKA) kullanılmıştır. Internal karotis arter (IKA) ve karotis bulbusu daha seyrek olarak kullanılmıştır^{93,94}. KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arka duvarlarının paralel seyirinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. IKA başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. IKA, KKA'ye göre incelemesi daha zordur. Daha derinde yer alır ve tortüyozdür. Yalnız KKA'in aterosklerotik lezyonları, IKA'ye göre daha geç ortaya çıkar. Bu yüzden IKA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir⁹⁵. Genel olarak kabul gören konsept toplam 12 yerden ölçüm yapılmasıdır: KKA, IKA, Karotid bifirkasyon. Bu üç lokalizasyonun her birinde ön (yakın) ve arka (uzak) duvar IKM hem sağ hemde solda olmak üzere ölçümleri yapılmalıdır. Bu toplam 12 bölgeden ölçmenin, tek bir bölgeden ölçmeye göre koroner arter aterosklerozunu predikte etme değeri daha fazla bulunmuştur⁹⁶.

Karotis arter IMK kalınlığının ölçülmesinin, ateroskleroz ile ilgili birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtmıyorsa hala tartışılmaktadır. Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılamaz ve IMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür. Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediği düşünülürdüğünde, daha ayrıntılı incelemeye gerek vardır.

Diğerleri

Nitrik oksit Metabolitleri: NO kısa yarı ömrü nedeniyle hızlı bir şekilde, stabil son ürünleri olan nitrat ve nitrite oksitlenir. Bu ürünler idrarla atılır. Dolayısıyla endotel fonksiyonunun göstergesi olan NO üretimi, metabolik

ürünler olan nitrat ve nitritin plazmadaki veya idrardaki düzeylerinin ölçülmesi ile hesaplanabilir⁹⁷.

İdrarda Albumin Atılımı: İdrarla atılan suda çözünen protein miktarı ya da üriner albumin atılımı endotel disfonksiyonunun bir göstegesini olabilir⁹⁸.

cGMP kinaz Aktivitesi: cGK, NO/cGMP sinyalizasyon zincirinin bir aşağı akım efektörüdür. Dolayısıyla aktivitesi, cGK'nın ve yukarı akım sinyalizasyon bileşenlerinin aktivitesini ve ekspresyonunu yansıtmaktadır.

Endotelyal Progenitör Hücreler: Kemik iliğinden köken alan endotelyal progenitör hücreler süregelen endotel onarımına katılırlar. Endotelyal progenitör hücrelerin mobilizasyonu ve farklılaşması miyokardiyal iskemiye yanıt olarak anjiyogenez süreci açısından kritiktir. Bu tür progenitör hücrelerin bozulmuş mobilizasyonu ve eksikliği endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. Dolayısıyla, dolaşımdaki endotelyal progenitör hücrelerin düzeyleri damar fonksiyonları hakkında bilgi verebilir⁹⁹.

İnflamatuvar Belirteçler: Yükselmiş C-reaktif protein veya miyeloperoksidaz düzeyleri gibi sistemik inflamasyon belirteçleri insanlarda endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir ve gelecekteki kardiyovasküler olay risklerini öngörebilir¹⁰⁰.

Adhezyon Molekülleri: Hasara uğramış endotel hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen moleküller lökosit adezyonunda ve transmigrasyonunda önemli rol oynarlar.

Asimetrik Dimetilarginin: Endojen NOS inhibitörü olan ADMA'nın dolaşımdaki düzeyleri altta yatan endotel disfonksiyonunun şiddetini değerlendirebilecek bilgileri sağlayabilmektedir¹⁰¹.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmamıza Şubat 2008 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvurarak koroner anjiyografi endikasyonu alan, diyabeti bulunmayan 130 hasta dahil edilmiştir. Daha önce karotis cerrahisi uygulanmış veya serebrovasküler hastalık geçirmiş olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, AKG >100 mg/dl olanlar, oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alanlar, ciddi hepatik ve renal yetmezlikli hastalar, vitB12 veya folik asit eksikliğine bağlı anemisi olan, hipotroidizme ve cushing hastalığına sekonder obezite, ciddi debilizan hastalıklar, malignitesi olanlar, gebe ve laktasyonda olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Bu çalışma Helsinki deklarasyonu özelliklerine göre yapıldı ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Yöntem

Çalışmaya katılan hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara, alkol ve ilaç kullanımı ile ilgili bilgileri kaydedildi. Hastalar ateroskleroz risk faktörleri açısından sorgulandı. Özgeçmişlerinde HT öyküsü olan, antihipertansif ilaç alan hastalar veya özgeçmişinde hipertansiyon öyküsü olmayıp, ardışık yapılan üç ölçüm sonrasında tansiyon değeri 140/90 mmHg'nin üzerinde olan hastalar, HT hastası olarak değerlendirildi. Hiperlipidemi tanımlaması için ATP III kılavuzu kullanıldı¹⁰². Pozitif aile öyküsü, 1.derece akrabalardan herhangi birisinde 55 yaşından önce angina, miyokard infarktüsü, ispatlanmış koroner arter hastalığı veya koroner revaskülarizasyon olarak tanımlandı. Sigara içimi aktif içici ve hiç içmemiş olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile kg/m^2 olarak ölçüldü.

Koroner anjiyografisi öncesi bütün hastaların fizik muayeneleri, tam kan sayımları ve rutin biyokimya incelemeleri yapıldı. Hastaların semptomları, ateroskleroz için risk faktörleri ve güncel medikal tedavileri belirlendi. Endotel disfonksiyonu için brakial arter akımla uyarılmış vazodilatasyon, karotis arter ultrasonografisi ve koroner anjiyografileri aynı gün veya ertesi gün içinde yapıldı.

Biyokimyasal İncelemeler

Hastalardan sabah aç iken kan glukozu, hemogram, karaciğer enzimleri, kreatinin, total kolesterol, TG, LDL-K, HDL-K, ölçümü için kan alındı. Total kolesterol, HDL-K ve TG düzeyleri enzimatik kolorimetrik metodlarla ölçüldü (COBAS Integra 800, Roche, Mannheim-Germany). Hemogram Sysmex XT-2000i cihazında çalışıldı.

İnsülin düzeyleri elektrokemiluminesans immün ölçüm yöntemi kullanılarak ölçüldü (Moduler E-170 Roche, Mannheim-Germany).

HOMA-IR (Homeostaz model insülin rezistans indeksi)

Açlık plazma glukozu (mg/dl) X açlık plazma insülin (μ U/dl)/ 405 formülü ile hesaplandı.

Ultrasonografik inceleme

Brakial Arter ve Karotis Arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, PHILIPS HD11XE (Hollanda) marka ultrasonografi cihazı ile 5-12 MHz lineer array transduser ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapıldı. Brakial arterde endotel disfonksiyonu bakılması amacıyla "Akıma Uyarılan Vazodilatasyon (AUV)" tekniği kullanıldı. Teknik temel olarak Coretti ve arkadaşlarının¹⁰³ yayınladığı kılavuz esas alınarak yapıldı. İşlem sessiz ve 21-23°C sıcaklığında bir ortamda 12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Transdüser dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, arter trasesi boyunca tortüyozenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi ve ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Net görüntü almak için brakial arterin bulunduğu deriniğe göre transdüserin frekans ayarı yapıldı. Ölçüm yerini standardize etmek için, kursorün omuza bakacak şekilde yönlendirilerek brakial arterden uygun görüntü elde edildi. Transdüser uygun görüntünün elde edildiği yerde sabit şekilde tutularak, kursorün bulunduğu transdüser kenarının izdüşümü, cilt üzerine mürekkepli kalemle işaretlendi. Bu mürekkeple işaretli noktanın el orta parmağına uzaklığı ölçülerek kaydedildi. Brakial arter çapı (intimadan-intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna

göre diyastol sonunda alındı. Bazal brakial arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı. Ortalama 250 mmHg basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Sonra manşon aniden indirildi ve transdüser daha önce kalemle işaretlenmiş cilt üzerine uygun şekilde yerleştirildi ve kan akım hızı 15 sn içinde ölçüldü (hiperemik cevap). Hiperemik cevap sonrası oluşan AUV'u değerlendirmek için 90.sn ve 60.sn'deki arter çapı (endotel bağımlı vazodilatatör yanıt = EBVY) kaydedildi. AUV bazal damar çapına (BÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi. Kısaca endotele bağımlı dilatasyon "AUV=[(BÇ-EBVY)/BÇ]x100" eşitliği ile hesaplandı. Manşonun indirilmesinden 10 dak. sonra hastalara 0,4 mg sublingual nitroglicerine verildi ve 5 dak. sonra ölçüm işlemleri tekrarlandı ve endotelden bağımsız vazodilatasyon (EBV) ölçüldü.

Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümleri, her hasta için brakial arter ultrasonografi ölçümlerinden sonra aynı ortamda aynı ultrasonografi cihazı ile yapıldı. Bütün hastalar her iki arteria karotis communis ve karotis bulbosa ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelendi. Yalnızca arka (uzak) duvar 1 cm'lik alanda değerlendirildi ve IMK ölçümleri yapıldı. Üç ayrı tarama açısı kullanıldı: Anterior oblik, lateral, posterior oblik. Bu açılardan elde edilen verilerin ortalaması alındı. Aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü. Hesaplamalar manuel olarak tek bir operatör tarafından yapıldı. İntraobserver değişkenlik asgari düzeyde tutulmaya çalışıldı.

Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi

Bütün koroner anjiyografi işlemleri, femoral arter üzerinden standart Judkins yöntemi ile yapıldı. Sineanjiyografi ekipmanı olarak Philips Integris H 3000 (Hollanda) kullanıldı. Bütün koroner anjiyografiler DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve daha sonra " off-line " ve visüel olarak incelendi. Koroner arter hastalığı, herhangi bir koroner damarda % 25 ve üzerinde darlık olması değerlendirildi. Herhangi bir damarda % 60 ve altında darlık olması nonkritik darlık, % 60'ın üzerinde darlık ise önemli darlık olarak değerlendirildi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi.

Koroner arter hastalığının ciddiyetinin derecelendirilmesinde Gensini skoru kullanıldı¹⁰⁴. Damar skoru 0-3 arasında değerlendirildi. Her bir ana koroner arter dalında (sol ön inen arter, sirkümfleks arter ve sağ koroner arter) %70 veya üzerinde 1 veya daha fazla darlık olmasına 1 puan verildi. Ana koroner arter tek bir damar olarak kabul edildi ve beraberinde sol ön inen dal ve/veya sirkümfleks arter etkilenmesi durumunda 2 puan verildi. Darlık skorunu belirlemek için, koroner arteriyel sistem sekiz ayrı segmente ayrılarak; her bir segmentteki en ileri derecedeki darlığa birden dörde kadar değer verildi (=%1'den %49'a kadar lümen çapında azalma, 2=%50-% 74 darlık, 3=%75-%99 darlık, 4=%100 tıkalı). Toplam değer 0 ile 32 arasında olacak şekilde her hasta değerlendirildi. Koroner arter hastalığının yaygınlığının derecelendirilmesinde "extent (yaygınlık) skoru" kullanıldı. Bu skor, koroner arter yatağının aterom ile kaplı yüzeyinin oranını vermek için kullanıldı. Ateromla ile kaplı her bir koroner damarın oranı, her damar için ayrı olan bir faktör ile çarpıldı (sol ana koroner damar:5, sol ön inen arter:20, ana diagonal:10, ilk septal perforatör:5, sol sirkumfleks, obtüs marginalis ve posterolateral dal:10, sağ koroner: 20, PDA:10; Ana lateral duvar dalı büyük bir obtüs marginalis veya intermediate ise çarpım faktörü olarak 20 kullanıldı). Eğer bir damar tıkalı ise ve distal yatak görülemiyor ise görülemeyen kısmın ortalama skoru verildi. Her damar için skorlar toplanarak (azami 100) sonuç değeri elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, LDL-K, HDK-K ve TG değerlerinin KIMK, AUV, EBV, Damar, Yaygınlık, Darlık skoru İle ilişkileri ve ayrıca KIMK, AUV ve EBV değerlerinin Damar, Darlık, Yaygınlık Skoru ile ilişkileri Spearman rho korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. KIMK, AUV, EBV, Damar, Yaygınlık ve Darlık Skoru değerlerinin cinsiyet, hipertansiyon varlığı sigara içme durumu, aile öyküsü olup olmaması ve MI varlığı bakımından bir farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. KIMK, AUV, EBV, Damar, Yaygınlık, Darlık Skoru değerlerinin normal koroner, nonkritik darlık ve ciddi darlık hastaları açısından farklılık gösterip göstermediği ise Kruskal –Wallis testi ile incelenmiştir.

Önemli koroner arter hastalığında KIMK, HOMA-IR, AUV ve EBV nin tanısal değeri ROC analizi kullanılmıştır.

İstatiksel analizler SPSS 11,5 ve STATISTICA 6,1 paket programları kullanılarak yapılmıştır. Analiz sonucunda $p < 0,050$ ise anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya koroner anjiyografi endikasyonu konulan ve çalışma kriterlerine uyan 130 hasta (88 erkek; yaş 25-89 yıl; ortalama yaş 58,42± 12,58 yıl) alındı. Hastaların genel klinik özellikleri Tablo 2' de verildi.

Tablo 2: Hastaların genel klinik özellikleri.

n			130
Yaş			58,42±12,52
Erkek/Kadın			88/42
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)			27,28±2,55
LDL-kolesterol (mg/dl)			128±48
Trigliserid (mg/dl)			166±82
HDL-kolesterol (mg/dl)			49±9,2
Sigara içimi (%)			58
Hipertansiyon (%)			60
Pozitif Aile Öyküsü (%)			78
MI öyküsü (%)			70
insülin (µU/ml)			17±11
Glukoz (mg/dl)			88±12

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek Dansiteli lipoprotein; MI: Miyokard infarktüsü

Karotid İntima-media Kalınlığının Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi

Cinsiyetler arasında KIMK açısından anlamlı farklılık varken, aile öyküsü, sigara ve hipertansiyon açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo 3)

Tablo 3: Karotid intima-media kalınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi.

	KIMK (cm)	p
Erkek (n=88)	0,09(0,04-0,19)	0,008
Aile öyküsü (+) (n=102)	0,08 (0,04-0,19)	AD
Hipertansiyon (n=77)	0,08 (0,04-0,19)	AD
Sigara kullanımı (n=71)	0,08 (0,04-0,176)	AD

AD: anlamlı değil

Yaş artışı KIMK ile pozitif korelasyon gösterirken, HDL artışı ile KIMK arasında negatif korelasyon izlenmiştir. VKİ, AKG, insülin ve TG ve LDL-K düzeyleri ile KIMK arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Karotid intima-media kalınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi.

	KIMK	p
Yaş	r= 0,409	0,000
VKİ	r= 0,057	0,519
AKG	r= 0,123	0,164
İnsülin	r= -0,098	0,268
HOMA-IR	r= -0,069	0,433
LDL-K	r= 0,032	0,716
HDL-K	r= -0,181	0,039
TG	r=0,034	0,703

KIMK: Karotid intima-media kalınlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKG: Açlık kan Glukozu HOMA-IR: Homeostatik model insülin rezistans indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid
P<0,05: anlamlı; r: korelasyon katsayısı

Endotel Fonksiyonlarının Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi

Cinsiyetler arasında AUV ve EBV açısından anlamlı farklılık izlenirken, aile öyküsü, hipertansiyon, sigara açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Endotel fonksiyonlarının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

	AUV (%)		EBV (%)	
Erkek (n=88)	4,6 (1,6 -26)	P=0,007	7,8 (1,6-20)	P=0,004
Aile öyküsü (+) (n=102)	5,3 (1,6-33,3)	AD	8,5 (1,6-31)	AD
Hipertansiyon (n=77)	5,2 (1,6-33,3)	AD	8,3 (1,6-21)	AD
Sigara kullanımı (n=71)	5,2 (1,6-22)	AD	8,3 (1,6-31)	AD

AUV: Akımla uyarılan vasodilatasyon, EBV: endotelden bağımsız vasodilatasyon, AD: Anlamlı değil

Yaş, LDL, HDL, TG ile AUV ve EBV arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmezken, VKİ, AKŞ, insülin ve HOMA arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. VKİ, AKG, insülin, HOMA-IR artışı ile AUV negatif korelasyon gösterirken, VKİ, insülin, HOMA-IR artışı ile EBV pozitif korelasyon göstermektedir (Tablo 6).

Tablo 6: Endotel fonksiyonlarının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi.

	AUV		EBV	
	r	p	r	p
Yaş	-0,171	0,051	-0,074	0,404
VKİ	-0,280	0,001	-0,179	0,042
AKG	-0,204	0,020	0,022	0,802
İnsülin	-0,178	0,043	0,230	0,008
HOMA-IR	-0,191	0,029	0,208	0,017
LDL-K	-0,059	0,507	0,114	0,195
HDL-K	0,090	0,307	0,069	0,434
TG	-0,046	0,603	-0,150	0,088

AUV: Akımla uyarılan vasodilatasyon, EBV: endotelden bağımsız vasodilatasyon VKİ: Vücut kitle indeksi, AKG: Açlık kan glukozu, HOMA-IR: Homeostas model insülin rezistans indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, P<0,05: anlamlı, r: korelasyon katsayısı

Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığının Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi

Cinsiyetler arasında damar skoru, darlık skoru ve yaygınlık skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenirken, aile öyküsü, hipertansyon ve sigara ile skorlar arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Koroner arter hastalığı yaygınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi.

	Damar skoru	p	Darlık skoru	p	Yaygınlık skoru	p
Erkek (n=88)	1 (0-3)	0,000	6 (0-15)	0,000	11 (0-30)	0,000
Aile öyküsü (n=102)	1(0-3)	AD	5 (0-15)	AD	8,5 (0-30)	AD
Hipertansiyon (n=77)	1 (0-3)	AD	5 (0-15)	AD	10 (0-30)	AD
Sigara kullanımı n=71)	0(0-3)	0,03	4(0-15)	0,026	6(0-30)	0,03

AD: Anlamlı değil

Yaş ile damar skoru, darlık skoru ve yaygınlık skoru arasında pozitif korelasyon izlenirken, HDL düzeyleri ile darlık skoru ve yaygınlık skoru arasında negatif korelasyon izlenmiştir. VKİ, AKG, insülin, HOMA-IR, LDL-K ve TG düzeyleri ile skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir (Tablo-8).

Tablo 8: Koroner arter hastalığı yaygınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

	Damar skoru		Darlık skoru		Yağınlık skoru	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,234	0,007	0,201	0,022	0,211	0,016
VKİ	0,078	0,376	0,120	0,174	0,172	0,050
AKG	0,101	0,252	0,153	0,083	0,156	0,076
İnsülin	-0,158	0,072	-0,103	0,245	-0,103	0,245
HOMA-IR	-0,116	0,187	-0,055	0,531	-0,050	0,574
LDL-K	-0,031	0,727	-0,087	0,323	-0,048	0,585
HDL-K	-0,142	0,108	-0,189	0,031	-0,174	0,048
TG	0,135	0,127	0,078	0,378	0,085	0,338

VKİ: Vücut kitle indeksi, AKG :Açlık kan glukozu , HOMA-IR: Homeostazis model insülin rezistans indeksi, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, TG:Trigliserid, P<0,05: anlamlı,r :korelasyon katsayısı

Koroner Arter Yaygınlığı ile Endotel Disfonksiyonu ve Karotid İntima-media Kalınlığının İlişkisi

Karotis arter intima-media kalınlığı ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Karotis arter intima media kalınlığı arttıkça damar, yaygınlık ve darlık skorunun arttığı izlenmiştir.

Brakial arter akıma bağlı dilatasyonu (AUV) ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında negatif korelasyon izlenirken, EBV ile anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Koroner arter yaygınlığı ile endotel disfonksiyonu ve karotid arter intima media kalınlığının ilişkisi.

	Damar Skoru		Yaygınlık skoru		Darlık skoru	
	r	p	r	p	r	p
KIMK	0,638	0,000	0,632	0,000	0,696	0,000
AUV	-0,286	0,001	-0,360	0,000	-0,318	0,000
EBV	-0,095	0,282	-0,111	0,208	-0,133	0,132

KIMK: Karotid intima-media kalınlığı, AUV: Akımla uyarılan vasodilatasyon, EBV: Endotelden bağımsız vasodilatasyon, $P < 0,05$ anlamlı; r: korelasyon katsayısı

Karotid Arter İntima-media Kalınlığı ile Endotel Disfonksiyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

AUV, Karotid intima media kalınlığı ($r = -0,305$, $p = 0,000$) ile anlamlı korelasyon gösterirken EBV ile anlamlı korelasyon göstermemiştir ($r = 0,099$, $p = 0,264$). Karotid intima-media kalınlığı arttıkça AUV azalmaktadır (Tablo 10).

Tablo 10: Karotis arter intima media kalınlığı ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	AUV (%)		EBV (%)	
	r	p	r	p
KIMK	-0,305	0,000	-0,099	0,264

KIMK: Karotid intima-media kalınlığı, AUV: Akımla uyarılan vasodilatasyon, EBV: Endotelden bağımsız vasodilatasyon, p<0,05:Anlamlı, r: korelasyon katsayısı

HOMA-IR Değerleri ile Karotid İntima-media Kalınlığı, Endotel Disfonksiyonu ve Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığının Değerlendirilmesi

HOMA-IR değeri 1,8'in altında ve üstünde olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldığında, HOMA-IR ile AUV ve EBV arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, KIMK ve koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 11).

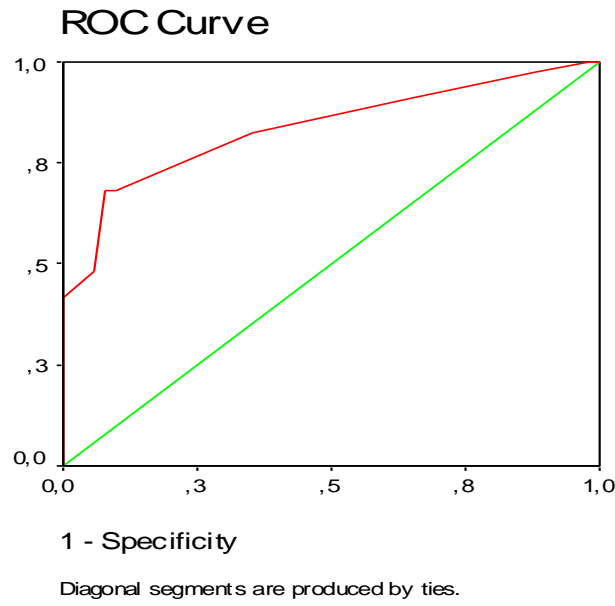
Tablo 11: HOMA-IR değerleri ile KIMK, endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı yaygınlığının değerlendirilmesi.

	HOMA-IR ≤1,8	HOMA-IR>1,8	P
KIMK (cm)	0,08(0,04-0,19)	0,08 (0,05-0,14)	AD
AUV (%)	6,6 (1,6-26)	4,2 (1,9-33,3)	0,003
EBV (%)	7,6 (1,6-31)	9,3 (1,9-20,0)	0,005
DAMAR SKORU	1 (0-3)	1 (0-3)	AD
YAYGINLIK SKORU	9 (0-30)	10 (0-29)	AD
DARLIK SKORU	5 (0-14)	5 (0-15)	AD

KIMK: Karotid intima-media kalınlığı, AUV: Akımla uyarılan vasodilatasyon, EBV:Endotelden bağımsız vasodilatasyon, AD: anlamlı değil, p<0,05:Anlamlı

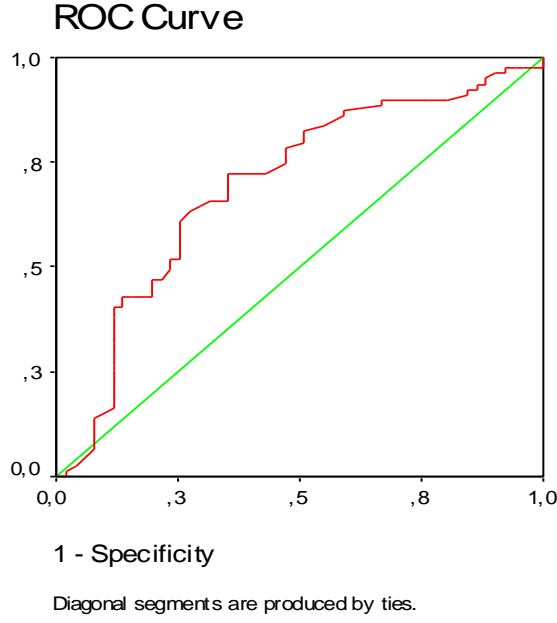
Önemli Koroner Arter Hastalığı İçin Karotid intima-media Kalınlığının, Endotel Fonksiyonlarının ve HOMA-IR'nin Tanısal Değeri

Önemli KAH varlığını tespit etmede test olarak KİMK için “receiver operating characteristic curve” (ROC) şekil 6’da verilmiştir ve herhangi bir cut-off değeri için tanı testi olarak İMK anlamlı duyarlılık ve özgünlük göstermektedir (ROC alanı=0,837, (%95 GA 0,769-0,904)). KİMK tanı değeri obstrüktif KAH için anlamlıdır. KİMK 0,085 ten büyük olanlar önemli koroner hastalığı olarak değerlendirilir (p=0,000).



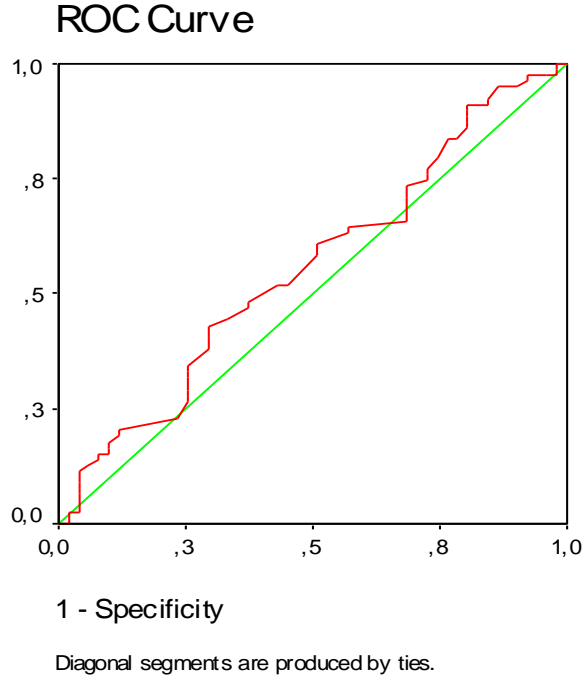
Şekil 6: Önemli koroner hastalığı için karotis arter intima-media kalınlığının, tanısal değeri.

Önemli KAH varlığını tespit etmede test olarak AUV için “receiver operating characteristic curve” (ROC) şekil 7’de verilmiştir ve herhangi bir cut-off değeri için tanı testi olarak AUV anlamlı duyarlılık ve özgünlük göstermektedir (ROC alanı=0.694, (%95 GA 0,598-0,790), p=0,000). AUV’nın tanı değeri önemli koroner arter hastalığı için anlamlıdır. AUV değeri 6,1’den küçük ve eşit olanlar ($\leq 6,1$) önemli olarak değerlendirilir (P=0,000)



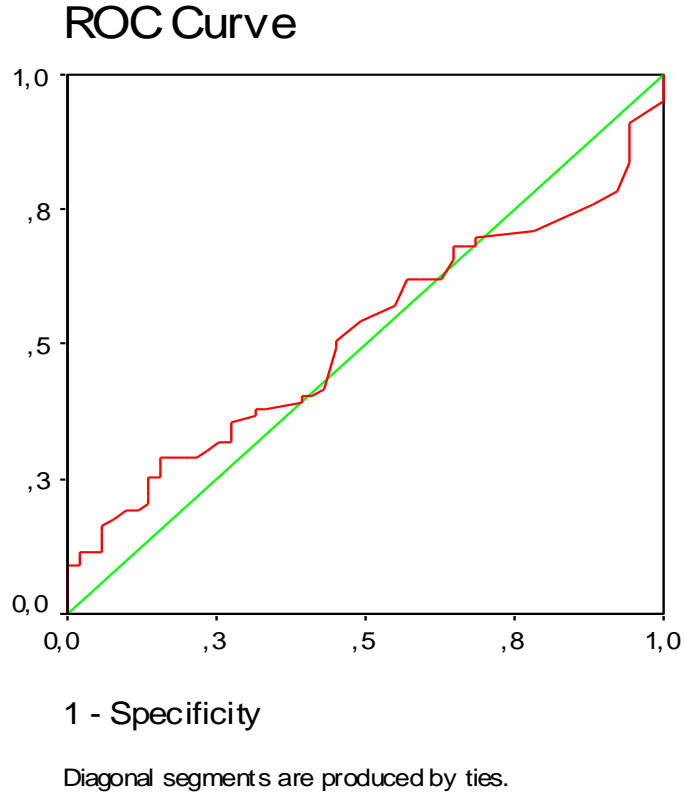
Şekil 7: Önemli koroner hastalığı için AUV 'nin tanısal değeri.

Önemli KAH varlığını tespit etmede test olarak EBV için “receiver operating characteristic curve” (ROC) şekil 8’de verilmiştir ve herhangi bir cut-off değeri için tanı testi olarak EBV anlamlı duyarlılık ve özgünlük göstermemektedir (ROC alanı=0.557 (%95 GA 0,456-0,658), $p=0,274$). EBV normal ile ciddi koroner arter hastalığını ayırt etmede başarılı değildir ($P=0,274$).



Şekil 8: Önemli koroner hastalığı için EBV'nin tanısal değeri.

Önemli KAH varlığını tespit etmede test olarak HOMA-IR için “receiver operating characteristic curve” (ROC) şekil 9’da verilmiştir ve herhangi bir cut-off değeri için tanı testi olarak HOMA-IR anlamlı duyarlılık ve özgünlük göstermemektedir (ROC alanı=0.513(%95 GA 0,414-0,612, p=0,806). HOMA-IR normal ile ciddi koroner arter hastalığını ayırt etmede başarılı değildir (P=0,806).



Şekil 9: Önemli koroner hastalığı için HOMA-IR'nin tanısal değeri.

TARTIŞMA

Çalışmamızda karotis arter intima media kalınlığının artışı ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu bulgu daha önceki birçok çalışmanın bulguları ile uyumludur^{105,106,107}. Ateroskleroz gelişiminde etkili olan benzer laminar akım örneklerine sahip olmaları, femoral ve karotis arteriyel sistemlerin kolay görüntülenebilmesi, dolayısıyla bu arterlerdeki aterosklerozun yaygınlığının belirlenmesi, eşlik eden koroner aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti hakkında da bilgi verebilir. Diğer büyük arterlerdeki kalsifikasyon ve plak varlığının koroner arterlerdeki kalsifikasyonu ve plak varlığını gösterdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. KİMK'nin kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır^{108,109}. Bunun yanında KİMK'nin uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda KAH ve inme riskindeki artışın bir göstergesi olduğu da ortaya konmuştur¹¹⁰. Ancak karotisteki İMK artışının ve plak varlığı, koroner arter hastalığında tarama testi için kullanılması için yeterli duyarlılığa (%80'in üstü) ulaşmamaktadır. Çalışmalarda KİMK ölçümünde bazı teknik farklılıklar olabilmektedir. Ölçümler genellikle karotis arter bifurkasyonu, ana veya internal karotis arterlerden yapılmaktadır ve henüz bir standardizasyon yoktur. İki taraflı olarak toplam 12 segmentin ortalaması alınarak KİMK ölçülebildiği gibi, sadece her iki ana karotis arterin ortalamalarının alınmasıyla da ölçülebilmektedir. İnternal karotis arterin ve bifurkasyonun görüntülenmesinde teknik sorunlar daha sık olduğundan, ana karotis arterden KİMK ölçümü diğerlerine göre daha pratik ve tekrarlanabilir.

Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda ise, 65 yaş üstü 5000'den fazla kişi ortalama 6,2 yıl izlenmiş ve intima-media kalınlığı (ana karotis arter dışında internal karotis arterler de değerlendirilmiştir) değerindeki yıllık artışa paralel olarak inme ve KAH gelişiminin de arttığı saptanmıştır¹¹¹. Ayrıca, segmentlere göre yapılan değerlendirmede, internal karotis arter intima-media kalınlığı artmış kalp krizi riskiyle, ana karotis arter intima-media kalınlığı ise artmış inme riskiyle ilişkili bulunmuştur. Bu konuyla ilgili yapılan en büyük çalışmalardan biri olan ARIC çalışmasında (Atherosclerosis Risk in Communities) KİMK ile kalp krizi riski arasındaki ilişki araştırılmış, Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'ndan farklı olarak, ana karotis arter intima-media kalınlığı kalp krizini belirlemede

daha önemli bulunmuştur¹¹². Karotis ve femoral arter intima-media kalınlığının değerlendirildiği APSIS çalışmasında (Angina Prognosis Study In Stockholm), stabil angina pectorisli 558 hasta (ort. Yaş 60) üç yıl izlenmiştir⁸⁶. Kardiyovasküler ölüm ve kalp krizi, gerek karotis gerekse femoral arterdeki en yüksek ve ortalama intima-media kalınlıklarıyla ilişkili bulunmuş, ayrıca revaskülarizasyonun tekrarlandığı hastalarda en yüksek ve ortalama femoral arter intima-media kalınlığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 20-60 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada, ortalama KİMK değeri erkeklerde 0.556 mm, kadınlarda ise 0.573 mm olarak saptanmış ve yıllık artış hızının sırasıyla 0.034 ve 0.018 mm olduğu belirlenmiştir¹¹³. Popülasyon tabanlı başka bir çalışmada ise ana karotis arter KİMK değerinde yıllık 0.04 mm artış olduğu saptanmıştır¹¹⁴. Yaşa paralel olarak artan KİMK için henüz yaşa özgü standart referans değerler belirlenmemiş olmakla birlikte, bazı çalışmalarda KİMK'nin "gençlerde" 0.75 mm'nin üzerinde çıkması ya da ilgili nüfusa göre belirlenen ortalama değerlerin 1-2 standart sapma üzerinde bulunması anormallik ölçütü olarak kullanılmıştır. Anormal ve normal gruplar karşılaştırıldığında, anormal gruptaki ortalama KİMK değerlerinin, normal bireylerdeki değerlerin %75 persantil üzerinde olduğu saptanmıştır¹¹⁵. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son yayınladığı kılavuzda ise, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan KİMK'nin >0,9 mm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir¹¹⁶. Bizim çalışmamızda da tanısal değer açısından KİMK >0,085 olanlarda koroner arter hastalığı yaygınlığı ciddi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda koroner arter hastalığı yaygınlığı ile karotid intima-media kalınlığı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Ancak daha önce yapılan çalışmaların^{117,86} ışığında 2000 yılında yapılan Amerikan Kalp Cemiyetinin 5. Önleme Kongresinde, düşük riskli veya koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli olan hastalarda rutin İMK ölçümü önerilmemiştir. Framingham risk skoru açısından orta derecede riskli olan hastalara ise önerilmiştir. Çünkü bu çalışmalarda genç yaşta düşük riskli hastalarda ve yüksek riskli koroner arter hastalarına sahip popülasyonlarda öngörücü değeri olmadığı görülmüştür. Gerçekten bizim çalışmamızda da yaş ile birlikte karotid arter intima media kalınlığı artmaktadır. Bu sonuç özellikle genç hastalarda karotid arter intima

media kalınlığının öngörücü değeri sınırlamaktadır. Bunun anlamı özellikle koroner olaylar açısından orta riske sahip hastalarda karotid İMK ≥ 1 mm tespit edilirse, hastanın yüksek riskli olarak değerlendirilmesi ve takibinin ve tedavisinin ona göre yapılması gibi görünmektedir.

Çalışmamızda koroner arter hastalığı olanlarda akımla uyruılan (endotel bağımlı) vasodilatasyon yanıtının bozulduğu ancak endotelden bağımsız vasodilatör yanıtın bozulmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular beklenen ve daha önceki çalışmalarda da gözlenen bir sonuçtur^{104,118}. Dökümanite edilmiş koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonu aynı zamanda ateroskleroz gelişiminin erken basamağıdır. Bizim çalışmamızda cinsiyet, AKG, insülin, VKİ, HOMA-IR, HDL-K ile AUV arasında anlamlı ilişki saptanırken TG, LDL, sigara, AÖ, yaş istatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlenmemiştir. Cevat Kırmacı ve arkadaşlarının¹¹⁹ stabil koroner arter hastalığı olanlarda koroner risk faktörleri ile endotel disfonksiyonun inceledikleri bir çalışmada AUV ile hiperkolesterolemi, prematür ateroskleroz aile öyküsü, hipertansiyon ve sigara ile anlamlı ilişki bulunmazken yalnızca yaş ve diyabetes mellitus ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Herrington ve ark¹²⁰, 4040 kişilik yaptığı çalışmada AUV ile erkek cinsiyet ve yaş arasında güçlü ilişki saptanmış ancak bu çalışmada koroner risk faktörlerini değerlendirmemişlerdir. Yine Benjamin ve arkadaşlarının yaptığı 2,883 kişilik çalışmada AUV ile kadın cinsiyet, egzersiz, artmış kalp hızı ile anlamlı ilişki saptanırken ileri yaş, HT, VKİ, lipid düşürücü tedavi alanlarda ve sigara alanlarda ters ilişki gözlenmiştir. Endotel fonksiyonlarının yaş ile birlikte bozulduğu birçok çalışmada gösterilmiştir¹²¹. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yaşla birlikte artan serbest oksijen radikallerinin endotelyum üzerine direkt toksik etki veya nitrik oksidi inaktive etmeleri olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da yaşla birlikte endotel disfonksiyonun bozulduğu gözlenmiştir. Alınan hasta sayısının diğer çalışmalara göre az olması buna neden olmuş olabilir.

Obezitenin endotel disfonksiyonuna neden olmakla birlikte kilo kaybının endotel fonksiyonunda düzelme sağladığı bilinmektedir^{122,123}. Bu muhtemelen obezite hastalarında da sık görülen insülin direnci, sistemik inflamasyon ve

oksidatif stres ile açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızda da VKİ ile AUV arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

HT ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi birçok çalışma göstermiştir¹²². Antihipertansif tedavi endotel fonksiyonunun düzelterek, kardiyak olay sıklığını azaltmaktadır¹²³. Hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki tam olarak bilinmemekle birlikte endotel disfonksiyonun kendisinde HT'ye neden olduğu düşünülmektedir¹²⁴. Bizim çalışmamızda HT ile endotel fonksiyonları arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

Sigara içimi nedeni ile gelişen endotel disfonksiyonu multifaktöriyel olmakla birlikte serbest oksijen radikalleri önemli rol oynarlar¹²⁵. Aktif ve pasif sigara içiminin her ikisi de endotel disfonksiyonuna neden olur^{126,127}. Daha önce yapılan çalışmaların aksine bizim çalışmamızda sigara içimi ile endotel disfonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni de çalışma öncesinde hastaların 10 saatlik açlık süresince sigara içmemiş olması ve hastaların koroner arter hastalığı tanısı koyulduktan sonra veya koroner anjiyografi öncesinde sigarayı bırakmaları olabilir. Çünkü Benjamin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içen fakat çalışmadan 6 saat öncesine kadar sigara içmeyen hastalarda AUV nin sigara içmeyen hastalarda daha iyi olduğu gösterilmiştir¹²¹.

Çalışmamızda AUV ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında anlamlı ilişki bulunurken, EBV anlamlı ilişki bulunamamıştır. Daha önceki çalışmalarda da hasta damar sayısı ile AUV arasında ilişki gösterilmiştir¹²⁷. Neunteufl ve ark. yaptığı çalışmada AUV ile hasta damar sayısı arasında orta derecede korelasyon bulmuşlar, maksimal stenoz ile buldukları korelasyon nedeniyle AUV ile koroner arter hastalığı ve yaygınlığı arasında ilişki olduğu sonucuna varmışlardır¹²⁸. Kaku ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da AUV ile hasta damar sayısı yanında koroner arter stenoz indeksine de bakmışlar ve anlamlı ilişki bulmuşlardır¹²⁹. Bizim çalışmamızda da AUV ve EBV ile hasta damar sayısı skoru, darlık skoru ve yağınlık skoru değerlendirilmiştir. AUV de cut off değeri açısından baktığımızda çalışmamızda AUV nin %6,1 ve altındaki değerlerin normal ve önemli koroner arter hastalığını ayırt etmede başarılı iken nonkritik ve önemli koroner arter hastalığını ayırt etmede böyle bir cutt off değeri elde edilememiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da böyle bir cutt off değeri

belirtilmemiştir. Ancak bu değerin anlamlı olabilmesi için daha geniş ölçekli çalışmalara gereksinim vardır. Bizim çalışmamızda da uyumlu olan bu sonuçlar endotel disfonksiyonun gösterilmesinde AUV tekniğinin kullanılabileceğini ve endotel bağımlı vasodilatör yanıtın koroner arter hastalığı yaygınlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda koroner arter hastalığı yaygınlığı ile açlık kan glukozu ile insülin düzeyleri arasında, insülin direnci tanısında kullandığımız HOMA-IR ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Satoh ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da hasta olan koroner arter sayısı ile HOMA-IR arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır¹³⁰. Yakın zamanda yapılan büyük ölçekli IRAS çalışmasında koroner arter hastalığı risk faktörü olarak insülin rezistansının insülin konsantrasyonlarından daha güçlü ve bağımsız olduğunu rapor etmişlerdir¹³¹. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği insülin rezistansının değerlendirilmesinde referans metod olarak değerlendirilmektedir ancak bu teknik çok pahalı ve uygulaması zordur. Bu nedenle günümüzde daha kolay, ucuz ve pratik olması nedeni ile HOMA model kullanılmaktadır. HOMA modelinin insülin klemp tekniği ile ölçüldüğünde insülin sensitivitesi ile orta derecede korele olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte HOMA-IR periferik insülin direncinden daha çok hepatik insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı ile koroner aterosklerozun karakteristiği hakkında birkaç çalışma mevcuttur. Bressler ve arkadaşlarının yaptığı küçük bir çalışmada normal glukoz toleranslı, klemp tekniği ile insülin direnci saptanan 13 kişide insülin direnci ile koroner arter hastalığı şiddeti arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır¹³². Sasso ve arkadaşlarının normal glukoz toleranslı 234 erkek hastada yaptığı çalışmada HOMA-IR ile daralmış koroner arter sayısı ile arasında korelasyon göstermişlerdir¹³³. Bundan başka Yanase ve ark. normal glukoz toleranslı ve koroner arter hastalığı öyküsü olanlarda HOMA-IR'nin yeni kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir¹³⁴. M.Granér ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabeti olmayan hastalarda ciddi insülin direnci olanlarda insülin direnci az olanlara göre distal tip koroner arter hastalığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da HOMA-IR değeri 1,8 in altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. HOMA-IR için birçok çalışmada farklı cut-off değerleri kullanılmıştır¹³⁵. Kyeong Ho Yun ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yine diyabeti olmayan hastalarda HOMA-IR değeri için 2,6 cut-off olarak kabul edilmiş ve HOMA-IR $\geq 2,6$ olan hastalarda perkütan koroner girişim sonrasında hastane içi ve 30 günlük major kardiyak olay daha yüksek bulunmuştur¹³⁶. Tenenbaum ve arkadaşlarının yaptığı 2938 hastalık çalışmada HOMA IR <0,78; 0,78-1,49 ve $\geq 1,49$ olmak üzere üç gruba ayrıldığında, HOMA-IR'nin birinci ve üçüncü grup arasında artmış yeni diyabet ve major kardiyovasküler olay açısından bağımsız bir öngörücü olduğunu rapor etmişlerdir¹³⁷. Çalışmamızda HOMA-IR değerleri ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen AUV ve EBV ile anlamlı ilişki saptanmıştır. AUV ile de koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişkinin bulunması bize daha büyük gruplarda HOMA-IR ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Mizuno T. ve ark. insülin rezistansının brakiyal arterde AUV'yi azalttığını rapor etmişlerdir¹³⁸. Prior ve ark. geleneksel risk faktörleri yokluğunda bile insülin rezistansı durumlarında sadece nitrik oksid aracılı akıma bağlı dilatasyon kaybının bulunabileceği ve insülin direncinin belirgin olduğu daha da kötüleştiğini göstermişlerdir¹³⁹. Koroner aterosklerozin gelişimi süresince, kompensatuar arteriel genişleme intraluminal boşlukları korur ve klinik olarak önemli lümen stenozlarının gelişimini geciktirir. Kompensatuar genişlemenin mekanizmasında vasküler endotelyumun hemodinamik ve shear stres ile damar içindeki humoral değişiklere cevabınının baskın olduğu düşünülmektedir¹⁴⁰. Bu koroner arter yeniden şekillenmesinin diyabetik hastalarda olmadığı veya yetersiz olduğu gösterilmiştir^{141,142}. Bu arteriyel yeniden şekillenme damar içinde homojen değildir. Nishioka ve arkadaşları aynı derecede luminal daralmaya rağmen proksimal koroner segmentlerin distal arteriyel segmentlere göre daha önemli kompenstuar genişlemeye uğradığını göstermişlerdir¹⁴³.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Koroner arter hastalığı tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Primer koruma dünya sağlık politikalarının birincil hedefi olmayı sürdürmektedir, bu nedenle daha prelinik evrede koroner hastalarının tanınması ve tedavisi önemlidir. Geleneksel koroner arter hastalığı risk faktörlerinin bazı durumlarda yetersiz kalması yeni risk faktörlerinin tanınmasını gerekli kılmıştır.

Çalışmamızda endotel disfonksiyonunun göstergesi olan karotis intima media kalınlığı artışı ile akıma bağlı dilatasyon ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Aynı zamanda insülin direnci ile akıma bağlı dilatasyon arasında anlamlı ilişki gözlemlemize rağmen bu ilişki koroner arter hastalığı yaygınlığı açısından istatistiksel anlama ulaşmadı. Bu sonuç bize insülin direnci ve endotel disfonksiyonunun koroner arter hastalığı açısından bir risk faktörü olduğunu yeniden gösterdi.

Sonuçta, koroner arter hastalığının daha prelinik seviyede tespit edilmesi için geleneksel risk faktörlerinin yanında insülin direnci ve endotel disfonksiyonu açısından bireylerin taranması ve tespit edilmeleri halinde bu bireylerin koroner arter hastası olarak kabul edilerek gerekli önlemlerin alınmasının koroner arter hastalığına mortalite ve morbiditeyi azaltabileceğini düşündük.

HOMA-IR ve akıma bağlı dilatasyon ile karotis arter intima media kalınlığının koroner arter hastalığının tespiti ve prognozunda kullanılabilmesi için daha ileri prospektif çalışmalar ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayımızın az olması, diğer oksidatif stres belirleyicilerinin incelenmemesi, HOMA-IR, AUV ve KIMK için daha önceden belirlenmiş cut off değerlerinin bulunmaması ve çalışmaya alınan hastalarımızda açlık kan glukozu değerleri 100 mg/dl'nin altında olmasına karşın oral glukoz tolerans testinin yapılmamasıydı.

KAYNAKLAR

1. Satman I, Yılmaz T, Şengül A ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-56.
2. King H, Aubert AU, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
3. Gu K, Cowie C, Haris M. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281:1291-97
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-34.
5. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group, Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-21.
6. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, et al. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabetic Medicine* 2003; 20:255-68.
7. Schachiner V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899-06.
8. Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ, et al. Insulin resistance and endothelium. *Am J Med* 2004; 117:109-17.
9. Welin L, Eriksson H, Larsson B, et al. Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men: The study of men born in 1913. *Diabetologia* 1992; 35:766–70.
10. Howard G, O’Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93:1809–17.

11. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334:952–7.
12. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27:1487–95.
13. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-15.
14. Kallkazarus I, Tsioufis C, Siders S, et al. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patient evaluated for chest pain. *Stroke* 1999; 30:1002-7.
15. Kayaalp O S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9.Baskı. Hacettepe-TAŞ, Ankara, 2000:1252-64.
16. Reaven GM. 1988 Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–07.[Abstract]
17. Nigro J, Osman N, Dart AM, et al. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocr Rev* 2006; 27:242–59.
18. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:3–9.
19. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003; 92:18–26.
20. Sameer B, Michael EF, Valentin F. Role of Insulin Resistance and Hyperglycemia in the Development of Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007; 99:6–14
21. DeFronzo RA. Is insulin resistance atherogenic? Possible mechanisms. *Atheroscler Suppl* 2006; 7:11–15.
22. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:447– 52.
23. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144:2195–00.
24. Andreozzi F, Laratta E, Sciacqua A, et al. Angiotensin II impairs the insulin signaling pathway promoting production of nitric oxide by inducing

phosphorylation of insulin substrate-1 on Ser312 and Ser616 in human umbilical vein endothelial cells. *Circ Res* 2004; 94:1211–18.

25. Piemonti L, Calori G, Mercalli A, et al. Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor, receptor 2, and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucose tolerant and glucose intolerant women: impact on cardiovascular mortality. *Diabetes Care* 2003; 26:2883–89.

26. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, et al. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin- 8, interleukin-6 and tumor necrosis factor: effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:535–42.

27. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51:1131–37.

28. Romano M, Guagnano MT, Pacini G, et al. Association of inflammation markers with impaired insulin sensitivity and coagulative activation in obese healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5321–26.

29. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000; 101:1539–45.

30. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; 101:676–81.

31. Liu W, Liu Y, Lowe WL. The role of phosphatidylinositol 3-kinase and the mitogen-activated protein kinases in insulin-like growth factor- I-mediated effects in vascular endothelial cells. *Endocrinology* 2001; 142:1710–19.

32. Gloria F, Hui C, Jeong-a K et al. Dehydroepiandrosterone Mimics Acute Actions of Insulin to Stimulate Production of Both Nitric Oxide and Endothelin 1 via Distinct Phosphatidylinositol 3-Kinase- and Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent Pathways in Vascular Endothelium. *Molecular Endocrinology* 2006; 20:1153–63

- 33.** Kim JA, Montagnani M, Koh KK, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113:1888–04.
- 34.** Imai Y, Clemmons DR. Roles of phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways in stimulation of vascular smooth muscle cell migration and deoxyribonucleic acid synthesis by insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 1999; 140:4228–35.
- 35.** Wang CC, Gurevich I, Draznin B. Insulin affects vascular smooth muscle cell phenotype and migration via distinct signaling pathways. *Diabetes* 2003; 52:2562–69.
- 36.** Bar RS, Gorden P, Roth J, et al. Fluctuations in the affinity and concentration of dieting insulin receptors on circulating monocytes of obese patients: effects of starvation and refeeding. *J Clin Invest* 1976; 58: 1123–35.
- 37.** Soman VR, DeFronzo RA. Direct evidence for downregulation of insulin receptors by physiologic hyperinsulinemia in man. *Diabetes* 1980; 29:159–63.
- 38.** Hatemi H. İnsülin sekresyonu ve pankreas endokrin fonksiyonunu araştırmada ve diabet teşhisinde kullanılan testler: *Diabetes Mellitus*. II. Baskı, Yüce Gazetecilik ve Matbaacılık A.Ş. Tıp Kitapları Dizisi, İstanbul.1988:84-102.
- 39.** Hosker JP, Matthews DR, Rudensky AS et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia* 1985; 28:401-11.
- 40.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-19
- 41.** Schwartz B, Jacobs DR Jr, Moran A. et al. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 2008; 31:783-8
- 42.** Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes*. 1999; 48:1779-86.
- 43.** Sholji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA Index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001; 89:348-49.

44. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237:214-23.
45. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions on the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990; 323:27-36.
46. Loscalzo J. Nitric Oxide Insufficiency, Platelet Activation, and Arterial Thrombosis. *Circ Res* 2001; 88:756-62
47. Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. *Hypertension* 2001; 37:1047-52.
48. Schechter AN, Gladwin MT. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N Engl J Med* 2003; 348:1483–85.
49. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373–76.
50. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006; 113:1708 –14.
51. Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280:193–06.
52. Busse R, Edwards G, Feletou M, et al. EDHF: bringing the concepts together. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 3:374–80.
53. Halcox JP, Narayanan S, Cramer-Joyce L, et al. Characterization of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human forearm microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001 280:2470–77.
54. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, et al. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001; 104:1114–18.
55. Stamler JS, Lamas S, Fang FC. Nitrosylation. The prototypic redox-based signaling mechanism. *Cell* 2001; 106 675–83.
56. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF- κ B puzzle. *Cell* 2002; 109:81–96.
57. Moncada S, Erusalimsky JD. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3:214–20.
58. Wung BS, Cheng JJ, Shyue SK, et al. NO modulates monocyte chemotactic protein-1 expression in endothelial cells under cyclic strain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1941-47.

59. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:4651-55
60. Schindler TH, Nitzsche EU, Munzel T, et al. Coronary vasoregulation in patients with various risk factors in response to cold pressor testing. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:814-22
61. Engler MM, Engler MB, Mallory MJ, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of risk form lipids in youth (EARLY) Trial. *Circulation* 2003; 108:1059-63
62. Bugiardini R, Manfredini O, Pizzi C, et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: A study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004; 109:2518-25
63. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JJ, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1149-60
64. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2032-37
65. Veldman BA, Spiering W, Doevendans PA, et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS 3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *J Hypertens* 2002; 20:2023-27
66. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 3-8
67. Munzel T, Feil R, Mulsch A, et al. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase. *Circulation* 2003; 108:2172-83
68. Werner-Felmayer G, Golderer G, Werner ER. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, utilization and pharmacological effects. *Curr Drug Metab* 2002; 3:159-73
69. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J* 2000; 14:1685-96
70. Reusch JEB. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes melitus, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 90:19-26

- 71.** Paz Y, Frolkis I, Pevni D, et al. Effect of tumor necrosis factor- α on endothelial ad inducible nitric oxide synthase Messenger ribonucleic acid expression and nitric oxide synthesis in ischemic and nonischemic isolated rat hearts. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1299-05
- 72.** Cooke JP, Rossitch E, Jr, Andon NA, et al. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88:1663–71
- 73.** Miura H, Wachtel RE, Liu Y, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca^{2+} -activated K^{+} channels. *Circulation* 2001; 103:1992–8.
- 74.** Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 85:288–93.
- 75.** Corson MA, James NL, Latta SSE, et al. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996; 79:984–91.
- 76.** Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-15.[Abstract]
- 77.** Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. Modulation of endotheliumdependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92:3431–5.
- 78.** Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74:247–53
- 79.** Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268:1397–04.
- 80.** Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:1287-88
- 81.** Subodh Verma, Buchanan MR, Anderson TJ . Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108:2054-59

- 82.** Peter Ganz ve ark. Testing endothelial vasomotor function. Nitric oxide, Multipotent Molecule. *Circulation* 2003; 108:2049-53
- 83.** Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1046–51
- 84.** Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89:1530–38.
- 85.** Uren NG, Melin JA, de Bruyne B, et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1782–88.
- 86.** Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, et al. 2001. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*, 22:62–72.
- 87.** Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, et al. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999; 30:1002–7.
- 88.** Stensland-Bugge E, Bønaa KH, Joakimsen O. Reproducibility of Ultrasonographically Determined Intima-Media Thickness Is Dependent on Arterial Wall Thickness. *Stroke*. 1997; 28:1972-80.
- 89.** Wong M, Edelstein J, Wollman J, et al. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:482-86.
- 90.** Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J*. 1994; 72:501-03.
- 91.** Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997; 96:1432-37.
- 92.** Suzan D.J.M.K, Ale A, Maarten S.L et al. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements *Stroke*. 1997; 28:665-71

- 93.** Riley WA, Barnes RW, Bond MG, et al. High-resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging* 1991; 1:168-72.
- 94.** Bond MG, Barnes RW, Riley WA, et al. Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging* 1991; 1:68-73.
- 95.** Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* 1971; 43:711-24.
- 96.** Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, et al. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92:1141-47
- 97.** Misko TP, Schilling RJ, Salvemini D, et al. A fluorometric assay for the measurement of nitrite in biological samples. *Anal Biochem* 1993; 241:11-16
- 98.** Messerli AW, Seshadri N, Pearce GL, et al. Relation of albumin/creatinine ratio to C-reactive protein and to the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92:610-12
- 99.** Hill JM, Zalos G, Halcox JPJ, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Eng J Med* 2003; 348:593-00
- 100.** Vita JA, Brennan M-L, Gokce N, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004; 110:1134-39
- 101.** Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: EARLY Trial. *Circulation* 2003; 108:1059-63
- 102.** Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39
- 103.** Mary C. Corretti, Todd J. Anderson, Emelia J. Benjamin et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *Journal of the American College of Cardiology* 2002 Vol. 39, No. 2, 257-265

- 104.** Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990; 119:1262-66.
- 105.** Wang TJ; Nam BD; Ralph B Carotid Intima-Media Thickness Is Associated With Premature Parental Coronary Heart Disease; The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 108:572-76.
- 106.** Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:1037-43
- 107.** Frick M, Schwarzacher SP, Alber HF et al. Morphologic rather than functional or mechanical sonographic parameters of the brachial artery are related to angiographically evident coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1825-30
- 108.** Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001; 53:458-62.
- 109.** Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144:753-59.
- 110.** Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89:32-38.
- 111.** Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1164-79.
- 112.** Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483-94.
- 113.** Depairon M, Tutta P, van Melle G, et al. Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93:721-26.
- 114.** Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, et al. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media

thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004; 35:2150-54.

115. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999; 22:149-57.

116. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.

117. Adams M, Nakagomi A, Keech A, et al. 1995. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation*, 92: 2127–34.

118. Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, et al. Usefulness of flow-mediated dilatation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting a coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:1147-51

119. Cevat Kirma, MD; Mustafa Akcakoyun, MD; Ali Metin Esen et al. Relationship Between Endothelial Function and Coronary Risk Factors in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circ J* 2007; 71:698–02

120. Herrington DM, Fan L, Drum M, et al. Brachial flow-mediated vasodilator responses in populationbased research: Methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8:319–28.

121. Benjamin EJ, Larson MG, Mitchell GF, et al. *Circulation Journal* Vol.71, May 2007 Lehman BT, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109:613–19.

122. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: A prospective study. *Lancet* 2001; 358:1400–04.

123. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:505–10.

- 124.** Taddei S, Viridis A, Mattei P, et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94:1298–03.
- 125.** Tanriverdi H, Evrengul H, Kuru O, et al. Cigarette smoking induced oxidative stress may impair endothelial function and coronary blood flow in angiographically normal coronary arteries. *Circ J* 2006; 70:593–99
- 126.** Esen AM, Barutcu I, Acar M, et al. Effect of smoking on endothelial function and wall thickness of brachial artery. *Circ J* 2004; 68: 1123– 1127.
- 127.** Barutcu I, Esen AM, Degirmenci B, et al. Acute cigarette smoking-induced hemodynamic alterations in the common carotid artery—a transcranial Doppler study. *Circ J* 2004; 68:1127–31.
- 128.** Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129:111–18
- 129.** Kaku B, Mizuno S, Ohsato K et al. The correlation between coronary stenosis index and flow mediated dilatation of the brachial artery. *Jpn Circ J* 1998; 62:425-30
- 130.** Satoh H, Terada H, Uehara A, et al. Post-challenge hyperinsulinemia rather than hyperglycemia is associated with the severity of coronary artery disease in patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *Heart*. 2005; 91:731–36.
- 131.** Rewers M, Zaccaro D, D’Agostino R, et al. Insulin Resistance Atherosclerosis Study Investigators. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27:781-87.
- 132.** Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, et al. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia*. 1996; 39:1345–50.
- 133.** Sasso FC, Carbonara O, Nasti R, et al. Glucose metabolism and coronary heart Insulin resistance, severity and extent of CAD disease in patients with normal glucose tolerance. *JAMA*. 2004; 291:1857–63
- 134.** Yanase M, Takatsu F, Tagawa T, et al. Insulin resistance and fasting hyperinsulinemia are risk factors for new cardiovascular events in patients with

prior coronary artery disease and normal glucose tolerance. *Circ J* 2004; 68:47–52.

135. Marit G, Mikko S, et al. Insulin resistance as predictor of the angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Annals of Medicine* 2007; 39: 137–44

136. Kyeong Ho Yun, Myung Ho Jeong, et al. The Effect of Insulin Resistance on Prognosis of Non-Diabetic Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *J Korean Med Sci* 2006; 21:212-16

137. Alexander Tenenbaum, et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J* 2007;153:559-65.

138. Mizuno T, Matsui H, Imamura A, et al. Insulin resistance increases circulating malondialdehyde-modified LDL and impairs endothelial function in healthy youngmen. *Int J Cardiol* 2004; 97: 455-61

139. Prior JO, Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 111:2291–98.

140. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascularremodeling. *N Engl J Med*. 1994; 330:1431–38.

141. Vavuranakis M, Stefanadis C, Toutouzas K, et al. Impaired compensatory artery enlargement in atherosclerosis contributes to the development of coronary artery stenosis in diabetic patients. An in vivo intravascular ultrasound study. *Eur Heart J*. 1997; 18:1090–94.

142. Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, et al. Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am J Cardiol*. 1998; 81:1298–304.

143. Nishioka T, Nagai T, Luo H, et al. Coronary remodeling of proximal and distal stenotic atherosclerotic plaques within the same artery by intravascular ultrasound study. *Am J Cardiol* 2001;87:387–91

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Akıma Bağlı Dilatasyon
ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
AgII	Anjiyotensin II
AKG	Açlık kan glukozu
ATP	Erişkin Tedavi Paneli
AUV	Akımla Uyarılan Vasodilatasyon
BH4	Tetrahidrobiopterin
BÇ	Bazal çap
CRP	C-Reaktif Protein
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
cGK	Siklik GMP kinaz
DM	Diyabetes Mellitus
DMA	Dimetilarginin
EBV	Endotelden Bağımsız Vasodilatasyon
EBVY	Endotele Bağlı Vasodilatör Yanıt
EDHF	Endotelden üretilen hiperpolarizan faktör
EDRF	Endotelden Salınan Gevşetici Faktör
EKG	Elektrokardiyogram
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
ET	Endotelin
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HT	Hipertansiyon
HOMA	Homeostasis Model Assessment, Homeostaz Model Değerlendirmesi
HOMA-IR	Homeostaz model insülin rezistans indeksi, homeostasis model assessment of insulin resistance
IMK	İntima Media Kalınlığı

IP3	İnositoltrifosfat
KAH	Koroner arter hastalığı
KIMK	Karotid İntima Media Kalınlığı
KKA	Arteria Karotis Kommunis
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LNMA	N-monomethyl-L Arginin
MAP-K	Mitojenle Aktive Edilmiş Protein Kinaz
NADH/NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NFκB	Nükleer Faktör Kappa
NO	Nitrik oksit
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
ROC	Receiver operating characteristic curve
ROS	Reaktif Oksijen Radikalleri
TG	Trigliserid
TNF-α	Tümör nekroz faktör-α
VKİ	Vücut kütle indeksi
VSMC	Vasküler Düz Kas Hücresi

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (İnsülin Direncinin Klinik Gidişi)	11
Şekil 2 (İnsülin Reseptör Sinyalizasyonu)	16
Şekil 3 (Akımla Uyarılan Vasodilatasyon Tekniği)	29
Şekil 4 (İntima Media Kalınlığının Ölçümü)	33
Şekil 5 (Artmış intima-media kalınlığı)	33
Şekil 6 (Önemli Koroner Arter Hastalığı için Karotid Arter intima-media Kalınlığının, Tanısal değeri)	50
Şekil 7 (Önemli Koroner Arter Hastalığı için AUV'nin Tanısal Değeri)	51
Şekil 8 (Önemli Koroner Arter Hastalığı için EBV'nin Tanısal Değeri)	52
Şekil 9 (Önemli Koroner Arter hastalığı için HOMA-IR'nin Tanısal Değeri)	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa No
Tablo 1 (Endotelden Salınan Mediatörler)	22
Tablo 2 (Hastaların genel klinik özellikleri)	41
Tablo 3 (Karotid intima-media kalınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi)	42
Tablo 4 (Karotid intima-media kalınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi)	43
Tablo 5 (Endotel Fonksiyonlarının Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi)	44
Tablo 6 (Endotel fonksiyonlarının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi)	45
Tablo 7 (Koroner arter hastalığı yaygınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi)	46
Tablo 8 (Koroner arter hastalığı yaygınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi)	47
Tablo 9 (Koroner arter yaygınlığı ile endotel disfonksiyonu ve karotis arter intima media kalınlığının ilişkisi)	48
Tablo 10 (Karotis arter intima media kalınlığı ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi)	48
Tablo 11 (HOMA-IR değerleri ile KIMK, endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı yaygınlığının değerlendirilmesi)	49