

**T.C**  
**Süleyman Demirel Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi**  
**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**KORONER ARTER EKTAZİSİ VE İNSÜLİN DİRENCİ**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Salaheddin AKÇAY**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Ahmet ALTINBAŞ**

**2010 – ISPARTA**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ayrıca tez danışmanım olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Ahmet Altınbaş'a ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah Doğan'a, Doç. Dr. Mehmet Özaydın'a, Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a, Doç. Dr. Doğan Erdoğan'a ve Doç Dr. Ercan Varol'a

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Yasin Türker'e

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bu süreçte bir ekip olarak çalıştığım, bana desteklerini esirgemeyen sevgili hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Ayrıca sevgi ve hoşgörleriyle her zaman yanımda olan aileme tüm içtenliğim ve sevgilerimle teşekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Salaheddin AKÇAY**

**2010 – ISPARTA**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Koroner Arter Ektazisi .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Koroner Arter Ektazisinin Sınıflandırılması .....	5
2.1.5. Koroner Arter Ektazisinin Şiddeti.....	6
2.1.6. Koroner Arter Ektazisinde Histopatolojik Bulgular .....	6
2.1.7. Koroner Arter Ektazili Hastalarda Semptomlar, Tedavi ve Prognoz.....	7
2.2. İnsülin Direnci.....	8
2.2.1. İnsülin.....	8
2.2.2. İnsülin Direnci.....	9
2.2.3. İnsülin Direncinin Hüresel Sınıflaması .....	11
2.2.4. İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması .....	12
2.2.5. İnsülin ve Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz Etkileşimi .....	13
2.2.6. İnsülin Direncinin Ölçüm Metodları .....	16
2.2.6.1. İndirekt Yöntemler .....	17
2.2.6.1.1. Açlık İnsülin Düzeyleri .....	17
2.2.6.1.2. İnsülin, Glukoz ve C Peptid Oranlarına Göre İnsülin Direnci ...	17
2.2.6.1.3. OGTT’de 1. Saat İnsülin Düzeyi .....	17
2.2.6.2. Direkt yöntemler .....	17
2.2.6.2.1. Homeostasis Model Assesment (HOMA) .....	17
2.2.6.2.2. Glukozun Sürekli İnfüzyonu Modeli (CIGMA) .....	18
2.2.6.2.3. Minimal Model (Sık aralıklı İVGTT) .....	18
2.2.6.2.4. Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp (HECT) .....	18
2.2.6.2.5. Hiperglisemik Klemp .....	18

2.2.6.2.6. İnsülin Tolerans Testi.....	19
<b>3. MATERYAL ve METOD .....</b>	<b>20</b>
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer .....	20
3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi.....	20
3.3. Çalışmanın Dizaynı.....	20
3.4. Koroner Anjiyografi İşlemi.....	21
3.5. Biyokimyasal Analizler.....	22
3.6. İstatiksel Analiz.....	22
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>23</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>30</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>37</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>38</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>40</b>

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri .....	23
Tablo 2. KAE hastalarının anjiyografik karakteristikleri.....	24
Tablo 3. Ektatik Segment Dağılımı.....	24
Tablo 4. Koroner Arter Ektazili Olgularda Etkilenen Ektatik Segment Sayısı.....	25
Tablo 5. Koroner Arter Ektazili Olguların Markis Sınıflaması'na Göre Dağılımı ....	25
Tablo 6. Hasta gruplarının Glukoz, İnsülin ve HOMA-IR seviyeleri.....	26
Tablo 7. Gruplar arası insülin direnci oranları .....	27
Tablo 8. Tek damar ve çok damar tutulumunda glukoz, insülin, HOMA-IR, lipid, boy, kilo ve VKİ düzeyleri.....	28
Tablo 9. İnsülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri.....	29

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>KAE</b>	: Koroner arter ektazi
<b>CASS</b>	: Coronary Artery Surgery Study
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>EDRF</b>	: Endothelium-derived relaxing factor
<b>RCA</b>	: Sağ koroner arter
<b>LAD</b>	: Sol ön inen arter
<b>Cx</b>	: Sirkumfleks koroner arteri
<b>LM</b>	: Ana koroner arter
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinazlar
<b>GLUT</b>	: Glukoz taşıyıcı
<b>İD</b>	: İnsülin direnci
<b>OGTT</b>	: Oral glikoz tolerans testi
<b>NEFA</b>	: Esterleşmemiş yağ asidi
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>eNOS</b>	: Endotelyal nitrik oksit sentetazı
<b>PI3K</b>	: Fosfatidilinositol 3-kinaz
<b>MAPK</b>	: Mitojenle aktifleşen protein kinaz
<b>HOMA</b>	: Homeostasis model assessment
<b>CIGMA</b>	: Continuous infusion of glucose with model assessment
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotel büyüme faktörü
<b>ET-1</b>	: Endotelin-1
<b>PKB</b>	: Protein kinase B

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter ektazisi (KAE), anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterlerde normal koroner arter çapına oranla 1,5–2 kat arasındaki genişleme olarak tanımlanmaktadır (1,2). KAE'sinin araştırıldığı en büyük anjiyografik çalışma olan CASS'de (Coronary Artery Surgery Study) koroner arter ektazisi sıklığı 20087 hastanın 978'inde (%4,9) tespit edilmiştir (3). Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada ise KAE insidansının %10 olduğu bildirilmiştir (4). Tüm bu veriler nadir olarak karşımıza çıkan KAE'nin sıklığının %1–10 arasında değiştiğini göstermektedir.

KAE'ne sıklıkla ateroskleroz neden olmakla birlikte aterosklerozun tespit edilemediği olgularda etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır (5). Yapılan çalışmalarda KAE'nin koroner arter hastalığı (KAH) ile anlamlı birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir (3,6). Bu durum KAH ve KAE ektazisine yol açabilecek ortak mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. KAE' de etiyolojisinde yer alan ateroskleroz (%50) dışındaki diğer faktörler ise konjenital koroner anomaliler veya diğer kardiyak defektlerle birlikte olan izole lezyonlar (%20–30), inflamatuvar hastalıklar (%10–20) ve konnektif doku hastalıklarının (%10–20) yol açabileceği düşünülmüştür (7). Diğer etyolojik nedenler arasında, bakteriyel ve mikotik enfeksiyonlar, herbisit, nitrit ürünlerine maruz kalm ve travma yer almaktadır (8,9).

Herbisitlerle olan uzun süreli temas asetilkolin konsantrasyonunu artırmaktadır; bu durum nitrik oksit (NO) üzerinden vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır. Vasküler düz kaslardaki bu relaksasyonun KAE'de ne derecede etkili olduğu bilinmemektedir (10). Endotelden NO gibi koruyucu özelliği olan vazoaaktif maddelerin salınımı ile damar duvarına zararlı etkileri olan serbest oksijen radikalleri gibi maddelerin salınımı arasındaki dengenin bozulması ateroskleroz sürecini tetiklediği bilinmektedir (11). Endotel, NO ve endotelin gibi maddeleri salarak koroner tonusun modülasyonunda önemli rol alır (12). Aterosklerozun endotelden uygunsuz NO salınımına neden olduğu bilinmektedir (10).

Aterosklerotik plak koroner arterlerin yüzey alanını daraltmaya başladığı yerlerde kompensatuvar genişlemede başlamaktadır. Mekanizması tam olarak

aydınlatılmamakla birlikte, plak hacmi iç elastik laminanın %40'ına vardığında bu kompensatuvar genişleme duraklamaktadır (13).

Anjiyografik olarak ateroskleroz kanıtı olmadığı halde, koroner vasküler dilatasyon nedeninin, asetilkoline bağlı artmış NO üretimi olduğu bildirilmiştir (10). Pek çok çalışma, insülin direnci mevcudiyetinde serbest oksijen radikallerinin arttığını; azalmış antioksidan kapasite nedeniyle özellikle vasküler dokularda oksidatif hasarın oluştuğunu ortaya koymuştur. Hiperinsülinemik insülin direnci varlığında, vasküler düz kas hücresi uyarılmakta ve NO üretiminin azalması sonucu endotel hücresinde dengenin proaterojenik yöne kaydığı bildirilmiştir (14). Aterosklerotik damarların asetilkolin ile stimülasyonu paradoksik vazokonstriksiyon da görülebilmektedir. Bu NO'ye bağlı vazodilatasyon ile endotelin bağımlı vazokonstriksiyon arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır şöyleki NO'in asetilkolin ile stimülasyonu sonucu biyoyararlılığı azalmakta, endotelin dominant hale gelmekte ve vazokonstriksiyon oluşmaktadır (10). KAE' de önemli bir faktör olan ateroskleroz, endotel disfonksiyonuna neden olarak vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon arasındaki dengenin bozulmasına yol açabilir. NO'in EDRF (Endothelium-derived relaxing factor) aracılığı ile kronik aşırı stimülasyonu koroner dilatasyona neden olarak KAE' ne sebep olabilir (15). KAE'de önemli bir yere sahip olan aterosklerozun insülin direnci varlığında gelişebileceği bilinmektedir. Bu nedenle KAE ile insülin direnci arasında bir ilişki olabileceği de söylenebilir.

Bu çalışmanın amacı, koroner anjiyografide KAE saptanan hastalarda normal koroner arterleri veya tıkaçıcı koroner arter hastalığı olan hastalarda açlık glikoz ve insülin seveyelerini ölçerek KAE'de insülin direncinin rolünü incelemektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koroner Arter Ektazisi

#### 2.1.1. Tanım

Anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterlerde normal koroner arter çapına oranla 1,5–2 kat arasındaki genişleme olarak tanımlanmaktadır (1,2). KAE'si büyük oranda KAH'na eşlik edebilmekle birlikte izole olarakta görülebilir. Önemli koroner arter stenozunun eşlik etmediği koroner arter dilatasyonuna izole koroner ektazi denilmektedir (16).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Koroner arter ektazisinindeki farklı insidanslar tanı kriterlerinin ve kullanılan ölçümlerin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Markis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2457 kardiyak kateterizasyonda 30 KAE'li olgu tespit etmişlerdir (16). KAE insidansı, 4993 koroner anjiyografinin yapıldığı geniş kapsamlı bir çalışmada %1,4 olarak bildirilmiştir. RCA (sağ koroner arter) %40 oranında en sık tutulan damar olup bunu %34 tutulum ile Cx (sirkumfleks koroner arter) oranı %29 tutulum ile LAD (sol ön inen arter) takip etmiştir (17). Suzuki ve arkadaşlarının 1373 hastada yaptıkları çalışmada KAE insidansını %5,4 olarak tespit etmişlerdir (18). 1125 koroner anjiyografinin incelendiği bir başka çalışmada ise KAE insidansı %6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada KAE saptanan hastaların %88'i erkektir. KAE dağılımı bu çalışmada %47 oranında RCA'da, %30 oranında Cx'de, %21 oranında LAD'de, %2 oranında ise LM'de saptanmış ve hastalıktan sıklıkla proksimal segmentlerin etkilendiği bildirilmiştir (19). Hindistan'da yapılan başka küçük çaplı bir çalışmada ise KAE insidansının %10 olduğu bildirilmiştir (4). En büyük KAE çalışması olan CASS'da 20087 hastanın %4,9'ünde KAE tespit edilmiştir (3).

#### 2.1.3. Etiyoloji

KAE'de rol oynayan faktör olarak en sık ateroskleroz (%50) gösterilmiştir (17,19). Etiyolojide rol oynayan faktörler arasında konjenital koroner anomaliler veya diğer kardiyak defektlerle birlikte olan izole lezyonlar (%20–30), inflamatuvar

hastalıklar (%10–20) ve konnektif doku hastalıkları (%10–20) yer almaktadır (7). Diğer etyolojik nedenler ise bakteriyel ve mikotik enfeksiyonlar, herbisit, nitrit ürünlerine maruz kalma ve travmadır (8,9).

Etiyolojik nedenler arasında konjenital anomaliler ikinci sıklıkta yer almaktadır (17). Kawasaki hastalığı (Erişkin mukokütanöz lenf nodu sendromu), Takayasu hastalığı, sifiliz ve mikotik hastalıklar KAE'den sorumlu diğer nedenleri oluşturmaktadır (7,17). Kollajen doku hastalıklarından poliarteritis nodoza, sistemik skleroderma, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit KAE'ne neden olabilmektedirler (7,16,17). Ehlers-Danlos sendromu ve Marfan sendromunun da KAE'ne neden olduğu bildirilmiştir (7,16). KAE'nin, diğer nadir nedenleri arasında direksiyonel aterektomi, perkütan translüminal koroner anjioplasti, perkütan koroner invaziv girişimler ve travma sayılmaktadır (20). KAE çok nadiren de “Hereditär Hemorajik Telenjektazi” (Osler-Weber-Rendu Hastalığı) ve “Quartian Malarya” ile birliktelik gösterebilir (21). Anjiotensin dönüştürücü enzim-1 (ACE-1) gen delesyon polimorfizminin KAE gelişimi için risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (22).

Koroner arter ektazisinin erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar olmakla birlikte, cinsiyet açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (17,23).

Hiperlipidemi ve KAE arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada; 197 ailesel hiperkolesterolemisi olan ve 198 ailesel hiperkolesterolemisi olmayan iki grub karşılaştırılmış ve ailesel hiperkolesterolemisi olan grupta KAE sıklığı %15, kontrol grubunda ise KAE %2,5 oranında saptanmıştır. Bu çalışma ile lipoprotein metabolizmasındaki bozukluğun KAE gelişmesinde etkili olabileceği vurgulanmaktadır (24).

Demopoulus ve ark.'nın (23) yaptığı koroner arter anevrizmaları ile ilgili çalışmada 3900 koroner anjiyografi incelenmiştir. Bu çalışmada KAE ile birlikte kritik darlığı olan hasta grubu, izole KAE saptanan hasta grubu ve KAE olmayan önemli koroner arter hastalığı olan hasta grupları arasında; hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus oranı bakımından fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmada KAE'de sigaranın risk oluşturmadığı bildirilmiştir.

NO, EDRF aracılığı ile kronik aşırı stimülasyon sonucu koroner dilatasyona neden olabilmektedir. Bu durum KAE'de etkili olabilir. Bu hastalarda ateroskleroz

varlığında endotelden uygunsuz NO salınımı olmaktadır. Quyyumi ve ark. (25) koroner vasküler dilatasyon nedeninin asetilkoline bağlı artmış NO üretimi olduğunu bildirmişlerdir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, kronik herbiside maruz kalma oranının KAE' si grubunda, kontrol grubuna göre daha sık olduğu gösterilmiştir (15). Kliniğimizde yapılan başka bir çalışmada ise ektatik segment sayısı arttıkça flor elementine maruziyetin arttığı gösterilmiştir (26). Retrospektif bir araştırmada Avusturalya çiftçilerinde bireysel olarak herbisit sprey kullanımı ile KAE arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (10). Herbisitlerde yaygın olarak kullanılan 2,4-diklorofenoksi asetik asit ve 2,4,5-triklorofenoksi asetik asit birer asetilkolin esteraz inhibitörüdür. Bu ajanlar koroner intertisyumunda asetilkolin konsantrasyonunu artırmaktadır. Asetilkolin esteraz inhibitörleri direkt olarak ta asetilkolin konsantrasyonunu arttırabilmektedirler. Asetilkolin NO'in potent bir stimülatörüdür. Herbisitler fokal olarak NO konsantrasyonunu artırabilirler. NO stimülasyonu guanilat siklaz yoluyla ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum salımıyla vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olmaktadır. Fakat bu durumun KAE'de rolünün olup olmadığı bilinmemektedir (10). Kelly ve ark.'ı (27) herbisit spreylere maruz kalan köpeklerin koroner arterlerinde medial fibrinoid nekroz geliştiğini göstermişlerdir.

#### **2.1.4. Koroner Arter Ektazisinin Sınıflandırılması**

A. KAE' si tutulan damar segmentlerine göre dört gruba ayrılmaktadır (16).

Tip 1: İki veya daha fazla damarda diffüz ektazi,

Tip 2: Bir damarda lokalize ektazi, diğer bir damarda diffüz ektazi,

Tip 3: Bir damarda diffüz ektazi,

Tip 4: Bir damarda lokalize ektazi.

B. Morfolojik sınıflandırma

1. Fuziform ektaziler

2. Sakkuler ektaziler

3. Sferik ektaziler

4. Diffüz ektaziler

5. Mikst tip

### **2.1.5. Koroner Arter Ektazisinin Şiddeti**

İlia ve ark. (19), KAE'ni komşu normal koroner segmente olan genişlemelerine göre üç dereceye ayırmışlardır.

Birinci Derece: Komşu normal segmentten 1,2–1,5 kat daha fazla genişleme,

İkinci Derece: Komşu normal segmentten 1,5–2 kat daha fazla genişleme,

Üçüncü Derece: Komşu normal segmentten 2 kattan daha fazla genişleme.

### **2.1.6. Koroner Arter Ektazisinde Histopatolojik Bulgular**

KAE'nin patolojik incelemesinde; lipid depozisyonu, diffüz hiyalinizasyon, intima ve media hasarı, kolesterol kristalleri, fibrozis, fokal kalsifikasyon, intramural kanama ve yabancı cisim dev hücresi gösterilmiştir (16). Koroner arter ektazisinde elastinin dejenere olduğu bildirilmiştir. Hipertansiyonda, arter duvarındaki elastinin zayıflaması sonucu dilatasyon ve diseksiyon gelişebilmektedir. KAE'de poststenotik türbülansın varlığı zorunlu değildir ve darlık olmadanda gelişebilmektedir (28).

Hartnell ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, KAE saptanan 70 hastanın %82'sinde önemli darlık saptanırken, %17 olguda darlık saptanmamıştır. Bu bulgular KE'nin mediayı tutan ve koroner arter dilatasyonuna sebep olan aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın yansıması olduğunu göstermektedir (17).

İki hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, anjiyografik olarak lümen genişleme olmasına rağmen, intravasküler ultrason incelemesinde lümen intimal kalınlaşma da olduğu saptanmıştır (24).

Kajinami ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; 19 yıldır koroner ektazi ve familial hiperkolesterolemisi olduğu bilinen ve akut miyokard infarktüsü sonucu ölen hastanın otopsi sonrası koronerlerinde yapılan mikroskopik incelemede; bol miktarda plazma hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerin intima ve media tabakasını infiltre ederek hasara uğrattığı gösterilmiştir. İmmünoyolojik yöntemlerle de; düz kas hücreleri, makrofajlar, lenfositlerin vasa vasorumda matriks metalloproteinazların (MMP) immünoaktivitesinde artış tespit etmişlerdir. MMP'lerin immünoaktivitesindeki bu artış MMP-1 ve MMP-2'de gözlenmiştir. MMP-9'un immünoaktivitesinin ise adventisia ve media tabakalarında lokalize kaldığını göstermişlerdir. MMP-1 ektatik arterlerin lümen çapıyla orantılı olarak artmaktaydı. TIMP-2'nin lümen çapı daha küçük arterlerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (29).

### 2.1.7. Koroner Arter Ektazili Hastalarda Semptomlar, Tedavi ve Prognoz

Koroner arter ektazinin prognozu medikal olarak tedavi edilen 3 damar hastaları ile benzer olduğu bildirilmiştir. KAE'nin medikal tedavi ile 3 ila 5 yıllık mortalitesi %13-%16 arasında olduğu tespit edilmiştir (17). Markis ve ark. obstrüktif koroner arter hastalığı olmadan KAE'nin yıllık mortalitesinin %15 olduğunu bildirmişlerdir (16). Prognoz açısından bakıldığında medikal tedavisinin dikkatli bir şekilde sürdürülmesi gerektiği ve tedavi açısından yeni arayışlar gerektiği açıktır.

Koroner arter ektazisinde koroner anjiyografide üç akım paterni görülmektedir.

1. Radyopak maddenin dolması ve boşalmasında gecikme (slow flow)
2. Segmental ileri-geri akım fenomeni (Back flow, milking phenomenon)
3. Dilate koroner segmentte radyopak maddenin lokal depozisyonu (stazis).

Koroner arter ektazisinde hastaneye en sık başvurma nedeni efor anginasıdır (19,30). Koroner arter ektazisi koroner akımda yavaşlamaya, türbülans akıma yol açarak in situ tromboza neden olabilmektedir. Bu durumun iskemi ve miyokard infarktüsüne sebep olabileceği bildirilmiştir (2,16). Miyokard infarktüsünün dilate damarın trombotik oklüzyonu ve/veya ektatik segmentten distal koroner yatağa tekrarlayan mikroembolilere bağlı olarak gelişebileceği bildirilmiştir (30).

Ektatik koroner arterlerin spontan diseksiyon, vazospazm ve trombüs oluşumuna yatkın olduğu bilinmektedir (8). Huikiri ve ark.'ı hastane dışı kardiyak ölüm sonrası resüsite edilen bir hastanın anjiyografisinde, darlık tespit edilmemekle beraber sağ koroner arterde ektazi ile birlikte büyük bir diseksiyon saptamışlardır (31). Yapılan çalışmalarda anlamlı koroner darlığın eşlik ettiği KAE olguları ile sadece koroner arter darlığı olan hastalar arasında angina, Mİ ve ölüm oranı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (6,23). Altınbaş ve ark.'ı izole diffüz ektazisi olan hastaların %70'inde ve segmental ektazisi olan hastaların ise %26'sında egzersiz testinin pozitif olduğunu saptamışlardır. Ektazinin derecesi, yaygınlığı ve sol ön inen arterde "backflow" fenomeninin, eforla oluşan iskeminin en önemli öngördürücüleri olarak belirtilmiştir (32).

Koroner arter ektazili hastalarda "nitrat tedavisi" egzersize bağlı miyokard iskemisini arttırdığından dolayı önerilmemektedir. Miyokard oksijen tüketimini azaltması ve negatif kronotropik etkisi nedeniyle beta ( $\beta$ ) blokerler tedavide önerilen

ajanlardır (7). Trombosit inhibitörleri KAE' de trombüs oluşumu ve mikroemboli sonucu oluşan iskemik sendromların profilaksisinde kullanılmaktadırlar (3,16).

Kliniğimizde yapılan çalışmalarda; trimetazidinin ve  $\beta$  lokerlerin KAE'li hastalarda egzersize bağlı anginayı azalttığı ve egzersiz performansını artırdığı gösterilmiştir (33,34). Ancak kalsiyum kanal blokerlerinin egzersize bağlı angina üzerine etkili olmadığı görülmüştür (34).

## **2.2. İnsülin Direnci**

### **2.2.1. İnsülin**

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının  $\beta$  hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında olan bir hormondur. İnsülin molekülü A ve B olmak üzere 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler iki disülfid bağı ile birbirlerine bağlanmıştır (35,36). İnsülin, dokulardaki enerji kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anabolik olup glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini desteklemektedir (35). İnsülinin bir kısmı dolaşıma proinsülin olarak verilir. Dolaşımdaki insülin benzeri immün reaktivitenin %20'sini teşkil eder. Proinsülinin biyolojik etkinliği insülinin % 10'u kadardır C-peptit insülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C-peptit düzeyleri kararlı olmayan klinik durumlarda bile insülin sekresyon hızını doğru gösterebilmektedir. C-peptit insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz (37).

Birçok dokuda, insülin glikozun hücre içine girişini arttırmaktadır. İnsülin, glukoz taşıyıcılarının (glucose transporter: GLUT) hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine devamlı hareketini sağlamaktadır. Çizgili kas ve yağ dokusunda insülin GLUT-4 yardımıyla transloke olur. İnsülin bağlandıktan sonra, hormon-reseptör kompleksi hücre içine alınır. Hücre içinde, insülin lizozomlarda yıkılır. Reseptörler de yıkılabilir fakat çoğu hücre yüzeyine geri döner. Ancak ortamda yüksek insülin düzeyleri varlığında reseptör yıkımı artar, böylece yüzey reseptörlerinin sayısı azaltılır (down regulation) (37).

İnsülinin glikoz metabolizması etkileri belirgin olarak karaciğer, iskelet kas dokusu ve yağ dokusu üzerinde gözlenir. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek glikoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glikoz taşıyıcılarını

arttırarak glikoz alımını arttırır. İnsülin yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz'ın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır (35). İnsülinin reseptörüne bağlanması ile gelişen en erken yanıt glikozun hücre içine girişinin artmasıdır. Bu olay membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde olmaktadır. İnsülinin neden olduğu enzimatik aktivite değişiklikleri ise dakikalar ve saatler içinde meydana gelir. İnsülin aynı zamanda birçok enzimin miktarını da arttırır ve bunun için saatler veya günler gereklidir (37). İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit ve plasentada yıkılır. Pankreastan salındıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkılır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar; tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içinde yıkımında başta “glutatyon insülin transhidrojenaz” olmak üzere birçok enzim rol alır (37).

İnsülin salgısında primer uyarıcı, 80 ve 90 mg/dl arasında tutulan açlık kan glukozu düzeyinin yükselmesidir. Ayrıca, insülin salgısının yağ asitleri, aminoasitler, inkretinler gibi moleküllerin kan konsantrasyonlarının yükselmesi, besinlerin tadı ve kokusu gibi bazı nöral uyarıcılarla da arttığı belirtilmiştir (36,38). Bundan başka, büyüme hormonu, östrojenler, progesteronlar ve plasental laktojen gibi preproinsülin mRNA düzeyini ve insülin öncüllerinin sentezinde görevli enzimlerin düzeyini arttıran diğer hormonlarla da insülin salgısı upregülasyona uğratılabilmektedir (36).

### **2.2.2. İnsülin Direnci**

İnsülin direnci (İD), mevcut plazma glukoz düzeylerinden beklenenden daha yüksek plazma insülin konsantrasyonu ile sonuçlanan, endojen ya da eksojen yolla insüline metabolik yanıtın bozulmasıdır (39). İn vivo ortamda, belirli kan şekeri düzeyine göre plazma insülin düzeyinin bulunması gereken konsantrasyonun üzerinde olduğu zaman İD mevcudiyetinden bahsedilebilir (40). İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (41). İnsülin direnci, genetik ve edinsel olarak birçok faktörün etkisiyle ortaya çıkan patolojik bir durum olmakla beraber aynı zamanda puberte ve gebelik

gibi süreçlerde adaptasyon ve homeostazisi sürdürmek amacıyla geçici olarak ortaya çıkan fizyolojik bir süreç içerisinde de yer almaktadır (42).

İnsülin direncinde karaciğer, kas ve yağ dokusundaki insülinin etkilerine karşı direnç gelişir ve hepatik glukoz supresyonu bozulur. Böylece oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısında artış olur ve metabolik durum kompanse edilmeye çalışılır. Böylece normal glukoz konsantrasyonları sağlanırken insülin düzeyinin 1,5 veya 2 kat artar (43).

İnsülin direnci tip 2 diabette ve obesitede sık görülmekle beraber obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testi (OGTT) olan sağlıklı bireylerin %25' inde ayrıca esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25' inde saptanmıştır (43,44). İnsülin direnci kavramını ilk kez 1936' da Himsworth gündeme getirmiştir (45). Daha sonra 1988' de Reaven (46) şişmanlık, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür. Bundan yola çıkarak Reaven insülin direnci, hiperinsülinemi, obesite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azaltılmış HDL, kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner arter hastalığından oluşan insülin direnci sendromunu tarif etmiştir (46). İnsülin direnci tip 2 diyabetin doğal sürecinde anahtar role sahip parametredir. İnsülin direnci varlığında beta hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar kompanse edilebilir hiperinsülinemiye gelişmektedir. Beta hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise artan insülin direncine kompanse edilebilir yanıt yetersiz hale gelir ve tip 2 DM tanısı koyduran hiperglisemi düzeylerine ulaşır (47). Aşikar DM öncesinde kompanse edilebilir hiperinsülinemi sayesinde kan glukozu seviyelerinin normal düzeylerde tutulduğu uzun süren bir insülin direnci dönemi vardır (48). Bu prediyabetik dönemde kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir (35).

İnsülin direnci, abdominal obezite ile birlikte metabolik sendromun altta yatan baskın faktörlerindedir (49).

İnsülin direnci hücresel düzeyde; prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direnci anotomo-patolojik olarak da



iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılmaktadır (50).

### **2.2.3. İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması**

A. Prereseptör düzeyde insülin direnci: Üç başlık altında sınıflanmaktadır

İnsülin direnci prereseptör (anormal insülin ya da anti-insülin antikorları), reseptör (azalmış reseptör sayısı ya da insülinin bağlanmasında azalma) ya da postreseptör (anormal sinyal iletimi) düzeyinde olabilmektedir (51).

1. Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin genindeki mutasyonlar sonucu, anormal insülin molekülleri oluşmakta ve endojen insüline karşı doku yanıtının azalması sonucu direnç gelişmektedir.

2. Dolaşan insülin antagonistleri: Büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleri insülin direncine katkı sağlamaktadırlar.

3. İskelet kası kan akımı ve kapiller endotel hücreleri bozuklukları da insülin direncine sebep olabilmektedir. Burada üç farklı bozukluktan bahsedilebilir; hedef dokulara yetersiz kan akımının olması, hedef dokuların fonksiyonel kan gereksiniminin sağlanamaması ve insülinin endotel hücrelere transportunda bozukluk sonucu insülin direnci gelişebilmektedir.

#### **B. Reseptör düzeyinde insülin direnci:**

İnsülinin biyolojik aktivitesini gösterebilmesi için kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekmektedir. İnsülin direncinde reseptör düzeyinde iki bozukluktan bahsedilebilir.

1.İnsülin reseptör sayısının azalması: Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma sözkonusudur (52). İnsülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda defektler olduğu bildirilmiştir (53).

2. İnsülin reseptör gen mutasyonları: İnsülin reseptör geni ile ilgili çok sayıda nokta mutasyonlar tanımlanmıştır (54).

### **C. Postreseptör düzeyde insülin direnci:**

İnsülin direncinin gelişmesindeki en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektler oluşturmaktadır (50).

İnsülin direncinde rol oynayan postreseptör düzeyindeki defektler;

1. İnsülin reseptör trozinkinaz aktivitesinin azalması
2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
3. Glukoz transportunda azalma
4. Glukoz fosforilasyonunda azalma
5. Glikoliz / glikoz oksidasyonunda defektler
6. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma

### **2.2.4. İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması**

**A. İskelet kasında insülin direnci:** Yapılan çalışmaların sonucunda tip 2 DM'li hastalarda insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla iskelet kasında olduğu gösterilmiştir (55). İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt diyabeti olmayanlarda da görülebilmektedir.

**B. Yağ dokusunda insülin direnci:** Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz, trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) ve gliserole parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilmektedir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insüline çok duyarlıdır. Tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve şişmanlıkta ise insülinin bu antilipolitik etkisine karşı direnç geliştiği bilinmektedir (56). Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak NEFA salınımını artırır (57). İnsülin en önemli etkilerinden biri lipolizisi baskılayarak yağ asidi substratlarının okside olmasını önlemektir. Şişmanlarda lipolizisin baskılanmasının sağlıklılara göre daha az olduğu ve böylece artan NEFA düzeylerinin de DM gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (58). Ayrıca artan NEFA düzeyleri diabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına yol açar. Büyük miktarlarda artan plazma NEFA konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glukoz uptake'ini azaltmaktadır (59).

**C. Karaciğerde insülin direnci:** Tip 2 diyabetde karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yolu ile gerçekleşmektedir. Hepatik

glükoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glükoneojenik prekürsörlerin artışı sözkonusudur. Yapılan çalışmalarda hepatik glukoz çıkışının diabetik olmayanlara göre 2–3 kat daha yüksek olduğu ve açlık plazma glukoz konsantrasyonunun doğrudan arttığı ileri sürülmüştür (60).

### **2.2.5. İnsülin ve Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz Etkileşimi**

Nitrik oksit; kalp, damar, kas, böbrek, nöronal doku gibi diğer bir çok dokuda vasküler ve otonom nöronal tonusu, trombojenezi, inflamasyonu, oksidan stresi ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir yer tutar (61). NO kardiyovasküler sistemde, güçlü bir hücre sinyalizasyon efektörü ve güçlü vazodilatatör etkinliği ile rol almaktadır. NO üç farklı NOS enzim izoformu ile L-argininden oluşturulmaktadır. Bu farklı NOS izoformları nöronal NOS-1 (nNOS), indüklenebilir NOS-2 (iNOS) ve endotelial NOS-3 (eNOS)'ten oluşmaktadır. Bu üç NOS enzimi %50' ye varan oranda benzerliğe sahiptir. Ancak bu izoformların her biri farklı genlerden transkripsiyonla üretilir. Damar tonusunun düzenlenmesinde endotelial NOS majör bir etkiye sahiptir (61). Endotelial NOS enzimatik aktivitesi iki mekanizma ile gerçekleşmektedir. Endotelial NOS'un kısa dönemde kalsiyum-kalmoduline bağımlı uyarılması ve uzun dönemde kalsiyum-kalmodulinden bağımsız aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Endotelial NOS'un kalsiyumdan bağımsız aktivasyonu kalsiyumun aracılık ettiği kısa süreli eNOS uyarılmasının aksine uzun süreli bir etkiye sahiptir (62). Ve bu aktivasyon yoluna eNOS için protein kinase B (PKB) /Akt kinaz veya seramidin aracılık etmektedir. Endotelial PKB/Akt yolu sıvı aşındırma baskısıyla (shear stres), insülinle, insülin benzeri büyüme faktörü tip I (IGF-I) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ile aktive olabilmektedir (62). Endotelial NOS'un aşındırma baskısı ile tetiklenen fosforilasyonu uzun süreli olmaktadır (61). PKB/Akt yolu aynı zamanda vasküler tonusun, VEGF aracılı anjiogenezin ve glukoz metabolizmasının çok fonksiyonlu bir düzenleyicisi olarakta işlev görmektedir (63).

Kan akımının özellikleri endotel fonksiyonu üzerinde farklı etkilere yol açmaktadır. Lokal kan akımının düzenlenmesi açısından fizyolojik olarak önemli belirleyiciler sıvı aşındırma baskısı ve pulsatil gerilmedir (64). Sıvı akımının endotel yüzeyi üzerinde sergilediği laminer aşındırma baskısı NO salgısı için fizyolojik

açıdan en önemli uyaranlardan biridir. Bu deforme edici durum aterogenezi de etkilemektedir. Dirençli damarların vazodilatasyonu, artan kan akımını uyaran bir basınç farkı oluşturur. Sıvı aşındırma baskısı kan akımı ve viskozitesi tarafından belirlenmektedir. Bu durum NO salgılanmasını da uyarmaktadır. NO alttaki damar düz kas hücrelerine yayıldıkça düz kas gevşemesi ve daha fazla vazodilatasyon için GTP'den cGMP üretmek üzere guanilat siklazı aktive etmektedir (65).

İnsülin, endotelial fonksiyon ve inflamatuvar aktivasyona katkısı bulunan endotelial nitrik oksit sentetazı (eNOS) aktive eder. Fizyolojik ve farmakolojik konsantrasyonlardaki insülin PI3K (fosfatidilinositol 3-kinaz) Akt yolu ve GLUT4 translokasyonuna da aracılık eden Akt sinyal yolu ile NO salınımına neden olmaktadır. İnsülin endotelial hücrelerde NOS salınımını artırarak endotelden NO salınımına ve dolayısıyla vazodilatasyon oluşumuna neden olmaktadır (66).

İnsülinin hücre yüzeyi reseptörüne ve glukoz ve yağ asitlerinin hedef hücrelerine sunulmasını fizyolojik, vazomotif özellikler belirler. İnsülin direncinde gelişen endotel disfonksiyonunun insülin direncinin şiddetiyle doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (67,68). İnsülin direnci endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Ancak bunun sebep sonuç ilişkisi henüz belli değildir. Azalmış NO biyoyararlanımıyla endotel disfonksiyonu insülin direncinden sorumlu tutulmuş olup insülin direnci ve hiperinsülinemi damar hasarını şiddetlendirebilmektedir (69). Mikro ve makro dolaşımdaki vasküler reaktivite DM açısından potansiyel risk altında bulunan sağlıklı, normoglisemik kişilerde azalmaktadır (70). İnsülinin vazodilatasyon etkinliği insülin duyarlılığı ile korelasyon göstermektedir. İnsülinin damar gevşetici etkilerine eNOS kökenli NO aracılık etmektedir. Dolaylı olarak eNOS periferik hedef organlarda mikrovasküler perfüzyonu kontrol etmektedir. Endotel disfonksiyonu ve insülinin vazodilatasyon etkilerinin kaybı bölgesel kan akımını bozmaktadır. Endotel disfonksiyonu glukozun ve yağ asitlerinin dağılımını ve uzaklaştırılmalarını engelleyerek insüline karşı doku direncini arttırmaktadır (71). NO glukoz metabolizmasını kontrol eden aynı proksimal insülin sinyalizasyon yolunun efektörüdür ve insülin aracılıklı metabolik ve vasküler yollar iç içe geçmiştir (72). Hem “shear stres” hemde insülin iç içe geçmiş mekanizmalarla eNOS fosforilasyonuna ve NO üretimine aracılık ederler. İnsülinin ve “shear stres” in eNOS’ u harekete geçiren yolları benzerdir (72). Mikrovasküler yapıların endotel

hücrelerinde PI3K aktivasyonu yoluyla eNOS geninin yapısal ekspresyonu artmaktadır (73). İnsülin PI3K-Akt yolunu aktive ederek damar düz kas hücrelerini apoptoza uğramaktan korur (74). Endotelin hasarlanması normal endotel fizyolojisini bozar ve endotel disfonksiyonu olarak adlandırılmaktadır (75). Endotel, kardiyovasküler risk faktörlerinin neden olduğu mekanik ve biyokimyasal hasarlara karşı tehlikeye açık birincil hedefidir (75). İnsanlarda damar hastalıklarının erken dönemlerinde endotel bütünlüğü ve NO aktivitesi bozulmakta ve böyle bir bozukluk aterosklerotik sürecin başlangıç lezyonunu teşkil etmektedir. Brakiyal arter vazoreaktivitesinin ultrasonla belirlenmesi yoluyla değerlendirilen endotelial vazodilatör yanıtlar aterosklerotik intima lezyonlarının ortaya çıkmasından önce bozulmaktadır (76, 77).

NO aktivitesinin kronik yetersizliği ya da kaybı myokard kalınlaşmasına veya miyointimal hiperplaziye ya da her ikisine birden katkıda bulunur. Bu da endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (78). Endotel ve damar düz kas hücrelerinde insülin reseptörleri mevcuttur (73). İnsülin direnci seçicidir ve insülinin sadece metabolik ve vasküler sinyalizasyon yolları için geçerlidir. İnsülin reseptör aktivasyonuna karşı verilen hücresel yanıt; metabolik ve vasküler PI3K-Akt yolu ve mitojenle aktive edilen protein kinaz (mitojenik Ras-MAPK) yolu ile düzenlenmektedir (79). İnsülin direnci ortamında, insülin etkileri yalnızca PI3K yolunda azalırken, MAPK aktivitesi ise devam etmektedir (80).

Sistemik insülin direnci durumunda insülin, sadece PI3K-Akt yolu üzerindeki etkilerini azaltmıştır ve böylece NO'nun insülin aracılı vazodilatör ve antiinflamatuvar etkilerini ortadan kaldırmıştır. MAPK yolu üzerindeki insülin sinyalizasyonu ise sağlam kalmaktadır (81). Seçici insülin direnciyle MAPK yolunun hücre büyümesini, hücre migrasyonunu ve trombozu artırıcı yanıtları, kompanse edici hiperinsülinemi ve diğer mekanizmalar tarafından arttırılmaktadır. Böylece insülinin damar koruyucu PI3K-Akt yolunun kaybıyla yüksek insülin düzeyleri aterosklerotik hale gelir ve obezite, HT ve tip 2 DM'de görülen artmış kardiyovasküler hastalık riskini arttırır (81).

Damar düz kas hücreleri, damar gevşemesine aracılık eden son ortak yoldur. Endotelden bağımsız vazodilatasyon, düz kas hücrelerini doğrudan bir şekilde gevşeten nitrogliserin veya sodyum nitroprusid gibi ajanların uygulanmasından

sonra koroner ve periferik dolaşımda değerlendirilebilir. Bozulmuş endotelden bağımsız vazodilatasyon yanıtları, tipik olarak azalmış endotele bağımlı vazodilatasyon ve endotel disfonksiyonu ilişkilidir. Endotelden bağımsız anormal nitrogliserin yanıtları olumsuz bir prognozunda belirtisidir (82).

İnsülin direnci endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Ancak bunun sebep sonuç ilişkisi net açıklanamamaktadır.

### **2.2.6. İnsülin Direncinin Ölçüm Metodları**

Periferik ID'ni saptamak için 1979'da DeFronzo ve arkadaşları tarafından tanımlanan hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemde sabit bir plazma insülin düzeyi sağlamak için dışarıdan insülin infüzyonu yapılır ve 5 dakikalık aralarla plazma glukozu ölçülür. Ve böylece glukoz infüzyonu ile de glukoz düzeyi belli seviyede sabit tutulmaya çalışılır (83). Belli zamanda infüze edilen total glukoz miktarı insülin etkisinin bir göstergesidir. ID olan kişilerde bazal plazma glukoz düzeyleri için için daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç duyulur. Ancak bu yöntem  $\beta$ -hücre sensitivitesini göstermemektedir. Minimal model, homeostasis model assessment (HOMA), continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA), açlık insülin düzeyi ölçümü ise ID'ni yansıtabilecek diğer yöntemlerdir. Klinik açıdan bu yöntemler içinde en pratik olanının plazma insülin düzeyi ölçümüdür. Ancak normal ve ID olan kişiler arasında ciddi düzeyde benzerlikler olması, insülin ölçüm yöntemlerinde standardizasyon olmaması gibi nedenlerden dolayı açlık insülin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmemektedir (39).

Matthews ve arkadaşları tarafından 1985'de tanımlanan HOMA testi, hem insülin rezistansı hem de  $\beta$ -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak ID saptanır (84).

HOMA testi ile ölçülen ID'nın, hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen ID ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (84). İnsülin direncini ölçmek amacıyla dolaylı yada dolaysız olarak başka yöntemlerde geliştirilmiştir (85).

### **2.2.6.1. İndirekt Yöntemler**

#### **2.2.6.1.1. Açlık İnsülin Düzeyleri**

Yapılan çalışmalar açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi  $\geq 13$   $\mu\text{U}/\text{ml}$  olanların %74'ünde,  $\geq 18$   $\mu\text{U}/\text{ml}$  olanların tümünde insülin direnci saptanmıştır (86).

#### **2.2.6.1.2. İnsülin, Glukoz ve C Peptid Oranlarına Göre İnsülin Direnci**

C-peptid ve insülin, beta hücresinden aynı miktarda üretilip salınmakla birlikte farklı katabolizmalarının olması ve insüline bağımlı diabette insülin bağlayan antikorların varlığı, C-peptid ile insülin konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi bozmaktadır. İnsülinin dolaşımdaki yarı ömrü 4-8 dakikadır. C-peptidin yarı ömrü ise 10-11 dakikadır. Büyük miktarda insülin karaciğerde elimine edilirken, C-peptidin hepatik ekskresyonu ihmal edilebilecek kadardır. Bu metabolik farklılıklar C-peptid ve insülinin portal ven ve periferik dolaşımdaki oranını değiştirir (87). Açlık insülin, C-Peptid ve glukoz değerlerini birbirleriyle oranlayarak insülin direnci varlığını gösterebilir. Bu oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon göstermektedirler.

#### **2.2.6.1.3. 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 gösterirler (88).

### **2.2.6.2. Direkt yöntemler**

#### **2.2.6.2.1. Homeostasis Model Assesment (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. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur (84).

#### **2.2.6.2.2. Glukozun Sürekli İnfüzyonu 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 ortalaması alınarak elde edilen rakamlar hastanın beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır (88).

#### **2.2.6.2.3. Minimal Model (Sık aralıklı İVGTT)**

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. Bu yöntemin daha az invaziv oluşu, kompleks donanım gerektirmemesi ve test sonuçlarının duyarlı olması nedeniyle yaygın kullanılan değerli bir testtir (89).

#### **2.2.6.2.4. Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp (HECT)**

Periferik insülin direncini belirlemede altın standart olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam oluşturarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 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 testdir (83).

#### **2.2.6.2.5. Hiperglisemik Klemp**

Hasta, HECT'de olduğu gibi teste hazırlanır. Glisemi düzeyini, 210 mg/dl düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla testin ilk 14 dakikasında 9.622 mg/m<sup>2</sup> dozunda hızlı glukoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5-10 dakika aralarla alınan arteriyalize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan glisemi değerini, bu düzeyde



tutabilmek amacıyla verilecek glukoz infüzyon dozları yeniden belirlenir. Bu test de nisbeten invaziv ve pahalı bir testtir ve pek yaygın değildir (55).

#### **2.2.6.2.6. İnsülin Tolerans Testi**

İnsülinin intravenöz (i.v.) verilmesini izleyerek lineer olarak azalan glisemi düzeyi insülin sensitivitesini yansıtabilmektedir (90).

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Şevket Demirel Kalp Merkezi İnvazif Laboratuvarı'nda ve Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilmiş, çalışmaya dahil olduklarını kabul etmişlerdir.

#### 3.2. Çalışmaya Alınan Olguların Seçimi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Şevket Demirel Kalp Merkezi kardiyak kateterizasyon laboratuvarında 2008–2009 tarihleri arasında, koroner anjiyografi prosedürü uygulanan diyabeti ve bozulmuş açlık glukozu olmayan ardışık 132 hasta çalışmaya dahil edildi. 18 hastada bozulmuş açlık glukozu tespit edildiğinden dolayı çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 3 gruba ayrıldılar:

Grup 1- Tıkaçıcı koroner arter hastalığı olmayan, KAE tesbit edilen 46 hasta,

Grup 2- Tıkaçıcı koroner arter hastalığı (%50 ve üzerinde obstrüksiyon) olan, KAE tesbit edilmemiş 46 hasta,

Grup 3- Normal koronerlere sahip 40 hasta.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Sistemik hastalığı olanlar
2. Nefropatili hastalar
3. Herhangi bir kronik inflamatuvar-otoimmün hastalığı bulunan hastalar
4. Aşırı alkol (günlük 70 gramdan az alkol alımını 'ılımlı içici', 70 gram ve daha fazla alkol alanları 'ağır içici' olarak tanımlanmıştır) alımı (91).
5. Sigara kullanım öyküsü
6. Tıbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastalığı bulunanlar
7. Kongnitif fonksiyonları bozuk olan hastalar

#### 3.3. Çalışmanın Dizaynı

Çalışmaya alınma özelliklerini taşıyan ve KAE olan 46 hasta, tıkaçıcı koroner hastalığı olan 46 hasta ile koroner anjiyografisi tamamen normal olan 40 hasta

çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri ayrıntılı olarak sorgulandı.

Kadın hastalara menapozda olup olmadıkları, menapoza girmişler ise kaç yaşında girdikleri soruldu. Kadın hastaların, menapoza 40 yaş altında girmeleri erken menapoz olarak değerlendirildi. Hastaların kilogram cinsinden vücut ağırlıkları, metre cinsinden boyları ölçülerek kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. Dünya Sağlık Örgütü ve uluslararası kılavuz komitelerince kabul edilen sınır değerlere göre  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olan olgular obez kabul edildi (92).

### **3.4. Koroner Anjiyografi İşlemi**

Hastaların koroner anjiyografi işlemi Shimadzu Digitex 2400 cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6 F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Sol ventrikülografi pigtail kateter kullanılarak yapıldı. Radyopak olarak Sodium İoxglate (Hexabrix 320 Guerbert) kullanıldı. Hasta başına ortalama olarak 80–100 ml opak madde kullanıldı. Sol koroner sistemi için en az dört, sağ koroner sistemi için en az iki projeksiyonda görüntü alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi. Görsel olarak arterleri ektatik olduğu düşünülen hastalarda kantitatif ölçümler yapıldı. Automated Coronary Analysis bilgisayar yazılımı kullanılarak dijital hafıza üzerinden arter ölçümleri yapıldı. Arter lümen genişliğinin gerçek değerini elde etmek için, kateter çapından faydalanılarak kalibrasyon yapıldı. LAD, Cx ve RCA proksimal, mid ve distal segmentlerinden; sol ana koroner arter'in (LM) mid bölgesinden ölçüm yapıldı. LAD'de LM ayırımından birinci septal dal hizasına kadar olan bölge proksimal, birinci septal dal hizasından ikinci septal dal hizasına kadar olan bölge mid, ikinci septal dal sonrası distal; Cx'de LM ayırımından birinci optus dalına kadar olan bölge proksimal, birinci ve ikinci optus arası mid, ikinci optus sonrası distal; RCA'da ostiumdan sağ ventrikül dalına kadar olan bölge proksimal, sağ ventrikül dalı ile akut marjinal dal arası mid, akut marjinal dal sonrası distal segmentler olarak değerlendirildi.

Koroner arter ektazisi, aynı damarın normal kısmına göre 1,5 kat ve üzerinde genişlemesi olarak tanımlandı. Ayrıca KAE, diffüz ve fokal olmak üzere iki sınıfa

ayrıldı. Diffüz ektazide damarın tüm segmentleri geniş iken, fokal ektazide tek bir segment geniş idi.

### **3.5. Biyokimyasal Analizler**

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların her birinden 10 saat açlık sonrasında sabah 08:00–09:00 arasında açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, üre, kreatinin, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, SGOT, SGPT, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyi ölçümü ve tam kan sayımı için venöz kan örneği alındı. Tüm tetkikler SDÜTF Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Açlık plazma insülin düzeyi, İmmulite 2000 cihazında orijinal kitler ile çalışıldı. Bu yöntemle insülin normal değeri 6–27 µIU/ml arasında idi.

Açlık plazma glikoz düzeyi ve diğer biyokimyasal tetkikler, Olympus AU 2700 cihazında orijinal kitler ile çalışıldı. Bu yöntemle glikoz normal değeri 70-110 mg/dl arasında idi. İnsülin direnci tayini çalışmaya dahil edilen hastalarda, 10 saatlik açlık sonrası sabah 08:00'de ölçülmüş olan açlık plazma glikoz ve açlık plazma insülin düzeyleri kullanılarak HOMA yöntemi ile [ (Açlık plazma glikozu (mmol/L) X Açlık plazma insülini (mikroU/L)) / 22.5 ] formülü uygulanarak insülin direnci hesaplandı (70). Fontbonne ve ark.ı sağlıklı kişiler üzerinde yaptıkları araştırmalar sonucu HOMA değerinin kadınlarda 1.8, erkeklerde ise 2.12 ve üzerinde olmasını insülin direnci olarak tanımlamışlardır (93).

### **3.6. İstatiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama ± standart sapma kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler t test veya Mann-Whitney-U testi, kategorik değişkenler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Çalışma gruplarının karşılaştırılmasında; ortalamalar için varyans analizi kullanıldı. İnsülin düzeyi ve HOMA-IR düzeyi gruplar arası karşılaştırılmasında iki yönlü varyans uygulandı. İstatiksel olarak anlamlılık p<0.05 olduğunda kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### *Hastaların klinik özellikleri*

Tanımlanan KAE kriterlerine uygun olarak yaş ortalaması  $55,3\pm 8,3$  olan 46 hasta, KAH'na sahip, yaş ortalaması  $56,1\pm 10,4$  olan 46 hasta ile koronerleri normal olan, yaş ortalaması  $54,7\pm 8,8$  olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 132 hastanın 70'i erkek 62'i kadın idi. Tüm hastaların KAH risk faktörleri kaydedildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, heredite yönünden istatistiki olarak anlamlı fark yoktu. Sigara kullanımı ise beklendiği üzere KAH grubunda daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmaya eğilimli idi ( $p:0.069$ ). Hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

	<b>KAE (n:46)</b>	<b>KAH (n:46)</b>	<b>Normal koroner (n:40)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş ortalaması (yıl)</b>	$55,3\pm 8,3$	$56,1\pm 10,4$	$54,7\pm 8,8$	0.791
<b>Cinsiyet (Erkek/kadın)</b>	23/ 23 (%50 / %50)	27/ 19 (% 58,7 / %41,3)	20 / 20 (%50 / %50)	0.635
<b>Risk Faktörleri</b>				
HT	24	19	20	0,547
HL	28	34	22	0,170
Heredite	3	5	6	0,182
Sigara içimi	9	19	11	0,069
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$28,6\pm 4,5$	$27,7\pm 3,8$	$26,4\pm 5,5$	0,443

KAE: Koroner ektazi, KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi.

**KAE hastalarının anjiyografik özellikleri:** Çalışmaya dahil edilen 46 KAE hastasının %97,8'inde LAD'de, %63'ünde Cx'de ve %56.6'sında RCA'da KAE bulunmakta idi. KAE bulunan hastalardan 9'unda tek damarda KAE mevcut iken 37 hastada birden fazla damarda (14'ünde iki damar, 19'sinde üç damar, 4'ünde dört damar) KAE vardı. KAE hastalarının anjiyografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** KAE hastalarının anjiyografik karakteristikleri

<b>Ektazi lokalizasyonu</b>	
LM	12 (%26)
LAD	45 (%97,8)
Cx	29 (%63)
RCA	26 (%56,5)
<b>Ektatik damar sayısı</b>	
Tek damar	9 (%17,4)
Çok damar	37 (%82,6)
İki damar	14 (%30,4)
Üç damar	19(% 45,5)
Dört damar	4 (%8,7)

LM: Sol anakoroner arteri, LAD: Sol ön inen koroner arteri, Cx: Sirkumfleks koroner arteri, RCA: Sağ koroner arteri.

Koroner arter ektazili hastalarda ektatik segment dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Ektatik Segment Dağılımı

	<b>LM</b>	<b>LADp</b>	<b>LADm</b>	<b>LADd</b>	<b>Cxp</b>	<b>Cxm</b>	<b>Cxd</b>	<b>RCAp</b>	<b>RCAm</b>	<b>RCAd</b>
<b>n</b>	12	45	33	28	29	27	26	26	24	24
<b>%</b>	%26	%97,8	%71,7	%60,8	%63	%58,7	%56,5	%56,5	%52,2	%52,2

LM: Ana koroner; LADp-LADm-LADd: Sol ön inen arter proksimal-mid-distal segmentler; Cxp-Cxm-Cxd: Sirkumfleks arter proksimal-mid-distal segmentler; RCap-RCAm-RCAd: Sağ koroner arter proksimal-mid-distal segmentler.

Çalışmamızda koroner arter ektazisi en sık LAD proksimal segmentte tespit edilmiş ve bunu CX proksimal segmenti izlemiştir. Ana koroner arterde ektazi oranı %26 olarak bulunmuştur. Etkilenen koroner arterlerde diffüz ektazi ise yine en çok sol ana koroner arterde gözlenmiştir.

Çalışmamızda ana koroner arter bir segment, sol ön inen arterin, sirkumfleks arterin ve sağ koroner arterin proksimal, mid ve distal bölgelerinin her biri birer segment olarak değerlendirildi ve koroner yatak toplam on segmente ayrıldı. Hastalar, etkilenen segment sayılarına göre Tablo 4’de görüldüğü şekilde gruplandırıldı.

**Tablo 4.** Koroner Arter Ektazili Olgularda Etkilenen Ektatik Segment Sayısı

Etkilenen Segment Sayısı	Hasta Sayısı (n)	%
1 segment	5	10,9
2 segment	1	2,17
3 segment	3	6,52
4 segment	5	10,9
5 segment	3	6,52
6 segment	10	21,7
7 segment	6	13,04
8 segment	0	0
9 segment	9	19,57
10 segment	4	8,7
<b>Toplam</b>	<b>46</b>	<b>100</b>

Markis ve arkadaşlarının (16) ektazi sınıflamasına göre 27 hastada Tip 1 (İki veya daha fazla damarda diffüz ektazi), 12 hastada Tip 2 (Bir damarda diffüz ektazi, diğer bir damarda lokalize ektazi), 4 hastada Tip 3 (Bir damarda diffüz ektazi) ve 3 hastada Tip 4 (Bir damarda lokalize ektazi) ektazi tespit edildi. Bizim çalışmamızda, Markis sınıflamasına göre 27 hastada Tip 1, 8 hastada tip 2, 2 hastada tip 3 ve 9 hastada tip 4 ektazi tespit edilmiştir. Markis sınıflamasına göre çalışmamızdaki hasta dağılımları Tablo 5’de görülmektedir.

**Tablo 5.** Koroner Arter Ektazili Olguların Markis Sınıflaması’na Göre Dağılımı

Markis sınıflaması	n	%
Tip 1	27	58,7
Tip 2	8	17,4
Tip 3	2	4,3
Tip 4	9	19,6
<b>Toplam</b>	<b>46</b>	<b>100</b>

#### **Glukoz, insülin ve HOMA-IR seviyeleri**

KAE, KAH ve normal koronerlere sahip hasta grupları arasında ortalama glukoz seviyeleri (93.4±4.1 mg/dl; 91.9±5.9 mg/dl; 92.5±4.8 mg/dl sırasıyla) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat normal seviyelerde olmakla

birlikte ortalama insülin ve HOMA-IR seviyeleri her üç grupta farklılık göstermekteydi. İnsülin seviyesi KAE grubunda en yüksek iken normal koronerlere sahip hasta grubunda ise en düşük düzeydeydi (10,2±4,8 µIU/ml; 6.4±3.3 µIU/ml, sırasıyla). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Yine, HOMA-IR seviyesi KAE grubunda en yüksek iken normal koronerlere sahip hasta grubunda ise en düşük düzeydeydi. (4.2±2.1; 3.2±1.4; 2.6±1.4, sırasıyla). Bu fark ta istatistiksel olarak anlamlı idi (p< 0.05). Ayrıca, KAE ve KAH arasındaki insülin ve HOMA-IR seviyelerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (10.2±4.8'e 7.7±3.3 ve 4.2±2.1'e 3.2±1.4 sırasıyla) ve istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde idi (p<0.05, p<0.05 sırasıyla). Fakat KAH ve normal koronerler arasındaki insülin ve HOMA-IR seviyeleri arasında KAH'da daha yüksek tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmadığı tespit edilmiştir (7.7±3.3'e 6.4±3.3 ve 3.2±1.4'e 2.6±1.4 sırasıyla). Üç grubun glukoz, insülin ve HOMA-IR seviyeleri Tablo-6'de gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Hasta gruplarının Glukoz, İnsülin ve HOMA-IR seviyeleri

	<b>KAE (n:46)</b>	<b>KAH (n:46)</b>	<b>Normal koroner (n:40)</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>	<b>p3</b>	<b>p4</b>
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	93.4±4.1	91.9±5.9	92.5±4.8	0.179	0.399	0.601	0.390
<b>İnsülin (µIU/ml)</b>	10.2±4.8	7.7±3.3	6.4±3.3	0.005	<0.001	0.059	<0.001
<b>HOMA-IR</b>	4.2±2.1	3.2±1.4	2.6±1.4	0.006	<0.001	0.062	<0.001

KAE: koroner ektazi, KAH: koroner arter hastalığı, HOMA-IR: Homeostazis Model Assesment-insülin resistance p1: KAE ile KAH arası, p2: KAE ile normal koronerler arası, p3: KAH ile normal koronerler arası, p4: tüm gruplar arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

### **Gruplar arası insülin direnci oranları**

Gruplar arasındaki insülin direnci oranları karşılaştırıldığında KAE grubunda insülin direnci oranı % 91.3, KAH grubunda% 82, normal koroner arterleri olan hasta grubunda ise % 57.5 tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). KAE ve KAH arasında insülin direnci varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0.22). KAH ve Normal koronerlere sahip hasta



grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p:0.02).Üç grubun insülin direnci seviyeleri tablo-7' de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Gruplar arası insülin direnci oranları**

ID	KAE (n:46)	KAH (n:46)	Normal koronerler (n:40)	p1	p2	p3	p4
var	42(%91.3)	38(%82)	23(%57.5)	0.22	<0.001	0.02	<0.001
yok	4(%8.7)	6(%18)	17(%42.5)				

KAE: koroner ektazi, KAH: koroner arter hastalığı, p1: KAE ile KAH arası, p2: KAE ile normal koronerler arası, p3: KAH ile normal koronerler arası, p4: tüm gruplar arasındaki anlamlılık değerlerini ifade etmektedir.

### **Tutulan segment sayısı ile insülin ve HOMA-IR seviyeleri**

Tutulan segment sayısı ile insülin seviyesi arasında bir korelasyon bulunamadı (r:0.062, p:0.682). Tutulan segment sayısı ve homair seviyesi arasında da bir korelasyon bulunamadı (r:0.058, p:0.702). Yani bu çalışmada tutulan segment sayısı arttıkça insülin veya HOMA-IR seviyesinde yükseliyor diyemeyiz.

### **Tek damar ve çok damar tutulumunda glukoz, insülin ve HOMA-IR seviyeleri**

KAE hastaları tek damar tutulumu olan hasta sayısı 9 çok damar tutulumu olan hasta sayısı 37 tespit edilmiştir. Tek damar ve çok damar açısından bakıldığında glukoz, insülin ve HOMA-IR (91.7±4.91 mg/dl, 93.8±3.87 mg/dl; 10.03±3.17 µIU/ml, 10.2±5.20 µIU/ml; 4.1±1.36, 4.27±2.24 sırasıyla) değerleri çok damar tutulumunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmamıştır (p:0.297, p:0.723 ve p:0.828 sırasıyla). İki grubun glukoz, insülin ve HOMA-IR tablo-8'de özetlenmiştir.

### **Tek damar ve çok damar tutulumunda lipid düzeyleri**

Tek damar tutulumu ve çok damar tutulumu lipid düzeylerine bakıldığında total kolesterol (156±32.9 mg/dl ve 188±26.7 mg/dl sırasıyla), trigliserit (91±42.8 mg/dl ve 175±89 mg/dl sırasıyla), LDL (89.2±30.3 mg/dl ve 106.5±25.4 mg/dl sırasıyla) düzeyleri çok damar tutulumunda daha fazla gözlenmekteydi (p:0.010, p:0.002, 0.076 sırasıyla). Çıkan sonuçlarda, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde fark tespit edilmiştir. Bu sonuç çok damar tutulumunda total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin tek damar tutulumuna göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca düşük dansiteli lipoprotein (LDL)

düzeylei yine çok damar tutulumunda daha yüksek değerlerde tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmaya eğilim olduğu görülmüştür. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylei (48.3±9.1 mg/dl ve 46.8±10.7 mg/dl sırasıyla) incelendiğinde ise çok damar tutulumunda daha düşük seviyelerde tespit edilmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi (p:0.524). İki grubun lipid düzeylei tablo-8’de özetlenmiştir.

### **Tek damar ve çok damar tutulumunda boy, kilo ve VKİ düzeylei**

Tek damar tutulumu ve çok damar tutulumu boy (163±8.6 cm; 166.3±6.1 cm sırasıyla), kilo (68.2±8.2 kg; 81.5±14.3 kg sırasıyla) ve VKİ’ ne (25.8±4.1 (kg /m<sup>2</sup>); 29.3±4.3 (kg /m<sup>2</sup>) sırasıyla) bakıldığında, boy oranları arasında istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir fakat kilo ve VKİ’inde ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. (p:0.11, p:0.003 p:0.048). İki grubun boy, kilo ve VKİ düzeylei tablo-8’de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Tek damar ve çok damar tutulumunda glukoz, insülin, HOMA-IR, lipid, boy, kilo ve VKİ düzeylei

	Tek damar tutulumu (n:9)	Çok damar tutulumu (n:37)	P değeri
Glukoz (mg/dl)	91.7±4.91	93.8±3.87	0.297
İnsülin (µIU/ml)	10.03±3.17	10.2±5.20	0.723
HOMA-IR	4.1±1.36	4.27±2.24	0.828
Total kolesterol (mg/dl)	156±32.9	188±26.7	0.010
Trigliserit (mg/dl)	91±42.8	175±89	0.002
LDL (mg/dl)	89.2±30.3	106.5±25.4	0.076
HDL (mg/dl)	48.3±9.1	46.8±10.7	0.524
Boy (cm)	163±8.6	166.3±6.1	0.11
Kilo (kg)	68.2±8.2	81.5±14.3	0.003
VKİ (kg /m <sup>2</sup> )	25.8±4.1	29.3±4.3	0.048

### **İnsülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri**

Toplam 132 hastada insülin direnci ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastaların 103’ünde insülin direnci varlığı tespit edildi. İnsülin direnci tespit edilen 103 hasta ile insülin direnci olmayan 29 hasta kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında HT, sigara ve hiperlipidemi sıklığı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.94, p: 0.82 p: 0.29 sırasıyla). İnsülin direnci tespit edilen grupta obezite oranı daha fazla tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.01). Ayrıca açlık glukoz değerleri

açısından bakıldığında insülin direnci olan grupta ( $93.27 \pm 4.40$  mg/dl), olmayan gruba ( $90.31 \pm 6.27$  mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaştığı görülmüştür ( $p:0.023$ ) (Tablo 9). Elde edilen veriler açlık glukoz düzeyinin ID için bağımsız bir belirteç olduğunu göstermektedir (OR:1.11 %95 CI: 1.02-1.20). Aynı zamanda KAE'nin insülin direnci için bağımsız bir belirteç olduğu da söylenebilir (OR:0.26 %95 CI: 0.08-0.80).

**Tablo 9.** İnsülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri

Risk Faktörleri	ID(+) (n:103)	ID(-) (n:29)	P değeri
Yaş	55.7±9.07	54.4±9.7	0.51
Cinsiyet(Erkek/kadın)	53 (%51.5)/50(%48.5)	17 (%58.6) /12	0.53
HT	49 (%47.6)	14 (%48.3)	0.94
Sigara içimi	30 (%29.1)	9 (%31)	0.82
Obezite	40 (%38.8)	4 (%13.8)	0.01
HL	68 (%66)	16 (%55.2)	0.29
Glukoz (mg/dl)	93.3±4.4	90.3±6.27	0.04

## 5. TARTIŞMA

Koroner arter ektazisi, anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterlerde normal koroner arter çapına oranla 1,5–2 kat arasındaki genişleme olarak tanımlanmaktadır (1,2). KAE'nin insidansı %1–10 arasında değişmektedir. KAE'nin araştırıldığı en büyük anjiyografik çalışma olan CASS'de koroner arter ektazisi sıklığı 20087 hastanın 978'inde (%4,9) tespit edilmiştir (3). Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada ise KAE insidansının %10 olduğu bildirilmiştir (4).

Koroner arter ektazisinde hastaneye en sık başvurma nedeni efor anginasıdır (19,30). Koroner arter ektazisi, koroner akımda yavaşlama ve türbülansa yol açarak in situ tromboza neden olabilmektedir (2,16). Dilate damarın trombotik oklüzyonu veya ektatik segmentten distal koroner yatağa tekrarlayan mikroembolilere bağlı olarak miyokard infarktüsü gelişebileceği bildirilmiştir (30).

Ektatik koroner arterlerin; spontan diseksiyon, vazospazm ve trombüs oluşumuna yatkın olduğu bilinmektedir (8). Huikiri ve ark. (31) hastane dışı kardiyak ölüm sonrası resüsite edilen bir hastanın anjiyografisinde, darlık tespit edilmemekle beraber sağ koroner arterde ektazi ile birlikte büyük bir diseksiyon saptamışlardır. Koroner arter ektazili hastalarda nitrat tedavisi egzersize bağlı miyokard iskemisini arttırdığından dolayı önerilmemektedir. Miyokard oksijen tüketimini azaltması ve negatif kronotropik etkisi nedeniyle  $\beta$  blokerler tedavide önerilen ajanlardır (7).

Koroner arter ektazisine sıklıkla ateroskleroz neden olmakla birlikte aterosklerozun tespit edilemediği olgularda etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır (5). Yapılan çalışmalarda KAE'nin KAH ile anlamlı birlikteliği tespit edilmiştir (3,6). Bu durum KAH ve KAE'ne yol açabilecek ortak mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. KAE etiyolojisinde ateroskleroz (%50) dışında; konjenital koroner anomaliler, kardiyak defektlerle birlikte olan izole lezyonlar (%20–30), inflamatuvar hastalıklar (%10–20) ve konnektif doku hastalıkları da (%10–20) bulunmaktadır (7). Diğer etyolojik nedenler arasında, bakteriyel ve mikotik enfeksiyonlar, herbisit, nitrit ürünlerine maruz kalma ve travma yer almaktadır (8,9). Herbisitlere uzun süre maruz kalınması asetilkolin konsantrasyonunu artırarak nitrik oksit üzerinden vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olduğu bilinmekle beraber bu durumun KAE için ne derecede etkili olduğu bilinmemektedir (10).

Nitrik oksit; kalp, damar, kas, böbrek, nöronal doku gibi diğer bir çok dokuda vasküler ve otonom nöronal tonusu, trombojenez, inflamasyonu, oksidan stresi ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir yer tutar. NO kardiyovasküler sistemde, güçlü bir hücre sinyalizasyon efektörü ve güçlü vazodilatatör etkinliği ile rol almaktadır. (61). Damar tonusunun düzenlenmesinde endotelial NOS majör bir etkiye sahiptir (61). Endotelden NO gibi koruyucu özelliği olan vazodilatatörlerin salınımı ile damar duvarına zararlı etkileri olan serbest O<sub>2</sub> radikalleri gibi maddelerin salınımı arasındaki dengenin bozulması ateroskleroz sürecini tetiklediği bilinmektedir (11). Endotelden salınan NO ve endotelin gibi maddeler koroner tonusun modülasyonunda önemli rol alır (12). Ayrıca aterosklerozun da endotelden uygunsuz NO salınımı yaptığı bilinmektedir. Anjiyografik olarak ateroskleroz kanıtı olmadığı halde, koroner vasküler dilatasyon nedeninin, asetilkoline bağlı artmış NO üretimi olduğu bildirilmiştir (10).

Kan akımının özellikleri endotel fonksiyonu üzerinde farklı etkilere yol açmaktadır. Lokal kan akımının düzenlenmesi açısından fizyolojik olarak önemli belirleyiciler sıvı aşındırma baskısı ve pulsatil gerilmedir (64). Sıvı akımının endotel yüzeyi üzerinde sergilediği laminer aşındırma baskısı NO salgısı için fizyolojik açıdan en önemli uyaranlardan biridir. Bu deforme edici durum aterogenezi de etkilemektedir. Dirençli damarların vazodilatasyonu, artan kan akımını uyaran bir basınç farkı oluşturur. Sıvı aşındırma baskısı kan akımı ve viskozitesi tarafından belirlenmektedir. Bu durum NO salgılanmasını da uyarmaktadır. NO alttaki damar düz kas hücrelerine yayıldıkça düz kas gevşemesi ve daha fazla vazodilatasyon için GTP' den cGMP üretmek üzere guanilat siklazı aktive etmektedir (65).

Endotel ve damar düz kas hücrelerinde insülin reseptörleri mevcuttur (73). İnsülinin vasküler yapı üzerindeki etkileri, glukoz homeostazına yardımcı olan çeşitli süreçleri içermektedir. İnsülin güçlü bir anjiyenez faktörü olan VEGF gibi vasküler mediyatörleri aktive edebilmesi ve endotelin-1 (ET-1) gen transkripsiyonunu uyarmak için mitojenik aktiviteden dolayı normal damar fonksiyonuna zarar verebilir (79). Bununla birlikte insülin fizyolojik koşullarda endotel hücresinde NO üretimini uyarmaktadır. İnsülinle tetiklenen NO üretimi dakikalar içinde artış göstermekte ve iki saate kadar devam edebilmektedir (71). NO glukoz metabolizmasını kontrol eden aynı proksimal insülin sinyalizasyon yolunun efektörüdür ve insülin aracılığı

metabolik ve vasküler yollar iç içe geçmiştir (72). Hem “shear stres” hemde insülin iç içe geçmiş mekanizmalarla eNOS fosforilasyonuna ve NO üretimine aracılık ederler. İnsülinin ve “shear stres” in eNOS’u harekete geçiren yollar benzerdir (72). Endotelin hasarlanması normal endotel fizyolojisini bozar ve endotel disfonksiyonu olarak adlandırılmaktadır (75). Endotel, kardiyovasküler risk faktörlerinin neden olduğu mekanik ve biyokimyasal hasarlara karşı tehlikeye açık birincil hedeftir (75). İnsanlarda damar hastalıklarının erken dönemlerinde endotel bütünlüğü ve NO aktivitesi bozulmakta ve böyle bir bozukluk aterojenik sürecin başlangıç lezyonunu teşkil etmektedir. Brakiyal arter vazoreaktivitesinin ultrasonla belirlenmesi yoluyla değerlendirilen endotelial vazodilatör yanıtlar aterosklerotik intima lezyonlarının ortaya çıkmasından önce bozulmaktadır (76, 77). NO aktivitesinin kaybı myokard kalınlaşması veya miyointimal hiperplaziye yada her ikisine birden katkıda bulunarak endotel disfonksiyonuna neden olur (78).

İnsülin direnci endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Ancak bunun sebep sonuç ilişkisi henüz belli değildir. Azalmış NO biyoyararlanımıyla endotel disfonksiyonu insülin direncinden sorumlu tutulmuş olup insülin direnci ve hiperinsülinemi damar hasarını şiddetlendirebilmektedir (69). İnsülin direnci endotel düzeyinde belirti verir. Endotel disfonksiyonunun derecesi, insülin direncinin şiddetiyle orantılıdır (64). İnsülin direnci endotel disfonksiyonunun gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.

Mikro ve makro dolaşımdaki vasküler reaktivite DM açısından potansiyel risk altında bulunan sağlıklı, normoglisemik kişilerde azalmaktadır (70). Koroner arter etkazisinde aterosklerozun önemi bilinmektedir. Aterosklerotik plağın koroner arterler yüzey alanını daraltmaya başladığı yerlerde kompensatuvar genişlemede başlamaktadır. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla beraber, plak hacmi iç elastik laminanın %40’ına ulaştığında bu kompensatuvar genişleme duraklamaktadır (13).

Pek çok çalışma insülin direnci mevcudiyetinde; serbest oksijen radikallerinin arttığını, azalmış antioksidan kapasitesi nedeniyle oksidatif hasarın özellikle vasküler dokularda oluştuğunu ortaya koymuştur. Hiperinsülinemik insülin direnci durumunda vasküler düz kas hücresi uyarılmakta ve NO üretiminin azalması sonucu endotel hücresindeki denge proaterojenik yöne kaymaktadır (14). Aterosklerotik

damarlarda asetilkolin stimülasyonu paradoksik vazokonstriksiyona da sebep olabilir, bu NO'e bağlı vazodilatasyon ile endotelin bağımlı vazokonstriksiyon arasındaki ilişkiden kaynaklanmaktadır. NO' in asetilkolin ile stimülasyonu sonucu biyoyararlılığı azalmakta, endotelin dominant hale gelmekte ve vazokonstriksiyon oluşmaktadır (10). İnsülin, endotelial fonksiyon ve inflamatuvar aktivasyona katkısı bulunan eNOS'u aktive eder. Fizyolojik ve farmakolojik konsantrasyonlardaki insülin, PI3K yolu ve GLUT4 translokasyonuna da aracılık eden Akt sinyal yolu ile NO salınımına neden olmaktadır. Bunun sonucunda endotelial hücrelerden NOS salınımı artar ve endotelden NO salınımı gerçekleşir. Bu etki ile vazodilatasyon oluşumuna neden olmaktadır (66). Bu verilerle birlikte insülin direnci varlığında insülin düzeylerinin kronik artışının KAE ile sonuçlanabileceğini düşündürmektedir.

Endotel disfonksiyonunun insülin direncinin şiddetiyle de doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (67,68). İnsülinin vazodilatasyon etkinliği insülin duyarlılığı ile korelasyon göstermektedir. İnsülinin bu etkisine eNOS kökenli NO aracılık etmektedir. Endotelial nitrik oksit sentetaz, dolaylı olarak periferik hedef organlarda mikrovasküler perfüzyonu kontrol etmektedir. Endotel disfonksiyonu ve insülinin vazodilatasyon etkilerinin kaybı bölgesel kan akımını bozmaktadır. Endotel disfonksiyonu, glukozun dağılımını ve uzaklaştırılmasını engelleyerek insüline karşı doku direncinin artmasına sebep olmaktadır (71).

İnsülin direnci seçicidir. Bu seçicilik metabolik ve vasküler sinyalizasyon yolları için geçerlidir. İnsülin reseptör aktivasyonuna karşı verilen hücresel yanıt; metabolik ve vasküler fosfatidilinositol 3 kinaz-Akt (PI3K-Akt) yolu ve mitogen activated protein kinase (mitojenik Ras-MAPK) yolu ile düzenlenmektedir (79). İnsülin direnci ortamında, insülin etkileri yalnızca PI3K yolunda azalırken, MAPK aktivitesi ise devam etmektedir (80).

Sistemik insülin direnci durumunda insülin, sadece PI3K-Akt yolu üzerindeki etkilerini azaltmış ve böylece NO'nun insülin aracılı vazodilatatör ve antiinflamatuvar etkilerini ortadan kaldırmıştır. MAPK yolu üzerindeki insülin sinyalizasyonu ise sağlam kalmaktadır (81). Seçici insülin direnciyle MAPK yolunun hücre büyümesi, hücre migrasyonu ve trombozu artırıcı yanıtları, kompanse edici hiperinsülinemi ve diğer mekanizmalar tarafından arttırılmaktadır. Böylece insülinin damar koruyucu PI3K-Akt yolunun kaybıyla; yüksek insülin düzeyleri aterojenik

hale gelir ve obesite, HT, tip 2 DM'de görülen artmış kardiyovasküler hastalık riski artar (81). Benzer şekilde MAPK yolundaki bir sorun sonucu kronik insülin düzeylerinin artışına zemin hazırlanabilir. Bu durum artan insülin düzeylerinin PI3K-Akt yolağı üzerinden NO metabolizmasını etkileyerek KAE oluşumuna yol açabileceğı düşünülebilir.

Damar düz kas hücreleri, damar gevşemesine aracılık eden son ortak yoldur. Arteryal damar düz kas vazodilatatör kapasitesindeki işlevsel anormallikler endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabilir. Endotelden bağımsız bir şekilde meydana gelen vazodilatasyon, düz kas hücrelerini doğrudan gevşeten nitrogliserin veya sodyum nitroprussid gibi ajanların uygulanmasından sonra koroner ve periferik dolaşımda değerlendirilebilmektedir. Endotel disfonksiyonundan bağımsız olan vazodilatasyon yanıtları tipik olarak, azalmış endotele bağımlı vazodilatasyon ve endotel disfonksiyonu varlığı anlamına gelmektedir. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde anormal endotelden bağımsız nitrogliserin yanıtları olumsuz prognozuda göstermektedir (82).

KAE'de önemli bir faktör olan ateroskleroz, endotel disfonksiyonuna neden olarak vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon arasındaki dengenin bozulmasına yol açabilir. NO'nin EDRF aracılığı ile kronik aşırı stimülasyonu sonucu koroner dilatasyona neden olarak KAE' ne sebep olabilir (15).

KAE'de önemli bir yere sahip olan aterosklerozun, insülin direnci varlığında gelişebileceğı bilinmektedir. Bu sebeple KAE ile insülin direnci arasında bir ilişki olabileceğı söylenebilir. Bu bilgiler ışığı altında çalışmamızda KAE olan hastalar ile KAH tanısı konan ve normal koronerlere sahip hastalar arasındaki insülin düzeyleri ve insülin direncini araştırılmıştır.

Bizim çalışmamızda KAH, KAE olan ve normal koronerlere sahip hasta grupları arasında ortalama glukoz seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Fakat ortalama insülin ve HOMA-IR seviyeleri her üç grupta farklılık göstermekteydi. İnsülin seviyesi KAE grubunda en yüksek iken normal koronerlere sahip hasta grubunda ise daha düşük düzeyler tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

HOMA-IR seviyesi yine KAE grubunda en yüksek iken normal koronerlere sahip hasta grubunda daha düşük düzeydeydi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. KAE ve normal koronerler arasındaki insülin seviyesi ve HOMA-IR arasında



istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. KAE ve KAH grupları arasındaki insülin ve HOMA-IR seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Fakat KAH ve normal koronerler arasındaki insülin ve HOMA-IR seviyelerinde sayısal olarak KAH' da daha yüksek tespit edilmesine rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu sonucun KAH ve normal koronerlere sahip olan hastaların arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olmayan VKİ değerleri ile ilişkili olabileceği düşünüldü. VKİ' in yüksek değere sahip olduğu hasta grubu beklendiği üzere insülin seviyesi ve HOMA-IR seviyesi daha yüksek tespit edilen KAE' li hasta grubuydu. Fakat bu fark sayısal olarak farklı olmakla birlikte istatistiksel anlam taşımamaktaydı.

Bizim çalışmamızda KAE olan hastalar, tek damar ve çok damar tutulumu açısından da incelenmiştir. Tek damar ve çok damar tutulumu açısından bakıldığında glukoz, insülin ve HOMA-IR seviyeleri çok damar tutulumunda daha fazla tespit edilmekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Yapılan başka bir çalışmada hiperlipidemi ve KAE arasındaki ilişki incelenmiştir. Ailesel hiperkolesterolemisi olan ve ailesel hiperkolesterolemisi olmayan iki grubun karşılaştırılması sonucu ailesel hiperkolesterolemisi olan grupta KAE sıklığı %15, kontrol grubunda ise KAE %2,5 oranında saptanmıştır. Bu çalışma ile lipoprotein metabolizmasındaki bozukluğun KAE gelişmesinde etkili olabileceği vurgulanmaktadır (24). Bizim çalışmamızda da çok damar tutulumunda, tek damar tutulumuna göre; total kolesterol, trigliserit değerleri anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir. LDL düzeylerinde yine çok damar tutulumunda tek damar tutulumuna göre anlamlı olmaya eğilimli bir yükseklik tespit edilmiştir. HDL düzeylerinde ise çok damar tutulumunda daha düşük seviyelerde tespit edilmiş fakat bu fark anlamlı düzeylere ulaşmamıştır. Bizim çalışmamızın sonucu olarak elde edilen veriler KAE'de dislipidemi varlığının çok damar tutulumuna sebep olarak ektazi yaygınlığını arttırabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki verilerde ayrıca VKİ' de çok damar tutulumu olan hastalarda tek damar tutulumu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada KAE insidansı %1,4 olarak bildirilmiştir. RCA %40 oranında en sık tutulan damar olup bunu %34 tutulum ile Cx ve %29 tutulum ile LAD takip etmiştir (17). Yine yapılan başka bir çalışmada ise KAE insidansı %6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada KAE saptanan hastaların %88'i

erkektir. KAE dağılımı bu çalışmada RCA'da %47 oranında, Cx'de %30 oranında, LAD'de %21 oranında, LM'de ise %2 oranında saptanmış ve hastalıktan sıklıkla proksimal segmentlerin etkilendiği bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda benzer şekilde sıklıkla proksimal segmentlerin etkilenmesi ile birlikte; LAD %97 oranında, RCA %56 oranında, Cx %63 oranında ve LM %26 oranında KAE'den etkilenmiştir.

Demopoulus ve ark.'nın (23) yaptığı koroner arter anevrizmaları ile ilgili çalışmada KAE ile birlikte kritik darlığı olan hasta grubu, izole KAE saptanan hasta grubu ve KAE olmayan önemli koroner arter hastalığı olan hasta grupları arasında; hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus oranı bakımından fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmada KAE'de sigaranın risk oluşturmadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da aterosklerotik risk faktörleri olan hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından üç grup arasında fark tespit edilmemiştir. Yine sigara kullanımının KAE için bir risk oluşturmadığı söylenebilir ancak sigara kullanma oranının beklendiği üzere KAH'da daha fazla tespit edildiği ve istatistiksel olarak anlamlı olmaya eğilimli olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ayrıca KAE grubunda, KAH ve KAE grubuna göre VKİ oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan bir yükseklik tespit edilmiştir. Aynı zamanda çalışmamızdaki kadın erkek oranı da eşitti.

Çalışmamızda ayrıca insülin direnci tespit edilen hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilmiştir. İnsülin direnci olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında insülin direnci olan hastalarda HT, HL ve sigara kullanımı beklendiği üzere daha fazla oranlarda tespit edilmiştir fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmamıştır. Fakat insülin direncinin obezite ve açlık glukoz seviyeleri ile anlamlı birlikteliği olduğu ve İnsülin direnci varlığında açlık glukoz düzeylerinin yükselmeye eğilimli olduğu görülmüştür.

## SONUÇ

İnsülin direnci aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Bilindiği gibi KAE’de ateroskleroz en sık etiyolojik nedendir. İnsülin direkt ve/veya indirekt olarak endotelyal fonksiyonu etkileyebilir. Çalışmadan elde ettiğimiz veriler, insülin direncinin endotelyal hücrelerde NO metabolizmasını etkileyerek KAE’ de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

## ÖZET

### Koroner Arter Ektazisi ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişki

Koroner arter ektazisi, anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterlerde normal koroner arter çapına oranla 1,5–2 kat arasındaki genişleme olarak tanımlanmaktadır. Güncel literatür verilerine göre koroner arter ektazisinin sıklığı %1-10 arasında bildirilmektedir.

KAE'nin en sık nedeni ateroskleroz olmakla birlikte aterosklerozun tespit edilemediği olguların etiolojisinde tam olarak aydınlatılamamış olup pek çok farklı etkenden söz edilmektedir. İnsülin direnci varlığında serbest oksijen radikallerinin arttığını; azalmış antioksidan kapasite nedeniyle özellikle vasküler dokularda oksidatif hasarın olduğu ortaya konmuştur. KAE'de önemli bir yere sahip olan aterosklerozun insülin direnci varlığında gelişebildiği bilinmektedir. Bu nedenle KAE ile insülin direnci arasında bir ilişki olabileceği de söylenebilir.

Bu çalışmanın amacı, koroner anjiyografide KAE saptanan hastalarla normal koroner arterleri ve tıkalı koroner arter hastalığı olan hastalarda açlık glukoz ve insülin seviyelerini ölçerek KAE' de insülin direncinin rolünü incelemektir.

Çalışmaya 46 KAE, 46 KAH ve 40 tane normal koronerleri olan hasta alındı. Üç grup arasında ortalama glukoz seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat normal seviyelerde olmakla birlikte, ortalama insülin ve HOMA-IR seviyeleri her üç grupta farklılık göstermekteydi. İnsülin seviyesi KAE grubunda en yüksek iken normal koronerlere sahip hasta grubunda ise en düşük düzeydeydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Yine, HOMA-IR seviyesi KAE grubunda en yüksek iken normal koronerlere sahip hasta grubunda ise en düşük düzeyde olup bu düzeyler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca, KAE ve KAH grupları arasındaki insülin ve HOMA-IR seviyelerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Fakat KAH ve normal koroner grupları arasındaki insülin ve HOMA-IR seviyeleri KAH grubunda daha yüksek tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmadığı görüldü. Gruplar arasındaki insülin direnci oranları karşılaştırıldığında KAE ve KAH arasında insülin direnci varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur; KAE ve normal koronerlere sahip hasta grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Benzer şekilde KAH ve normal koronerler sahip hasta grubu arasında insülin direnci oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar, insülin direncinin endotelial hücrelerde NO metabolizmasını etkileyerek KAE patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Koroner Arter Ektazisi, Koroner Arter Hastalığı, İnsülin Direnci

## ABSTRACT

### **The Association Between Coronary Artery Ectasia and Insulin Resistance**

Coronary artery ectasia(CAE) is defined as 1.5-2 times dilation of epicardial coronary artery diameter on angiography compared to normal coronary artery. The incidence of coronary artery ectasia is %1-10 according to the recent literature.

Even though atherosclerosis is the main cause of CAE, there are various factors to be charged with the etiology of this disease in the absence of atherosclerosis. Increased free oxygen radicals in the presence of insulin resistance; oxidative damage due to decreased antioxidant capacity particularly in vascular tissues have been demonstrated. It's known that atherosclerosis, which has very important role in CAE, can develop in the presence of insulin resistance. Therefore, there may be a relationship between CAE and insulin resistance.

The aim of this study is to investigate the role of insulin resistance in CAE by measuring glucose and insulin levels in patients who have CAE on coronary angiography and having normal coronary arteries or occlusive coronary artery disease.

46 patients with CAE, 46 patients with CAD and 40 patients with normal coronary arteries were included in to the study. There were no significant statistical difference among the glucose levels of three groups. However, even though being within normal levels, mean insulin and and HOMA-IR levels were different among three groups. Insulin level was highest in CAE group and lowest in normal coronary artery group and this difference was significant statistically. HOMA-IR level was highest in CAE group and lowest in normal coronary artery group and this difference was also significant statistically. Besides, there was a significant difference at insulin and HOMA-IR levels between CAE and CAD groups. Despite insulin and HOMA-IR levels were higher in CAD group compared to normal coronary group, this was not reached statistic significancy. In comparison with insulin resistance, no significant difference was found between CAE and CAD groups. However there was a significant difference between CAE and normal coronary artery groups. Similarly, a significant difference was found between CAD and normal coronary groups.

The results of the study indicates that insulin resistance may play a role in pathophysiology of CAE by influencing NO methabolism in endothelial cells.

**Key words:** Coronary artery ectasia, Coronary artery disease, Insulin resistance

## KAYNAKLAR

1. Falsetti HL, Carroll RJ. Coronary artery aneurysm. *Chest* 1976; 69:630-36.
2. Befeler B, Aranda JM, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R. Coronary artery aneurysms: Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977;62:597-607.
3. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, Mudd GJ, Gosselin AJ. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-138.
4. Sharma SN, Kaul U, Sharma S, Wasir HS, Manchanda SC, Bahl VK, Talwar KK, Rajani M, Bhatia ML. Coronary arteriographic profile in young and old Indian patients with ischaemic heart disease: a comparative study. *Indian Heart J* 1990;42:365-9.
5. Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, Agranat O, Rotstein Z, Rabinowitz B, Neufeld HN. Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease: angiographic and clinical follow-up report. *Am Heart J* 109:785-791, 1985.
6. Sadr-Ameli M, Sharifi M. The natural history of ectatic coronary artery disease. *Iranian Heart J* 2001;2:12-6.
7. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-Induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (“Dilate coronaropathy”). *Am J Cardiol* 1999; 34:461-70.
8. Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: a chronologic review of the literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations. *Clin Cardiol* 1998;21:157-60.
9. Ge J, Liu F, Kearney P, Gorge G, Haude M, Baumgart D, Ashry M, Erbel R. Intravascular ultrasound approach to the diagnosis of coronary artery aneurysms. *Am Heart J* 1995;130:765-71.
10. Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996; 347:136-37.
11. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
12. Bassenge E, Ruuse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.*1988, 30: 349-380.
13. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-5.
14. Colwell JA., Lein A. Diminished insulin response to hyperglycemia in prediabetes and diabetes. *Diabetes.*1967;16: 560-5.

15. Özeydin M, Kahraman H, Varol E, Aslan SM, Doğan A, Altınbaş A. Herbisidlere maruz kalma ile koroner arter ektazisi arasındaki ilişki. *SDÜ Tıp Fak. Derg.* 2007;14;13-16.
16. Markis JE, Joffe CD, John PF. et al. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976 Feb;37(2):217-22.
17. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia, its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985; 54:392-95.
18. Suzuki H, Taketama Y, Hamazaki Y, Namiki A, Koba S, Matsubara H, Hiroshige J, Murakami M, Katagiri T. Coronary spasm in patients with coronary ectasia. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32:1-7.
19. İlia R, Kafri C, Carmal S, Goldfarb B, Gueron M, Battler A. Angiographic follow-up of coronary artery ectasia. *Cardiology* 1995; 86:388-90.
20. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, Fuchs S, Castagna MT, Pichard AD, Datler LF, Waksman R, Suddath WO, Kent KM, Weissman NJ. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 2001;88:365-70.
21. Kurnik PB, Heymann WR. Coronary artery ectasia associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Intern Med* 1989;149:2357-59.
22. Gulec S, Atmaca Y, Kilickap M, Akyürek O, Aras O, Oral D. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia. *Am J Cardiol* 2003;91:996-99.
23. Demopoulus VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis BG, Economides NM, Adamapoulou E, Foussas SG. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997;78: 136-41.
24. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldgerger JJ, Brushan V, Kane JP, Yock P, Malloy MJ. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1995;91:1375-80.
25. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO. The effect of atherosclerosis on NO production was recently shown by Quyyumi et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact on risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95: 1747-55.
26. Dede Ö, A Altınbaş, Y. Türker, A Doğan, Ş. Tayyar ve M. Özeydin, "Koroner Arter Ektazili Olgularda Kronik Flor Maruziyetinin Araştırılması", XXIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, Türk Kardiyol. Dern. Arş. Cilt 35(Suppl II), P-141, Antalya, 2007.
27. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC, 1978 (June); no 78: 001: 7-49.
28. Swanton RH, Thomas ML, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT. Coronary ectasia a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *B Heart J* 1978;40:393-400.

29. Kajinami K, Kasashimas S, Oda Y, Koizumi J, Katsuda S, Mabuchi H. Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia: histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Mod Pathol* 1999;12:1174-80.
30. Al-Harhi SS, Nouh MS, Arafa M, Al-Nozha M. Aneurysmal dilatation of the coronary arteries: diagnostic patterns and clinical significance. *Int J Cardiol* 1991;30:191-194.
31. Huikuri HV, Mallon SM, Myebug R. Cardiac arrest due to spontaneous coronary artery dissection in a patient with coronary ectasia—a case report. *Angiology* 1991;42:148-51.
32. Altınbaş A, Nazlı C, Kınay O, Ergene O, Gedikli O, Ozaydın M, Dogan A, Gunay G. Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary artery ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20:3-17.
33. Dogan A, Ozaydın M, Gedikli O, Altınbaş A, Ergene O. Effect of trimetazidine on exercise performance in patients with coronary artery ectasia. *Jpn Heart J* 2003;44:463-70.
34. Günay G. 2001. İzole koroner ektazisi saptanan hastalarda egzersizle iskemi sıklığı, iskeminin koroner anjiyografik bulgularla ilişkisi, beta bloker ve kalsiyum kanal blokerlerinin iskemi üzerine etkisi. Tıpta uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi.
35. Pamela C. Lippincott's Illustrated Review Biochemistry. Ed: Champe and Richard A, Harvey J.B. Lippincott company, PA, 1994; 269-277.
36. Meglasson MD, Matschinsky FM. Pancreatic islet glucose metabolism and regulation of insulin secretion. *Diabetes Metab Rev* 1986;2:163-214.
37. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990;39:865-70.
38. Malaisse WJ. Physiology, pathology and pharmacology of insulin secretion; recent acquisitions. *Diabetes Metab* 1997;23(suppl 3):6-15.
39. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 1998 Feb; 21 (2):310-4.
40. Beck-Nielsen H. International Textbook of Diabetes Mellitus. Ed: Alberti KG, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P. John Wiley & sons, Chichester, 1992; 20:531-550.
41. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacop S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 1997;30:1144-9.
42. Kahn R. Insulin resistance, insensitivity and unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism* 1987;27(2):1893-1902.
43. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(6): 1169-73.



44. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-57.
45. Himsworth HP. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936, 1 ( part 1):127.
46. Reaven GM, Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
47. Cefalu WT. Insulin resistance: Celular and Clinical Concepts. *EBM* 2001; 226: 13-26.
48. Zimmet P, Alberti K. The changing face of macrovascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus in different cultures: an epidemic in progress. *Lancet* 1997; 350: S1-S4.
49. Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; James I. Cleeman, MD, Co-Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD; Karen A. Donato, MS, RD; Robert H. Eckel, MD; Barry A. Franklin, PhD; David J. Gordon, MD, PhD, MPH; Ronald M. Krauss, MD; Peter J. Savage, MD; Sidney C. Smith, Jr, MD; John A. Spertus, MD; Fernando Costa, MD. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
50. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001, s.839-852.
51. Foster DW. Diabetes Mellitus In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th ed. Volume 2, 2060-2080, 1998.
52. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr GR, Olefsky JM. Insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 1990; 39: 250-58.
53. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insulin-receptor internalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989; 38: 1579-84.
54. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin-receptor gene. *Diabetes* 1990;39:129-33.
55. Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. *Klinik Aktüel Tıp metabolik sendrom özel sayısı*. İstanbul, Mayıs 2005:12-18.
56. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996;19:391-395.
57. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:216-220.
58. Swislocki ALM, Chen Y-DI, Golay A, Chang MO and Reaven GM. Insulin suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1987;30:622-626.
59. Bonadonna RC, Groop LC, Zych K, Shang M, Defronzo RA. Dosedependent effect of insulin on plasma free fatty acid turnover oxidation in humans. *Am J Physiol* 1990;259:E736-E750.

60. Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1986;77:1525-32.
61. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atherosclerosis) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovasc Diabetol*. 2003 Feb 12;2:2.
62. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3152-8.
63. Barandier C, Ming XF, Rusconi S, Yang Z. PKC is required for activation of ROCK by RhoA in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 May 16;304(4):714-9.
64. Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 Jan;284(1):R1-12.
65. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J*. 2000 Sep;14(12):1685-96.
66. Aljada A, Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 2000;49:147-150.
67. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000;247:425-431.
68. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003;92(suppl.):3J-9J.
69. Hsueh WA, Quiñones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol*. 2003 Aug 18;92(4A):10J-17J.
70. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, Vanninen E, Laakso M. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation*. 2004 Dec 21;110(25):3842-8.
71. Schnyder B, Pittet M, Durand J, Schnyder-Candrian S. Rapid effects of glucose on the insulin signaling of endothelial NO generation and epithelial Na Transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;282:E87-E94.
72. Mather K, Laakso M, Edelman S, Hook G, Baron A. Evidence for physiological coupling of insulin-mediated glucose metabolism and limb blood flow. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000 Dec;279(6):E1264-70.

73. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, Feener EP, Herbert TP, Rhodes CJ, King GL. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : a specific vascular action of insulin. *Circulation*. 2000 Feb 15;101(6):676-81.
74. Goetze S, Blaschke F, Stawowy P, Bruemmer D, Spencer C, Graf K, Gräfe M, Law RE, Fleck E. TNFalpha inhibits insulin's antiapoptotic signaling in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Sep 28;287(3):662-70.
75. Schindler TH, Nitzsche EU, Munzel T, Olschewski M, Brink I, Jeserich M, Mix M, Buser PT, Pfisterer M, Solzbach U, Just H. Coronary vasoregulation in patients with various risk factors in response to cold pressor testing: contrasting myocardial blood flow responses to short- and long-term vitamin C administration. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3;42(5):814-22
76. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995 Sep;74(3):247-53.
77. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1769-75.
78. Nigam A, Mitchell GF, Lambert J, Tardif J-C. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003;92:395-399.
79. Vicent D, Ilany J, Kondo T, Naruse K, Fisher SJ, Kisanuki YY, Bursell S, Yanagisawa M, King GL, Kahn CR. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;111:1373-1380.
80. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000 Feb;105(3):311-20.
81. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, Koh GY, Goalstone ML, Mundhekar AN, Johansen M, Kucik DF, Quon MJ, Draznin B. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 2002;277:1794-1799.
82. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation* 2003;107:3243-3247.
83. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 237:214-223.
84. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28:412-419,1985.

85. Hatemi H. İnsülin sekresyonu ve pankreas endokrin fonksiyonunu araştırmada ve diabet teşhisinde kullanılan testler: Diabetes Mellitus. II.Baskı,Yüce Gazetecilik ve Matbaacılık A.ř. Tıp Kitapları Dizisi,1988:84-102.
86. Vidal-Puig A, Moller D. Insulin resistance: Classification, prevalence, clinical manifestations and diagnosis. Lippincott Raven,1997:227-236.
87. Horwitz DL,Kuzuya H,Rubenstein AH:Circulating serum C-peptid.A Brief Review of Diagnostic Implications.New Engl J Med.1976;205:207-209.
88. Hosker JP, Matthews DR, Rudensky AS Burnett MA, Darling P, Bown EG, Turner RC. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cellfunction in man. Diabetologia 1985;28:401-411.
89. Sholji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA Index to assess insulin resistance in renal failure patients. Nephron 2001;89: 348-349.
90. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. Endoc Rev 6 1985;(1):45-85.
91. Matsuka Y, Wang DH, Suganuma N, Imai K, Ikeda S, Taketa K, Kira S. Differential responses of serum gamma-glutamyltransferase to alcohol intake in Japanese males. Acta Med Okayama. 2003;57(4):171-8.
92. Clinical Obesity / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eđitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. şti. Sayfa 1-3.
93. Fontbonne A, Charles MA, Thibult N. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The Paris Prospective Study, 15 years follow-up. Diabetologia 1991;34:356-61.
94. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, Schloetter MC, Paul SM, Stuehlinger M, Lin KY, Cooke JP, Morrow JD, Ridker PM, Rifai N, Miller E, Witztum JL, Mietus-Snyder M. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. Circulation. 2003 Sep 2;108(9):1059-63.