

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
6. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Klinik Şefi Dr. Burhan Bedir

**DİYABETİK HASTALARDA SESSİZ MİYOKARDİYAL
İSKEMİ SIKLIĞININ SAPTANMASINDA EGZERSİZ
ELEKTROKARDİYOGRAM VE TALIYUMLU MYOKARD
PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma Dilek DELLAL

**İç Hastalıkları
Uzmanlık Tezi**

İSTANBUL - 2006

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocam 6.Dahiliye Klinik Şefi Dr. Burhan BEDİR'e,

Tezimin belirlenmesi, hazırlanması ve değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen; bilgi ve kişiliğiyle örnek olan şef yardımcımız Sn. Dr. İskender DİK'e,

Bilimsel kişiliğiyle eğitimimde büyük katkısı olan şef yardımcımız Sn. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na,

Uzmanlık tezimi hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Şef Dr. Esmâ ALTUNOĞLU'na,

İhtisas sürem boyunca eğitimimde katkıları olan başta Şef Dr. Mecdi ERGÜNEY olmak üzere değerli hocalarım Şef Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU ve Şef Dr. Füsün ERDENEN'e,

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sn. Doç. Dr. Filiz KOŞAR, Şef Dr. Muzaffer FİNCANCI, Şef Dr. Güvenç GÜVENEN'e,

Katkılarından dolayı hastanemiz başhekimisi Sn. Op. Dr. Özgür YİĞİT'e,

İhtisas sürem boyunca eğitimimde emekleri olan değerli uzmanlarım Dr. Mutlu NİYAZOĞLU, Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM, Dr. Fatih Öner KAYA, Dr. Atilla ALEV, Dr. Halil TEPRET, Dr. Ayşe UYGUN, Dr. Mustafa YANIK, Dr. Güven ÇETİN, Dr. Şebnem İZMİR GÜNER, Dr. Bülent ÇAĞLAR, Dr. Ahmet ŞAHİN'e,

Asistanlığım süresince birlikte dayanışma içinde çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Ayşenur ÖZDERYA, Dr. Özkan ERDOĞAN, Dr. Tamer ÇEVİKER, Dr. Rifat POSTA, Dr. Rahşan APAYDIN GÜL, Dr. Ömer ÇELİK, Dr. Hüseyin DEDE, Dr. Fatih AKSOY, Dr. Derya YAVUZ, Dr. Tülin TURANLI, Dr. Osman ALTUNBAYRAK, Dr. Özkan VURAL, Dr. A. Fuat YALVAÇ, Dr. Neslihan ÖZELÇİ, Dr. Hicran ACAR, Dr. Özlem DEMİR, Dr. Özlem KAPLAN, Dr. Hakan HACISALİHOĞLU ve Dr. Mustafa AKSU'ya,

3. Dahiliye'nin çalışkan hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan biricik annem, babam ve kardeşlerime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Dilek DELLAL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iii
GRAFİKLER.....	iv
KISALTMALAR	v
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Diabets mellitus	2
Tip II Diabetes Mellitus	6
Epidemiyoloji	6
Patofizyoloji	7
Metabolik sendrom	10
Klinik Bulgular.....	12
Komplikasyonlar	13
Mikrovasküler komplikasyonlar	13
Makrovasküler komplikasyonlar.....	23
Diabetes mellitusun aterogenezdeki etkisi.....	28
Diyabetik makroanjiopatide risk faktörleri	32
Konjestif kalp yetmezliği ve diyabetik kardiyomiyopati	45
Diyabetik hastada kardiyovasküler otonom sinir sistemi bozuklukları .	48
Diyabetik hastada kardiyovasküler hastalık değerlendirilmesi.....	48
MATERYAL ve METOD	57
BULGULAR.....	59
TARTIŞMA	73
ÖZET VE SONUÇ.....	88
ABSTRACT AND CONCLUSION.....	90
KAYNAKLAR.....	92

TABLolar

Tablo 1: DM'un Etyolojik Sınıflaması (ADA 2004)

Tablo 2: DM Tanı Kriterleri(ADA 2004)

Tablo 3: OGTT Endikasyonları

Tablo 4: Diyabet Açısından Yüksek Risk Grupları (WHO 1994)

Tablo 5: Metabolik Sendrom IDF Kriterleri (2005)

Tablo 6: Hiperglisemi Semptomları

Tablo 7: Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Tablo 8: Diyabette Aterojenik ve Trombojenik Önemli Risk Faktörleri

Tablo 9: İnsülinin Vasküler Yapı Üzerine Aterojen Etkisi

Tablo 10: Diyabetik Makroanjyopati ve Kardiyovasküler Hastalıklarda Patojenik Faktörler

Tablo 11: Diyabette kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol alan risk faktörleri

Tablo 12: Diyabetik Hastalarda Aşıkard Kardiyovasküler Hastalığın Benzersiz Özellikleri

Tablo 13: Diyabetik Hastalarda Koroner Arter Hastalığı İçin İnvaziv Olmayan Tarama Endikasyonları (ADA 1998)

Tablo 14: Efor grubunun özellikleri

Tablo 15: Talyum grubunun özellikleri

Tablo 16: Efor testi pozitif olan hastaların anjio sonuçları

Tablo 17: Talyum sintigrafisi pozitif olan hastaların anjio sonuçları

Tablo 18: Talyum ve Efor gruplarının özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 19: Talyum ve Efor Gruplarının Demografik ve Kanlarının Biyokimyasal Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 20: Koroner Anjiyografik Veriler

Tablo 21: Efor Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Karşılaştırılması

Tablo 22: Efor Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Demografik ve Kanlarının Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 23: Talyum Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Karşılaştırılması

Tablo 24: Talyum Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Demografik ve Kanlarının Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 25: HbA1c Değerlerine Göre Noninvaziv Testlerle Saptanan İskemi Sıklığı

Tablo 26: Diyabet Süresine Göre Noninvaziv Testlerle Saptanan İskemi Sıklığı

Tablo 27: Diyabet Süresine Göre Koroner Anjiyografik Olarak Doğrulanan İskemi Sıklığı

Tablo 28: Sessiz İskemi Saptanan Hastalarda Cinsiyete Göre BMI Ortalaması

Tablo 29: Talyum ve Efor Gurubu Arasında Pozitif ya da Negatif Anjiyografi Sonucu Dağılımı

Tablo 30: Gruplar Arasında Noninvaziv Testlerle Saptanan Sessiz İskemi Sıklığı

Tablo 31: Gruplar Arasında Koroner Anjiyografik Olarak Doğrulanan Sessiz İskemi Sıklığı

Tablo 32: Diyabetik Populasyonda Sessiz Myokardiyal İskemi İçin Prediktif Faktörler

Tablo 33: Diyabetik Populasyonda Koroner Stenoz İçin Prediktif Faktörler

Tablo 34: Sessiz Myokardiyal İskemili Diyabetik Hastalarda Koroner Stenoz İçin Prediktif Faktörler

GRAFİKLER

Grafik 1: Talyum ve Efor Guruplarının Aile öyküsü, Sigara, HT için Karşılaştırılması

Grafik 2: Efor Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Aile Öyküsü, Sigara ve Hipertansiyon Açısından Karşılaştırılması

Grafik 3: Talyum Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Aile Öyküsü, Sigara ve Hipertansiyon Açısından Karşılaştırılması

KISALTMALAR

- DM:** Diabetes mellitus
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti
LPL: Lipoprotein lipaz
MI: Myokard infarktüsü
PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
2-3 DPG: 2-3 difosfogliserat
AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti
PAI: Plazminojen aktivatör inhibitör
KKH: Koroner kalp hastalığı
t-PA: Doku plazminojen aktivatörü
PPAR: Peroksizom proliferatör aktiveli reseptörler
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri
KAH: Koroner arter hastalığı
SMI: Sessiz myokard iskemisi
CRP: C- reaktif protein
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein
BMI: Vücut kitle indeksi
USAP: Kararsız angina pectoris
AKŞ: Açlık kan şekeri
EKG: Elektrokardiyogram
HT: Hipertansiyon
TG: Trigliserid
KV: Kardiyovasküler

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik hastaların büyük bir kısmında zaman içinde çeşitli mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Bu komplikasyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle Tip II diyabet gelişiminde önemli ve sonradan kazanılan faktörler olan obezite, sedanter yaşam ve beslenme şeklinin düzeltilmesi büyük önem taşır.

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler son 30 yılda azalmakla birlikte halen Kuzey Amerika ve Avrupa'da en sık ölüm nedenidir. Diyabet önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olup, çeşitli mekanizmalarla ateroskleroz gelişimini kolaylaştırır. Kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm oranı diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında diyabetiklerde 2-4 kat daha fazla, morbidite de daha yüksektir. Diyabetli hastalarda ölümlerin %70-80'i kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır. Tip II Diabetes Mellitus'ta sessiz miyokardial iskemi, ağrısız miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği normal populasyondan daha sık görülmekte ve mortalitesi daha yüksek seyretmektedir. Tip II Diabetes Mellitus'un oluşumunda etkili olan çevresel faktörlerin elimine edilmesi, ateroskleroza neden olan diğer faktörlerden hipertansiyon ve hiperlipideminin tedavisi ve diyabette kan şekerinin sıkı kontrolüyle koroner kalp hastalıkları ve diğer aterosklerotik komplikasyonlar büyük ölçüde engellenecektir.

Bu çalışmada amaç; iskemik kalp hastalığı açısından semptom ve öyküsü olmayan Tip II diyabetik hastalarda sessiz miyokardial iskemi sıklığını araştırmak ;diyabetik hastalardaki tansiyon ve lipid profili, sigara kullanımı, cinsiyet, aile öyküsü, vücut kitle indeksi gibi faktörlerle iskemik kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemek ve diyabetik hastalardaki sessiz myokardiyal iskeminin tespitinde egzersiz EKG ve myokardiyal perfüzyon sintigrafisinin yeri, özellikleri, avantaj ve dezavantajlarını belirlemek ve iki noninvaziv tekniği birbiriyle kıyaslamaktır.

GENEL BİLGİLER

Diyabetin Tarihçesi:

Diyabet çok fazla miktarda yapılan idrarı anlatmak üzere kullanılan, idrar yapmak anlamına gelen bir Yunan terimi olup; bu terimin ilk kez milattan sonra ikinci yüzyılda kullanıldığı sanılmaktadır. Ancak milattan önce 1500 yıllarına kadar uzanan diyabetes mellitus (DM) ile ilişkili ilk tanımlamalara Mısır'daki Eber yazıtlarında rastlanmıştır. O günden bu yana Yunanlılar'dan Çinliler'e kadar bir çok hekim hastalığın klinik özelliklerini tanımlamıştır. Romalı hekimler diyabeti, mellitus (bal tadında idrar) ve insipitus (tatsız) olmak üzere ilk kez iki alt gruba ayıran kişilerdir.

DİABETES MELLİTUS (DM)

Tanım:

DM'un modern tanımı; insülinin işlevi, salınımı veya her ikisinde birden söz konusu olan bir eksikliğe bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulmasından kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize, etiolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalık ifadesini içermektedir (1).

Sınıflandırma:

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), 2004 yılında diyabetin tanı ve sınıflamasını güncelleştirmiştir (2) (Tablo 1).

Tablo I:DM'un Etyolojik Sınıflaması (ADA 2004)

1. Tip I Diyabet (β hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği vardır)
 - A.Otoimmün
 - B.İdiopatik
 2. Tip II Diyabet (İnsülin rezistansının ön planda olduğu durumlardan, insülin sekresyon defektinin ön planda olduğu duruma kadar değişiklik gösterir.)
 3. Diğer spesifik tipler
 - A. β hücre fonksiyonunda genetik defektler
 - a)MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 a)
 - b)MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)
 - c)MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 a)
 - d)Mitokondrial DNA
 - e)Diğerleri
 - B. İnsülin etkisinde genetik defektler
 - Tip A insülin rezistansı, lepreçunizm, Rabson-Mendenhall Sendromu, Lipoatrofik Diyabet, diğerleri
 - C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
Pankreatit, travma/pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemokromatozis, fibrokalkülöz pankreatopati, diğerleri
 - D. Endokrinopatiler
Akromegali, cushing sendromu, glukagonoma, feokromasitoma, hipertiroidizm, somatostatinoma, aldosteronoma, diğerleri
 - E. İlaç ya da kimyasal maddeler
Vakor, pentamidin, nikotik asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksid, β -adrenerjik agonistler, tiazidler, dilantin, α -interferon, diğerleri
 - F. İnfeksiyonlar
Kongenital rubella, CMV, diğerleri
 - G. İmmün kökenli nadir görülen diyabet formları
'Stiff-man' sendromu, anti-insülin reseptör antikolları, diğerleri
 - H. Diyabetle birlikte olan diğer genetik sendromlar
Down sendromu, klinefelter sendromu, turner sendromu, wolfram sendromu, friedreich ataksisi, hantington koresi, Laurence-Moon-Biedl sendromu, myotonik distrofi, porfiri, Prader-Willi sendromu, diğerleri
4. Gestasyonel diyabetes mellitus

Tanı Kriterleri:

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 1997 ve 2004 yıllarında diyabet tanı kriterlerinde değişiklik yaparak diyabetle ilgili tanı kriterlerini değiştirmiş ve yeni tanımlamalar getirmiştir (2):

Tablo 2: DM Tanı Kriterleri(ADA 2004)

	Normal	Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG)	Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)	Diyabetes Mellitus
Açlık plazma glukozu	<100 mg/dL	100-125 mg/dL		≥ 126 mg/dL veya
Postprandial 2. saat plazma glukozu	<140 mg/dL		140-199 mg/dL	≥ 200 mg/dL veya
				DM bulguları* ile beraber herhangi bir zamanda alınan kan şekeri ≥200 olması mg/dL olması

*Diyabet bulguları * : poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı

DM tanısı için açlık kan şekeri tek başına tanı kriterlerini sağlıyorsa oral glukoz tolerans testi (OGTT)'ne gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar yok veya hafif var ise ve glisemi tanı sınırını zorluyorsa OGTT gerekebilir.

OGTT'nin yapılışı: Kişi testten önce 3 gün 300 gr. karbonhidrat içeren beslenme programına alınır. 3. gün akşamından sonra 12 saatlik bir açlığı takiben 0. dakikada kan alınır. 75 gr.glukoz 300 ml. suda eritilerek 5 dakika içinde hastaya içirilir (Gebelerde 100 gr. glukoz eritilir). 2 saat süreyle 30 dakikada bir kan alınarak bu kanlardaki glukoz değerleri hesaplanır.

Tablo 3: OGTT Endikasyonları (3)

<p>Ailede DM hikâyesi</p> <p>Obezite (BMI>30)</p> <p>Tarama testlerinde açlık kan şekerinin 100 mg/dL üzerinde olması</p> <p>İzah edilemeyen retinopati, nöropati, nefropati, erken ateroskleroz, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık ve özellikle bu patolojilere 50 yaşın altında rastlanması halinde</p> <p>Açlık kan şekeri normalken glukozüri olması</p> <p>Yüksek bir postprandial kan şekeri varsa</p> <p>Anamnezde spontan abortus, prematür doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, büyük bebek (doğum ağırlığı 4 kg.ın üzerinde), hidramnios veya toksemi olan kadında hamilelik</p> <p>Gestasyonel diyabetin araştırılması amacıyla</p> <p>MODY tipi diyabetli kişi bulunan ailelerde</p> <p>Operasyon, stres, travma, infarktüs, steroid kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi veya glukozüri saptanan olgularda</p> <p>Reaktif hipoglisemiyi düşündürecek semptomlar.</p>

Diyabet tanısında kullanılan diğer testler; intravenöz glukoz tolerans testi, glukagon ile C-peptid stimülasyon testi, standart karışık yemek ile C-peptid uyarı testidir.

Diyabet açısından yüksek risk grupları tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Diyabet Açısından Yüksek Risk Grupları (WHO 1994)

Ailede genetik yüklülük (ailede yoğun tip II diyabet varlığı)
Kırsal alandan kentsel alana göç edenler, aktif yaşamdan pasif yaşama geçenler
BMI > 27 kg/m ² olan ve bel/kalça oranı 1'den büyük olan obez ve/veya android obezler
Daha önce gestasyonel diyabet saptanmış olan veya iri bebek (>4 kg.) doğuran kadınlar
Metabolik sendromlu kişiler (arteriel tansiyon ≥ 140/90 mmHg, HDL kolesterol ≤ 35 mg/dL, trigliserid ≥ 250 mg/dL)
Glukoz tolerans bozukluğu olanlar
Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olan kişiler
Diyabetojenik ilaç kullananlar
Glukozürisi bulunan kişiler
Bazı ırklar (Pima yerlileri)
Polikistik over sendromu

TİP II DİABETES MELLİTUS

EPİDEMİYOLOJİ

Tip II DM tüm dünyada en sık rastlanan diyabet formudur. Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik olduğu için gelişmiş ülkelerde bile, bilinen diyabetlilerin bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1, bazı etnik gruplarda ise 1/1'dir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) çalışmalarına göre dünyanın hemen her yerinde diyabet epidemisinden bahsedilmeye başlanmıştır. Buna göre 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının önümüzdeki 10 yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın ilk çeyreğinde ise 300 milyona ulaşacağı beklenmektedir.

ABD'de yapılan çalışmalarda 20-74 yaş grubu toplumda diyabet prevalansı %6.6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet olgularının %50 civarında olduğu bildirilmiştir (3). Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan "Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi çalışması (TUDEP) verilerine göre, 20-80 yaş grubu diyabet sıklığı %7.2, IGT %6.7, bilinmeyen diyabet oranının %30 olduğu bulunmuştur.

Tip II diyabet genel olarak orta yaş grubu ve yaşlıların hastalığıdır. Bununla beraber son yıllarda bazı etnik gruplarda genç erişkin ve adolesan gruplarda da sıklığı artmaktadır (4).

PATOFİZYOLOJİ

Kan şekerinin ayarlanmasında rol oynayan taraflardan biri pankreas adacık hücreleridir. Alınan gıda ile yükselen kan şekeri, pankreas adacık hücrelerinden iki fazlı olarak insülin salınımını sağlar. Salınan insülin, kan şekeri ayarlanmasındaki ikinci taraf olan adipöz doku, musküler doku ve karaciğerde bulunan insülin reseptörlerine bağlanarak glukozun bu doku ve organlar tarafından alınmasını sağlar. Hepatik glukoz üretimi ve glukagon salgılanması da kan şekerinin düzenlenmesinde rol alan diğer mekanizmalardır ve yine insülin etkisiyle ayarlanır. İşte tip II DM patogeneğinde pankreas β hücrelerinden insülin salınımının bozuk olması ya da salınan insüline periferik dokularda direnç gelişmesi rol oynamaktadır. Bugün için hangisinin öncelik taşıdığı hala tartışılmaktadır. Bir hastalık süreci içinde bu iki durum da aynı hastada aynı anda veya değişik zamanlarda gelişebilmektedir. Ancak ilk sırayı hangisinin aldığı kesin olarak bilinmemektedir.

Diyabetin aşikar hale gelene kadar geçirdiği bazı aşamalar vardır. Açlık kan şekerinin düzenlenmesi, karaciğer glukoz üretimi ile periferik dokulardan glukozun alınması arasındaki denge sonucunda sağlanır. Diyabetik olmayan bir kişide 12 saatlik açıktan sonra sabah kan şekerinin düşük olmamasını sağlayan; karaciğerden % 70 glikogenoliz ile, % 30 ise glukoneogenez ile üretilen glukozdur. Bir kez tip II DM klinik ve laboratuvar olarak oluşunca, karaciğer glukoz üretimi de sürekli olarak yüksek kalır ve hastalığın daha da kötüleşmesine yol açar. Kan şekerinin sürekli olarak yüksek bulunması da periferde glukozu alacak olan dokulardaki insülin reseptörleri üzerinde toksik etki oluşturarak reseptörlerin insülin hassasiyetini azaltmaktadır. Buna glukoz toksisitesi denilmektedir. Aynı toksisite sadece insülin reseptörleri üzerinde değil, bizzat pankreas β hücreleri üzerinde de etkili olarak insülin salınımını bozmakta ve tabloyu kötüleştirmektedir.

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) evresinde de tip II DM'a benzer patofizyolojik bulgular vardır. Yine açlık glukozu yüksek, karaciğer glukoz üretimi ise normaldir. Açlık plazma insülini ise tipik olarak yüksektir. Hepatik insülin duyarlılığı normal olduğu için mevcut hiperinsülinemi, hepatik glukoz üretimini baskılayabilmektedir. Bu kişilerde kan şekeri yüksekliğine neden olan durum

glukozun özellikle de kas dokusu tarafından kullanımındaki azalmadır ki bu da periferik insülin rezistansının mevcut olduğunu doğrulayan bir bulgudur (5).

Genetik

Tip II DM'un değişik toplumlardaki görülme sıklığı değişiktir. Özellikle belli ırklarda tip II DM'a yatkınlık görülmekte ve o toplumlardaki hastalık sıklığı % 50'ye kadar yükselebilmektedir. Bu da hastalığın irksal bir özelliğinin olduğunu veya genetik bir geçiş gösterdiğini ispatlamaktadır. Ancak bu geçiş bilinen Mendel kuralları ile olmamaktadır. Bugün için tip II DM'luların büyük bir kısmının ailelerinde bir veya iki kuşak öncesinde tip II DM'lu kişilerin olduğunu belirlenmesi dışında geçişin genetik yönüyle ilgili pek fazla bilgimiz yoktur. Çeşitli mutasyonların olmasına rağmen bunların hiçbiri bütün tip II diyabetlilerde sabit olarak bulunmamaktadır ve tip II DM için karakteristik değildir. Ancak genetik geçişin olduğu da mukakkaktır. Tip II diyabetli hastanın çocuk ve akrabalarında % 35-40 oranlarında IFG veya belirgin diyabet ortaya çıkmaktadır. Sadece tip II diyabetin bir varyant formu olan MODY'nin (maturity-onset diabetes of the young =gençlerin matürite ile başlayan diyabeti) otozomal dominant geçiş gösteren bir genetik durum olduğu ispatlanmıştır.

İnsülin Salgılanmasındaki Bozukluklar

Tip II diyabetik hastalarda erken faz insülin salınımının çok düşük olduğu, geç dönemde ise yüksek doz insülin salındığı gözlenmiştir. Birinci faz insülin cevabı yokluğu postprandial erken dönemde plazma glukozunun regüle edilmesinde zorluk yaratmaktadır. Geç hiperinsülinemi ise hastalığın klinik aşikar hale gelmesinden önceki dönemlerde gözlenen reaktif hipogliseminin nedenidir. Tip II diyabetiklerde glukozu β hücrelerinin bu cevapsızlığı arginin, izoproterenol, sekretin ve tolbutamid gibi diğer insülin sekretagoglarına karşı oluşmamakta; bu uyarılara normal insülin cevabı alınmaktadır.

Sağlıklı kişilerde gün içi insülin salınımı pulsatil özelliktedir. Günde 10-15 kez küçük amplitüdü insülin salınımları ve ayrıca her yemekten sonra büyük amplitüdü salınımlar yapar. Tip II diyabetin erken dönemlerinde küçük amplitüdü salınımlar kaybolurken ana salınımların da amplitüdüleri küçülür.

Oral olarak glukoz alındığında insülin salgılatma işine inkretin denilen ve henüz tam olarak tanımlanamamış alimenter bazı faktörler de yardımcı olur. Bunların

en popüler olanları gastrik inhibitör peptid (GIP) ve glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) 'dir. Tip II DM patogenezinde inkretinlerin de rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Tip II DM için geçerli olan bir diğer gerçek, zaman içinde β hücrelerinin artık insülin üretemeyecek şekilde yapısal veya fonksiyonel olarak tükenmesidir. Bir neden, kronik hipergliseminin β hücrelerinde erken ölüme yol açmasıdır. Bir diğer açıklama; β hücrelerinin sağlıklı bir bireyde ömür boyu yetecek olan bölünerek çoğalma kapasitesinin, aşırı uyarı gelmesi ve aşırı üretim yapması sonucunda erkenden kullanılıp bitirilmesidir.

11. kromozomun kısa kolunda ve proinsülin geninde saptanan mutasyonlar, salınan insülinin bozukluğuna ya da kalitesinin bozuk olmasına yol açarak tip II DM oluşumuna katkıda bulunabilir.

Zaman içinde adacık β hücrelerinin sayısındaki azalma da hastalığın gidişini etkileyen bir faktördür. Yerleşmiş bir tip II DM'da β hücre kitlesi, % 20-40 oranında azalmıştır. Bu azalmadan sorunlu olduğu düşünülen ve son zamanlarda tip II DM patogenezinde adı geçen bir madde de amilindir (adacık amiloid polipeptid). İleri evre tip II DM'da pankreas adacıklarında birikmiş halde çok miktarda amilin bulunmuş ve beraberindeki β hücrelerindeki kaybın bu maddenin depolanmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Gerçi tam tersine dokudaki madde birikiminin hücre ölümlerinin sonucunda olduğu da iddia edilmektedir. Yine de son zamanlarda serbest yağ asitlerinin ve özellikle de postprandial hipertrigliserideminin β hücresi üzerine toksik etki ile (lipotoksisite) insülin sekresyonunu bozduğu ve tip II DM oluşumuna yardımcı olduğu ileri sürülmüştür. Son iki faktör aynı zamanda periferik insülin duyarlılığını azaltarak ta etki göstermektedir.

İnsülin Rezistansı

İnsülin rezistansı, Tip II DM'un kardinal bir özelliğidir. Klinik olarak periferik insülin sensitivitesini ölçmek mümkündür. Bunun için kullanılan altın standart test, öglisemik insülin klemp testidir.

a)Obezite:

İnsülin sensitivitesini etkileyen birçok faktörden biri obezitedir. Obezitenin özel bir tipi olan metabolik sendromdan aşağıda ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Gövdesel obezitenin insülin rezistansına yol açma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte omental yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin portal dolaşım yoluyla karaciğere gelip glukoneogenezi arttırdığı ve karaciğerdeki insülin

etkisini etkilediği şeklinde açıklamaya çalışılmıştır. Bir diğer izah şekli, obezitenin insülinin hedef dokulara bağlanmasını azalttığı şeklindedir. Ayrıca insülinin kas kan akımını artırıcı etkisi obezlerde azalmış olduğundan insülin rezistansına katkıda bulunabilir. Ayrıca yakın zamanlarda obeziteye yol açtığı saptanan bazı yeni faktörlerin de kilo artışından bağımsız olarak aynı zamanda insülin rezistansı oluşturduğu belirtilmektedir. Bunlardan visseral adipöz dokuda eksprese olan ve kahverengi adipöz dokuda istirahat metabolik hızını ve beyaz adipöz dokuda da lipolizi regüle ettiği bilinen β -3 adrenerjik reseptörün; insülin rezistansı, tip II DM'un tanısı, hipertansiyon ve obezitede rolü olduğu saptanmıştır. Bir obezite hormonu olarak ortaya konan leptinin plazma düzeyinin obeziteden bağımsız olarak insülin rezistansı ile korele olduğu, in vitro olarak hepatositlerde insülinin etkisini inhibe ettiği ve böylece glukoneogenezi arttırdığı saptanmıştır.

METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom, son yıllarda adından çok bahsedilen endüstrileşme, zenginleşmeye bağlı aşırı beslenme ve fiziksel inaktivite hastalığı olarak kabul edilmektedir. Fakat halen ortak kabul gören tek bir isimlendirilmesi yoktur ve literatürde çok sayıda sinonimleri kullanılmaktadır:

- Wohlstands Syndrom
- Plurimetabolik Sendrom
- Hormonal metabolik sendrom
- Sendrom X
- İnsülin rezistansı sendromu
- Hiperinsülinemi / İnsülin rezistansı sendromu
- Deadly quartet...vb.

Epidemiyolojik, patofizyolojik ve moleküler biyolojik veriler göz önüne alındığında hormonal ve metabolik anormalliklerin birbirine sıkı düğümlendiği, kardiovasküler hastalık yapan bir tablo olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır.

Metabolik sendrom tanı kriterleri ilk defa 1999 yılında WHO tarafından belirlendi, daha sonra yine WHO tarafından modifiye edilmiş kriterler benimsendi. Sonradan farklı örgütler tarafından farklı kriterler ortaya konulmuştur. Bunlar NCEP ATP III (National Cholesterol Education program ATP III), AACE (Amerikan Klinik Endokrinologları Derneği), EGIR (European Study group of Insulin rezistance)'dır. Metabolik sendrom kriterleri en son 2005 yılında IDF tarafından yeniden belirlenmiştir

(Tablo 5). Yenilenen kriterlere göre abdominal obezite ile birlikte diğer risk faktörlerinden ikisinin aynı kişide bulunması durumu, metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 5: Metabolik Sendrom IDF Kriterleri (2005)

Abdominal obezite Bel çevresi: erkek > 94 cm, kadın > 80 cm. Trigliserid > 150 mg/dL HDL-kolesterol: Erkek < 40mg/dL, Kadın < 50 mg/dL Kan basıncı \geq 130/85 mmHg Açlık kan şekeri \geq 100 mg/dL
--

b)Fizik Aktivite:

Fizik aktivitenin insülin duyarlılığını arttırdığı, antrenmanlı atletlerde oral glukoz yüklemesine çok düşük seviyelerde insülin cevabının olması ile gösterilmiştir. Bu, büyük oranda geçici bir olaydır. Tam tersine sedanter bir hayat ta insülin duyarlılığını azaltmaktadır.

c)Yaş:

Adolesan ve yaşlılık dönemlerinde insülin direncinde artış olmaktadır. Adolasan döneminde olan artış, gıda alımındaki artışa bağlanmıştır. Yaşlılıkla gelen insülin rezistansındaki artış ise inaktivite ve obezitenin yanısıra diğer faktörlere de bağlı olabilir.

İnsülin rezistansı kavramı bulunduğu yere göre isimlendirildiğinde;

- Prereseptör alandaki rezistans nedenleri,
 - Pankreas β hücrelerinden defektif insülin salınımı,
 - Glukozun ve insülinin hedef doku ve organlardaki kan akımının yeterli veya uygun olmaması,
 - İnsülinin hedef dokulardaki endotelden taşınmasının bozuk olması
- şeklinde sıralanabilir.

Reseptör düzeyinde; insülin reseptör sayısında azalma, otofosforilasyonda ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, 19. kromozom üzerinde bulunan insülin geninde değişik tipte mutasyonlar ve insülin reseptör antikollarının mevcudiyetinden bahsedilebilir. Postreseptör bozukluklar ise; glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz transporterlerinden (GLUT) en önemlisi olan GLUT-4'ün insülin ile aktivasyonunda bozukluktan, glukozun hücre içi oksidatif ve oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır. Obezitede adipöz dokudan büyük miktarlarda salınan adiposit kaynaklı TNF- α 'nın aşırı üretiminin, insülin reseptörünün otofosforilasyonunu azaltarak tirozin kinaz aktivitesini bozması da yine postreseptör düzeyde insülin rezistansı ve tip II DM oluşumuna yardımcı bulunduğu iddia edilen bir faktördür. TNF- α fosfotirozin fosfataz aktivasyonu yoluyla insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in fosforilasyonunu artırıp bunu bir reseptör inhibitörü haline de getirir. Dolaşımda çok düşük konsantrasyonlarda olması nedeniyle bütün bu etkilerini endokrin yolla değil otokrin veya parakrin etki ile yaparak selüler insülin rezistansına yol açtığı bildirilmektedir. Selüler bir glukoprotein olan PC-1'in insülin aktivitesini reseptör kinaz seviyesinde inhibe ederek insülin rezistansına yol açan faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir.

Ayrıca glukokortikoid, glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu fazlalığı gibi bazı sekonder faktörler de insülin duyarlılığının azalmasına yol açarlar.

KLİNİK BULGULAR

Hiperglisemi, çeşitli semptomlara neden olmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6: Hiperglisemi Semptomları

Poliüri	Halsizlik
Polidipsi	Candida enfeksiyonları
Polifaji	Bulanık görme
Kilo kaybı	Vulvovaginit

Plazma glukoz yoğunluğu, böbrekte glukoz geri emilim eşiğini aştığı zaman (yaklaşık 180 mg/dl), glukozüri oluşur ve bu da osmotik diürece sebep olur. Noktüri ve poliüri, bu osmotik diürez sonucu gelişmektedir. Osmotik diürezin sonucu

meydana gelen dehidratasyon ve hiperosmolarite, susuzluk ve polidipsiye neden olur. İdrardaki her gram glukoz yaklaşık 4.5 kcal karşıtıdır. Günde idrarla 100 gr glukoz kaybeden, kontrolü iyi olmayan bir diyabetik; günde 450 kalori kaybetmektedir. Bu durum, kilo kaybına ve iştah artışına (polifaji) sebep olmaktadır. Böylece iyi ayarlı olmayan diyabetiklerin başlıca semptomları olan poliüri, polifaji, polidipsi ve kilo kaybı; glukozun idrarla kaybı sonucu meydana gelmektedir.

Bu semptomlara ek olarak iyi ayarlı olmayan diyabetiklerde görülen osmotik lens şişmesi, geçici bulanık görme yakınmasına sebep olmaktadır ve bu durum diyabetik retinopati ile karıştırılmamalıdır. Bazen görülen candida vaginiti, kandidiazisi veya balaniti; plazma glukoz yoğunluğu düşürülmeden antibiotik tedavisine yanıt vermez. Devamlı hiperglisemik olan diyabetik hastalarda halsizlik te yaygın görülen bir yakındır.

KOMPLİKASYONLAR

Diabetes Mellitus'un komplikasyonları:

- 1) Akut Komplikasyonlar
 - a) Diyabetik ketoasidoz
 - b) Hiperosmolar nonketotik koma
 - c) Laktik asidoz
 - d) Hipoglisemi
- 2) Kronik komplikasyonlar
 - a) Mikrovasküler komplikasyonlar
 - Diyabetik nefropati
 - Diyabetik nöropati
 - Diyabetik retinopati
 - b) Makrovasküler komplikasyonlar
 - Diyabetik kalp hastalığı
 - Periferik arter hastalığı
 - Serebrovasküler hastalık

A) DİABETİK MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlar:

- A. Hipergliseminin etkisi
- B. Kan yağlarının etkisi
- C. Dolaşan kan elemanlarının etkisi
- D. Obezite ve insülin direncinin etkisi

HİPERGLİSEMİNİN ETKİSİ

Hiperglisemik ortamda genetik uygunluk varsa normal olmayan metabolik olaylar başlar. Bu olayların ana teması, hipergliseminin azaltılması için yapılan patolojik işlemler ve bizzat hipergliseminin neden olduğu hücresele seviyelerdeki patolojik metabolik yolların çalıştırılmaya başlamasıdır. Bu yollar;

1. Proteinlerin enzimatik olmayan glukozilasyonu
2. Poliöl – myoinositol yolağının yoğun işlerliği
3. Hiperfiltrasyon ve hipertansiyon gibi hemodinamik değişiklikler
4. Endotel, endotelin destekçisi dokular ve ekstraselüler matriksin primer bozuklukları
5. Koagülasyon sistemi, büyüme faktörlerine ait anormallikler

Proteinlerin non-enzimatik glukozilasyonu (glukasyonu)

Glukozilasyon, normalde enzimatik posttranslasyonel bir olaydır. Bazal membran proteinleri, alfa - 2 makroglobülin, kollajen, bazı hücre membran reseptörleri, HLA antijenleri, immünglobülinler, glukoprotein hormonlar; glukozilasyona uğrayan bazı proteinlerdir. Glukoz ortamda fazla miktarda mevcutsa, kontrol edilemeyen bir şekilde ve non-enzimatik glukozilasyon veya glukasyon denilen bir reaksiyonla proteinlerin yapısına kaynaşır. Vücudun bütün proteinleri yüksek glukoz düzeylerine uzun süre maruz kalırsa glukasyona uğrar. Glukozun hücreye girmesi için insülinin gerekli olduğu hücrelerdeki intraselüler proteinler, bu glukasyondan kısmen korunurlar. Dolayısıyla diyabetik hastalarda hiperglisemiye karşın bazı hücre içi proteinleri glukasyona uğramayabilirler. Çünkü glukoz, insülin yokluğunda veya etkisiz olduğunda bazı hücrelere giremez. İrreversibl olarak glukozilasyona uğramış proteinlere, ilerlemiş glukozilasyon son ürünleri denir.

Glukasyona uğramış intraselüler ve ekstraselüler proteinlerin bazılarının fonksiyonları (hemoglobün, albümin, lens proteini, fibrin, kollajen, lipoproteinler, antitrombin sistemi ve hepatik endotelial glukoprotein tanıma sistemi gibi) değişir, bazılarında ise değişiklik olmaz. Glukozile albümin, doğal albümine göre ufak kan

damarları tarafından daha kolaylıkla alınır. Fibrin glukozile olduğunda plazmin tarafından parçalanmaya daha dayanıklı olur. Lens proteininin (kristalin) glukozilasyonu, katarakt oluşmasında rol oynar. Yapısal proteinlerin (tip IV kollajen, laminin gibi) glukozilasyonu; yapısal değişikliklerle bu proteinlerde anormal çapraz bağlanmalar meydana getirerek işlevinde bozukluk yaptığı gibi, normal parçalanmaya dayanıklı hale gelir. Ayrıca kollajenaz enziminin glukozilasyonu ile bu enzimin kollajeni parçalama işlevi de bozulur ve dokuda birikime uğrayarak biriktiği dokuda tahribat meydana getirir. Bazal membran kollajeni glukozile olarak kalınlaşmaya neden olur. Çünkü kollajenaza rezistan hale gelir ve proteoglukan sentezindeki azalma, bazal membran permeabilitesinde artmaya ve glukozile olmuş proteinlerin bazal membrandan sızarak mezenkimde birikime uğramasına ve immün komplekslerin burada birikimine neden olur. Deri kollajeninin glukasyonu; derinin elastisitesinin azalmasına, sertleşmesine ve eklem hareketinin kısıtlanmasına neden olur. Eritrosit membranının glukasyonu; eritrosit ömründe çok önemli olmayan azalmaya, eritrositlerin deforme olabilirdiğinde bozulmaya neden olur. Bu nedenle dokulara geçebilirliği azalır, renal ve retinal iskemi yaratır. Lökosit membranında glukasyon; kemotaksis, diapedez, fagositoz, bakterisidal aktivitenin azalmasına neden olur ve sonuçta infeksiyonların üstesinde gelmekte zorluk yaratır. Von Willebrand faktör glukasyonu, trombosit agregasyonu artışına neden olur. Hemoglobinin glukasyonu, oksijen affinitesinde önemli bir sorun yaratmamaktadır.

Poliol – myoinositol yolağı

Sorbitol ve myoinositol metabolizmasındaki hiperglisemiye bağılı oluşan değişiklikler, diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemlidir.

Myoinositol, glukozdan sentez edilen ve pek çok bitki ve hayvan hücrelerinde bulunan bir bileşiktir. Glukoz ve myoinositolün kimyasal yapısı birbirine benzer ve bu benzerlik nedeniyle glukoz ortamda fazla miktarda bulunduğunda myoinositol taşıyıcılarıyla kompetisyona girerek hücrelere myoinositol transferini engeller ve hücrelerde myoinositol eksikliği yaratır. Myoinositol birçok memelide gıda yoluyla alınır, barsaktan absorbe olur, plazmaya geçtikten sonra bir kısmı hücrelere girer. Hücrelerde de ayrıca glukoz-6 fosfattan sentezlenir. Hücreye girmeyen ise böbrekten atılır. Hücre içi myoinositol azalması fosfoinositid metabolizmasını bozar, azaltır. Bu sistem aktivitesinin azalması, protein C kinaz aktivitesinin azalmasına ve

Na/K ATPaz aktivitesi azalmasına neden olur. Azalmış Na/K ATPaz aktivitesi Na'a bağımlı myoinositol transportunu azaltır ve bir kısır döngü oluşturur. Azalmış Na/K ATPaz aktivitesi intraselüler Na birikimine ve sonuçta myelinli sinir liflerinde, Ranvier nodlarında ödeme; nodal depolarizasyonun, sinir iletiminin blokajına ve dolayısıyla iletim hızının azalmasına neden olur. Olaylar daha ilerlediğinde paranodal demyelinizasyon olur. Sinir dışı dokularda da (retina, renal glomerül, aort) hipergliseminin myoinositolü azalttığı ve Na/K ATPaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.

Glukoz normal miktarlarda iken aldoz redüktaz enzimi tarafından bir substrat olarak seçilmez. Hiperglisemi hallerinde ise; glukoz, aldoz redüktaz enzimi yoluyla sorbitole dönüşür. Sorbitol bir alkol şekeri olup, sorbitol dehidrogenaz enzimi vasıtasıyla früktoza dönüştürülür. Hiperglisemide aldoz redüktazın mevcut olduğu dokularda (retina, böbrek papillası, schwann hücreleri, aort, lens) aldoz redüktaz aktivitesi artarken, sorbitol dehidrogenaz enzim aktivitesi azalır ve bu dokularda fazla miktarda sorbitol birikir. Osmotik bir etki gösteren sorbitol; hücre içine fazla miktarda suyun çekilmesine, böylece hücre ödeme neden olur. Bu yolağın aktivitesi; lenste lens fibrillerinin şişmesine ve sonuçta parçalanmasına ve proteinlerin presipitasyonu ile katarakt oluşmasına neden olur. Aynı yolak; retinopati, nefropati ve aort hastalığının oluşmasında da önemli rol oynar.

Hemodinamik değişiklikler

Diyabet oluşumundan kısa bir süre sonra doku kan akımlarında artma olmaktadır. Bunun nedeni, periferik rezistansta azalmadır. İnsülin yetersizliği veya etkisizliği nedeniyle kontr-insülin sistem aktivasyonu sonucu kanda yüksek miktarlarda olan büyüme hormonu, glukagon ve kortizol; vazodilatatör etki yaparak dokularda kan akımının artmasına neden olur. Artmış hidrostatik basınç, kapiller yatakta tahribat yapabilecek birçok proteinin ve immün kompleks gibi makromoleküllerin kan damarları duvarından filtrasyonunu artırır ve bu moleküllerin mezengiumda birikmesi sonucu bazal membran ve mezengium komponentlerinin sentezleri stimüle olur. Bu proteinlerin birikime uğraması, damarın geçirgenliğini daha da artırır ve bir kısır döngü oluşur. Bu tip hemodinamik değişiklikler diyabetik nefropatinin başlangıcındaki bazı değişiklikleri izah ederse de, bugün için daha ziyade diyabetik mononöropatilerin oluşumunda önemli olduğu kabul edilmektedir.

Redoks potansiyellerindeki değişiklikler

Serbest oksijen radikalleri (süperoksit, H₂O₂ ve hidroksil vb.) hipoksik ve hiperglisemik durumlarda vasküler fonksiyonları bozmaktadır. Bu nedenle diyabetik komplikasyonlardan sorumlu kabul edilmektedirler.

Endotel, endotelin destekçisi dokular ve ekstraselüler matriksin primer bozuklukları, koagülasyon sistemi ve büyüme faktörlerine ait anormallikler de diyabetik komplikasyonların oluşumundan sorumlu tutulmaktadır.

KAN YAĞLARININ ETKİSİ

Diyabetin çok defa lipid metabolizması bozukluğu ile birlikte gittiği görülmektedir. Kan şekeri yüksekliği yanında sık olarak yüksek kolesterol ve trigliserid düzeyleri bulunmaktadır ve diyabetin lipid metabolizmasını bozduğu ve kan lipidlerini yükselttiği oranda aterosklerotik lezyonlar erken başlamakta ve hızlanmaktadır. İster diyabetik, ister bozuk OGTT'li ya da normal bir şahısta; eğer hiperglisemi varsa damarlarda bariz yağ depolanması gözlenmektedir. Bu depolanmanın derecesi ile LDL kolesterol arasında çok sıkı bir ilgi vardır. Trigliserid ile olan ilgi daha az belirgindir.

İstatistik anlamda diyabetiklerde en karakteristik lipid anomalisi, trigliserid yüksekliğidir. Hipertrigliseridemi, insülin azlığından oluşabilir ki bu insülin dozunun artırılması ile düzelebilir. Ancak bu da günün belli zamanlarında uygun olmayan insülin seviyesi yüksekliği riskini beraberinde getirir. Çoğunlukla şişmanlıkla ilgili endojen hiperinsülinemi oluşabilir ki bu da kilo verdirerek halledilebilir. Trigliseridlerin ateroskleroz patogeneğinde tek başına bir risk faktörü olduğu tartışmalıdır.

İnsüline karşı yüksek derecede dirençli kişilerin total kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserid düzeyleri insüline karşı direnci düşük olanlardan ve normal sağlıklı kişilerden daha yüksek; HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşüktür. Tip II diyabetik hastalarda insülinin lipid metabolizması üzerindeki etkisi, farklı hiperlipoproteinemi fenotiplerine göre değişmektedir. Genel olarak insülin tedavisi, serum trigliserid, LDL ve HDL konsantrasyonlarında istenen yönde dramatik düzelmelere neden olur (3, 4, 6).

Diyabetiklerde bulunan lipoprotein yükseklikleri şöyle sınıflandırılabilir:

- a) Yalnız VLDL yüksekliği (Tip IV hiperlipoproteinemi)
- b) VLDL ve LDL yüksekliği (Tip IIb hiperlipoproteinemi)

c) VLDL ve şilomikron yüksekliği (Tip V hiperlipoproteinemi)

d) Yalnız LDL yüksekliği (Tip IIa hiperlipoproteinemi)

Diyabetik hastalarda VLDL, trigliserid ve LDL yüksekliği görülür. HDL her düzeyde olabilir. Plazmadan VLDL temizlenmesinin yavaşladığına ait bir defektin, lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin değişmesiyle ilgili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. En son bulgular insülin LPL reseptör aktivitesine etkili olduğunu göstermiştir(3,7).

Diyabetiklerde lipoprotein bileşimi de değişiklik gösterir. Apo A, Apo B, Apo C ve Apo E'nin diyabetik insan plazmasında aşırı derecede glikozillenmiş lipoproteinler haline gelmesinin ilginç sonuçları olmuştur. Lipoprotein bileşimindeki bu değişiklikler, makrofajlar ve arterlerdeki düz kas hücreleri ile lipoproteinler arasındaki etkileşimi artırır. Plazmaya doğru VLDL akımının yükselmesi sonucu LDL sentezi artabilir. LDL'nin prekürsörü olan lipoprotein bileşimi değiştiği için LDL ve HDL'deki trigliserid yükselir, kolesterol düşer. VLDL'e ise tersi olur.

Tip II diyabetiklerde plazmaya doğru VLDL kolesterol akımının hızlanması sonucu LDL sentezi artabilir. VLDL, LDL'nin prekürsörü olduğu için LDL'yi etkilemektedir. Framingham çalışmasında LDL yüksekliği ve diyabetin bir arada bulunması durumunda, LDL özel hücre yüzey reseptörünün insüline bağlı olarak iyi kontrol edilemeyen diyabette bozulabileceğini göstermektedir. Diyabette VLDL'nin LDL'ye dönüşümünün artışı, arter duvarına lipidden zengin madde birikiminin önemli bir nedeni olabilir. Diyabetiklerin deri fibroblastlarında bulunan LDL reseptörlerinde bozukluk bulunmamasına rağmen, sağlıklı insanların fibroblastları ile diyabetiklerden elde edilen LDL'lerin karşılaştırılması halinde bu LDL'lerin alımı ve ayrıştırılmasında belirgin bozukluk görülmektedir. LDL katabolizması azalmıştır. Diğer taraftan diyabetiklerdeki diyet değişiklikleri, total kolesterol düzeylerini değiştirmeksizin orta dansitedeki lipoproteinlerin birbirine dönüşümünde bozukluk yapabilir. Ayrıca in vitro çalışmalarda LDL'nin bizzat kendisinin kimyasal değişmelerinin (asetilasyon gibi) LDL'nin reseptör dışı bir yolla arter duvarına oturmasını arttırdığı gözlemlenmiştir. İn vitro, LDL'nin nonenzimatik glikolizasyonunun gösterilmesiyle özellikle diyabetiklerde benzer bir mekanizmanın söz konusu olabileceği düşünülmüştür (6-8)

İnsüline bağlı olmayan tip II diyabetiklerde HDL kolesterol daha düşük, insüline bağımlı olanlarda her iki cinste normal, total kolesterol ise her iki grupta normaldir. Bu gözlemler HDL kolesterol ile yağlanma ve trigliserid düzeyi arasındaki bilinen ters ve lipoprotein lipaz (LPL) arasındaki pozitif ilişkiyi açıklar. Tip II

diyabetikler ister yalnız diet, ister diet+oral antidiyabetik tedavisinde olsun hipertrigliseridemi ve obesiteye daha yatkındırlar. Bazı arştırmacılara göre oral antidiyabetik ile tedavideki hastalarda düşük HDL kolesterole yalnız tedavi edilenlerde rastlanmamaktadır. Bir kısım çalışmalarda da HDL kolesterol veya LDL/HDL kolesterol oranının önceki kan düzeyi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlginç olanı insüline bağımlı olanlarda yapılan prospektif çalışmalarda birkaç ay glisemide tutulan hastalarda HDL kolesterolün yükseldiğinin gösterilmesidir. Serum HDL kolesterol ile yaş arasında ilişki bulunamamıştır. Erkeklerde serum trigliserid düzeyi ile şişmanlık arasında ilişki varken kadında gösterilememiştir. Her iki cinste HDL ve trigliserid arasındaki ters ilişki, diğer çalışmalarda gösterilmiştir. Ağır hipertrigliseridemisi olan diyabetiklerde en düşük HDL düzeyi vardır. Bunlar daha çok yaşlı ve obez kişilerdir. İnsüline bağımlı olmayan tip II diyabetiklerde hipertrigliseridemi ve bundan bağımsız olarak düşük HDL düzeyleri bulunur (8,9).

DOLAŞAN KAN ELEMANLARININ ROLÜ

Patogenez tam olarak anlaşılamamakla birlikte artan kapiller geçirgenlik, hemoglobinin oksijene affinitesini yükselten hemoglobin glikolizasyonunun artışı ve diyabetle ilgili olduğu düşünülen bozukluklar (fibrinoliz azalması, artan vizkosite, trombosit agregasyonunda artış, eritrosit deformabilitesinin azalması) hepsi birlikte kronik doku hipoksisini meydana getirirler. Bu da diyabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarının patogenezinde katkıda bulunur (3).

Hiperlipidemisinin yalnızca damar duvarı üzerindeki diyabetik etkileriyle değil, ayrıca hiperkoagülabilitate ya da hipofibrinoliz durumuna yol aması nedeniyle de diyabetik mikroanjiopati gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır.

Diyabette artmış glikoneogenez ve hızlanmış katabolizma, fibrinojen yapımını azaltır. Kan fibrinojen seviyesi düşünce kan viskozitesi hiperglisemiye rağmen azalır. Bu olay, esasta artmış viskoziteyi önlemek için meydana gelen faydalı bir işlemdir.

Kan viskozitesinin artması ve eritrosit deformabilitesinin azalması, kılcal damarlarda dolaşımın yavaşlamasına ve dolayısıyla oksijen taşınmasının azalmasına yol açar. Diyabetiklerde eritrosit deformabilitesini azalışının, eritrositlerde glikozillenmiş hemoglobin artışı ile kısmen ilgili olduğu da ileri sürülmektedir.

Diyabetiklerde kontrol grubuna göre eritrosit sedimentasyon hızının daha fazla oluşu, diyabetik eritrositlerin negatif yükünün daha az oluşuna, bu bulgu da eritrosit proteinlerindeki bazı değişimlere de bağlanmaktadır. Eritrosit proteinlerindeki en önemli değişim ise eritrosit ve hemoglobinin geriye dönüşsüz glikolizasyonudur.

Diyabetiklerde trombositoz, trombosit adezyon ve agregasyon özelliklerinde artış; mikroanjiopatik diyabetik olayı olduğu gibi aterosklerotik makrovasküler olayı da başlatır. Trombosit kümeleşme özelliğinde artma, yaşam süresinde kısalma ve plazma trombosit faktörü IV ile plazma beta-tromboglobülin düzeylerinin yüksekliği sayılabilir. Bunlar arasında en iyi incelenmiş olanı, trombositlerin kümeleşme özelliğinde artmadır. Diyabetlilerde kümeleşme eğilimi, diyabetli olmayanlardan daha sık görülmektedir (10).

Diyabetik aterosklerozda trombositler, endotel altındaki bağ dokusuyla karşılıklı etkileşime girdiklerinde veya ona yapıştıklarında granül içinkileri boşaltırlar. Normalde endotel hücreleri yüzeylerinin trombojen karakter taşıması ve prostasiklin, heparin gibi antitrombotik maddeler yapabilmeleri nedeniyle trombositlerin kendilerine yapışmalarına izin vermezler. Ancak endotel hasarı veya disfonksiyonu ve hiperglisemi, trombositlerin yapışmalarını ve granülalarını serbest bırakmalarını teşvik eder. Bu serbest bırakılan maddelerden olan platelet derived growth factor (PDGF), hem kemotaktik hem mitojendir. Monositler üzerinde kemotaksiktir, ayrıca trombositlerde bol miktarda bulunan TrF4, beta-tromboglobülin siklooksijenaz siklüsü ürünleri de monositler üzerine kemotaksiktirler (11).

Diyabet nedeni ile oluşmuş hiperkolesterolemide en erken cereyan eden olaylardan biri, monositlerin endotel hücrelerine yapışmasıdır. Bunlar, zedelenmiş ya da rejenerasyon durumundaki hücrelere tercihen yapışırlar. Bir çalışma grubu, hem makrofajların hem de endotel hücrelerinin meydana getirdiği interlökin-1'in nötrofil ve monositlerin arter endoteline tercihen ve artan bir şekilde yapışmalarına yol açtıklarını bulmuşlardır. Ayrıca makrofajlar, bilinen kemotaktik etkisi en güçlü maddelerden biri olan lökotrien-III'ü salgılamaktadırlar. Hipoinsülinemi ve hiperglisemi, makrofajları uyarır.

Makrofajlar, toksik maddeler meydana getirerek ve lipitleri oksitleyerek üzerindeki endotele zarar veriyor ve ateroskleroza ait proliferatif lezyonların gelişmesine yol açacak olaylar dizisini başlatıyor olabilirler ve makrofajlar gerekli şekilde uyarıldığı takdirde düz kas hücresi, fibroblastlar üzerinde hipertrofiye ve aterosklerotik zemine yol açabilirler.

Diyabetik mikro ve makroanjiopatide etkisi olan bir diğer faktör Lp(a)'dır. LDL kolesterole yakın atom ağırlığında olan bu lipoprotein, doku plazminojeni ile benzer yapıya sahiptir. Lp(a) aterojenik özelliği yanında diyabetiklerde daha yüksek orandadır. Bazı araştırmacılar, Lp(a) geni ile diyabet geninin birlikte işlev yaptıklarını iddia etmektedirler. Lp(a)'nın mikrotrombüs oluşumunu uyardığı, antifibrinolitik etkiye sahip olduğu, özellikle diyabetik endotel hasarı ve bazal membran hipertrofinde etkisi olduğu düşünülmektedir.

Kötü kontrollü ve komplikasyonlu diyabette anemi olmadan hipokside artma görülebilmektedir. Dokularda oksijen salınımının bozulmasında; oksijen affinitesi yüksek olan hemoglobin-A2 oranını artması ve eritrosit içindeki 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) 'ın yeterli düzeyde sağlayacak plazma inorganik fosfat düzeyindeki değişiklikler rol oynamaktadır. Kontrolsüz diyabette dokuların bazal oksijen gereksinimi artar. Bu nedenle diyabetik dokular, hipoksik zedelenmelere daha fazla maruz kalmaktadırlar. Sonuçta otoregulator mekanizmalarla mikrovasküler dilatasyon meydana gelir. Mikrovasküler reaksiyonlarla birlikte artmış plazma permeabilitesi, uzun vadede dejeneratif mikrovasküler komplikasyonların oluşmasında önemli rol oynar (3,12).

Birçok çalışmada, diyabetiklerde eritrosit deformabilitesinde azalma olduğu gözlenmiştir. Ekinositik ve stomatositik şekil değişikliklerinin, azalmış eritrosit deformabilitesinin bir göstergesi olduğu bildirilmektedir. Azalmış deformabilitenin nedeni bilinmemekle beraber diyabetin kontrolü ile korelasyon göstermesi, metabolik faktörlerin rolü olduğunu göstermektedir. Bu olayda membran proteinlerin glikolizasyonunda etkili olabileceği ileri sürülmüştür (12, 13).

OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİNİN ETKİSİ

Obezlerde ve tip II diyabetiklerde saptanan en karakteristik bulgu, fizyolojik plazma insülin düzeylerinde tüm vücut glukoz uptake'inin azalmasıdır. İskelet kası ve insüline bağımlı organlar, glukozun yaklaşık % 70-80'ini metabolize etmektedir. Obezlerde ve tip II diyabetiklerde, insülin direncinin bulunduğu kesindir. İnsüline bağımlı organlarda glukozun ekstraselüler ortamdan alınması GLUT 4 - Hegzokinaz II çifti tarafından gerçekleşir (fosforilasyon). Bu çiftin birisinde veya her ikisinde birden gelişecek anormallik, insüline cevabın azalmasına neden olur. Yapılan deneysel çalışmalar, obez hastalarda tip II DM olsun veya olmasın iskelet kası glukoz transportunda belirgin bir direncin bulunduğunu göstermektedir (14).

İnsüline bağımlı dokularda glukoz transportu; intraselüler (mikrozomal) havuz ile plazma membranı arasında, insülin aracılığı ile GLUT 4 taşıyıcı proteinler tarafından gerçekleşir. Deneysel çalışmalar, tip II diyabetik hastalarda GLUT 4 proteinine kode edilen genetik mesajların azaldığını göstermektedir.

Hiperinsülineminin nedeni, hücrede insülin etkisine karşı bir direncin gelişmesidir. Hücresel insülin direnci daha ziyade periferik doku hücrelerinde (iskelet kası, yağ) gelişmektedir. Bu hücrelerde glukoz yıkımı yolu (glikojen sentezi), hipertansiyonun şiddeti ile sıkı korelasyon gösteren anaerobik yolla gerçekleşir. Hipertansiyon ve insülin direnci arasındaki sıkı ilişki; sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasına, hücre membranı iyon transport bozukluğuna ve damar düz kası proliferasyonuna bağımlıdır. Hücresel insülin direnci reversibldir. Fizyolojik manevralar (obezlerde kalori kısıtlaması, düzenli fizik egzersiz) insülin direncini giderir. Hücrenin insüline duyarlılığını artırır. Bu fizyolojik girişimler hipertansif hastalarda ve normal tansiyonlu şahıslarda da arter kan basıncının düşmesini sağlar (14).

İnsülin direncinin yalnız obezlerde bulunduğu kanısı hakimdir. Ancak; son çalışmalar, hepatik insülin cevabının obez olmayan tip II DM hastalarında da bozuk olduğunu göstermiştir. Hiperinsülineminin bu hastalarda karaciğer glukoz salgılanmasını arttırdığı ve benzer bozukluğun obezlerde de bulunduğu saptanmıştır. Diyabetiklerde hepatik insülin direncinin bulunması özel bir önem taşır. OGTT uygulamasında karaciğerin glukoz output'u artar, hiperglisemi meydana gelir (15).

Yapılan çalışmalar, insülin direncinin iskelet kasının myosit düzeyinde kastaki bağ dokusuyla ilgili olabileceğini gösterdi. İskelet kası bağ dokusunun değişik fonksiyonları arasında, özellikle glukoz ve insülin gibi madde ve hormonların hücre yüzeyine kadar ulaştırılması önem taşır. İskelet kasına sağlanan glukoz miktarı ile arteriyel glukoz konsantrasyonu birbirine eşittir. Kan akımının artmasıyla birlikte artması gerekir. Ancak kan akım değişmelerinin iskelet kasında metabolize olan glukoz miktarını etkilemediği gösterilmiştir. Bu durum esasında hücrenin metabolik aktivitesiyle ilgilidir. Yüksek fizyolojik insülin konsantrasyonlarında organ kan akımı, organın insülin karşısındaki metabolik cevabıyla birlikte değişir. Yani glukoz uptake'inin uyarılması, kan akımının artmasıyla birlikte artar. İnsülin direncindeki değişmeler, glukoz uptake'ini etkiler. Obezitede diyabet, muhtemelen insüline direnç gelişmesine neden olmaktadır. Kas kapiller dansitesi azalması; hormon ve maddelerin hücreye difüzyon ve transferini geciktirir, interstisyel sıvı ile hücre yüzeyi

arasındaki glukoz konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Ayrıca doku ağırlığına daha az kapiller düşmesi, madde transferi için gerekli yüzey alanının daha az olmasına neden olur. Her iki faktör, hedef hücre yüzeyindeki insülin konsantrasyonunun azalmasına yol açar. İnsülin etkisini, endotel bariyerinin de kısıtlayabileceği iddia edilmiştir. İnsülinin kapillerlerden dışarıya diffüzyonu azalırsa hedef hücre yüzeyindeki insülin konsantrasyonu da azalır ve hormona biyolojik cevap ta azalır. Tüm bunlar, biyokimyasal olaylar dışında metabolik cevabı etkileyecek diğer faktörlerdir (16).

Android şişmanlık, hipertansiyon, hipertrigliseridemi NIDDM ve glukoz tolerans azalması ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-I)'in artması hemen daima birlikte bulunur. Tüm bu parametreler, insülin direnci ile patogenetik sıkı ilişki içindedirler. PAI-1 artması ve insülin direnci birlikte kardiovasküler riski arttırıcı etki yapar (17).

DIABETİK MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Diabetes Mellitus'un ateroskleroz gelişimini uyardığı ve gelişmekte olan aterosklerozu ise hızlandırdığı bilinmektedir. Bu da diyabetik bireylerde aterosklerozun, diyabete yüksek oranda eşlik etmesini ve diyabetiklerin ölüm sebeplerinin başında gelmesini izah etmektedir.

Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümeni daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adını veriyoruz. Ateroskleroz, diyabete özgü bir komplikasyon değildir. Orta çaplı arterler olarak küçük arterler ve arterioller tutar. Hipertansiyonlu hastalarda daha sık ve geniş kapsamlı görülen ateroskleroz, normal tansiyonlu diyabetiklerde de rastlanan bir lezyondur.

Orta ve büyük arterleri tutan diyabetik arteriosklerozis obliterans yanında diyabetiklerde ikinci bir tip arter hastalığı da görülür. Diyabete has olan, orta ve küçük arterleri tutan, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden bu tıkaçıcı arterite diyabetik angiopati denir. Küçük arterleri tuttuğu için çok lokal gangrenlere yol açabilir. Örneğin bacak arterleri pulsasyonu normal alınmasına rağmen ayak parmaklarından birinde gangren görülebilir.

Çalışmalar diyabetik hastalardaki aterosklerozun diyabetik olmayanlara göre çok daha yoğun ve hızlı geliştiğini göstermiştir. Geniş ve çok uluslu bir çalışmada 14

ülkeden 23.000 koroner arter piyesi incelenmiş, diyabetik hastalarda sol ana koroner arter ve tutulan diğer major koroner arterlerde daralmanın daha fazla olduğu ve aterosklerotik lezyonların dağılımının daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Yine diyabeti 15 yaşından önce başlayan ve 40 yaş civarında ölen, insülin bağımlı diyabeti olan vakaların incelenen otopsilerinde; major koroner arterlerde yaygın ve ciddi lümen darlığı saptanmıştır. Diyabette aort, serebral ve alt ekstremitelerin periferik arterlerinde de ateroskleroz daha yaygın ve ciddidir (18, 19).

Framingham çalışmasında diyabetik bireylerin, diyabetik olmayanlara göre aterosklerotik kalp hastalığından ölüm hızı erkeklerde 2.1 kat, kadınlarda ise 4.9 kat fazla bulunmuştur. Bu da diyabetin kadın cinsteki aterosklerotik kalp hastalığı riskindeki azalmayı ortadan kaldırdığını gösteren anlamlı bir veridir. Ayrıca bozuk glukoz toleransı saptanan bireylerde de aterosklerotik kalp hastalığından ölüm sıklığının arttığı gözlenmiştir. Japon kökenli ancak Hawai'de yaşayan ve batı tarzı diyet almış diyabetik kişilerde, Japonya'da yaşayan diyabetiklere göre aterosklerotik kalp hastalığından ölüm sıklığı üç kat artmıştır. Buradaki fark, bu çalışmada diyabette aterosklerozun patogenezinde rol oynayan önlenebilir çevresel faktörlerin önemli etkisini vurgulamaktadır (20).

Aterosklerozun Gelişimi

Aterosklerozun klinik etkileri, başlıca orta büyüklükteki muskuler arterlerde (koroner, karotis, baziller, vertebral arterler) ve alt ekstremitte arterlerinde (özellikle iliak ve yüzeysel femoral arterlerde) ortaya çıkar. Aorta ve iliak arterler gibi büyük arterler de tutulabilir ve genellikle anevrizmal dilatasyon gösterirler.

Aterosklerozun en erken lezyonu çocukluk döneminde görülen yağlı çizgilerdir. Daha sonra yaşın ilerlemesiyle bunlar ileri lezyonlara, fibröz plağa dönüşürler. Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (AHA) yaptığı lezyon sınıflamasında yağlı çizgiler Faz I lezyon olarak kabul edilir ve Tip I'den III'e lezyonları içerir. Yağlı çizgiler (I ve II), düz kas hücresi ve makrofajların sayısına ve lezyondaki lipid miktarına göre farklı tiplere ayrılmaktadır. Faz II lezyonlar, Tip IV ve Va içerir, daha stenotik ve fibrotik lezyonlara dönüşürler. Fibrotik lezyonlar Tip Vb ve Vc içerir, bunların her biri tromboze olabilir ve akut klinik şekillere yol açabilir. Tip IV lezyonlar; hızla komplike lezyon olan Tip VIa'ya dönüşerek rüptür ve trombüse neden olur, myokard infarktüsü veya iskemik ani ölümlere neden olabilir. Faz III lezyonlar, kollateral gelişimi ile sessiz ve yavaşça Faz IV ve V'e ilerleyebilir. Şimdi aterosklerozdaki gelişimi inceleyelim:

1. Yağlı çizgiler (Tip I-III lezyonlar):

Lezyon büyüklüğü artarken, T lenfositleri ve lipidle yüklü makrofajların altında, değişik fakat az sayıda lipidle yüklü düz kas hücreleri birikir. Yağlı çizgiler, makroskopik olarak köpük hücreleri içinde biriken lipid miktarına göre sarı renkte görünürler. Lipid kolesterol ve kolesterol ester formundadır, plazmadan endotel hücreleri aracılığıyla lipoprotein transportu olur, makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından alınır. Makrofajlarda hidrolize ve reesterifiye olur. Yağlı çizgiler ilerlemiş aterosklerotik lezyonların lokalizasyonlarına benzer yerleşim gösterirler. Belli yerlerde yağlı çizgilerin ileri lezyonlara dönüştüğü, belli yerlerde ise aynı kaldığı veya regresyona uğrayarak kaybolduğu ileri sürülmektedir. Genel kanı yağlı çizgilerin obstrüktif lezyonların prekürsörü olduğu şeklindedir.

2. Diffüz intimal kalınlaşma (Tip IV lezyon):

Değişik miktarlarda konnektif doku ile çevrelenmiş, fazla sayıda intimal düz kas hücresi içerirler. Bu durumun ateroskleroza öncülük edip etmediği halen tartışmalıdır. Bu lezyonlarda yaygın ekstraselüler lipid; düz kas, makrofaj, T hücreleri ve konnektif doku ile karşılıklı olarak bulunabilir.

3. Fibröz plak (Tip V ve VI lezyonlar):

İleri aterosklerotik lezyonlar fibröz plak olarak isimlendirilir. Trombüs, kanama ve/veya kalsifikasyon ile birlikte bulunması halinde; komplike lezyon adını alır. Fibröz plaklar beyaz renkte, kabarık lezyonlardır. Yeterince büyüdüklerinde kan akımını azaltırlar. Bol miktarda intimal düz kas hücresi, makrofaj ve T lenfositleri içerir. Makrofaj ve düz kas hücreleri, kolesterol ve kolesterol ester tarzında lipid içerir. Çoğalan düz kas hücreleri; kollajen ve elastik lifler, bol miktarda proteoglikanla çevrelenmiştir. Hücre ve konnektif dokuda değişen miktarlarda lipid birikimi olur. Fibröz plaklar karakteristik olarak fibröz cap ile örtülmüşlerdir. Fibröz cap; ince ve pancake şeklinde düz kas hücreleri, bunları çevreleyen lameller bazal membran, proteoglikan ve çok sayıda kollajen liften oluşur. Fibröz cap'ın altında düz kas hücresi, makrofaj ve lenfositlerden oluşan hücresel yoğunluğu fazla bir bölge yer alır. Bu bölgenin altındaki nekrotik doku ve artık bölgesi kolesterol kristalleri, kalsifikasyon ve büyük köpük hücrelerini içerir. Bazı plaklar yoğun fibröz dokuya sahiptir, bazıları ise lipid içeriklidir. Bu farklılıklar risk faktörü ile ilişkili olabilir. Fibröz plakların başlıca klinik etkileri kısmen veya tamamen lümeni oklüze etmeleri veya üzerinde gelişen fissürler yüzünden tromboembolik olayların meydana gelmesidir.

Ateroskleroz Gelişimindeki Risk faktörleri

Tip II diabetes mellitus, insülin rezistansı ve metabolik sendrom; aterosklerotik risk faktörü olarak giderek önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda aterosklerozun yaygınlığı ve hızının arttığı tespit edilmesi nedeni ile diyabet artık ateroskleroz ekivalanı olarak kabul edilmektedir. Tablo 7'de ateroskleroz gelişimindeki risk faktörleri özetlenmiştir.

Tablo 7: Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

İleri yaş
Erkek cinsiyet
Aile öyküsü
Hipertansiyon
Yüksek kan kolesterolü
Düşük HDL kolesterol seviyesi (<35 mg/dL)
Sigara
İnsülin rezistansı ve diyabetes mellitus
Diğerleri: Obezite, mental stres, sedanter yaşam
Son yıllarda önem kazanan diğer risk faktörleri: Homosistein, fibrinojen, lipoprotein-a, plazminojen aktivatör inhibitör ! (PAI-1), CRP, intraselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), interlökin-6 (IL-6) düzeylerindeki yükselmeler.

1. Yaş: Ateroskleroz adolesan çağında başlar, yaş ilerledikçe artar. İleri yaşlarda koroner kalp hastalığına yakalanma riski artar. Örneğin myokard infarktüsü (MI) sıklığı, 40-60 yaş arasında 5 kat artar.

2. Cinsiyet: Erkekler ateroskleroza kadınlardan daha yatkındırlar. Kadınlar menopoza kadar hormonal durumları nedeni ile ileri aterosklerozdan korunmuşlardır. Menopoz sonrasında bu koruyucu durum ortadan kalkar. Kadınlardaki östrojen hormonunun; okside LDL kolesterol düzeyini azalttığı, fibrinolitik kapasiteyi arttırdığı, glukoz metabolizmasını hızlandırdığı tespit edilmiştir. Kadınlarda diyabet varlığında, menapoz öncesindeki bu üstünlük ortadan kalkar.

3. Ailesel yatkınlık: Bu durum diğer risk faktörlerinin ailesel yoğunlaşması, dislipidemiye neden olan genetik bozukluklar ile ilişkili olabilir.

4. Hiperlipidemi: Temel risk faktörlerinden biridir. Özellikle düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol düzeyleri önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, son yıllarda hipertrigliserideminin de risk faktörü olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (21).

5. Hipertansiyon: Yüksek tansiyon; arter damarlarında travmalar oluşturarak endotel zedelenmesine neden olur, LDL kolesterol ve makrofajların damarlara invazyonunu artırır. Bu sebeple ateroskleroz oluşumu ve hızlanmasında çok önemli bir risk faktörüdür. Kan basıncındaki yükselmeler, serebral stroke ve myokard infarktüsü riskindeki yükselmeler ile koreledir. Antihipertansif ilaçlar ile diyastolik kan basıncında 5-6 mmHg'lık azalmanın; stroke riskini % 40, vasküler mortaliteyi % 21, koroner kalp hastalığı riskini ise % 14 azalttığı tespit edilmiştir (22). Günümüzde artık sistolik hipertansiyon kadar diastolik hipertansiyonun da kardiovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği ifade edilmektedir.

6. Sigara: Önemli bir risk faktörüdür. Günde 20 adet veya daha fazla içenlerde, içmeyenlere göre 2-3 kat daha fazla koroner arter hastalığı görülmektedir. Sigara birkaç mekanizma ile aterosklerozu hızlandırmaktadır. LDL kolesterolün oksidasyonunu artırır, HDL kolesterol düzeylerini düşürür, endotele bağımlı koroner arter vazodilatasyonunu bozar, CRP, solubl interselüler adezyon molekülü-1 ve fibrinojen gibi inflamasyonla ilgili marker'ları artırır, trombosit agregasyonunu artırır, monositlerin endotele yapışmasını artırır (23, 24). Sigaranın bırakılması, artmış riski zaman içinde yavaş yavaş düşürür.

7. Diabetes mellitus: Diabetes mellitus, ateroskleroz ve kardiovasküler hastalıklar açısından son derece önemli bir risk faktörüdür. Diabetes mellitus, var olan aterosklerozun hızını ve yaygınlığını artırır. Bozulmuş glikoz toleransı ve metabolik sendrom da aterosklerozu hızlandırır ve koroner arter hastalığı sıklığını artırır. Diyabetik hastalarda ölümlerin % 65-75'i makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle olmakta; diyabetik erkeklerde kardiovasküler hastalık sıklığı 2 kat, kadınlarda ise 3 kat artmaktadır.

8. Son yıllarda önem kazanan diğer risk faktörleri:

Homosistein: Plazma homosistein düzeylerindeki artışın stroke ve koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik olayları arttırdığı saptanmıştır. Tip I DM'luların % 35'inde plazma homosistein düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Homosistein; endotele toksiktir, protrombotiktir, kollajen yapımını artırır. LDL kolesterolün oksitlenmesini sağlaması ve endotelden nitrik oksit salgılanmasını azaltması nedeni

ile tromboza eğilimi artırır (25). Vitamin B12 ve folik asit eksikliği, homosistein yükselmesi ile koreledir. Homosisteinemi; metionin metabolizmasındaki kalıtsal değişiklikler, metotrexate ve karbamazepin gibi folik asit antagonistlerinin alımı, hipotiroidi veya renal yetersizlikten dolayı oluşan homosistein metabolizmasındaki bozukluklar, diyetle yetersiz folik asit alımı gibi nedenlere bağlı olarak oluşabilir(26). Homosistein ve ateroskleroz ilişkisini araştıran çalışmalar sonucunda total homosistein düzeyindeki 5 mmol/L'lik bir artışın koroner arter hastalığı riskini, kolesterol düzeyindeki 20 mg/dL'lik bir artış kadar yükselttiği görülmüştür.

Lipoprotein a (Lp(a)): Lp(a), uzun süreden beri bilinmesine rağmen, koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğuna ait yeterli kanıtlar ancak son zamanlarda elde edilmiştir. Lp(a); plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) düzeyini arttırmak, fibrinolizi inhibe etmek, kolesterol uptake'ini arttırmak gibi pek çok mekanizma ile aterogenezde etkili olur (24). Ciddi koroner arter hastalığı riski taşıyan insanlarda Lp(a) kitlesi 30 mg/dL'nin üzerinde ve Lp(a) kolesterol 10 mg/dL'den fazla ise niasin, menopozdaki bayanlarda ise östrojen tedavisi başlanması önerilmektedir.

İnflamatuvar marker'lar (hs-CRP, ICAM-1, IL-6 gibi): Endotel zedelenmesi ile başlayan; monositlerin ve okside LDL kolesterolün endotelden invazyonu, düz kas hücre proliferasyonu gibi birçok aşaması olan aterogenezde inflamatuvar marker'ların artışının rolü olduğu tespit edilmiştir.

Fibrinolitik fonksiyon ile ilgili marker'lar (PAI-1, tPA gibi): Özellikle diyabetik hastalarda plazminojen aktivatör inhibitörlerinin artışı, aterotrombogenezi arttırıcı önemli bir faktördür.

DIABETES MELLİTUSUN ATEROGENEZDEKİ ETKİSİ

Diyabetiklerde aterosklerozun bariz bir şekilde hızlı oluşumunun sebebi bilinmemektedir. Bununla beraber hem tip I hem de tip II DM hızlı ve erken ateroskleroz ile karakterize olup, bu iki farklı hastalıkta ortak patojenik mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Tip I ve tip II DM için ortak özellikler çeşitli kardiovasküler risk faktörlerinin artışı ve uzamış hiperglisemi olup, bunlar aterojenik işlevle ilgili olabilecek uzun ömürlü proteinlerin non-enzimatik glikasyonuna sebep olabilir. Belirtildiği gibi diyabette görülen ateroskleroz artışı; kısmen dislipidemi, hipertansiyon, santral şişmanlık gibi iyi bilinen kardiovasküler risk faktörlerinin artışına bağlı olabilir. Bununla beraber geleneksel kardiovasküler risk faktörleri, diyabetteki kardiovasküler hastalığın aşırı bir şekilde artmasını

açıklayamamaktadır ve diyabete özel mekanizmaları akla getirmektedir. Bu mekanizmalar muhtemelen arter duvarında işler ve kolay gösterilemez. Uzun süren hiperglisemi hem tip I hem de tip II DM için karakteristik olduğundan, aterogenez ile ilgili mekanizmalardan proteinlerin non-enzimatik olarak aşırı glikasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunun irdelenmesi gerekir. Yine ateroskleroz ile ilgili mekanizmalardan artan lipid peroksidasyonu ile ilgili olarak; diyabetik insan ve hayvanlarda diyabetik olmayanlara göre lipid peroksidasyonu çok daha fazla gerçekleştiğinden, serbest radikal saldırısı diğer bir açıklama olabilir. Lipoprotein yapı ve fonksiyonunda diyabete bağlı diğer ufak değişiklikler de, lipoproteinleri daha aterojenik hale getirebilir. Böylece diyabete has artmış kardiovasküler riske katkıda bulunur (29, 30).

Tablo 8’de diyabette aterojenik ve trombojenik risk faktörleri gösterilmiştir.

Tablo 8: Diyabette Aterojenik ve Trombojenik Önemli Risk Faktörleri

D Dislipidemi VLDL kolesterol yüksekliği HDL kolesterol düşüklüğü Küçük LDL kolesterol yüksekliği
Endotel disfonksiyonu
Trombosit bozuklukları Artmış primer ve sekonder agregasyon yanıtları Artmış α -granül içeriği salınımı Artmış tromboksan A2 üretimi
Koagülasyon bozuklukları Artmış PAI-1 Artmış fibrinojen
Koroner arter yenilenmesinin bozulması
Myokard akımı rezervinin bozulması

a) Uzun Süreli Hiperglisemi ve Protein Glikasyonu

Hem tip I hem de tip II DM, iyi kontrol edildiği durumlarda bile hiperglisemi dönemleriyle karakterizedir. Dolayısıyla diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre, uzun ömürlü proteinlerin nonenzimatik glikasyonunun çok daha fazla olması beklenmelidir. Protein glikozilasyonunun, yaşlanma işlemiyle bağlantısı

kurulduğunda; diyabetik durumun ayrıca ilerleyici aterosklerozla da karakterize olan, bir erken yaşlanma durumu olduğu düşünülebilir. Bununla beraber protein glikozilasyonunun nasıl ateroskleroza sebep olduğu bilinmemektedir. Son çalışmalar, protein glikasyonunun nasıl aterojenik olabileceğine ışık tutmuştur. Örneğin; diyabette, dolaşımdaki lipoproteinlerin kısa ömürlü bile olsa glikasyonunun artmış olduğu saptanmıştır. Lipoproteinlerin glikasyonu; onların LDL reseptörlerine bağlanmasını, dolayısıyla katabolizma hızlarını azaltır. Glikasyona uğramış HDL kolesterol plazmadan daha çabuk temizlenir ve saf HDL'ye göre arteriyel hücrelerden kolesterol çöküşünü teşvik yeteneği de azalmıştır (29, 30).

Glikasyona uğramış lipoproteinler aynı zamanda immunojenik olup, bunlara karşı otoantikör tespit edilmiştir.

Uzun ömürlü proteinler muhtemelen daha fazla nonenzimatik glikasyona uğrarlar. Diyabette kollajenin artan glikasyonu iyi bilinmekle beraber, bunun diyabetik aterosklerozdaki rolü bilinmemektedir. Glikasyona uğramış kollajenin, aterosklerozu kolaylaştırmasıyla ilgili potansiyel mekanizmalardan biri; lipoproteinleri ekstrasellüler matrikste tutup, onları oksidatif modifikasyona daha meyilli hale getirmesidir. Glikasyona uğramış kollajen saf haline göre trombositlerin agregasyonunu daha fazla uyarıp, aterosklerotik işlevin daha ileriki safhalarını kolaylaştırır.

Kollajen ve diğer uzun ömürlü proteinlerin üzerindeki erken glikasyon ürünlerinden bazıları yavaş kimyasal değişikliklere uğrayarak, ileri glikasyon son ürünlerine dönüşürler. Bu proteinlerin erken glikasyon ürünlerine göre daha farklı biyolojik etkileri vardır. Son bulgulara göre bu proteinler monositlerin trans endotelial göçünü ve sonrasında makrofajlar tarafından trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ekspresyonunu teşvik etmektedir. Bu modifiye proteinler, aterogenezin erken safhalarında önemli rol oynayabileceğinden önemli bir potansiyel mekanizma sağlarlar. LDL'nin ileri glikasyonu sonucu, LDL kolesterol; invitro olarak endotel hücrelerinde arter düz kas hücreleri, monosit-makrofaj ve redoks-aktif transisyon materyalinin bulunduğu hücrelerde oksidatif olarak değişime uğrayabilir. Süperoksit arteriyel düz kas hücrelerinde önemli bir başlatıcı olarak rol oynarken, lipooksijenaz endotel hücreleri ve uyarılmamış monosit-makrofajlarda daha önemli gözükmektedir. Lipoproteinlerin oksidatif değişime meyli sigara içimi ile artar, çünkü sigara pek çok serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Lipoprotein oksidasyonu sonucunda diyabetiklerde damar lezyonu artışının pek çok sebebi olabilir. Birincisi protein glikasyon işleminin süperoksit gibi oksijen türlerinin ortaya çıkmasına sebep

olduğu gösterilmiştir ki, bunlar lipoproteinlerin oksidatif değişimini başlatabilir. Ayrıca, LDL'nin glikasyonu, kendi kendisinin oksidatif modifikasyonunu teşvik eder. Bu modifikasyon daha ziyade; proteoglikan, glikozaminoglikan ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks elemanlarına yapışan LDL'lerde meydana gelir. Diyabetik monositler tarafından süperoksid üretiminin arttığı gösterilmiştir. Artış, diyabetin kendisinden çok diyabete eşlik olan hipertrigliseridemiye bağlıdır. Pek çok çalışmada gösterildiği gibi glikolize olmuş ve özelliği bozulmuş LDL kolesterol; monositlerin endotele yapışmasını uyarabilir, koloni stimulan faktör ekspresyonunu uyararak monosit kemotaksisini uyarabilir ve endotel hücreleri gibi hücrelere sitotoksik etki gösterebilir. Dolayısıyla LDL'nin değişikliğe uğramış şekli, aterogenozin en erken dönemlerinde bile önemli rol oynayabilir. Monosit yapışması monosit kemoat-raksiyonu ve endotelial hücre hasarında başlatıcı olaydır. Oksitlenmiş LDL ayrıca, muhtemelen endotelial hücreler gibi hücrelerden koloni stimulan faktör (CSF) salınımını uyararak monositlerin makrofajlara dönüşmesini kolaylaştırır ve teşvik eder. Oksitlenmiş LDL kolesterol ayrıca çöpçü reseptör yollarıyla yağ dağtır ve köpük hücre oluşumuna sebep olur. Aterogeneizde rol oynayan büyüme faktör ve sitokinlerin genlerinin etkisi makrofaj ve endotel hücrelerinin oksidatif olarak değişikliğe uğramış lipoproteinlere maruz kalmasıyla düzenlenebilir ki bunlar ayrıca endotelden kaynaklanan gevşetici faktörleri inhibe ederek damarsal genişleme özelliğini etkileyebilirler. Bu yüzden okside olmuş lipoproteinler, teorik olarak pek çok mekanizmayla aterojeniktir.

Diğer yandan monosakkaridlerin glikoz, fruktoz, oto-oksidasyon işlemi, reaktif oksijen türlerini üretebilir; bu da lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonuna sebep olur. Monosakkaridler oto-okside oldukları zaman üretilen başlıca reaktif oksijen türleri, hidrojen peroksid ve çok reaktif olan hidroksil radikalleridir. Bunlar arter duvarının mikro ortamında lipoproteinlerin oksidatif bozunmasına yol açabilir. Monosakkaridlerin otooksidasyonu esnasında oluşan keton ve aldehidler, lipoproteinlerin arter duvarındaki hücrelerle ilişkilerini etkileyen ilave lipoprotein modifikasyonlarına sebep olabilir. Glikozdan ziyade mannoz, dihidroksiaseton hatta fruktoz gibi monosakkaridlerin otooksidasyonu esnasında oldukça fazla miktarda reaktif oksijen türleri üretilmesine rağmen, glikozun otooksidasyonu özellikle reaktif oksijen türlerinin üretimine ve lipoprotein modifikasyonuna sebep olur(31).

Oksidatif bozulmanın bir diğer yolunda ise; her iki tip diyabet içinde karakteristik olan LDL heterojenitesi, lipoprotein oksidasyonunu teşvik eder. Daha

önce de tartışıldığı gibi, hem tip II DM hem de tedavi edilmiş tip I DM, küçük ve yoğun lipoprotein partiküllerindeki artış ile karakterizedir. Küçük yoğun partiküllerin, daha büyük partiküllere göre oksidatif modifikasyona daha meyilli oldukları gösterilmiş olduğundan, diyabette bulunan lipoproteinler diyabet olmayan durumdakilere göre, oksidatif etkilenmeye daha meyillidirler (20,32).

b- Lipoprotein immun komplekslerinin oluşumu:

Glikasyona uğramış ve okside LDL'lere karşı dolaşan antikorların tespit edilmesi, bu modifiye lipoprotein türlerinin immunojenik olabileceğini düşündürmektedir. Dolaşan lipoprotein immunkomplekslerinin varlığı, hızlı ateroskleroz ile bağlantılıdır. Bu muhtemelen immunkompleksleri fagosite eden makrofajların köpük hücrelerine dönüşümü veya arter duvarındaki aterojenik immun mekanizmaların uyarılmasıyla gerçekleşir. İmmun kompleksler, Fc reseptörlerine bağlandıktan sonra makrofajlarca fagosite edilebilir. Eğer bu kompleksler glikasyona uğramış ya da okside olmuş lipoproteinler içeriyorsa, büyük miktarlarda lipid ve yoğun lipoprotein partiküllerindeki artış ile kendini gösterirler. Küçük yoğun partiküllerin daha büyük partiküllere göre oksidatif modifikasyona daha meyilli oldukları gösterilmiş olduğundan, diyabette bulunan lipoproteinler, diyabetik olmayanlara göre oksidasyona daha meyillidirler (20,32).

DIYABETİK MAKROANJİOPATİDE RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabetiklerde koroner kalp hastalığı için özel önemi olan major risk faktörleri;

1. Dislipidemi
2. Hiperinsülinemi
3. Hipertansiyon,
4. Santral şişmanlıktır (33).

1- DİSLİPİDEMİ VE DİABETİK MAKROANJİOPATİ

Diyabetiklerdeki dislipidemide; HDL kolesterolde düşme, LDL yapısında değişiklikler (trigliseridden zengin küçük yoğun LDL partikülleri) ve apolipoprotein (apo) B ve E'de artış gözlenir. Bütün lipoprotein sınıflarında glikasyon ve oksidasyon potansiyelinde artış olur ve lipid yapılarındaki değişiklikler katmerlenir. Bu değişiklikler

hem tip I hem de tip II DM'de meydana gelebilir ve kötü metabolik kontrol ile aşırı derecede artarken, bunlardan geriye dönüş kısıtlı derecede olabilir. VLDL kolesterol ve şilomikronların kanda artışı, hipertrigliseridemi göstergesi olup hem tip I hem de tip II DM'de sıklıkla görülür. Dislipidemi, nefropati gelişmiş diyabetik bireylerde daha fazladır (34, 35).

a) Diyabette trigliserid ve VLDL-kolesterol ile ateroskleroz ilişkisi

Kontrol olguları ile karşılaştırıldığında diyabetik hastalar yüksek serum trigliserit ve VLDL-kolesterol düzeyi gösterirler. Diyabette VLDL bileşimi, yüksek kolesterol / trigliserit oranı, yüksek apo E / apo C oranı fakat düşük apo A II / apo C III oranı gösterirler. Diyabetin apo C dağılımını etkilemediği belirtilmektedir. Hafifçe şişman ve hipertrigliseridemik diyabet hastaları, yüksek kolesterol ve apo C içeriği gösterirler. Çoğunda trigliseritlerin aşırı üretimi, buna karşın kullanım yetersizliği vardır. Yağ asitleri gereğinden fazla olarak trigliseritlere çevrilir. Bunun abartılı bir örneği lipoatrofik diyabette görülür. İnsülinin karaciğere etkisi yeterli olmazsa trigliserit üretimi ve VLDL salgılanması dengesi bozulacağından yağlı karaciğer gelişir. Ciddi insülin yetersizliğinde LPL aktivitesi, sıklıkla post-heparin lipolitik etkisinin altında kalarak diyabetik lipemi sendromunu yapar. Böyle bir durumda insülin tedavisi LPL aktivitesini hemen düzeltir ve plazma trigliserit düzeyini düşürür. Göreceli olarak hafif ve orta şiddette tip II diyabette LPL aktivitesi bozulmamıştır.

Diyabetik lipemi (süt görünümünde plazma), kontrol altına alınamamış diyabetin bir belirtisidir. Erken tanı ve insülin tedavisi ile diyabetik hiperlipidemi insidansı azalır. Diyabetik lipemi sendromu, genellikle kronik insülin yetersizliği olan ve uzun süreden beri belirtileri bulunan iyi kontrol edilmemiş diyabetiklerde görülür (35). Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, plazma trigliserid seviyelerinin, koroner kalp hastalığı (KKH) ile oldukça sıkı bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir (15).

Hipertrigliseridemi, kısmen diyabetik kontrolün derecesine bağlı olup, tedavi edilmemiş diyabetin bir göstergesidir. Hastanın durumuna göre tedaviye başlandıktan sonra, trigliserid seviyeleri yavaş yavaş normale dönme eğilimi gösterir. Son çalışmalarda, diyabetik hastalardaki trigliserideminin, şilomikron artıklarındaki artış ve VLDL kolesterol yoğunluk sıralamasında, VLDL kolesterol partiküllerinin büyüklük dağılımının daha küçük ve yoğun partiküllere doğru bir kayma ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Hipertrigliserideminin diyabetik kişiler için ateroskleroza hazırlayıcı sebep olmasının nedeni bilinmemektedir. Bunun küçük VLDL partikülleri ile ilgisi olabilir. Bir

düşünceye göre VLDL ve LDL makrofajlar tarafından alınıp lezyona uğramış damara taşınır ve orada yağlı matriks oluşur. Bunun devamı aterom plağıdır (36). Plazma kolesterol seviyelerinin aterosklerotik kalp hastalığı üzerine etkileri, diyabetik olan ve olmayan bireylerde aynıdır. Bununla beraber diyabetiklerdeki total kolesterol artışı, artmış VLDL sentezi ve LDL dönüşümü sebebi ile LDL'deki artışla sonuçlandığından, diyabetlilerde total kolesterolün aterosklerotik riski diyabetik olmayanlara göre fazladır demek doğru olacaktır.

b) Diyabetiklerde LDL-kolesterol artışı ve ateroskleroz

Tip 2 diyabetiklerde plazmaya doğru VLDL akımının hızlanması sonucu LDL sentezi artabilir. VLDL, LDL'nin prekürsörü olduğu için LDL'yi etkilemektedir. LDL yüksekliği ve diyabetin birarada bulunması durumunda; LDL'ye özel hücre yüzey reseptörü etkisi, insülin yetersizliğine bağlı olarak iyi kontrol edilmeyen diyabette bozulabilir. İnsülinin HMGCo A redüktaz üzerine de önemli etkisi vardır. Bu enzim LDL yapımının sınırlanma hızını ayarlamaktadır. Tip 2 diyabette VLDL'nin LDL'ye dönüşümünün artışı, arter duvarına lipidden zengin madde birikiminin önemli bir nedeni olabilir. LDL katabolizması azalmıştır. Ayrıca in vitro çalışmalarda LDL'nin bizzat kendisinin kimyasal değişmelerin (asetilasyon, oksidasyon, glikasyon) yanında LDL'nin reseptör dışı bir yolla arter duvarına oturmasını artırdığı gözlemlenmiştir. Diyabetiklerde görülen bozulmuş lipoprotein bileşiminin de ateroskleroz gelişiminde rolü olabilir (33).

Diyabetiklerde yüksek seviyelerde LDL ile ilgili bulguların eksikliğine rağmen, pek çok çalışmada daha iyi bir glisemik kontrol ile (muhtemelen ya da kısmen) bu lipoprotein (reseptör artışı aracılığı ile LDL-K temizlenmesi sonucu) azalmasının sağlanabildiği gösterilmiştir.

c) Diyabetiklerde HDL-Kolesterol ve ateroskleroza eğilim

HDL seviyelerdeki düşmelerin, diyabetli hastalardaki ateroskleroza eğilimi, diyabetik olmayanlara göre daha fazla arttırdığı tespit edilmiştir (37).

Tip 2 diyabetiklerde HDL kolesterol düşük, total kolesterol ise normaldir. Bu gözlemler HDL kolesterol ile yağlanma ve trigliserit düzeyi arasındaki bilinen ters ve LPL arasındaki pozitif ilişkiyi açıklar. İskemik kalp hastalığı ile HDL kolesterol arasında tersine bir ilişki var olup HDL'nin koruyucu etkisi gösterilmiştir.

Erken koroner arter hastalığı olan kişilerin büyük çoğunluğunda, LDL, apo B veya trigliserid düzeyleri artışı ile, düşük HDL ve apo A-I düzeylerinin mevcut olduğu izlenimi vardır. Apo B-100 içeren lipoproteinler kolesterolü arter duvarına taşırlar. Apo B-100, arter duvarındaki kontroidin sülfat-B mukopolisakaridi ile etkileşir; bu etkileşim muhtemelen lipoproteinlerin in situ parçalanmasında önemlidir. Aterom plağında makrofajlar ve düz kas kökenli hücrelerdeki kolesterol esterleri; ekstraselüler matrikste de oluşarak, fibroblastlar tarafından kollajen yapımını artırır. Aterom plağının oluşmasına katkısı olan diğer nedenler şunlardır: hipertansiyon nedeniyle lipoproteinlerin subintimal bölgeye sızmasının artması, HDL düzeylerinin düşüklüğü nedeniyle ateromdan kolesterolün temizlenmesinin aksaması ve sigara kullanımınıdır.

HDL ile koroner kalp hastalığı arasındaki tersine orantının sebep-sonuç ilişkisi henüz iyi bilinmemekle beraber HDL'nin, fizik egzersizi ve az miktar alkol alımı ile arttığı; aksine obezite, kontrolsüz diyabet, sigara ve doğum kontrol hapı kullanımı ile azaldığı bilinen gerçeklerdir (37).

d) Diyabetiklerde apolipoproteinler ve ateroskleroz riski

Diyabetik bireylerdeki ateroskleroz klinik tabloları ile ilişkili risk faktörlerinin en önemlileri apolipoproteinlerdir. Bunların başında apolipoprotein (a) ve apolipoprotein B gelir.

Apolipoprotein (a) plasminojen ile belirgin bir benzerlik gösterirse de yapı olarak aynı değildir. Plasminojen, pıhtıların erimesine katılan fibrinolitik sistemin bir parçasıdır.

Apo LP (a)'nın diğer bir işlevi hemostaz düzenlenmesi ve damar endoteli üzerinde en azından yerel bir protrombotik ortam yaratılması ile ilgili olabilir. Apo Lp (a) plasminojenin endotel hücrelerine bağlanmasını engeller ve plasminojenin fibrinolitik protein olan plasmine dönüştürülmesini önler. Buna ek olarak, Apo Lp (a)'nın endotel hücreleri kültüründe PAI-1 sentezini ve aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. PAI-1, endotel hücrelerini bir başka ürünü olan doku plasminogen aktivatörünün (t-PA) inhibitörüdür. t-PA, plasminojenin plasmine dönüştürülmesini stimüle eder. Plasminojen bağlanmasının engellenmesi ve PAI-1 stimülasyonu olaylarının beraberliği, endotel yüzeyinde en azından yerel olarak trombogenez için yararlı bir ortam yaratır. Lp (a)'nın hemostazı stimüle edecek bir evre geçirmiş olması mümkündür. Ancak bunun aydınlatılması gerekmektedir. Yüksek düzeyde Lp (a)'nın

aterogenez ile ilgili patolojiyi artırması ve ateroskleroz ile ilgili tromboza katılması damar hastalığı ile Lp (a) arasındaki bağlantıyı gösterebilir (38, 39).

Apolipoprotein (a) ateroskleroza gelişimi kolaylaştıran bir faktör sayılmaktadır. Bu özelliği bir ihtimal doku pıhtılaşma faktörlerinden plazminojene çok yakın yapıda olmasındandır. Diğer yandan diyabetlilerde lipoprotein (a), diyabetik olmayanlardan daha yüksek seyredir. Lipoprotein (a), benzer yapısı yüzünden plasminojenin yerini kapabilir ve pıhtı erime özelliğini azaltabilir. Bu olay ve diyabette artmış trombosit agregasyonu ile dislipidemi birleşerek ateroskleroza eğilimi arttırabilir.

Apolipoprotein B şilomikronların salgılanması ve taşınmasında en çok rol alan apolipoproteindir. Apolipoprotein B çok değişik yapılara sahip bir protein kompleksidir. Apo B 100 şilomikron VLDL, LDL yapısında bulunurken; Apo B48 sadece şilomikronların oluşumunu sağlar.

Apolipoprotein B100 (Apo B) aterojenik apolipoproteindir. VLDL, bunun artıkları ve LDL'nin başlıca yapısal apolipoproteindir. Plazmada bu partiküllerin konsantrasyonu arttığında dolaşımdaki Apo B seviyesi de artar. Kolesterolün çoğu plazmada LDL içinde bulunduğundan, özellikle bu lipoproteinin yüksek seviyelerinde Apo B konsantrasyonu artar. Küçük LDL partiküllerinin fazlalığı kalıtsal bir özellik olup kişileri muhtemelen ateroskleroza eğilimli duruma sokmaktadır.

Ateroskleroza önleyici etkisi olan apolipoproteinlerden Apo AI ve Apo A2'nin kanda azalması, özellikle diyabetiklerde sıkça gözlenir. Bu bulgu genelde ağır hipertrigliseridemi ve LDL artışı ile birlikte görülür. Apo AI, HDL'nin major apolipoproteindir. Apo AI azalması HDL azalması ve LDL artması ile birliktelik gösterdiğinden ateroskleroza eğilime neden olur.

Apo CII, LPL enzimi aktivatörü olarak tanınmaktadır. Ayrıca kanda kolesterol ester yapımından sorumlu L-CAT enzimi aktivatörüdür. Apo CII, LPL enziminin spesifik aktivatörü olup, eksikliği hiperlipidemiye neden olur. Apo CII lipoproteinlerin karaciğer tarafından alınmasını uyarır. Apo CII'nin kanda azalmasının hiperlipidemiye neden olduğu açıktır.

2- DİABETİK MAKROANJİOPATİ VE HİPERTANSİYON

Hipertansiyon aterosklerotik risk faktörüdür. Damar içi basınç oluşturması ile oluşturduğu türbülans (akım sürtünme değeri) ile intimada lezyon oluşturma ve yüksek basınçla lipoproteinlerin subintima tabakasına sızmasına yol açmakla aterosklerotik plak oluşmasının tetiğini çeker. Ayrıca hipertansiyon karşı intima

tabakasında hiperplazi ve fibroblast artışı, damar sertliğini uyarıcı bir diğer faktördür. DM'un hipertansiyon oluşturuıcı risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir.

Arteriyel hipertansiyon, diyabetiklerin yaklaşık %30'unda mevcuttur. Arteriyel hipertansiyonun, diyabetik anjiyopati gelişimi üzerine oldukça tehlikeli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca ateroskleroz yoluyla morbidite ve ölüm oranını yükseltir. Hipertansiyonun bu etkisi, Framingham'da yürütölen geniş kapsamlı araştırmalar sonucunda da gösterilmiştir. Hipertansiyon endotel hücrelerde lezyonlara yol açarak diyabetik makroanjiyopatiyi başlatıcı etki gösterir. Ayrıca retinopati ve nefropatide diyabetik mikroanjiyopati lezyonlarının ilerlemesine neden olur. Tüm bu zararlı etkilerinden dolayı hipertansiyon, diyabetlide ortadan kaldırılması gereken önemli bir faktördür.

Diyabet hipertansiyonu, diyabetik nefropatinin sonucu olarak da görölebilir (Kimestiel Wilson). Diyabetik nefropatide görölen arteriyel hipertansiyona yol açan mekanizma oldukça karışık olmasına rağmen, başlıca etken periferik damar direncinde artmayla seyreden arteriyol tutulmasıdır. Bu vakalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi glomeröler arteriyollerle renin salgılayan juxta-glomeröler sistem arasında engel olduğu için normal işlevini göremez. Renin ve aldosteron düzeylerinin düşmesi, kan potasyumunu yükselterek hipertansiyonun daha da artmasını önler (40, 41).

Diyabette arteriyel hipertansiyon, böbrek dışı nedenlere bağlı olarak da görölebilir. Şöyle ki:

1- Arteriyollerde anatomik (cidarda hiyalinoz) veya fonksiyonel (vazo-kontriksiyonun ağır basması) lezyonlara bağlı olarak periferik damar basıncı artar ve diyastolik hipertansiyon meydana gelir.

2- Ateroskleroz veya medya kalsinozis gibi lezyonların yerleştii büyük arterlerin elastikiyetlerini kaybetmesi, daha çok sistolik hipertansiyon oluşturur.

3- Kısmen hiperglisemi sonucu olarak kalp debisinin artması hücre dışı su hacmini arttırarak tubulustan sodyumun fazlaca geri emilimine yol açar.

4- Değişken olan Renin-Anjiyotensin sisteminin aktivitesi, arteriyel hipertansiyona bir de ortostatik hipotansiyon eşlik ediyorsa azalır

5- Diyabetin hipertansiyon oluşturmasında; hiperinsülineminin uyardığı media ve intimada hücre artışı, büyüme faktörlerinin uyarılması ile intima hiperplazisi, böbreklerden Na reabsorbsiyonu nedeni ile hipervolemi ve diyabetik nefropatik etkiler sorumlu tutulabilir.

Diyabetik bireylerde, diyabetin mikrovasküler değişimleri, büyük damarların vaza vazorumlarını bozar; bu da ana arterlerin beslenmesini aksatır. Artmış damar içi basınç, artmış media hipertrofisi, bozulmuş intima yüzeyi ve fonksiyon bozukluğunun oluşturduğu aterosklerotik ortam, hiperinsülinemi ve diyabetin oluşturduğu obezite ve hiperlipemi; diyabetik hipertansif makrovasküler damar olaylarını özetlemektedir (42, 43).

Diyabetik hipertansiyonda böbreğin etkisi ve olaylara katılımı önemlidir. DM'da böbrek, hem hipertansiyon yapıcı hem de hipertansiyondan etkilenen bir organ gibi değerlendirilmelidir. İlerleyen makrovasküler ve mikroanjyopatik diyabetik bulgular diyabetik böbrek hasarına götürürken, oluşturduğu renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ile hipertansiyonu artırıcı ve makrovasküler olayı hızlandırıcı etki yapar.

Diyabet ve hipertansiyon devam ederse böbrek arteriyollerinde dairesel skleroz (hiyalin skleroz) oluşur, bu olayla birlikte renin-anjiotensin kısır döngüsü çalışmaya başlar ve hipertansiyon düzeni bozulur.

Çok daha önemli olan bir tablo, en sık böbrek parenkiminin büyük arterlerinde karşılaşılan bir lezyondur. Bu hastalıkta böbrekte, interlober ve interlobüler arterlerin intimalarında belirgin kalınlaşma görülür. Bu lezyon böbreklerle sınırlı değildir ve küçük arterlerde de görülebilir. Hastalığın böbreklerdeki önemi parenkim kaybı nedeniyle ve dikkatli araştırmalar bu lezyonların hipertansif böbrekte oldukça sık karşılaşılan granüler ve kama-şekilli skar gelişiminden sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır.

Arteriollerdeki değişiklere ek olarak arterlerde de yaygın değişikliklerle karşılaşılabılır. Kan basıncının çok yükseldiği durumlarda, kanın içerdigi maddeler damar duvarından geçerek fibrin gölcükleri ve nekrotik kas dokusu gelişimine neden olabilir. Bu durumda, küçük enfarkt alanlarıyla da karşılaşılabılır. Arteriollerde görülen fibroplazinin aynısı arterlerde de oluşabilir. Diyabetik hipertansiyonda, yetersiz afferent vazokonstriksiyon nedeniyle yüksek olan sistemik basınç aynen glomerül kapillerlerine yansır ve bu narin damarlardaki basınç artar. İnsanda, böbrek damar yatağının anjiotensin II'ye duyarlılığının artması sonucu belirgin bir efferent arterioller vazokonstriksiyon oluştuğuna dair bir kanıt mevcuttur.

Bu bulguların ışığı altında glomerül hasarını önleyebilmek için intraglomerüler basıncın düşürülmesinin son derece önemli rolü olduğu görülmektedir. ACE inhibitörleri üzerinde yürütölen araştırmalar, bu bileşiklerin efferent arteriolün vasküler

tonusunu azaltarak intraglomerüler basıncı düşürdüğünü ve böylelikle böbrek fonksiyonundaki bozulmayı önlediğini ortaya koymaktadır (44).

Hipertansiyon diyabetik nefropatinin sonucu olabileceği gibi, renal komplikasyon gelişmeden de diyabetik kişilerde hipertansiyon görülür ve sıklığı genel popülasyona göre daha fazladır.

Hipertansiyon, sigara ile beraber en sık rastlanan kardiovasküler risk faktörüdür. Diyabet gibi yaygın bir faktör eklendiğinde hipertansiyon daha erken çıkmakta ve daha agresif gelişmektedir.

Tedavide gecikmenin sonucu olarak myokard infarktüsü hipertansiflerde daha sık görülür ve daha fataldir. Diyabetlilerde bu tehlike normallerin 5-8 katına kadar yükselmektedir.

3.DİABETİK MAKROANJİOPATİ VE İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin plasma seviyelerinin yüksek oluşu, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerotik kalp hastalığı gelişiminin bir habercisidir. Tip II DM hastalarıyla yapılan çift kör planlanmış çalışmalarda da insülin, serbest insülin ve C peptid seviyeleriyle aterosklerotik kalp hastalığı sıklığı oranında bağlantı saptanmıştır. Tip 2 DM'lu hastalarda insülin direnci ile birlikte gelişen endojen hiperinsülinemi bulunur. Tip 2 diyabetik hastalarda tip 1 diyabetiklere göre daha fazla oranda aterosklerotik damar hasarının tespit edilmesinin nedenlerinden biri hiperinsülinemi ve insülin direnci olabilir (Tablo 9)(36).

Şişmanlık ve tip II DM'un müşterek özelliği, her ikisinde de insülin direncinin bulunmasıdır. Diyabette buna ek olarak hiperglisemi bulunur. Şişman ve şişman olmayan iki kişiye OGTT uygulanacak olursa, şişman olanlarda glukoz yüklemeyi takiben hiperinsülineminin geliştiği görülür. Hiperinsülinemi, insülin direncinin kompensatuvar gelişen bir işareti olarak kabul edilebilir. Devamlı bir hiperglisemiden ise beta hücre defekti sorumludur. Şişmanlarda ve tip II DM'ta saptanan en karakteristik bulgu, fizyolojik plazma insülin düzeylerinde tüm vücut glukoz uptake'inin azalmasıdır. İskelet kası ve insüline bağımlı organlar glukozun yaklaşık %70-80'ini metabolize etmektedir. Şişmanlarda ve tip II DM'ta insülin direncinin bulunduğu kesindir (40).

İnsülin direnci nedenlerine göz attığımızda;

1- Obezitenin neden olduğu direnç,

2- İnsülin yokluğu veya tutulması sonucu oluşan insülin direnci,

3- Anormal proinsülin veya insülin sentezi ile oluşan direnç,

4- Kontrinsüliner hormonların uyarısı ile oluşan insülin direnci.

5- İnsülin reseptörüne karşı antikor oluşması insülin direnci,

6- Çeşitli herediter sendromlar (Akantozis nigrikans) sonucu oluşan insülin direnci olduğu görülür (40, 41).

Tip 2 DM'ta en önemli insülin direnci nedeni, post reseptör alanda transmembran glikoz transportunda oluşan bozukluktur. Bunun yanında karaciğerin insülini degrave etmesinde artış, aşırı glikoz salgılanması, kontrinsüliner sistem hormonlarının aktivasyonlarında artış, aşırı şişmanlık, enfeksiyonların varlığı insülin direncini artıran diğer bazı nedenlerdir.

Yakın zaman önce yapılan çalışmalar; hipertansiyon ile birlikte bulunsun bulunmasın, insülin direncinin geliştiği klinik parametrelerde (şişmanlık, tip II DM) değişmez bir bulgu olarak hücre içi serbest Ca^{2+} konsantrasyonunun artmakta olduğu göstermektedir. Hücre içi serbest Ca^{2+} 'un artması muhtemelen Ca^{2+} 'un hücre içinde anormal yönlendirilmesi ile ilgilidir ve nedeni henüz kesin bilinmemektedir. Hücre içi serbest Ca^{2+} 'un artması pek muhtemelen insülin direncinin gelişmesinde de rol oynamaktadır(45). Bilindiği gibi hücre içi kalsiyumun artışı myokardial sersemlemeyi (stunning) başlatıcı bir nedendir. Bu olay geçici iskemiye ve myokardial kasılmada azalmaya yol açar (geçici kalp yetmezliği ve iskemi).

Tablo 9: İnsülinin Vasküler Yapı Üzerine Aterojen Etkisi

1- Vasküler tonusa etkisi

- . İnsülin infüzyonu kan adrenalin ve noradrenalin seviyesini artırır.
- . Hastalarda nörojenik transmitterler olan adrenalin, noradrenalin artışı ile sempatik aktivasyon gelişir (artmış kontrinsüliner etkisi).
- . Spiantik alan ve böbrek vazospazmı sonucu, perifer ve kas arterlerinde vazodilatasyon olur (Normal bireylerde erken hipotansif etki)
- . Damarların vazoaktif maddelere duyarlılığı artar (Artmış tubular reabsorbsiyon)
- . Vazopressin pressor etkisi artar (artmış volemi)

2- İyon transportuna etkisi

- . Na, K pompası aktivitesi artar
- . İntrasellüler kalsiyum artar
- . Na-adenozin trifosfaz etkisi artar.
- . Tubular atrial natriüretik faktör etkisi baskılanır (Hiper volemi).

3- Damar uyarılarına etkisi

- . Pressör maddelerin etkisi azalır (İnsülinin vazodilatatör etkisi)
- . Anjiotensin 2 etkisi azalır (Hipervolemik hiporeninemik hipertansiyon)
- . Prostaglandin E2 artar, Presor hormon etkisi azalır, volemi artar.

4- Damar çeperine etkisi

- . Artmış endotel aktivasyonu
- . Büyüme hormonu artışı nedeni ile intima ve medial kalınlaşma
- . Artmış insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-I) nedeniyle mitojenik etki, çoğalmış trombosit aktive edici faktör uyarısı, artmış endotelin ve interlökin 1 (Böylece damar çeperi kalınlaşır, gecikmiş RAS etkisi ve ateroskleroz gelişir)

Tablo 10: Diyabetik Makroanjyopati ve Kardiyovasküler Hastalıklarda Patojenik Faktörler

A. Yaşantı ve alışkanlıklar

1. Diyet: Aşırı kalori alımı şişmanlık, aşırı yağ tüketimi gıdada artmış sature olmayan ve azalmış sature olan yağ değeri. Aşırı tuz alma alışkanlığı
2. ilaçlar: Tütün (nikotin, karbonmonoksit ve diğer) Aşırı alkol kullanımı
3. Yaşantı: yetersiz fizik egzersiz, hareketsizlik
4. Psikososyal durum: Yaşantı boyu asabi mizaç, sürekli stress masa başı ve problemlili yaşantı (A tipi kişilik)

B. Genetik faktörler

1. Ebeveynlerden alınmış özellikler: Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi, uygun olmayan psikososyal algılanım. Hipo ve hipertiroidi (ailede sık kalp damar hastalıkları görülmesi).
2. Etnik veya şahsi özellikler (kapalı toplumlar, ırk, renk)
3. Diyabetin aterosklerotik özelliklerin muhtemel genetik iletişimi

C. Diyabetik Faktörler

1. Diyabetik kontrolün seviyesi (glisemi, lipidemi)
2. Diyabetik arter duvarına sekonder etkisi (damar doku metabolizması değişikliği, kan akım hızı değişmesi)
3. Hiperinsülinemi (Sendrom X)
4. Kadınlardaki ateroskleroza olan direncin ortadan kalkması (Menapoz sendromu)
5. Diyabetik anjiopati
6. Diyabetik nefropati (Hipertansiyon, hiperlipidemi)
7. Damarlarda immun kompleks hasarları, glikozillenme.

4. DİABETİK MAKROANJİOPATİ VE OBEZİTE

İnsülinin periferdeki etkisi hiperinsülinemi ve insülin direnci ile değişir. Şişmanlarda görülen android tip yağlanmanın hiperinsülinemiye uyardığı bilinmektedir. Sürekli var olan hiperinsülinemi, koruyucu bir mekanizma ile insülin direncine yol açar. Normal ve obez insanlarda yapılan muhtelif çalışmalarda, obezlerde insülin kullanma oranında azalma ve insüline karşı oluşan direnç artışı gözlenmiştir. Bu olay yağ dokusunun artışı ile belirgin oranda anlam kazanır. Özellikle istirahat esnasında fazla anlamı olmayan bu durum kas işlevinin arttığı, glikoz ve serbest yağ asitlerinin yakılmasının arttığı efor esnasında artmaktadır. Bunun nedeni şişmanlarda artmış yağ dokusu nedeni ile artmış serbest yağ asidinin varlığı ve yağ asitlerinin

yakılmasındaki eksikliğin insülin direncine yol açmasıdır (46). Ayrıca artmış serbest yağ asidi karaciğer klirensi nedeni ile artmış karaciğer insülin direnci, hiperinsülinemiye yol açan diğer bir mekanizmadır. İnsüline bağımlı organlarda glukozun ekstrasellüler ortamdan alınması GLUT 4-Hegzokinaz II çifti tarafından gerçekleşir (fosforilasyon). Bu çiftin birisinde veya her ikisinde birden gelişecek anormallik insüline cevabın azalmasına neden olur. Yapılan deneysel çalışmalar, şişmanlarda hastalarda, NIDDM olsun olmasın, iskelet kası glukoz transportunda belirgin bir direncin bulunduğunu göstermektedir (45)(Tablo 10).

Birçok çalışmada görüldüğü gibi şişmanlarda dolaşan serbest yağ asidi artar (endojen ve eksojen yollarla). Artmış serbest yağ asidi nedeni ile periferik insülin direnci ve insülin kan miktarında artış (hiperinsülinemi) meydana gelirken, fazla miktardaki yağ asidinin yağ dokusuna depolanması da şişmanlığı artıracaktır (gıdalardan lipidlerin alınımının kısıtlanmasının önemi). Özellikle abdominal tipte, yağlanmanın artışı (erkek tipi yağlanma) önemlidir. Özellikle karın içi ve mezenter alandaki yağlanmada artışla birlikte, dolaşımdaki serbest yağ asitleri miktarı arasında doğru bir oran mevcuttur. Bunun nedeni ise dolaşan kan, karın yağ dokusu arasındaki serbest yağ asidi alışverişinin diğer dokulara göre daha fazla oluşudur. Bu nedenle kadınlardaki kalça tipi yağlanma erkek tipi yağlanmaya göre daha az oranda ve sıklıkta serbest yağ asidini kana vereceğinden, kadınlar erkeklere göre daha az ateroskleroz tehlikesi altındadırlar.

Diğer yandan artmış gıda alımı ve artmış portal serbest yağ asidi oranı nedeni ile karaciğer fazla miktarda yağ alır. Karaciğer bu yağlardan VLDL yapımını artırır ve VLDL'yi salgılar. Artmış serbest yağ asidi kan değeri ile artmış VLDL kan değeri insülin direncine ve ateroskleroz gelişine neden olacaktır (47).

Şişmanlığın, dislipidemi ve hipertansiyona yol açma ya da bunları ağırlaştırarak koroner kalp hastalığına yatkınlık oluşturmasının yanı sıra, bağımsız bir risk faktörü olduğunu da gösteren belirtiler vardır. Framingham verileri bir kişinin hem ilk muayenesindeki vücut ağırlığının, hem de daha sonra aldığı kiloların; yaş serum kolesterolü, kan basıncı sigara alışkanlığı, sol ventrikül hipertrofisi ve glukoz intoleransından bağımsız olarak, ileride aterosklerotik kalp hastalığına yol açtığını düşündürmektedir (48).

Şişmanlığın biçimi de önemli olabilir. Karında biriken fazla yağların metabolik etkisi, kalçalarda birikenden farklı olabilir. Karın çevresi, kalça çevresinden daha

geniş olanlarda; insülin direnci, diabetes mellitus ve koroner kalb hastalığı gelişmesi eğilimi daha güçlüdür.

Şişmanların çoğunda artmış kortizol aktivitesi tespit edilmiştir. Bu bulgu, şişmanlarda insülin direnci oluşmasının diğer bir izahını yapma açısından değerlidir. Ayrıca şişmanlardaki azalmış insülin reseptör değerleri de şişmanlardaki hiperkortisizme bağlanabilir.

Sigara içimi, alkol alınması, çeşitli tipte stres, depresyon gibi her bir durum kan kortizolunu artırır. Kesin olmamakla birlikte bu etkilerin insülin direncine neden olabilecekleri varsayılmaktadır.

Çeşitli nedenlere bağlı olarak kadınlardaki artmış androjen miktarı, insülin direncine yol açar. Örneğin şişman olmayan polikistik over sendromlu kadınlarda artmış androjen yapımının yanında insülin direnci ve hiperinsülinemi görülebilir. Anabolik steroid verilen kadınlarda, insülin direnci sıklıkla görülen bir belirtidir. Abdominal şişmanlığı olan kadınlarda serbest testosteron miktarında artış ve insülin direncinin tespiti anlamlıdır (40, 45).

Tip 2 diyabetli hastalarda çeşitli durumlarda insülin tedavisi yapılması gerekebilir. Bu hastalara uygulanan insülinin deri altı enjeksiyonu, karaciğer öncesi dokulara gider ve yüksek yoğunlukta insülinemiye yol açar. Bu olay tip1 diyabetik bireylerde zaten süreklilik gösterir.

Anlatılan mekanizma ile insülin direnci nedeni olmadan da hiperinsülinemiye yol açılabileceği anlaşılmaktadır. Neden ne olursa olsun, hiperinsülinemi patolojik olaylara yol açar. Tip 2 diyabetli hastalarda hiperinsülinemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, şişmanlık birbirleri ile ilişkili aterosklerotik risk faktörü olup, büyük oranda birlikte bulunurlar.

Metabolik sendromda bulunan şişmanlık, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, tip 2 diyabetin oluşturucu etkenleri olduğu gibi hipertansiyonun da faktörleri olması düşüncesi, metabolik sendromun aynı gen veya alelelere taşınan herediter bir hastalık olabileceğini akla getirir (49).

Hiperinsülineminin oluşturduğu vasküler patolojiler ve hipertansiyon gelişimi, aterosklerozdan nefropatiye ve anormal renin anjiyotensin uyarısına ve sonunda hipertansiyona yol açmaktadır. Kan basıncı ve hiperinsülinemi, akraba olup ta akrabalık derecesi araştırılmaya muhtaç aile bireyi gibi yan yana durmaktadır (49).

KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİ VE DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ

Diyabetli hastalarda özellikle glisemik kontrolü kötü olanlarda kalp yetersizliği gelişme riski yüksektir. Aynı şekilde kalp yetersizliği bulunan hastalarda diyabet görülme oranı %20'lerde seyrederken, kontrol gruplarında bu oran %4 ila 6 olarak bulunmuştur (50). Framingham çalışmasında 45-74 yaşları arası diyabetli bireylerde kalp yetersizliği sıklığı erkeklerde 2 kat, kadınlarda ise 5 kat artmış olarak bulunmuştur. Randomize çalışmaların alt grup analizleri, diyabetin kalp yetersizliği gelişiminde önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. UKPDS çalışmasında her %'lik HbA1c yüksekliğinde kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve/veya ölüm riskinde % 12'lik artış saptanmıştır (51).

Diyabette kalp yetersizliği gelişiminde çeşitli mekanizmalar rol alır. Ancak, spesifik bir neden genellikle belirlenemez (Tablo 11). Genellikle miyokard infarktüsü, hipertansiyon ve mikrovasküler hastalık sorumlu tutulmaktadır. Mikrovasküler hastalığın diyabetlilerde ne oranda kalp yetersizliğine yol açtığı bilinmemekle birlikte; kalp yetersizliği nedeniyle ölen diyabetlilerde diyabete özgül olan arteriyoler kalınlaşma, mikroanevrizmalar ve bazal membran kalınlaşması gibi miyokardiyal lezyonlar bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca sol dal bloku ve atriyal fibrilasyon diyabetlilerde daha sık gözükmetedir (52, 53).

Tablo 11: Diyabette kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol alan risk faktörleri

RİSK FAKTÖRÜ	MUHTEMEL MEKANİZMA
Hiperglisemi	Glikasyon/oksidasyon (liPoprotein1' damar duvarı matriksi, kollagen) Büyüme faktörle, permeabilite vediger vasküler değişiklikler
Hiperinsülinemi, hiperproinsülinemi ve insülin direnci	Vasküler matriks artışı, arter düz kas hücreleri proliferasyonu, PAI-1 artışı, küçük yoğun LDL artışı
Dislipidemi	
Trigliseridlerdeki artış	HDL kolesterol düşüklüğü
HDL düşüklüğü	Aterogenez
Küçük yoğun LDL	Aterogenez
Abdominal obezite	İnsülin direnci ve dislipidemi
PAI-I yüksekliği	Fibrinolize azalma
Trombosit adhezyonunda ve agregasyonunda artma	Tromboz artışı
Fibrinojen artışı	Trombogenez, aterogenez
Plazma oksidatif durumunun artması	Endotel hasarı, lipoprotein oksidasyonu/aterogenez
Renal disfonksiyon	Aterogenez, hipertansiyon, oksidasyon
Kardiyak otonom nöropati	Ani ölüm
Anormal vasküler reaktivite	Vazokonstrüksiyon, iskemi hipertansiyon

Kalp yetersizliği gelişimine yol açan ve metabolik sendromun birer parçası olan dislipidemi, hipertansiyon, koagülasyon artışı, obezite gibi insülin direncinin temel rol oynadığı risk faktörleri; kısmen de olsa nükleer peroksizom proliferatör aktiveli reseptörler (PPAR) ile kontrol edilirler. PPAR-gama'nın aktivasyonu insülin duyarlılığını ve endotel fonksiyonlarını düzetirken, inflamasyonu ve kan basıncını azaltır (54).

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde koroner arter hastalığı saptanır (50). Diyabetiklerde görülen hızlanmış aterosklerozun mekanizmaları olarak endotel fonksiyon bozukluğu, fibrinojen, PAI-1 veya von Willebrand faktörün yüksekliği gibi hemostatik faktörlerdeki değişiklikler veya trombosit fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli nedenler öne sürülmektedir. Mikroanjyopati, metabolik nedenler veya miyokard fibrozisi gibi diyabetteki değişikliklerin sonucunda diyabete özel bir kardiyomiyopati gelişebilir. Metabolik faktörler olarak hiperglisemi,

miyokarda glukoz alımında yetersizlik, serbest yağ asitlerinin artışı sayılabilir. Diyabette kollajenin myokard içinde biriktiği, deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Aynı şekilde ileri glikozilasyon ürünleri de birikerek sol ventrikül relaksasyon bozukluğuna ve buna bağlı olarak diyastolik disfonksiyona yol açabilir (55). Diyabetik kardiyomyopatinin gelişiminde miyozin izozim içeriğindeki, myokard hücresi kalsiyum homestazi ve sarkolemma sodyum değişimindeki değişiklikler ve Na-K ATPaz aktivitesindeki azalma gibi değişiklikler ve insülin direnci de sorumlu tutulmaktadır (56).

Sol ventrikül diyastol sonu basınç artışı, sol ventrikül diyastol sonu hacimde azalma ve ejeksiyon fraksiyonunun normal olması ile karakterize olan diyastolik disfonksiyon; diyabetlilerde diyabetik olmayanlara göre daha sık görülür (57). Klinik kalp yetersizliği gelişmiş olan hastalarda restriktif veya dilate kardiyomyopati de saptanabilir.

Semptomsuz genç tip 1 diyabetiklerde bile diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik bulgularına rastlanabilir. Tip 2 diyabetiklerde sıklıkla hipertansif ve iskemik değişiklikler de bulunduğu için sadece diyabete özgü bulguları saptayabilmek mümkün olamamaktadır. Normotansif diyabeti olmayan obez bireylerde kalp kütlesi artışının, bu kişilerdeki insülin direncinin derecesiyle bağlantılı olduğu ve bu paralelliğinin vücut ağırlığı, yaş ve kan basıncından bağımsız olduğu görülmüştür (58). İnsülin direncinin diyabet olmadan da sol ventrikül kompliyansını azaltan önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Plazma insülin düzeylerindeki artış büyümeyi uyarıcı etkisiyle myokard hipertrofisini uyarıyor olabilir.(59) Aynı zamanda tuz tutucu etkisiyle hiperinsülinemi hücre dışı sıvı artışı ve buna bağlı kalp kütlesi artışına da yol açabilir.

Kalp yetersizliği tedavisinin iki temel taşı anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve beta blokerler oluşturur (60). ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) de kullanılabilir. İskemik kalp yetersizliği olan hastalarda bu ilaçlara ek olarak antitrombotik ajanlar ve statinler gibi diğer ilaçlar da kullanılabilir. İskemik kalp yetersizliğinde revaskularizasyon da düşünülebilir.

KARDİYOVASKÜLER OTONOM SİNİR SİSTEMİ BOZUKLUKLARI

Diyabetik nöropatinin bir alt grubu olan, hipergliseminin süresi ve ağırlığı ile ilişkili olarak gelişen otonom sinir sistemi bozuklukları; sıklıkla postural hipotansiyon, istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, sessiz miyokard iskemisi veya infarktüs ile karşımıza çıkar. Tip 1 diyabetlilerde daha sık görülür. Retinopati ve nöropati gibi diğer mikrovasküler komplikasyonlarla eş zamanlı gelişim gösterir. Anginanın algılanmasında değişiklikler, sessiz iskemi ve infarktüs, istirahat taşikardisi nedeniyle artan oksijen ihtiyacının iskemiye tetiklemesi, koroner kan akımının etkilenmesi ve ani ölüm; kardiyak otonom nöropatili hastalarda karşılaşılabilecek sorunlardır. Öykü ve klinik muayene bulgularına ek olarak, holterle kalp hızı değişkenliğinin takibi, kardiyak radyonüklid görüntüleme ve PET tanıda yardımcıdır. Kardiyak otonom nöropati, diyabetli hastalarda mortaliteyi artırır (61, 62). Tedavisinde ilk sırada iyi glisemik kontrol gelir. Böbrek-pankreas transplantasyonu veya adacık hücre nakli en etkili çözümdür. Alfa-lipoik asit, ACE inhibitörleri ve aldoz redüktaz inhibitörleri gibi farmakolojik ajanlar da denenebilir.

DİABETİK HASTALARDA KARDİYAK VASKÜLER HASTALIK DEĞERLENDİRİLMESİ

Çok sayıda özellik, diyabetik hastalarda koroner arter hastalığını (KAH) diyabetik olmayanlardan ayırmaktadır. Daha erken ortaya çıkma, hastalığın daha çok yayılması, koagülasyon bozuklukları ve otonomik disfonksiyon gibi faktörler koroner arter hastalığının diyabetik hastalarda yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmesine katkıda bulunabilir (Tablo 12).

Tablo 12: Diyabetik Hastalarda Aşık Kardiyovasküler Hastalığın Benzersiz Özellikleri

1. Erken ortaya çıkma
2. Başlangıçta yaygın hastalık
Hastalıklı multipl koroner arter
Distal koroner arter hastalığı
Küçük damar hastalığı
Damarlarda bozulmuş otoregülasyon
3. Kalp yetersizliği gelişme riskinde artış Koroner trombozun hızlanması
4. Otonomik disfonksiyon
Bozulmuş vagal aktivite ve artmış sempatik tonus
- iskemik hadiseler için risk artışı
- ani kardiyak ölüm için risk artışı
İskemiye karşı ağrı yanıtının bozulması
- atipik iskemi semptomları
- iskemi semptomlarının olmaması

Diyabetik Hastalarda Asemptomatik KAH İnsidansı

Diyabetik popülasyonda asemptomatik koroner hastalık insidansının yüksek olması şaşırtıcı değildir. Milan Ateroskleroz ve Diyabet Çalışmasında (MISAD) tip 2 diyabetli 925 asemptomatik hastanın % 12' sinde, stres testi sırasında iskemiyle tutarlı ST depresyonu olduğu saptanmıştır. Bu hastaların yaklaşık yarısında KAH göstergesi olan nükleer görüntüleme sonuçları mevcuttu (63). Diğer küçük çalışmalarda koroner anjiyografi ile saptanan asemptomatik KAH oranının diyabetik hastaların yaklaşık % 12'sini oluşturduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmalar ayrıca diyabetik popülasyonda stres testinin pozitif prediktif değerinin oldukça düşük olduğunu göstermiştir, bu durum asemptomatik diyabetik popülasyonda noninvasif taramanın genel kullanımı ile ilgili soru işaretlerini arttırmıştır (64, 65, 66).

KAH'nın Erken Saptanmasının Yararları

Diyabetik popülasyonda KAH'nın erken saptanmasının yararları arasında KAH'a bağlı mortalite ve morbiditenin önlenmesini hedefleyen medikal terapinin yürütülmesi, revaskülarizasyondan yarar sağlayacak hastaların tanımlanması ve hastalığın gidişatına etki edebilecek yaşam biçimi ve diğer faktörlerin modifikasyonu bulunmaktadır.

Tarama İçin Hedef Alt Gruplar

Diyabetik hasta takip eden klinisyenlerin karşılaştığı zorluklardan bir tanesi KAH için test yapmanın gerekli olup olmadığına ve ne zaman testin yapılacağına karar vermektir. Bu konuyla ilgili olarak ADA, 1998 yılında tarama için hedef alt gruplarla ilgili önerilerini yayınlamıştır (67). Tablo 13'te sıralanan bu kriterlerden en az 2'sine sahip olan asemptomatik diyabetik hastalara sessiz iskemi için ileri araştırma yapılması gerekmektedir. Koroner arter hastalığının diyabetiklerde insidansının yüksek olması ve etkisi nedeniyle, tipik ya da atipik olsun semptomları olan hastalarda invazif olmayan değerlendirme yapılması gerekliliği aşikardır. Bununla birlikte unstabl angina ile uyumlu semptomları olan hastaların acilen potansiyel bir invazif değerlendirme için kardiyojiye yönlendirilmesi gerekliliği vurgulanmalıdır. Ek olarak, sedanter yaşam öyküsü olan ve bir egzersiz programına başlayan diyabetik hastalar invazif olmayan değerlendirmeye tabi tutulmalıdır böylece yeni egzersiz rejimine başlarken bu hastaların akut iskemik bir hadise için yüksek risk altında olup olmadığı belirlenmiş olur.

Tablo 13: Diyabetik Hastalarda Koroner Arter Hastalığı İçin İnvaziv Olmayan Tarama Endikasyonları (ADA 1998)

<p>Semptomatik</p> <p>1. Tipik ya da atipik stabil angina semptomlarının varlığı</p> <p>Asemtomatik</p> <p>2. >35 yaş ve daha önce sedanter yaşam öyküsü olanlarda yeni bir egzersiz programına başlanması</p> <p>3. Fonksiyonel kapasitesi azalmış hastalarda yüksek veya orta dereceli riske sahip cerrahi girişim öncesi preoperatif değerlendirme</p> <p>4. Bazal elektrokardiyografide miyokard infarktüsü veya iskemi bulgusu</p> <p>5. Aşağıda sıralanan risk faktörlerinin iki ya da daha fazlasının birarada bulunması</p> <p>a) Total kolesterol>240 mg /dL, LDL kolesterol> 160 mg /dL veya HDL kolesterol <35 mg /dL</p> <p>b) Kan basıncı> 140/90 mmHg</p> <p>c) Sigara kullanımı</p> <p>d) Ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü ve Pozitif mikro/makroalbuminüri testi</p>
--

Diyabetiklerde KAH Tanısı İçin Kullanılabilecek Tarama Testleri

İstirahat Elektrokardiogramı

İstirahatta çekilen 12-derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) emniyetli, ucuz ve her yerde bulunabilen bir testtir. Test diyabet hastalarında sessiz myokard infarktüsü (SMI)'nü gösteren tanısal Q dalgalarını ortaya çıkarabilir. Framingham çalışmasının 30 yıllık izlem periyodunda EKG ile tanı konan sessiz MI oranları erkeklerde % 28 ve kadınlarda % 35 'tir; ancak, diyabetin sessiz MI için kesin ve bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmamıştır. Duyarlılığı düşük olmasına rağmen, sol ventrikül hipertrofisi EKG kriterlerinin varlığı, erişkin popülasyonunda artmış sol ventrikül kitlesinin nispeten spesifik bir göstergesidir. Sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler komplikasyonlar için kötü prognozu gösteren bir belirteçtir.

Akut koroner sendrom nedeniyle değerlendirilmekte olan hastalarda EKG' de tanısal ST yükselmesi, infarkta bağlı tıkanmış bir arterin göstergesidir. Bu bireylerle tromboliz veya primer perkütan girişimle primer reperfüzyon tedavisi acilen gündeme getirilmelidir. EKG'lerinde dinamik ST değişiklikleri veya istirahatte ST depresyonu olan hastalar da ölüm veya MI açısından yüksek risk altındadır ve bunlarda acil revaskülarizasyon yapılmalıdır.

İstirahat Elektrokardiyografi (İstirahat EKG)

İstirahat EKG'nin prediktif değeri kötüdür. Normal bir istirahat EKG'ına rağmen bazı asemptomatik diyabetik hastalarda ciddi çok damar KAH olabilir. Bununla birlikte anormal istirahat EKG'nin prognostik değeri tartışılmazdır ve anormal istirahat EKG, hekimi daha ileri araştırmaya götürmelidir. Yaygın kanıya göre önceki istirahat EKG'ları normal olan diyabetik hastalarda takip sırasında EKG değişikliği olursa, ileri araştırmanın ilk adımı olarak koroner anjiyografi yapılması haklı bulunmaktadır.

İstirahat Ekokardiyogram

Ekokardiyogram; koroner kalp hastalığı şüphesi olan diyabet hastalarında yararlı bilgiler sağlayan, emniyetli ve noninvazif ultrasonik olarak gerçekleştirilen bir kalp değerlendirmesidir. Kardiyovasküler risk için güçlü bir öngörücü faktör olan sol ventrikül kasılma disfonksiyonu varlığına tanı koyabilir. Gizli veya aşikar koroner kalp hastalığına sahip hastalarda, istirahat ekokardiyogram ile çalışmada duvar hareket anormalliği saptanabilir ve bu da geçirilmiş MI veya koroner arterin kanlanma alanında iskemi için tanı koydurucudur. Hipertansiyon veya mikrovasküler hastalığa sekonder diğer kardiyomiyopati tipleri de ekokardiyogramda görülebilir. Ayrıca, ekokardiyogram kapakçık fonksiyonları ve sağ ventrikül fonksiyonu hakkında çok değerli bilgiler sağlar ve yine pulmoner arter basıncını doğru bir biçimde tahmin edebilir.

Treadmill Egzersiz Testi (TET, Efor Testi, Egzersiz EKG Testi)

Efor testi, hastanın kalp hızını artırmak için treadmill aletini yükselterek ve hızını artırarak iş yükünün artırılmasıyla gerçekleştirilir. Hedeflenen kalp hızı yaşa göre öngörülen maksimum kalp hızının %85'idir. Yaşa göre öngörülen maksimum kalp hızı "220-hastanın yaşı" formülüne göre hesaplanır ve vuru / dakika olarak ifade edilir. İskemik yanıt genellikle egzersiz veya düzleme sırasında J noktasından sonraki 60-80'inci milisaniyede oluşan 1 mm'lik horizontal veya aşağı eğimli ST depresyonu olarak tanımlanır. Testin sonlandırılmasını gerektiren yüksek riskli sonuç ölçütleri şunlardır: 2 mm'lik ST segment depresyonu, daha önce Q dalgası olmayan derivasyonlarda ST yükselmesi, sistolik kan basıncında düşme, sistolik kan basıncında bazale göre yükselme olmaması, ciddi kısıtlayıcı angina, multifokal erken ventriküler vurular veya testin ilk 3 dakikası içerisinde iskemik değişiklikler oluşmasıdır.

Lee ve arkadaşları TET'nin etkinliğini 190 diyabet hastasında değerlendirmiştir. Toplam 73 (%38) hastada iskemik bulgular saptanmıştır. Daha sonra yapılan koroner anjiyografi duyarlılığın %47, özgüllüğün %81, pozitif prediktif değerinin %85 ve negatif prediktif değerinin %41 olduğunu ortaya koymuştur (68). Sol ventrikül hipertrofisi olan kişiler ve kadınlar yanlış pozitif EKG açısından yüksek risk taşımaktadır. Sol dal bloğu ve pre-eksitasyon sendromu olan hastalarda da stres EKG'si yorumlanabilir özellik taşımaz. Bu hastalara tanısal değerlendirmelerinin bir parçası olarak eş zamanlı görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Diyabet hastalarının önemli bir kısmında egzersiz performansını azaltan morbid obezite, periferik vasküler hastalık veya periferik nöropati vardır. Bu hasta alt grubunda adenozin, dipiridamol veya dobutamin kullanılarak farmakolojik stres çalışması yapılması gündeme getirilmelidir.

Stres Ekokardiyografi

Stres ekokardiyografi EKG monitorizasyonunu, duvar hareketlerinin ekokardiyografik değerlendirmesiyle birleştirmektedir. Genellikle duyarlılık ve özgüllüğü artırmak ve prognoz hakkında daha fazla bilgi sağlamak için standart TET'ne eklenir. Klasik iskemik olaylar zincirinde semptomlardan önce tetiklenebilir duvar hareketleri oluşmaktadır. Bu durum egzersiz sırasında tipik anjina semptomları olmayan diyabet hastalarında özellikle söz konusudur. Dobutamin stres ekokardiyografisi (DSE) egzersize alternatif olarak kullanılabilir ve bu yöntemin emniyetli olduğu gösterilmiştir. Normal miyokard segmentinin egzersize yanıtı kontraktilitenin artmasıdır ve bu da segment duvar kalınlığının artışıyla kendini gösterir. İki fazlı yanıt veya vasküler yatakta kontraktilitenin artırılamaması, kuvvetli bir biçimde altta yatan iskemiye düşündürür. Duvar hareket anormalliğinin boyutu ve ventrikül boşluğu boyutunun azaltılamaması, yüksek riskli anatominin göstergeleridir. Ayrıca DSE; hareketsiz, şoka uğramış veya infarktlı miyokard segmentlerini ayırt edebilmektedir.

Kamlesh ve arkadaşları 89'u (% 37) diyabetik olan normal stres ekokardiyogramına sahip 233 hastada (%98'i erkek) mortaliteyi araştırmıştır. Normal stres ekokardiyogramı olan diyabet hastalarında, diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında MI ve kardiyovasküler ölüm oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (%6'ya karşılık %2,7/yıl) (69). Marwick ve arkadaşları 937 diyabet hastasını içeren daha büyük bir hasta grubunu, stres ekokardiyografi sonrasında prospektif olarak değerlendirmiştir. Grubun %57'sini erkekler oluşturmuş ve ortalama yaş 59±13 olarak bildirilmiştir. Normal stres ekokardiyogram daha iyi prognozla ilişkili

bulunmakla beraber, egzersiz ekokardiyogramı normal olan hastalar (2 yıllık mortalite %4) normal dobutamin ekokardiyogramı olan hastalara (2 yıllık mortalite % 17) göre belirgin derecede daha iyi prognoz göstermişlerdir. Gerçekten, egzersiz yapamama; kardiyovasküler ölüm ve MI için en güçlü prognostik faktör olarak bulunmuştur (70). Sozzi ve arkadaşları, DSE'si normal olan 396 diyabet hastasını içeren bir grupta; 1,3 ve 5'inci yıllarda ölüm veya MI olay oranlarını (sırasıyla %5, %8 ve % 10) düşük, fakat önemli bulmuşlardır (71). Bu kanıtlar stres ekokardiyogramın "negatif" olmasından bağımsız olarak tüm diyabet hastalarında agresif risk faktörü tedavisinin önemini altını çizmektedir. Anormal DSE sonuçlarına sahip diyabet hastaları, riski çok yüksek olan bir alt grubu temsil etmektedir. DSE'nin anormal olması durumunda (sabit veya iskemik yanıt) kardiyak ölüm veya MI olasılığı 1, 3 ve 5'inci yıllarda sırasıyla % 7, % 18 ve %23'lük atak hızıyla sonuçlanmıştır. Yerleşik koroner arter hastalığına sahip diyabet hastalarında Marwick'in verileri DSE'de iskemi olması durumunda 1, 3 ve 5'inci yıllarda sırasıyla %10, %22 ve %38'lik mortalite oranları göstermiştir.

Myokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS)

Miyokard perfüzyon görüntülemesi, akımı izlemek için kontrast madde olarak talyum, teknesyum sestamibi ve teknesyum tetrofosmin gibi radyoizotopları kullanır. Bu yöntemde, hedef kalp hızını artırmak için egzersiz veya dobutaminden yararlanılır ve vazodilatasyon için dipiridamol uygulanır. Stres altında, normal veya önemsiz derecede hasta koroner arterlerce kanlanan miyokarda yeterli kan akımına ulaşacak ve kontrast madde tutulumu homojen olacaktır. Hastalıklı koroner arterler, artan talebi karşılamaya yetecek kadar kan akımını artıramazlar. Bu hastalıklı koroner arterlerin arkasında kalan miyokard, kontrast maddeyi daha az tutacak ve bir "perfüzyon defekti" gösterecektir.

MPS'nin prognostik değerini bildiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. De Lorenzo ve arkadaşları, 180 asemptomatik diyabet hastasını egzersiz veya dipiridamol teknesyum-98m sestamibi ile değerlendirmiştir. Çalışma, hastaların %21 'inde sessiz iskemi bulmanın yanında; MPS normal olanlarda %2, anormal olanlarda ise %9'luk yıllık ölüm veya MI oranı olduğunu ortaya koymuştur. En kötü prognoz, önceden var olan SMI ve iskemik dokuya bağlı kombine miyokard nedbeleşmesi gösteren "mikst" defekti olanlarda görülmüştür (72).

Berman ve arkadaşları, diyabet hastalarında diyabeti olmayanlara göre benzer düzeylerde yüksek olay oranı saptamıştır. Diyabetli 1222 hastayı diyabeti olmayan 4111 hastayla karşılaştıran bir çalışmada, MPS incelemeleri normal olan tip I diyabet hastaları (en yüksek), tip 2 diyabet hastaları ve diyabeti olmayan hastalarda (en düşük) yıllık mortalite oranları sırasıyla %2.5, % 1.8 ve % 0.6 olarak bulunmuştur. MPS taraması anormal olanlarda kardiyak mortalite; tip 1 diyabet hastalarında %9'luk oranla, tip 2 diyabet hastalarından (%4.6) ve diyabeti olmayan hastalardan (%4.7) daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma gurubunda tip 1 diyabet hastalarının daha genç ve geçirilmiş MI, anjiyoplasti veya koroner arter bypass greft operasyonu geçirme ve hipertansiyon oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73).

Bronkospazm, alerji veya belirgin bradikardi nedeniyle adenozin veya dipiridamol infüzyonunu tolere edemeyen hastalar için dobutamin stres MPS; diyabet hastalarında prognostik değeri olan yararlı bir seçenektir. Schinkel ve arkadaşları, teknesyum-98m sestamibi veya tetrofosmin ile dobutamin stres MPS incelemesi yapılan 207 diyabet hastasını içeren bir hasta gurubunu izlemiştir. Bu popülasyonda anormal tarama oranı (%64), diğer çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur. Buna rağmen, bu hasta gurubu 1, 3 ve 5'inci yıllarda sırasıyla yaklaşık %10, %22 ve %28'lik ölüm veya MI oranlarıyla; incelemesi anormal olan hastalarda benzer düzeylerde kötü prognoz oranları sergilemiştir. Atak hızı; incelemesi normal olanlarda 1, 3 ve 5'inci yıllarda yaklaşık %0-1, %3 ve %5'lik, oranlarla, benzer düzeylerde düşük olmuştur. Diğer çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da prognoz, iskeminin boyutu ile ilişkili bulunmuştur (74).

Vanzetto iki ya da daha fazla risk faktörüne (yaş >65 yıl, hipertansiyon, sigara kullanımı, periferik vasküler hastalık, yüksek kolesterol ve anormal istirahat EKG'si) sahip olduğu belirlenen 158 yüksek riskli diyabet hastasını değerlendirmiştir. Bu hastalara egzersiz veya dipiridamol talyum MPS yapılmıştır. Perfüzyonu normal olan ya da miyokardın %22'sinden daha az bir alanda perfüzyon defekti saptanan hastalarda her ne kadar toplam yıllık olay hızı düşük (%1,5) bulunmuşsa da, yine egzersiz yapabilen ve yapamayan hastalar arasında belirgin bir farklılık gözlenmiştir. Perfüzyon testi normal olan ya da miyokardın ≤%22'sinde perfüzyon defekti saptanan hastalardan egzersiz yapabilen hastalarda yıllık mortalite %0,7 iken, benzer perfüzyon oranlarına sahip olup da egzersiz yapamayan hastalarda bu oran %4,6 olmuştur. Miyokardın >%22'sinde iskemi saptanan hastalarda yıllık kardiyak ölüm oranı % 11,6 iken, kombine kardiyak ölüm ve MI için bu oran %23,3 olmuştur (75).

Giri ve arkadaşları 929 diyabet hastasını inceleyerek, birden fazla damar bölgesinde iskemi kötü prognozun güçlü bir öngörücüsü olduğunu bildirmiştir (76). MPS incelemeleri anormal olan diyabetli kadınlarda kötü prognoz riski daha yüksektir. Berman ve arkadaşları tarafından incelenen gurupta diyabetli kadın hastalarda tüm perfüzyon anormalliklerinin yıllık mortalite oranları, erkeklere göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Hachamovitch de her türlü iskemik durum için mortalite oranlarını, tedaviden bağımsız olarak kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulmuştur (77). Ayrıca; her ne kadar revaskülarizasyon sonrasında her iki cinsiyette mortalite oranlarında >%50 azalma gözlemlenmiş olsa da, yine de kadınlarda mortalite daha yüksektir.

Elektron Demeti (Beam) Bilgisayarlı Tomografi (EDBT)

Koroner arter hastalığı, arter lümenini tehdit etmeden önce önemli miktarda aterosklerotik plakla kendini gösterir. Arter intimasıyla ilişkili olan bu plak; yaş, devam etmekte olan inflamasyon veya farkına varılmayan başka faktörlere bağlı olarak kalsifiye olabilir. Elektron demeti bilgisayarlı tomografi (EDBT), koroner arterlerdeki kalsiyum miktarını belirler. Ne yazık ki, diyabet hastalarının arterlerinde EDBT ile ayırt edilemeyen bağımsız medyal kalsifikasyon (Monckeberg kalsinozis) vardır. Her ne kadar EDBT çeşitli popülasyonlarda ve yaş gruplarında aterosklerotik yük ve subklinik koroner arter hastalığı göstergesi olarak prognostik değere sahip ise de, Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından diyabetli hastalarda tanı ve prognoz için günümüzde önerilmemektedir.

İnvazif Testler

Koroner anjiyografinin sınırlamaları, intravasküler ultrason ile çok iyi bir biçimde ortaya konmuştur. Buna rağmen koroner anjiyografi; güncel uygulamalarda tanı, değerlendirme ve tabii ki karar verine konusunda altın standart olma özelliğini sürdürmektedir. Anjiyografi, noninvazif testlerde birden fazla damar hastalığı veya diğer yüksek riskli bulgular sergileyen hastalarda önerilmektedir. Test öncesinde hastalık olasılığının yüksek olduğunu düşündüren semptom ve belirtileri olan hastalara doğrudan anjiyografi yapılmalıdır. Koroner anjiyografi düşük oranda böbrek yetersizliği, inme, MI, damar yolu açılan bölgede hasar, kanama ve infeksiyon gibi yan etki insidansına sahiptir. Çok dedektörlü BT (ÇDBT) anjiyografi ve manyetik rezonans (MR) anjiyografi gibi yeni yöntemlerin rolü halen incelenme aşamasındadır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 01.11.2004 – 01.03.2005 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından seçilen 97 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Diyabet Polikliniği'nde kan şekeri regülasyonu için takip edilen
2. Yaşın 35-65 arası olması
3. Efor esnasında veya istirahat halinde; göğüs ağrısı, göğüste sıkıntı hissi, nefes darlığı, efor kapasitesinde azalma olmaması
4. İstirahat EKG'lerinde sol dal bloğu, ciddi ventriküler ve supraventriküler disritmi olmaması
5. Bilinen kalp kapak hastalığı, hipertrofik kardiyomyopati, kalp yetmezliği olmaması
6. Test öncesi TA \leq 140/80 mmHg olması
7. Egzersizi yapamayacak kadar nonkardiak engeli olmaması (artroz, ekstremitte anomalileri...vb).

Sayılan özellikleri taşıyan hastaların SMI araştırmak üzere rastgele 97'si (33 erkek, 64 kadın) seçildi. Bu hastaların 44'üne eforlu EKG testi, 53'üne talyumlu myokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı.

Her iki grup; yaş, cinsiyet, boy, kilo, bazal metabolik index (BMI), aile öyküsü, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, hipertansiyon sıklığı, HbA1c, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin, efor ve talyum testi pozitifliği açısından karşılaştırıldı.

Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri; Olympus AU 5223 analizöründe kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Hemogram, Roche firmasına ait Sysmex marka 9000 S model kan sayımı cihazında bakıldı. HbA1c düzeyleri ise Beckman Coulter Synchron LX-20 analizörü ile turbidometrik yöntemle çalışıldı.

Maksimal semptom sınırlı egzersiz protokolü treadmill (Quinton Q 5000, Quinton Araçları, Bonell, WA, ABD: Formula OTE Biomedica, Firenze, İtalya) ile Bruce protokolüne göre uygulanmıştır. Egzersiz boyunca 12 ECG lead'i kayıt yaptı ve

kan basıncı dinlenmede ve her bir adım sonunda ölçüldü. Egzersiz testi eğer hasta yaş için beklenen kalp hızının %85'ine erişmiş ise maksimal olarak ya da hasta bu orana erişmemişse submaksimal olarak tanımlanmıştır. Submaksimal test, ECG belirtileri ve/veya iskemi semptomları olmadan teşhise yönelik olarak düşünülmemiştir.

Talyumlu myokard perfüzyon sintigrafisi için hastalara Bruce protokolüne göre maksimum efora ulaşıldığında 2 milicüri Talyum 201 IV verildikten sonra 60 saniye daha efora devam edildi. Daha sonra hasta yatırılarak gama kamera altında stres görüntüsü alındı. 20 dakika sonra 1 milicüri Talyum 201 IV verilip 3 saat sonra istirahat görüntüleri alındı ve stres ve istirahat görüntüleri bir arada değerlendirilerek sabit veya reversibl bir perfüzyon defektinin olup olmadığı araştırıldı.

Eforlu EKG veya talyumlu myokard perfüzyon sintigrafisi pozitif olarak saptanan hastalara rızaları alınarak koroner anjiyografi uygulandı. Koroner anjiyografide %40 veya daha üstü koroner arter darlığı, SMI açısından pozitif olarak değerlendirildi. Koroner anjiyografisi pozitif olan hastalara uygun cerrahi veya medikal tedavi yapıldı.

İstatistiksel analiz için verilerin değerlendirilmesinde ki-kare, fisher exact test, student's t test ve Mann whitney u testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Daha öncesinde bilinen bir koroner arter hastalığı bulunmayan; efor veya istirahat dispnesi, nefes darlığı tanımlamayan 97 diyabetik hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği'nden takip edilen hastalardı. Hastaların 33'ü erkek, 64'ü kadındı; yaşları 38 ile 73 arasındaydı. Hastaların rastgele seçilen 44'üne eforlu EKG (treadmill test), 53'üne talyumlu myokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Yaş ortalaması efor grubunda $53,61 \pm 7,86$, talyum grubunda $57,13 \pm 8,09$ idi. Sonuç olarak koroner anjiyografi neticesinde efor testi pozitif 1 hastaya stent, 1 hastaya CABG; talyum testi pozitif olan 1 hastaya stent, 2 hastaya PTCA ve stent, 3 hastaya CABG uygulandı. Efor testi pozitif olan 2, talyum testi pozitif olan 1 hastaya medikal tedavi önerildi.

Hasta bilgileri tablo 14 ve 15'te verilmiştir.

Hasta Bilgileri

Tablo 14: Efor grubunun özellikleri

NO	İSİM	CİNS	YAŞ	BOY	KİLO	DİAB YAŞI	AİLE ÖYK	İLAC	SİGA RA	HT	HbA1c %	AKŞ	TKOL	TRİG	ÜRE	KRT	EFOR	ANJİO (hasta damar sayısı)	SONUÇ
1	E.Ö.	K	58	165	80	4	+	OAD	-	+	7,5	172	252	171	25	0,8	-		
2	İ.Y.	K	56	156	68	15	+	OAD	-	+	9,9	250	216	269	34	0,7	-		
3	C.İ.	K	60	160	62	22	-	İNS	-	+	9,4	341	149	121	49	1,4	-		
4	A.Y.	K	44	170	79	4	+	OAD	-	-	8,9	315	176	287	22	0,8	-		
5	H.Y.	E	55	170	85	10	+	OAD	+	+	8,9	234	184	230	33	0,7	-		
6	E.Y.	K	56	158	79	10	+	İNS	-	+	14,5	217	267	231	17	0,9	-		
7	N.Y.	K	51	157	59	19	+	İNS	-	+	11,7	192	285	183	44	0,7	-		HT CVP
8	H.Y.	K	55	160	78	14	+	İNS	-	+	7,5	185	271	170	32	0,9	-		
9	V.U.	K	57	157	63	7	+	OAD	-	+	7,8	176	229	162	28	0,7	-		
10	A.T.	E	55	170	77	5	-	OAD	+	-	6	124	160	110	36	1	-		
11	H.T.	E	59	170	62	6	+	İNS	+	+	13	374	276	118	23	1	-		HT CVP
12	Z.Ş.	E	58	170	80	6	+	İNS	-	+	7,9	94	181	225	37	0,9	-		
13	R.S.	K	73	152	61	20	+	OAD	-	+	6	196	222	108	42	1,1	-		
14	G.S.	K	46	161	62	3	+	OAD	-	+	6,8	181	193	59	29	0,9	-		
15	H.R.	K	56	160	65	3	-	OAD	-	+	7,4	214	216	285	28	1	-		
16	A.Ö.	K	57	159	67	3	+	OAD	-	+	8,5	124	202	179	42	0,8	-		
17	R.Ö.	E	39	167	73	4	+	OAD	+	-	6,7	182	206	193	23	1	-		
18	Ş.Ö.	K	62	157	76	7	+	İNS	-	+	11,8	250	159	171	22	0,8	-		
19	F.N.Ö.	K	53	159	80	3	+	İNS	+	+	11	254	193	238	11	0,9	-		
20	H.K.	E	56	172	85	4	+	OAD	-	+	12,8	355	198	297	39	1	-		
21	A.O.K.	E	49	172	59	15	-	İNS	-	+	10,2	120	176	31	40	0,7	-		

22	Z.K.	K	66	165	68	3	-	OAD	-	+	10,5	146	197	165	56	1,2	-		
23	H.K.	K	52	164	65	8	+	OAD	-	+	7,8	174	117	65	31	0,7	-		
24	H.K.	E	56	178	90	12	+	İNS	-	+	8,4	208	205	185	27	0,9	-		
25	M.G.	K	51	160	95	20	+	OAD	+	+	8,5	237	198	691	34	0,9	-		
26	H.G.	E	55	170	82	3	-	OAD	-	-	11,5	370	245	362	47	0,8	-		
27	G.G.	K	41	160	82	3	+	OAD	+		9,5	195	225	320	45	1	-		
28	A.G.	K	61	155	76	3	+	OAD	-	+	6,1	125	172	103	33	0,9	-		
29	A.E.	E	71	175	87	17	+	İNS	-	+	9,4	180	256	278	47	1	-		
30	B.D.	E	47	160	80	3	-	OAD	-	-	8	172	152	299	35	0,9	-		
31	F.D.	K	43	168	90	3	+	OAD	+	+	13,7	200	232	142	23	0,6	-		
32	M.D.	K	54	155	52	5	+	İNS	+	+	9,7	231	238	117	28	0,8	-		
33	L.Ç.	K	61	157	67	15	+	İNS	-	+	9	195	185	353	37	0,7	-		HT CVP
34	H.Ç.	K	42	158	68	7	-	İNS	-	+	9,5	307	278	101	23	0,7	-		
35	İ.C.	E	58	169	85	3	-	OAD	-	+	11,4	279	149	139	59	1,2	-		
36	Y.B.	E	63	175	85	6	+	OAD	-	+	7,5	202	224	164	38	1	-		
37	R.B.	E	47	170	78	5	+	OAD	+	+	6,8	150	201	87	26	0,8	-		HT CVP
38	R.A.	K	47	150	69	3	+	OAD	-	+	6,4	137	145	74	40	0,7	-		
39	Ş.A.	K	52	165	70	17	+	OAD	+	+	10,6	192	337	867	50	0,8	-		
40	S.A.	K	57	156	90	58	-	OAD	-	+	8	142	195	188	34	0,9	-		
41	H.Ö.	K	53	163	83	18	+	İNS	+	+	7,6	217	219	90	22	0,6	+	1	STENT
42	C.C.	K	43	165	70	7	+	OAD + İNS	-	+	7,4	250	191	349	43	0,6	+	NORMAL	
43	Ü.Ö.	K	38	160	68	5	+	OAD	-	+	6,1	140	194	166	29	0,5	+	NORMAL	
44	Ö.D.	E	46	165	76	16	+	İNS	+	+	7,6	128	230	121	26	1	+	ÇOK	CABG

Tablo 15: Talyum grubunun özellikleri

NO	İSİM	CİNS	YAŞ	BOY	KİLO	DİAB YAŞI	AİLE ÖYK	İLAC	SİGA RA	HT	HbA1c %	AKŞ	TKOL	TRİG	ÜRE	KRT	TLYM	ANJİO	SONUÇ
1	A.A.	K	53	155	73	7	-	O+İ	-	+	8,6	205	281	444	40	1	-		
2	N.A.	K	55	170	78	17	+	İNS	-	+	7,5	170	219	98	31	0,8	-		
3	N.A.	E	51	163	60	3	+	OAD	+	-	11	250	107	47	40	0,7	-		
4	Y.A.	E	73	165	72	7	+	O+İ	-	+	9,8	191	260	106	54	1,5	-		
5	F.A.	K	62	160	62	15	+	OAD	-	+	6,3	119	214	206	29	0,8	-		
6	H.B.	K	51	154	65	10	+	İNS	+	+	13,6	316	176	247	17	0,8	-		
7	F.B.	E	49	164	66	3	-	OAD	+	+	8,9	137	179	148	37	0,9	-		
8	G.B.	K	52	155	90	30	+	İNS	-	+	8,3	355	279	321	73	2,5	-		
9	E.Ç.	K	63	145	64	11	+	OAD	-	+	9	225	196	280	46	0,8	-		HAFİF LV HİPERTRF
10	H.Ç.	K	56	158	72	11	+	İNS	-	-	9,5	263	234	250	41	0,8	-		
11	Z.Ç.	K	52	165	67	7	+	OAD	-	+	6,2	113	97	48	27	0,8	-		
12	F.D.	K	55	155	61	27	+	O+İ	-	+	8,8	261	195	220	28	0,7	-		
13	F.E.	K	52	155	100	16	+	O+İ	+	+	10,3	321	215	148	32	0,8	-		
14	G.G.	K	50	152	92	3	+	OAD	-	+	8	210	479	1351	57	1,5	-		
15	F.G.	E	63	175	85	15	-	O+İ	+	+	10,5	178	149	106	35	0,8	-		
16	Ü.G.	E	44	165	97	5	+	OAD	-	+	12,9	250	220	187	39	1	-		
17	Y.G.	E	61	169	80	15	-	O+İ	-	+	7,9	216	173	33	91	1,5	-		
18	K.G.	E	51	166	80	16	-	O+İ	-	-	7,7	319	162	171	37	1,1	-		
19	E.H.	K	45	170	75	4	+	OAD	-	+	8,7	197	212	387	24	0,7	-		
20	C.I.	K	69	150	100	20	+	İNS	-	+	10,8	156	252	221	41	0,8	-		
21	H.İ.	K	77	150	75	10	-	OAD	-	+	7,1	157	233	153	73	1,4	-		
22	N.K.	K	61	170	113	5	-	OAD	-	+	6,1	94	178	128	58	1,1	-		
23	A.O.K.	E	51	175	80	14	-	İNS	-	+	11,2	125	180	150	45	0,7	-		
24	F.K.	K	38	145	52	3	+	İNS	-	-	6	135	159	122	19	0,8	-		
25	G.K.	K	62	152	73	14	+	OAD	-	+	6,5	171	225	155	31	0,8	-		
26	G.K.	K	56	160	70	12	+	İNS	-	+	8,2	120	193	143	45	0,8	-		

27	A.K.	K	55	156	72	20	+	O+İ	+	+	7,7	291	318	276	37	0,9	-		
28	İ.K.	E	64	162	70	15	+	OAD	-	+	11,5	197	196	63	45	1,1	-		
29	A.K.	E	58	165	65	4	+	OAD	+	+	8,5	160	250	192	45	1,5	-		
30	H.M.	K	66	160	75	7	-	OAD	-	+	8,4	175	202	168	47	0,9	-		
31	H.M.	E	67	170	65	5	+	İNS	-	-	12,3	383	226	123	36	0,9	-		
32	N.Ö.	K	55	160	70	5	+	İNS	-	+	10,8	450	217	64	31	0,5	-		
33	E.Ö.	K	65	157	64	3	+	OAD	+	+	11,8	301	298	245	26	0,7	-		
34	A.P.	K	55	155	104	4	-	O+İ	-	+	7,1	138	279	136	34	0,8	-		
35	N.S.	K	47	164	112	3	+	OAD	+	+	13,5	198	196	235	35	0,9	-		
36	S.S.	E	60	178	97	5	+	İNS	+	-	9,8	204	171	119	47	0,1	-		
37	M.S.	K	70	152	89	12	+	İNS	-	+	10,4	124	204	148	47	1,2	-		
38	A.S.	K	60	140	69	20	-	İNS	-	+	8,4	296	196	103	17	0,9	-		
39	H.Y.	E	63	180	80	3	+	İNS	-	+	5,8	98	126	104	26	1	-		
40	H.Ö.	K	53	163	83	18	+	İNS	+	+	7,6	217	219	90	22	0,6	-		
41	C.C.	K	43	165	70	7	+	O+İ	-	+	7,4	250	191	349	43	0,6	-		
42	E.Ö.	K	50	151	60	13	+	İNS	-	+	6,7	188	250	195	14	0,5	-		
43	V.P.	K	55	154	76	10	-	OAD	-	+	8,9	267	278	229	46	0,8	-		
44	B.A.	K	67	150	78	24	+	O+İ	-	+	9,2	143	205	232	70	1,3	+	2	S
45	M.B.	E	52	170	83	3	-	OAD	-	+	10,1	354	229	611	38	1,1	-		
46	F.Ç.	K	65	145	74	3	-	İNS	-	+	7,5	203	226	555	37	0,9	+	1+YAN	P+S
47	F.E.	K	63	162	71	20	-	İNS	-	+	9,1	232	196	153	92	1,1	+	YAYGN	
48	M.E.	E	44	161	78	3	+	OAD	+	+	7,9	180	211	146	29	0,8	-		
49	İ.G.	E	54	170	70	12	-	OAD	-	-	9,5	250	210	178	45	1	+	3	CABG
50	A.K.	E	57	165	65	4	+	OAD	-	+	10,7	180	250	196	60	1,5	+	ÖNMSZ	MED
51	M.K.	E	65	165	73	4	-	OAD	-	+	10,5	225	173	239	37	1	+	1	P+S
52	H.K.	K	64	150	65	20	-	İNS	-	+	9,7	369	122	169	34	0,9	-		
53	Ş.S.	K	59	150	52	18	+	O+İ	-	+	8,6	195	220	250	38	1	+	3	CABG

Efor testi pozitif olan hastaların anjio sonuçları tablo 16’da, talyum testi pozitif olan hastaların sonuçları tablo 17’de verilmiştir.

Tablo16: Efor testi pozitif olan hastaların anjio sonuçları

Ad	Yaş	Cins	Aile öyküsü	İlaç	HT	Nöropati	HbA1c	Coroner anjiografi sonucu	Sonuç
H.Ö.	53	K	+	İ	+	+	% 7,6	TEK DAMAR HASTALIĞI (LAD %70 TIKALI)	LAD’YE STENT
C.C.	43	K	+	O+İ	+	+	% 7,4	NORMAL	
Ü.Ö.	38	K	+	O	+	-	% 6,1	NORMAL	
Ö.D.	16	E	+	İ	+	+	% 7,6	ÇOK DAMAR HASTALIĞI	CABG

Tablo 17: Talyum sintigrafisi pozitif olan hastaların anjio sonuçları

Ad	Yaş	Cins	Aile öyküsü	İlaç	HT	Nöropati	HbA1c	Coroner anjiografi sonucu	Sonuç
B.A	67	K	+	O+İ	+	+	% 9,2	- MİD LAD %40,D1 %40 DARLIK - PROKSİMAL CX %40 DARLIK - RCA PROKSİMAL %50 DARLIK	CX’E STENT
F.Ç	65	K	-	İ	+	+	% 7,5	- TEK DAMAR (LAD) VE YAN DAL HASTALIĞI	LAD’YE PTCA+STENT
F.E	63	K	-	İ	+	+	% 9,1	- LAD PROKSİMAL SEGMENT % 20-30, ORTA SEGMENTTE %70-80, DİSTAL LAD’DE %40-50 DARLIK. - CX’TE CİDAR DÜZENSİZLİĞİ, OM2 SONRASI %60-70 DARLIK,OM2’DE %60 DARLIK - RCA ORTASINDA %60-70, CRUX’DA %70-80 DARLIK	CABG
İ.G.	54	E	-	O	-	+	% 9,5	- 3 DAMAR HASTALIĞI	CABG
A.K	57	E	+	O	+	-	% 10,7	- KORONER ARTERLERDE KRİTİK OLMAYAN DARLIK - LAD ORTA SEGMENTTE UZUNCA %30 DARLIK - CX ORTA SEGMENTTE %30 DARLIK - RCA’DA CİDAR DÜZENSİZLİĞİ VAR	MEDİKAL TEDAVİ
MK	65	E	-	O	+	-	% 10,5	- CX’TE %80 DARLIK	CX’E PTCA+STENT
Ş.S	59	K	+	O+İ	+	+	% 8,6	- 3 DAMAR HASTALIĞI	CABG

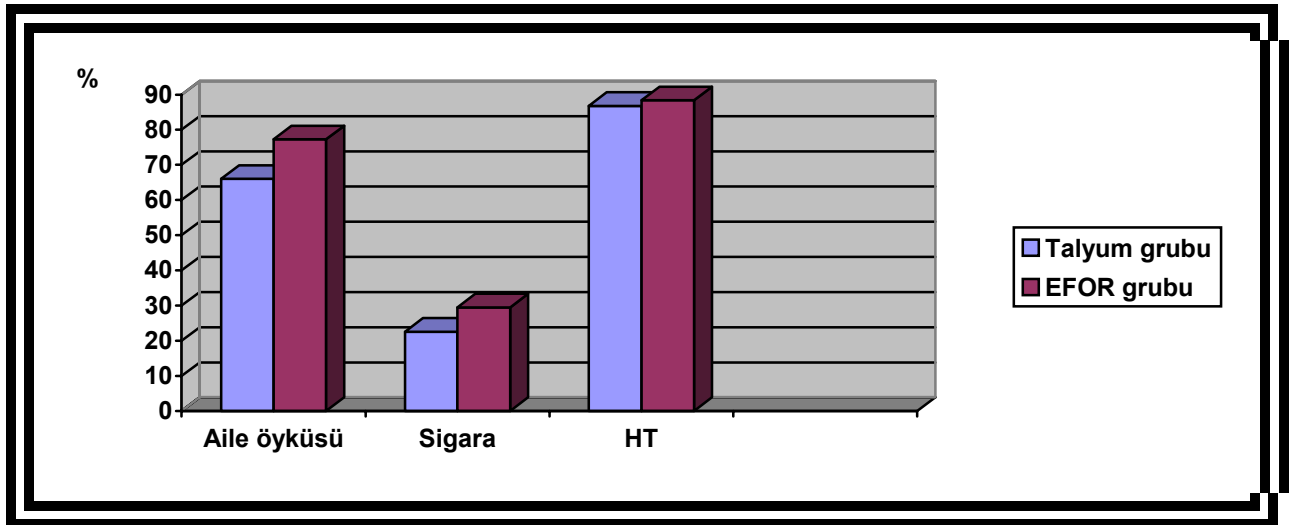
Tablo 18: Talyum ve Efor gruplarının özelliklerinin karşılaştırılması

	Talyum grubu		EFOR grubu		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
CINSİYET						
Erkek	18	34,0	15	34,1		
Kadın	35	66,0	29	65,9	0,01	0,989
AILE ÖYKÜ						
Yok	18	34,0	10	22,7		
Var	35	66,0	34	77,3	1,47	0,224
ILAC						
OAD	22	41,5	27	61,4		
İnsülin	19	35,8	16	36,4		
OAD+İnsülin	12	22,6	1	2,3	9,32	0,009**
SIGARA						
Yok	41	77,4	31	70,5		
Var	12	22,6	13	29,5	0,59	0,439
HT						
Yok	7	13,2	5	11,6		
Var	46	86,8	38	88,4	0,05	0,816

Talyum ve efor grupları arasında cinsiyet dağılımı, aile ve sigara öyküsü, hipertansiyon sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 18, Grafik 1).

Talyum grubunda OAD+İnsülin kullanımı, efor grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0.01$) (Tablo 18, Grafik 1).

Grafik 1: Talyum ve Efor Gruplarının Aile öyküsü, Sigara, HT için Karşılaştırılması



Tablo 19: Talyum ve Efor Gruplarının Demografik ve Kanlarının Biyokimyasal Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

	Talyum grubu		EFOR grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	57,13	8,09	53,61	7,86	
BOY	160,06	8,99	163,30	6,68	,051
KILO	76,08	13,77	74,45	10,15	,518
BMI	29,83	5,71	27,93	3,55	,058
Diyabet yas	10,66	7,08	9,64	9,57	,547
HBA1C	9,034	1,918	8,982	2,165	,900
AKŞ	217,40	79,60	207,43	69,38	,517
TKOL	213,70	58,68	209,00	43,74	,661
TRIG	215,81	195,62	210,55	152,60	,885
ÜRE	40,91	16,47	33,84	10,41	,016*
Kreatinin	,95	,35	,86	,18	,130

Talyum ve efor grupları arasında yaş, boy, kilo, BMI, diyabet süresi, HbA1c, Akş, total kolesterol, trigliserid ve kreatinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

Talyum grubunun Üre ortalaması Efor grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0.05$) (Tablo 19).

Tablo 20: Koroner Anjiyografik Veriler

	Talyum grubu		EFOR grubu		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
eforluta						
-	46	86,8	40	90,9		
+	7	13,2	4	9,1		0,749
ANGIO						
1	46	86,8	40	90,9		
1+YAN	1	1,9				
2	1	1,9				
3	1	1,9				
NORMAL	2	3,8				
TEK damar hast LAD %70 tıkalı			2	4,5		
YAYGN	1	1,9	1	2,3		
ÇOK DAMAR HAST						
ÖNMSZ	1	1,9	1	2,3		
SONUC						
CABG	46	86,8	38	86,4		
HAFİF LV HİPERTRF	2	3,8	1	2,3		
HT CVP	1	1,9				
MED			4	9,1		
P+S	1	1,9				
S	2	3,8				
STENT	1	1,9	1	2,3		

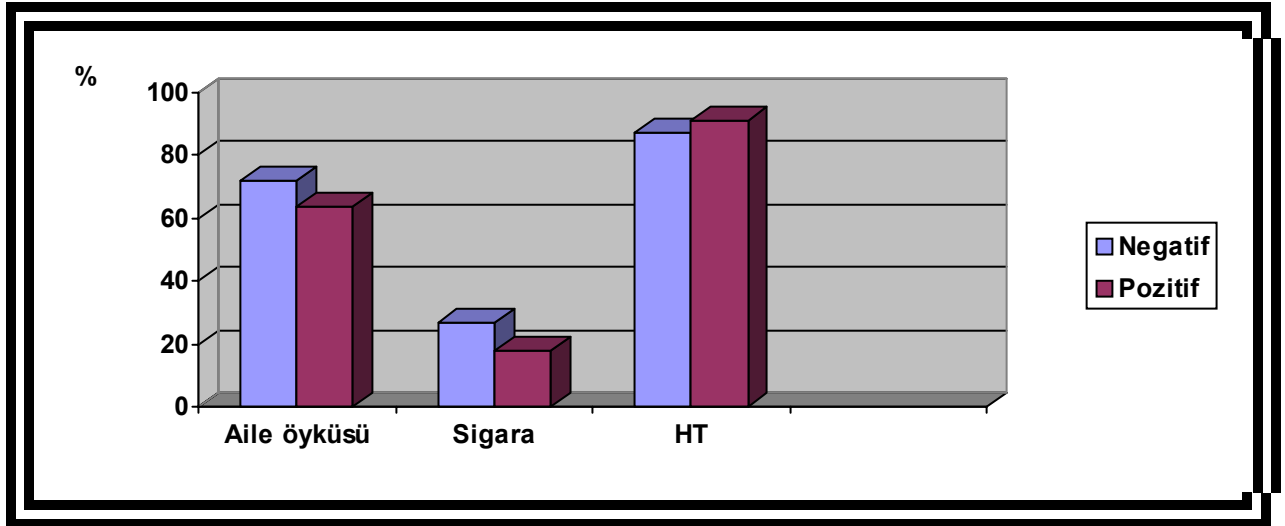
Talyum ve efor grupları arasında efor testi pozitifliği ve talyum sintigrafisi testi pozitifliği sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo 21: Efor Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Karşılaştırılması

Efor testi	Negatif		Pozitif		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
CINSİYET						
Erkek	29	33,7	4	36,4	0,03	0,862
Kadın	57	66,3	7	63,6		
AİLE ÖYKÜ						
Yok	24	27,9	4	36,4		0,725
Var	62	72,1	7	63,6		
İLAC						
OAD	45	52,3	4	36,4	2,27	0,321
İnsülin	31	36,0	4	36,4		
OAD+İnsülin	10	11,6	3	27,3		
SİGARA						
Yok	63	73,3	9	81,8		0,723
Var	23	26,7	2	18,2		
HT						
Yok	11	12,9	1	9,1	0,13	0,716
Var	74	87,1	10	90,9		

Efor testi pozitif ve negatif olan olgular arasında cinsiyet, aile öyküsü, ilaç ve sigara öyküsü ve hipertansiyon sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 21, Grafik 2).

Grafik 2: : Efor Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Aile Öyküsü, Sigara ve Hipertansiyon Açısından Karşılaştırılması



Tablo 22:Efor Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Demografik ve Kanlarının Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması

Efor testi	Negatif		Pozitif		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	55,55	7,98	52,73	15,26	,332
BOY	161,72	8,19	160,00	7,99	,512
KILO	75,91	12,58	70,91	7,99	,203
BMI	29,11	5,01	27,85	4,14	,427
Diyabet yas	9,98	8,37	11,91	7,61	,469
HBA1C	9,072	2,086	8,527	1,424	,403
AKŞ	214,95	77,94	196,64	43,91	,448
TKOL	211,72	55,00	210,36	21,55	,936
TRIG	211,31	182,24	229,91	128,70	,744
ÜRE	36,72	13,22	45,36	20,94	,061
Kreatinin	,90	,29	,95	,30	,593

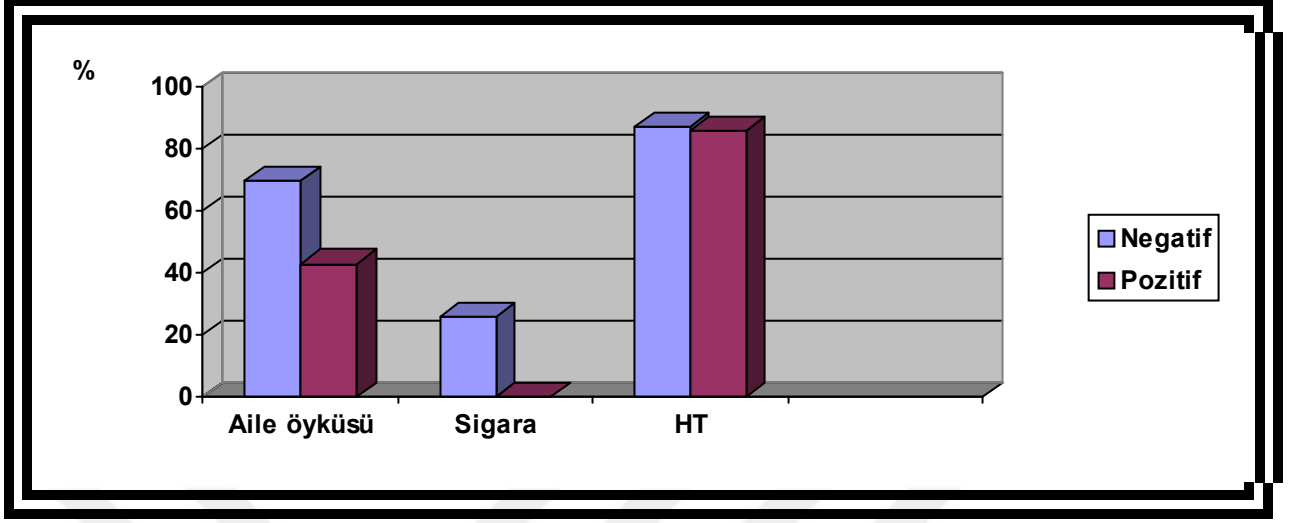
Efor testi pozitif ve negatif olan olgular arasında yaş, boy, kilo, BMI, diyabet süresi, HbA1c, AKŞ, Total kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 23: Talyum Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Karşılaştırılması

Talyum testi	Negatif		Pozitif		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
CINSİYET						
Erkek	15	32,6	3	42,9		
Kadın	31	67,4	4	57,1		0,678
AILEOYKU						
Yok	14	30,4	4	57,1		
Var	32	69,6	3	42,9		0,211
ILAC						
OAD	19	41,3	3	42,9		
İnsülin	17	37,0	2	28,6		
OAD+İnsülin	10	21,7	2	28,6		0,883
SIGARA						
Yok	34	73,9	7	100,0		
Var	12	26,1				0,329
HT						
Yok	6	13,0	1	14,3		
Var	40	87,0	6	85,7		0,653

Talyum testi pozitif ve negatif olan olgular arasında cinsiyet, aile öyküsü, ilaç ve sigara öyküsü, hipertansiyon sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 23, Grafik 3).

Grafik 3: Talyum Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Aile Öyküsü, Sigara ve Hipertansiyon Açısından Karşılaştırılması



Tablo 24: Talyum Testi Negatif ve Pozitif Hastaların Demografik ve Kanlarının Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması

Talyum testi	Negatif		Pozitif		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	56,48	8,32	61,43	4,83	,071
BOY	160,35	8,96	158,14	9,62	,616
KILO	77,15	14,16	69,00	8,49	,248
BMI	30,13	5,79	27,85	5,06	,217
Diyabet yas	10,43	6,89	12,14	8,69	,653
HBA1C	8,993	2,020	9,300	1,097	,478
AKŞ	219,43	84,37	204,00	35,87	,949
TKOL	214,04	62,44	211,43	24,26	,867
TRIG	209,46	203,59	257,57	135,76	,071
ÜRE	38,89	14,94	54,14	21,02	,052
Kreatinin	,93	,36	1,11	,21	,074

Talyum testi pozitif ve negatif olan olgular arasında yaş, boy, kilo, BMI, diyabet süresi, HbA1c, AKŞ, total kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 25: HbA1c Değerlerine Göre Noninvaziv Testlerle Saptanan İskemi Sıklığı

NON İNVAZİV sessiz iskemi	HbA1c ≤7,5		HbA1c >7,5		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
YOK	22	88,0	64	88,9		
VAR	3	12,0	8	11,1		0,749

HbA1c ≤ 7,5 ve >7,5 olan hastalar arasında noninvaziv testlerle (talyum ve efor) saptanan sessiz iskemi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) (Tablo 25)

Tablo 26: Diyabet Süresine Göre Noninvaziv Testlerle Saptanan İskemi Sıklığı

NON İNVAZİV sessiz iskemi	DİYABET SÜRESİ ≤10		DİYABET SÜRESİ >10		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
YOK	53	91,4	33	84,6		
VAR	5	8,6	6	15,4		0,341

Diyabet süresi 10 yıldan fazla ve 10 yıldan az olan hastalar arasında noninvaziv testlerle saptanan sessiz iskemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) (Tablo 26)

Tablo 27: Diyabet Süresine Göre Koroner Anjiyografik Olarak Doğrulan İskemi Sıklığı

koroner anjiyografik olarak doğrulan sessiz iskemi	DİYABET SÜRESİ ≤10		10 YILDAN FAZLA		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
YOK	56	96,6	33	84,6		
VAR	2	3,4	6	15,4		0,057

Diyabet süresi 10 yıldan fazla ve 10 yıldan az olan hastalar arasında koroner anjiyografik olarak doğrulan sessiz iskemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) (Tablo 27).

Tablo 28: Sessiz İskemi Saptanan Hastalarda Cinsiyete Göre BMI Ortalaması

	ERKEK		KADIN		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
BMI	26,32	1,90	30,25	5,15	,179

Anjiyografik olarak doğrulanmış sessiz iskemisi olan hastalar için kadın ve erkek BMI'leri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 28).

Tablo 29: Talyum ve Efor Gurubu Arasında Pozitif ya da Negatif Anjiyografi Sonucu Dağılımı

	Talyum grubu		EFOR grubu		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Angio sonucu						
Negatif	1	14,3	2	50,0		
pozitif	6	85,7	2	50,0		

Gruplar arasında angio sonucunun pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 29). Buna göre talyum sintigrafisinin sessiz iskemideki pozitif prediktif değeri %85,7 , efor testinin pozitif prediktif değeri %50,0 ; yalancı pozitiflik oranları sırasıyla %14,3 ve %50,0'dır.

Tablo 30: Gruplar Arasında Noninvaziv Testlerle Saptanan Sessiz İskemi Sıklığı

NON İNVAZİV sessiz iskemi	Talyum grubu		EFOR grubu		Tüm hastalar		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
YOK	46	86,8	40	90,9	86	88,7		
VAR	7	13,2	4	9,1	11	11,3		0,749

Talyum grubu, efor grubu arasında noninvaziv testlerle saptanan sessiz iskemi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Tüm hastalar ortak ele alındığında noninvaziv testlerle saptanan sessiz iskemi sıklığı %11,3'tür (Tablo 30).

Tablo 31: Gruplar Arasında Koroner Anjiyografik Olarak Doğrulananan Sessiz İskemi Sıklığı

koroner anjiyografik olarak doğrulananan sessiz iskemi	Talyum grubu		EFOR grubu		Tüm hastalar		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
YOK	47	88,7	42	95,5	89	91,8		
VAR	6	11,3	2	4,5	8	8,2		0,286

Talyum grubu, efor grubu arasında koroner anjiyografik olarak doğrulananan sessiz iskemi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Tüm hastalar ortak ele alındığında koroner anjiyografik olarak doğrulananan sessiz iskemi sıklığı %11,3'tür (Tablo 31).

TARTIŞMA

DM'un ateroskleroza bağlı olarak gelişen ve önde gelen kronik makrovasküler komplikasyonu olan koroner arter hastalığı, DM'un ve DM sonucu ölümlerin temel sebebidir (78). KAH riski, normal nüfusla karşılaştırıldığında DM hastalarında daha fazla görülmektedir. Dahası KAH'nın prognozu, DM olmayanlara nazaran diyabetiklerde daha kötüdür ve MI süreci diyabetiklerde kısa ve uzun dönemde daha yüksek ölüm oranı doğurduğu için daha ciddidir (79, 80). İlk kardiyak olaydan sonra bile diyabetik hastaların yaklaşık %50'si 1 yıl içinde ölür ve ölen hastaların %50'si daha hastaneye ulaşmadan ölmektedirler (81). Inoguchi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 4,1 yıllık takibin sonucu olarak kardiyak olay prevalansının, düzenli antianginal tedavi almalarına rağmen sessiz iskemisi olan hastalarda sessiz iskemisi olmayanlara göre 5,2 kez daha yüksek olduğunu saptamışlardır (sırasıyla %17,6-3,4) (82). Düzenli tedavi almayanlarda oranın %48'lere kadar çıktığını belirten yayınlar vardır (83).

Göğüs ağrısı, koroner arter hastalığının ana semptomudur ve en sık şikayet tipidir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, birçok hastanın koroner arterlerde lezyonu olmasına rağmen göğüs ağrılarının olmadığı gösterilmiştir (86, 87). Göğüs ağrısı olmadan miyokardiyal iskemi, sessiz miyokardiyal iskemi (SMI) olarak tanımlanmaktadır (88). Göğüs ağrısı olmaksızın gelişen unstable angina pectoris (USAP) ya da MI, diyabetik hastalardaki yüksek mortaliteye katkıda bulunur (100). Diyabetik hastalar, egzersiz testi ile göğüs ağrısı için daha az deneyim sahibi olabilirler; böylece önemli koroner arter hastalığının tanı zorluğu potansiyel olarak yükselebilir (100, 101). Diyabetik hastalarda göğüs ağrısının algılanması sonucu oluşan sessiz iskeminin, diyabetik kardiyonöropati sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Kardiyonöropati nedeniyle diyabetik hastalarda ağrı eşiği yükselmiştir. Diyabetiklerde otonom nöropati geliştikten sonra, ortalama üç yıl içinde çeşitli komplikasyonlardan %50'nin üzerinde mortalite görülür. Diyabetik kardiyonöropati; myokardın duysal ve motor sinir liflerinde ileti yavaşlaması, sempatik ve parasempatik denervasyon sonucu oluşur. Sempatik ve parasempatik denervasyon sonucunda istirahat taşikardisi, postural hipotansiyon, değişik pozisyonlarda ve egzersiz esnasında kalp debisinde yükselme görülür. Diyabetik

kardiyonöropatinin göğüs ağrısının algılanmasını engellediği gibi, myokard iskemisi ve ani kardiyak ölümlere de neden olan bir faktör olduğu tespit edilmiştir (102). DIAD çalışmasında diyabetiklerde otonom nöropati ile SMI arasında ilişki saptanmış ve anormal kardiyak testin en güçlü belirtecinin anormal valsalva testi olduğu bildirilmiştir (103). Bununla birlikte otonom nöropatinin rolü hala çelişkilidir. Ahluwalia ve arkadaşları SMI prevalansını otonom nöropatisi olmayan diyabetiklerde de nondiyabetiklere göre daha yüksek olarak saptamışlardır (104). Yine Inoguchi ve arkadaşları da otonom nöropati ve sessiz iske mi arasında belirgin bir ilişki gözlemlememişlerdir. Otonom nöropati bir sonuç olmasına rağmen, yaşlı diyabetik hastalarda SMI'den sorumlu bir anahtar faktör olmayabilir (82). Caroline ve arkadaşları asemptomatik diyabetik hastalarda 5'li otonom fonksiyon testi kullanarak yaptıkları çalışmada, sempatik otonom fonksiyonun diyabetiklerde bozulduğunu; DIAD çalışmasındaki yalnızca kalp hızı değişikliklerini gösteren derin solunum, valsalva manevrası ve ayakta durmanın ön planda parasempatik fonksiyonları gösterdiğini; anormal parasempatik fonksiyonun diğer SMI'lerde ve diyabetli hastaların büyük bir kısmında bulunduğunu bildirmektedirler (105). Miller ve arkadaşları anginal ağrının algılanamamasında ileri yaş ve hipertansiyonun da etkili olduğunu göstermişlerdir (106). İyi kontrollü bir çalışmada Nesto ve arkadaşları talyum sintigrafisi pozitif olan diyabetiklerin %28'inde, diyabetik olmayanların ise %67'sinde göğüs ağrısı şikayeti bulmuşlardır (107).

SMI, vakaların %40-90'ında önemli koroner stenoz ile ilişkilidir. SMI ile ilişkili sessiz koroner stenoz, diyabetiklerde ardışık koroner olaylar için ana risk faktörüdür. Dahası SMI, yalnızca sessiz koroner stenoz ile ilişkili olduğunda kötü prognoz ile ilişkilidir. Normal myokardiyal sintigrafi ile anormal perfüzyona sahip fakat koroner stenozu olmayan hastalar arasındaki prognoz, 3 yıllık takipte benzer bulunmuştur (108).

DeLuca ve arkadaşları, SMI açısından diyabetiklerin yanı sıra ilk kez normal açlık kan şekeri fakat bozulmuş glukoz toleranslı hastaları da incelemişler ve bu iki grupta SMI prevalansını benzer bulmuşlardır. Diabetes mellituslu ve bozulmuş glukoz toleranslı hastalar arasında SMI prevalansını HbA1c \geq 7,6 olan hastalarda %50, HbA1c $<$ 7,6 olan hastalarda %28 olarak bulmuşlardır. Yine koroner risk faktörü sayısı arttıkça, SMI prevalansının da yükseldiğini tespit etmişlerdir (0-2, 3-4 ve 5 risk faktörü için sırasıyla %13, %25, %45) (109). Bizim çalışmamızda noninvaziv testlerle saptanan SMI sıklığı HbA1c \leq 7,5 olan hastalarda %12, HbA1c $>$ 7,5 olan hastalarda

%11,1 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Diyabetik olmayanlara nazaran diyabetiklerde daha yüksek bir SMI yaygınlığı beklenmektedir. Bazı araştırmacılar diyabetik olmayanlara nazaran diyabetiklerde daha yüksek bir SMI yaygınlığı gözlemlemişken (89-94), bazıları böyle bir bulgu gözlemlememiştir (95- 99). Fleg ve arkadaşları 407 sağlıklı asemptomatik gönüllüde SMI'nin prevalans ve prognozunu treadmill egzersiz EKG testi ve egzersiz talyum myokard sintigrafisini bir arada kullanarak değerlendirdiler. Teste tabi tutulan tüm hastaların %6'sında egzersizin indüklediği SMI mevcuttu (ortalama yaş 60). Bu çalışma, egzersizin indüklediği SMI'nin 5. ve 6. dekatlarda %2'den 9. dekatta %15'e progressif olarak yükseldiğini de göstermektedir (83). Naka ve arkadaşları Japon nondiyabetik kontrol grubunda sessiz iskemi prevalansını %5,3 olarak buldular (65). Yaş gözönünde tutulsa bile, SMI prevalansı diyabetik yaşlı hastalarda nondiyabetik popülasyona göre daha yüksektir (82). Nondiyabetik popülasyonda SMI yaygınlığı %0.5 ile %4.7 arasında değişkenlik gösterir (86, 97, 110). Ancak diyabetiklerde SMI yaygınlığı %6.4 ile %56.7 gibi geniş bir aralıkta ortaya çıkmaktadır (82, 87, 94, 97,111-115). Bu geniş aralık şunlarla bağlantılı olabilir: Çalışma grubunun karakteristikleri (yaş, cinsiyet, DM tipi, şeker DM süresi, mikro ve makrovasküler komplikasyonların varlığı, KAH için risk faktörlerinin varlığı); iskemi tespiti için kullanılan görüntüleme yöntemleri (egzersiz testleri, holter izlemesi, stres ekokardiyografi, sintigrafi); görüntüleme yöntemleri ile oluşmuş iskeminin koroner anjiyografik doğrulanması; SMI tanımı (miyokardiyal infarktüs sonrası SMI, anjinalı hastalarda SMI veya tamamen asemptomatik hastalarda SMI); çalışmaya dahil etme veya çalışma dışı tutmanın kardiyak kriterleri (istirahat ekokardiyografideki ST-T anormallikleri, istirahat ekokardiyografideki iskemik değişiklikler, konjestif kalp yetersizliği). Bizim çalışmamızda noninvaziv testlerle saptanan SMI sıklığı sırasıyla; efor testi yapılan grupta %9,1 , talyum sintigrafisi yapılan grupta %13,2 , tüm hastalar beraber ele alındığında %11,3'tür. Koroner anjiyografik olarak doğrulanan SMI sıklığı sırasıyla; %4,5 , %11,3 , %8,2'dir. Talyum testi uygulanan 7 hastanın 6'sında koroner anjiyografi ile sonuç doğrulanırken, efor testi pozitif çıkan 4 hastanın 2'sinde koroner anjiyografi normal bulunmuştur. Buna göre efor testinin yalancı pozitiflik oranı % 50, talyum sintigrafisinin ise %14,3 ; efor testinin pozitif prediktif değeri %50 iken talyum sintigrafisinininki %85,7'dir. Sonuç olarak koroner anjiyografi neticesinde efor testi pozitif 1 hastaya stent, 1 hastaya CABG; talyum testi pozitif olan 1 hastaya stent, 2 hastaya

PTCA ve stent, 3 hastaya CABG uygulandı. Efor testi pozitif olan 2, talyum testi pozitif olan 1 hastaya medikal tedavi önerildi.

Aterosklerotik lezyonların anatomik dağılımı üzerine DM'un etkisi belirsizdir. Çalışmalarda DM'lu hastalarda daha yaygın bir aterosklerotik tutulum olduğu belirtilmektedir (116, 117). Bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı saptanan diyabetiklerde koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonların yaygın olduğu görülmüştür.

Tüm bu bilgiler göstermektedir ki; diyabetik hastaların SMI açısından erken tanısı, hastalığın morbidite ve mortalitesini olumlu yönde etkileyecektir. Son yapılan çalışmalarda, 10 seneden fazla tip 2 DM geçmişleri olan hastaların EKG'lerinde (hastalarda ilave risk faktörleri olsun veya olmasın) bir Q dalgalı MI tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak 10 yıldan uzun süredir DM tanısı olan hastalara düzenli stress testi yaptırmaları önerilmektedir (101). Diğer bir çalışmada, diyabet süresi 10 yıldan fazla olan hastalarda SMI insidansı %42,5 bulundu (118). Inoguchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 60 yaşını geçmiş hastalara, artan koroner arter hastalığı riski nedeniyle düzenli görüntüleme testleri önerilmektedir (82). Bizim çalışmamızda noninvaziv testlerle SMI saptanan hastalarda diyabet süresi ≤ 10 yıl olanlarda SMI sıklığı %8,6 , > 10 yıl olanlarda %15,4 olmasına rağmen iki gurup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Koroner anjiyografik olarak doğrulanan SMI bulunan hastalar arasında diyabet süresi ≤ 10 yıl olanlarda SMI sıklığı %3,4 , > 10 yıl olanlarda %15,4 olmasına rağmen yine iki gurup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Çalışılan hasta sayıları arttırıldığında 10 yılı aşkın süredir DM'u olan hastalarda SMI sıklığının artacağını tahmin etmekteyiz.

1998 yılında ADA (American Diabetes Association), asemptomatik tip II diyabetlilerde KAH'nın erken tespiti için multipl kardiyovasküler riskli hastalar üzerine özel bir odaklanmayla bir kılavuz yayınladı. Çeşitli risk faktörlerine göre KAH için takip ve test stratejisi belirledi. Buna göre aşağıdaki kriterlerin ikisine sahip olan asemptomatik diyabetik hastalara KAH'nın incelenmesi için kardiak test yapılması önerildi:

1. Tipik ya da atipik kardiyak semptomlar
2. İskemi ya da infarktüsü akla getiren istirahat EKG
3. Periferel veya karotis arter tıkkayıcı hastalığı
4. Sedanter yaşam tarzı, ≥ 35 yaş ve yoğun egzersiz programına başlama planı
5. Diyabete ek olarak listedeki 2 veya daha fazla risk faktörü

- a) Total kolesterol \geq 240 mg/dL, LDL kolesterol \geq 160 mg/dL, ya da HDL kolesterol $<$ 35 mg/dL
- b) Kan basıncı $>$ 140/90 mmHg
- c) Sigara içmek
- d) Ailede erken yaşta KAH hikayesi
- e) Pozitif mikro/makroalbüminüri testi

Buna göre pre-test risk; 0-1 risk faktörüne sahip olanlarda düşük, 2-3 risk faktörüne sahip olanlarda orta ve 4-5 risk faktörün sahip olanlarda yüksek olarak belirlendi ve risk gurupları ile egzersiz treadmill testinin sonucuna göre takip ve test stratejisi belirlendi.

Sessiz koroner arter hastalığını belirlemek için ileri test yapılacak hastaları belirlemek için oluşturulan ADA kriterlerini yeterli bulmayan çalışmalar da mevcuttur. Kharlip ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmaya göre risk faktörlerinin miktarı ile koroner arter hastalığı insidansı ya da derecesi arasında bağımsız bir ilişki gözlenmedi (119). DIAD çalışmasına göre görüntüleme için 2 veya daha fazla risk faktörünü yeterli olarak kabul etmekle test anormalliği olan geniş bir hasta gurubu hatasız olarak tanınmamaktadır. 2 veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarla 2'den az risk faktörüne sahip hastalar arasında belirgin anormal myokardiyal perfüzyon sonuçlarının eşit sıklıkta olduğu görüldü. Buna göre, yalnızca ADA kılavuzuna göre seçilen hastalar sessiz iskemili hastaların %41'ini tespitte yetersiz kaldı (103). ADA kılavuzunun etkinliğini araştırmak üzere Scognamiglio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, toplam 1899 asemptomatik diyabetik hasta risk faktörü \geq 2 ve $<$ 2 olmak üzere hastaları iki guruba ayrıldı. Tüm hastalara dipridamollü myokardiyal kontrast ekokardiyografi ve sonuçta pozitif çıkanlara koroner anjiyografi uygulandı. Her iki gurupta risk faktörü profiline bakmaksızın sessiz iskemi sıklığı ve önemli KAH sıklığı benzerdi, fakat koroner anatomi farklıydı. 2. gurupta tek damar hastalığı sıklığı fazlayken; 3 damar hastalığı, diffüz hastalık ve damar tıkanıklığı prevalansı ilk gurup hastalardan daha düşüktü. İlk gurup hastaların %45'inde koroner anatomi herhangi bir revaskülarizasyon prosedürüne izin vermiyordu. Sonuç olarak 0-1 risk faktörü olan ve anormal myokardiyal kontrast ekokardiyografisi olan hastalar için agresif tanısal yaklaşım, daha uygun anjiyografik anatomili hastalarla karakterize koroner arter hastalıklı vakaları tanımak için gerekliyken; 2 veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda yüksek prevalanslı asemptomatik hastaları ayırmada yardımcı değildir ve yalnızca revaskülarizasyon için

uygun olmayan koroner anatomili daha ciddi bir koroner arter hastalığı ile ilişkilidir(120). Yine bazı araştırmacılar bu bildiriye, bilimsel çalışmalara dayanmaktan ziyade bir uzman toplantısının sonucu olarak ele almakta ve SMI görüntülemesinin, sistemik bir yaklaşımdan ziyade daha fazla kişiselleşmesi gerektiğinden yana görüş bildirmektedirler (121).

Eforlu EKG testi, kolay uygulanabilir, ulaşılabilir ve nispeten ucuz bir test olması nedeniyle koroner iskemiye tespit için en iyi noninvaziv testtir. Ayrıca hastalar iyonize radyasyona maruz kalmazlar. 22047 hastayı kapsayan 147 araştırmalık bir meta-analizde egzersiz EKG; KAH'ı %68'lik bir sensitivite, %77'lik bir spesivite ve %73'lük bir doğruluk ile tespit edebildi (122). Sargin ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, eforlu EKG ile sessiz iskemi pozitif olarak tanımlanan vakaların %85,5'inde KAH oluştuğu koroner anjiyografi ile doğrulanmıştır ve buna göre Türk diyabetik hastalarda %12,4 oranında sessiz iskemi tespit etmişlerdir (123). Bacci ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada KAH risk faktörleri olan 206 hastanın 141'ü efor testini yapabilmış, bunların 27'si (%19) pozitif olarak değerlendirilmiş, 65 hasta yorgunluk vs. nedeniyle testi tamamlayamamıştır. Efor testi pozitif çıkan 27 hasta ve testi uygulayamayan hastalar arasından seçilen 44 hastaya (toplam 71 hasta) koroner anjiyografi yapılmış ve koroner arter hastalığı prevalansı %29 olarak değerlendirilmiştir. Buna göre stress EKG doğruluğu %79 olarak saptanmıştır. Yanlış negatif olarak değerlendirilen hastaların diyabet süreleri daha uzundu ve periferik vasküler hastalık açısından daha yaygın periferik vasküler hastalığa sahip olarak bulunmuştur (124). Detrano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada önce egzersiz testi yapılan hastalara sonrasında koroner anjiyografi yapılarak sonuçlar karşılaştırılmış ve egzersiz testinin sensitivitesi %68, spesivitesi %77 olarak bulunmuştur (102). Birçok verilere göre egzersiz testinin sensitivitesi %55-70, spesivitesi %77-90 bulunmuştur (102, 106, 125). Paillole ve arkadaşları diyabetik hastalarda KAH tanısı için noninvaziv testlerin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada egzersiz EKG testinin pozitif prediktif değerinin düşük olmasına rağmen (%50), yüksek negatif prediktif değere sahip olduğunu (%86) saptadılar (126). Bu bulgu, diyabetik hastalarda görüntülemenin ilk adımı olarak egzersiz EKG kullanımını desteklemektedir. Çünkü çalışmadaki bu sonuçlara göre bir popülasyondaki KAH tanısını dışlamakta, negatif egzersiz testi sonucu oldukça yeterli görünmektedir. Ek olarak bu test daha ucuz ve daha kolay ulaşılabilir bir testtir. Bizim çalışmamızda efor testi yapılan grupta SMI sıklığı %9,1 , koroner anjiyografik olarak doğrulanan SMI

sıklığı %4,5'tir. Efor testi pozitif çıkan 4 hastanın 2'sinde koroner anjiyografi normal bulunmuştur. Buna göre efor testinin yalancı pozitiflik oranı % 50, pozitif prediktif değeri %50' dir. Bu yanlış pozitiflik, mikrovasküler hastalık varlığı nedeniyle olabilir (127). Efor testi çalışmamızın pozitif prediktif değer sonuçları Paillole ve arkadaşlarınıninkiyle benzerdir. Çalışmamızda efor testi negatif ve pozitif vakalar arasında cinsiyet, aile öyküsü, ilaç çeşidi, sigara öyküsü ve hipertansiyon sıklığı; yaş, boy, kilo, BMİ, diyabet süresi, HbA1c, AKŞ, Total kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin ortalamaları yönünden istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hiçbir parametrede istatistiksel anlamlı fark görülmemesinin nedeni, hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir.

Randajalan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada egzersiz testi esnasında ST depresyonu ve sessiz iskemi saptanan diyabetiklerin, diyabetik olmayanlara göre mortalite ve morbiditelerinin daha kötü olduğunu göstermişlerdir (128). 2 yıllık takipte holter veya egzersiz testi esnasında sessiz iskemi saptananlarda, saptanmayanlara göre mortalitenin 3 kat arttığı gözlenmiştir. Deedwania ve Carbaja, yaptıkları araştırmalarda holter sırasındaki sessiz iskeminin mortalite için bağımsız bir belirleyici olduğunu ve klinik değişikliklerin koroner anjiyografideki KAH düzeylerinin ek bir prognostik belirteç olmadığını göstermişlerdir (129). Bu durum; diyabetiklerde kardiyak nöropati nedeniyle semptomların algılanamaması, enfarktüs alanının daha geniş olması, MI sonrasında kalp yetmezliğinin daha sık gelişmesi, diyabetik kardiyonöropatiye bağlı Q-T uzamasının görülmesi, metabolik bozukluklar sonucunda hipokalemi, hipokalsemi gelişmesi, ani kalp ölümünün daha sık görülmesine bağlı olabilir.

Cass ve Bari çalışmasına göre sessiz iskemili diyabetik hastaların sürvisinde by-pass cerrahisi sonrasında düzelme gözlenmiştir (99, 130). Bu çalışmada 5 yıllık sürvi oranı diyabetiklerde ilk koroner olaydan sonra %38, ikinci koroner olaydan sonra ise %25, diyabetik olmayanlarda ise bu oranlar sırasıyla %75 ve %50 olarak bulunmuştur.

Yapılan bazı çalışmalarda diyabetiklerin bir kısmında; koroner arterlerin anjiyografik olarak normal bulunmasına rağmen, egzersiz esnasında ST segment depresyonu veya göğüs ağrısı görülmüştür. Bu vakaların çoğunluğunun kadın olduğu tespit edilmiştir. Bu vakalarda istirahat halinde iskemi olmazken; efor esnasında kalbin performansında beklenen değişiklik olmamakta, ejeksiyon fraksiyonu azalmakta, ventrikülde bölgesel duvar hareket bozukluğu gelişerek myokarda iskemi

oluştugu düşünölmektedir (131, 132). Bu vakaların çoğunluğunun metabolik sendromlu hastalar olduğu ve 1/3'ünde hipertansiyon bulunduğu tespit edilmiştir (51, 131). Bizim çalışmamızda egzersiz testi pozitif olan 4 vakanın 2'sinde koroner anjiyografi normal bulundu ve bu 2 hasta da kadındı.

Gokcel ve arkadaşları tarafından yürütölen araştırmada görüntöleme testi olarak tetrafosmin kullanılarak eforlu EKG ile birlikte myokardiyal tarama yapılmıştır. 172 asemptomatik tip II DM hastasından 24'ünde (%12.2) anormal EKG sonuçları alınmıştır. Bu 14 vakadan 13'ünde koroner anjiyografiden sonra KAH bulunmuştur. Bu vakalar ile KAH bulunmayan vakalar karşılaştırıldığında erkek cinsiyet, retinopati, hipertansiyon ve postprandiyal glökoz seviyelerindeki farklılıklar dışında karakteristik bir özellik görölmemiştir. Yaş, diyabet süresi, tedavi tipi, nefropati, BMI, bel çevresi, HbA1c seviyesi ya da HDL kolesterol hariç lipid profiline göre gözlenen bir fark olmamıştır (133). Benzer başka bir araştırmada, insülinli veya insüliniz tedavi altındaki tip II diyabetik hastalarda KAH prevalansı ile anormal eforlu test sonuçları arasındaki korelasyonla ilgili olarak yakın sonuçlar raporlanmıştır (94). Bizim çalışmamızda talyum sintigrafisi negatif ve pozitif vakalar arasında cinsiyet, aile öyküsü, ilaç çeşidi sigara öyküsü ve hipertansiyon sıklığı; yaş, boy, kilo, BMI, diyabet süresi, HbA1c, AKŞ, Total kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin ortalamaları yönünden istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hiçbir parametrede istatistiksel anlamlı fark görölmemesinin nedeni, hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir. Buna karşılık efor testi pozitif ve talyum testi pozitif bulunan hastalar ele alındığında; talyum grubunda OAD+insülin kullanımı ve kan üre ortalamaları, efor grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Ateroskleroz ve diyabet üzerine olan Milan Araştırması, diyabetik erkeklerde daha yüksek KAH seviyesi tespit etmiştir (111). Gökcel ve arkadaşları, tip II DM'lu asemptomatik %14,06 erkek ve %3,07 kadın hastada anjiyografik olarak önemli koroner arter stenozu saptadılar (133). Yine diğer başka araştırmalarda KAH'nın erkek cinsiyetinde daha yaygın olduğu görölmüştür (94, 101). Cinsiyetin erkek olması yalnız başına bir risk faktörü olsa da Sargin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik erkek ve kadın hastalar arasında KAH prevalansına bağlı olarak belirgin bir farklılık ortaya çıkmamıştır (123). Koistinen, cinsiyetler arasında bir farklılık bulunmamasının, diyabetik kadınların KAH'a karşı dirençlerinde oluşun bir düşüşü yansıtabileceğini öne sürmüşlerdir. MISAD grubu, KAH prevalansı ile erkek ve kadın hastalardaki BMI'ler arasında olası bir korelasyon üzerinde durmuş; ama belirgin bir

farklılık bulamamıştır. Buna karşın, anormal eforlu test sonuçları olan kadın hastaların BMI'leri Sargin ve arkadaşlarını araştırmalarında tekabül eden erkek hastalara göre istatistiksel olarak belirgin şekilde yüksek çıkmıştır (63, 66, 123). Bizim çalışmamızda tüm guruplarda erkek ve kadın vakalar arasında SMI sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Sonucumuz, Sargin ve arkadaşlarının sonucuyla benzerdir. Yine anjiyografik olarak doğrulanan SMI saptanan hastalarda erkek ve kadınlar arasında BMI açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Sonucumuz MISAD gurubunun sonucuyla benzerdir.

MPS ile SMI tespiti için sınırlı veri vardır ancak DM hastalarında KAH teşhisi için MPS'nin isabetli sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (72, 134). Ayrıca kardiyak veya nonkardiyak nedenlerle efor testi uygulanamayan yaşlı hastaların önemli bir çoğunluğunda efor testi uygulanamadığından (%7-38,6) dipiridamolü myokard talyum sintigrafisi kullanılmasının daha uygun olduğunu belirten yayınlar vardır (65, 82).

MPS, yüksek pozitif ve negatif prediktif değerlere sahiptir ve koroner anjiyografi kararını etkileyen en önemli belirteç olarak kabul edilmektedir (135). Eğer en azından görüntüleme çalışmalarının bir tanesi pozitif ise noninvazif görüntüleme çalışmalarında (egzersiz testleri, Holter izlemesi ve MPS) SMI yaygınlığı %18.4 ile %30.4 arasında değişmiştir. Bu çalışmalarda koroner anjiyografi tarafından doğrulanan SMI yaygınlığı %9.2 ile %15.9 arasında olmuştur (136, 137). Tip II DM'lu asemptomatik hastalarda görüntüleme için myokardiyal perfüzyon görüntülenmesini kullanan ilk çalışma olan DIAD çalışmasında SMI sıklığı %22 olarak bulunmuştur (103). Araz ve arkadaşları Tc-99m MIBI kullanılarak yapılan MPS ile SMI yaygınlığını %15.5 olarak buldular ve bu çalışmada diğer çalışmalarla benzer olarak anjiyografik olarak doğrulanan SMI yaygınlığı %9.6 idi. MPS için %64.7'lik (erkeklerde %77.8 ve kadınlarda %50.0) genel bir pozitif prediktif değer hesapladılar (138). Daha önceki çalışmalarda pozitif prediktif değer %35.3 ile %77.8 arasında olduğu bildirilmektedir (66, 101, 126, 136, 137). Koistinen ve arkadaşları DM hastalarında SMI sıklığını talyum tomografik imgeleri kullanarak %23.1 ve koroner anjiyografik doğrulama kullanarak %10.0 olarak tespit etmişlerdir (143). Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada Janand-Delenne ve arkadaşları DM hastalarında SMI sıklığını talyumlu MPS kullanarak %19 olarak bulmuşlardır ve hastaların %13.3'ünde belirgin derecede koroner arter daralması tespit etmişlerdir (101). En düşük SMI yaygınlığı (%6.4), Milano'da gerçekleştirilen bir çalışmada rapor edilmiştir. Milano çalışmasındaki düşük

oran muhtemelen çalışmaya dahil edilme kriteri olarak sınırsız hastalık süresi seçilmiş olmasına bağlıydı (111). Paillole ve arkadaşları yüksek pozitif prediktif değer (%76) ve yüksek negatif prediktif değer (%89) ile en iyi sensitivite (%80) ve spesivitenin (%87) dipridamollü talyum sintigrafisinde olduğunu gösterdiler (126).

Puente ve arkadaşlarına göre SPECT'in sessiz iskemi saptamada sensitivitesi %97, spesivitesi %97, pozitif prediktif değeri %90 ve negatif prediktif değeri %2'ydi. Bu çalışmaya göre stres protokolü boyunca göğüs ağrısı ve ST depresyonunun yokluğu, sessiz iskemi tanısı için iyi markerlar değildir. MPS'de iskemi saptanan asemptomatik hastalar, 3,8 kat daha fazla önemli koroner arter obstrüksiyon riskine sahiptir (144). Bizim çalışmamızda SMI sıklığı talyum sintigrafisi yapılan grupta %13,2 , koroner anjiyografik olarak doğrulanan SMI sıklığı %11,3'tür. Talyum testi uygulanan 7 hastanın 6'sında koroner anjiyografi ile sonuç doğrulanırken kalan 1 vakada koroner arterlerde önemsiz değişiklikler saptandı. Buna göre talyum sintigrafisinin pozitif prediktif değeri %85,7 , yanlış pozitiflik değeri %14,3'tür.

Cosson ve arkadaşları EKG stres testi ve egzersiz myokardiyal sintigrafiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında bu testlerin sessiz koroner stenozu saptamadaki pozitif prediktif değerleri sırasıyla %41,9 ve %44,7 idi. Her iki test anormal olduğunda pozitif prediktif değer %63,6'ya yükselmiştir. EKG stres testi ve myokardiyal sintigrafinin ikisinde de anormal sonuç olan hastaların, daha kötü bir prognoza sahip olduğunu; SMI'nin yalnızca koroner stenozla ilişkili vakalarda kötü bir prognozu olduğunu belirttiler. Yine Cosson ve arkadaşları maksimal bir EKG stres testi ile kombine myokardiyal sintigrafinin erkeklerde kadınlardan daha faydalı olduğunu gösterdiler (139). Bizim çalışmamızda efor testi pozitif ve talyum testi pozitif olan hastalar arasında SMI sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Yine aynı iki grup arasında koroner anjiyografik olarak doğrulanan SMI sıklıkları arasında da açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Inoguchi ve arkadaşları dipridamollü talyum sintigrafisi ve egzersiz EKG testini birlikte kullanarak pozitif prediktif değeri % 94'e kadar çıkarmışlardır (82).

Kadınlarda anterior iskemi ile ilgili yalancı pozitif sonuçlar memeyele ilgili interpozisyona bağlı olabilir. Araz ve arkadaşlarının çalışmasında yalancı pozitif iskemili 4 kadının hepsi myokard perfüzyon sintigrafisi üzerinde anterior defekt gösterdiler; 3 tanesinde normal koroner arterler vardı ve bir tanesinde ise sağ koroner arterde plak vardı (138). Diyabetik hastalardaki obezite, meme interpozisyonu, hastanın semptomlarını ifade edebilme yeteneği veya testi yorumlayan uzmanın

güvenilirliği gibi etmenlerin yanı sıra hastalardaki sayısız spesifik faktör (hipertansiyon ve kardiyomyopati gibi); KAH için noninvaziv testlerin sensitivitesine etki edebilir. Hipertansiyon, diyabete ek olarak sol ventrikül kitlesini daha da artırır ve yanlış pozitif talyum defektlerine neden olabilir (64, 140, 141). Diyabetik kardiyomyopati, en hafif formunda bile segmental duvar hareket anormalliklerine ya da iskemiye taklit eden talyum defektlerine neden olabilir (64, 142). Bizim çalışmamızda Talyum sintigrafisi uygulanan 7 hastadan 1 tanesinde sonuç koroner anjiyografik olarak doğrulanmamıştır ki bu hasta da erkektir. Bu hastadaki yanlış pozitifliğin nedeni, HT varlığı olabilir.

Le Feuvre ve arkadaşları asemptomatik diyabetik vakalarda stres talyum 201 SPECT ve dobutamin ekokardiografi kullanarak yaptıkları çalışmada, SPECT'in yüksek riskli asemptomatik diyabetik hastalarda belirgin koroner stenozu saptamada dobutamin ekokardiografiden daha tutarlı olduğunu saptamışlardır. Bu popülasyonda revaskülarizasyonla beraber risk faktörlerinin yoğun tedavisi ve SMI'nin agresif tedavisi ile uzun zamanlı iyi bir prognozun ilişkili olduğunu ve bu prognozun diyabetik hastalarda başlangıçta SMI olan ve olmayanlarda benzer olduğunu bildirmişlerdir (145).

Son yayınlara göre; perfüzyon görüntüsü için kullanılan adenozinin indüklediği ST segment depresyonu, semptomatik hastalarda önemli KAH ve kötü kardiyak sonuçların bir prediktörüdür (146, 147). DIAD çalışmasında adenozinin indüklediği ST depresyonu, perfüzyon anormalliği olsun ya da olmasın kadınlarda daha yaygın olarak bulundu (103). Bu bilgi, son yayınlardaki bahsedilen görüşler nedeniyle geniş yankı uyandırmıştır. DIAD çalışmasında perfüzyon anormalliği olmayan ST segment depresyonu, tüm kadın hastaların %4'ünde gözlemlendi.

Birçok çalışma diyabetiklerde KAH'nın diyabetin şiddeti ve glisemi kontrolü ile değil de, diyabetin süresi ile ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (148-150). Bazı çalışmalarda ise KAH'nın diyabet süresi ile artış gösterdiği kanıtlanamamıştır (117, 151, 152). Araz ve arkadaşlarının çalışması, SMI ile kötü glisemik kontrol arasında bağlantı kuran ilk çalışmadır. Erkek cinsiyet, ailede KAH öyküsü, retinopati, periferik vasküler hastalık ile SMI arasında bağlantı kuran pek çok çalışma vardır (65, 101, 109, 154). UKPDS çalışmasına göre hipergliseminin sıkı kontrolü ile kardiovasküler komplikasyonlarda %16'lık bir düşüş tespit edilmiş olup, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Yine UKPDS çalışmasına göre tip 2 diyabette hbA1c düzeyleri intensiv tedavi ile %7'ye, konvansiyonel tedavi ile %7,9'a düşürüldüğünde

mikrovasküler komplikasyonlarda %25'lik bir azalma görülmesi, glisemi kontrolü ile hbA1c %6,2'nin altında tutulursa mikrovasküler komplikasyonların oluşmadığının tespit edilmesi ile; hipergliseminin makrovasküler komplikasyonların oluşumunda etkisinin sınırlı olduğu, mikrovasküler komplikasyonlar için ise en önemli sebep olduğu gösterilmiştir (153). Naka ve arkadaşlarının çalışmasında diyabet şiddetin SMI sıklığında etkili olduğu, fakat bunu tespit amacıyla kullanılan HbA1c'nin kısa süreli glisemik kontrolü göstermesi nedeniyle yetersiz bir parametre olduğu üzerinde durulmuştur (94). Bizim çalışmamızda efor testi pozitif ve negatif olan hastalar arasında yaş, diyabet süresi, hbA1c, KAH aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde talyum sintigrafisi pozitif ve negatif olan hastalar arasında yaş, diyabet süresi, HbA1c, KAH aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Yine noninvaziv testlerle saptanan SMI sıklığı $HbA1c \leq 7,5$ olan hastalarda %12, $HbA1c > 7,5$ olan hastalarda %11,1 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bazı çalışmalar SMI prevalansının yaş arttıkça arttığını bildirirken (82, 111, 136, 155), diğerleri bu ilişkiyi desteklememiştir (65, 97, 101, 156).

Önceki çalışmalarda SMI ile BMI arasında bir ilişki olduğu bildirilmemiştir (63, 65, 97, 111, 136, 156). Buna karşın, anormal eforlu test sonuçları olan kadın hastaların BMI'leri Sargin ve arkadaşlarını araştırmalarında tekabül eden erkek hastalara göre istatistiksel olarak belirgin şekilde yüksek çıkmıştır (123). Bizim çalışmamızda anjiyografik olarak doğrulanan SMI saptanan hastalardan erkek ve kadın hastalar arasında BMI açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Sonucumuz MISAD gurubunun sonucuyla benzerdir.

Jenand-Delenne ve diğerleri tarafından belirlenen KAH aile geçmişi ile SMI arasındaki ilişki (101) diğer çalışmalar tarafından desteklenmemiştir (97, 111). Çalışmamızda ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bu çalışmaların büyük bir kısmı SMI ve lipit seviyeleri arasında bir ilişki kuramamıştır (65, 82, 97, 101, 136, 155, 156) ancak Milano çalışmasında SMI, total kolesterol ve trigliserit seviyeleriyle bağlantılı çıkmıştır (111). Bizim çalışmamızda da diğer bir çok çalışma gibi hiçbir grupta SMI ile lipit seviyeleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

SMI ile önemli bir KAH faktörü olan sigara içme alışkanlığı arasındaki ilişki daha önce herhangi bir çalışmada gösterilmemiştir (97, 101, 111, 136, 155, 156).

Bizim çalışmamızda hiçbir grupta sigara içme öyküsüyle SMI arasında bir ilişki gösterilememiştir ($p > 0,05$).

Kısaca özetlemek gerekirse; bizim çalışmamızda karşılaştırılan hiçbir grupta SMI ile cinsiyet, aile öyküsü, sigara öyküsü ve hipertansiyon sıklığı; yaş, boy, kilo, BMI, diyabet süresi, HbA1c, AKŞ, Total kolesterol, trigliserid ve kreatinin ortalamaları arasında bir ilişki gösterilemedi ($p < 0,05$). Fakat talyum grubunda OAD+insülin kullanımı sıklığı, yaş ve üre değeri ortalaması; efor grubuna göre belirgin derecede yüksekti ($p > 0,05$).

KAH ile beraber mikroalbuminüri ve proteinüri ile kardiyovasküler ölüm arasındaki ilişkiler iyi bilinmektedir (156, 157, 158). Proteinürisi olan hastalar olmayanlara göre 1,7 kat fazla SMI prevalansına sahiptirler. Proteinüri ve mikroalbuminüri KAH için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon ve hiperlipidemiyle ilişkili olmasının yanısıra, tek başına da KAH için güçlü bir bağımsız risk faktörüdür (159-161). SMI ile diyabetik nefropati arasında bir bağlantı beklenmesine rağmen Araz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mikroalbuminüri ve overt proteinüri veya her ikisi ile SMI arasında bir ilişki tespit edilememiştir (138). Ayrıca Jenand-Delenne ve arkadaşları da SMI ile diyabetik nefropati arasında bir ilişki bulamamıştır (101). Ancak Milano çalışmasında mikroalbuminüri ile değil ama proteinüri ile SMI arasında, yine diğer bir çalışmada SMI ve proteinüri arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (82, 111). Biz çalışmamızda kan üre değerine baktık. Buna göre talyum testi yapılan grupta efor testi yapılan gruba göre üre değeri ortalaması belirgin biçimde yüksek bulduk ($p < 0,05$). Bu pozitifliği klinik olarak anlamlı bulmamaktayız çünkü üre çok çeşitli parametrelerden etkilenmekte, dolayısıyla her zaman kronik bir renal patolojiyi göstermemekte ve proteinüri ile korelasyonu tam olmamaktadır. Efor testi yapılan grupta testin pozitif ve negatif olduğu hastalar arasında üre değeri ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Benzer şekilde talyum testi yapılan grupta testin pozitif ve negatif olduğu hastalar arasında üre değeri ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

SMI sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkili olarak bulunurken (97, 102, 111, 156, 162-164), bazı yazarlar kan basıncı ile bir ilişki kuramamışlardır (65, 101, 136, 138, 155). UKPDS çalışmasına göre kan basıncının 144/82 mmHg altında tutulması ile stroke, diyabete bağlı ani ölüm, kalp yetmezliği, mikrovasküler komplikasyonlar ve görme kaybında belirgin bir azalma görülmüştür. Yine bu çalışmada kan basıncının 144/82 mmHg altında tutulması ile kardiyovasküler ve mikrovasküler

komplasyonlarda %24-56 arasında, MI'nde ise %21'lik bir risk azalması saptanmıştır. Ancak bu sonuçlar diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (51). Bizim çalışmamızda efor testi yapılan grupta testin pozitif ve negatif olduğu hastalar arasında hipertansiyon varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Yine talyum testi yapılan grupta testin pozitif ve negatif olduğu hastalar arasında hipertansiyon varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Şu ana kadar diyabetik hastalarda SMI ve sessiz koroner stenoz için prediktif faktörleri araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu prediktif faktörler, üç grupta toplanabilir: Diyabetik popülasyonda SMI için prediktif faktörler, diyabetik popülasyonda koroner stenoz için prediktif faktörler, SMI'li diyabetik hastalarda koroner stenoz için prediktif faktörler. Prediktif faktörler ve bunların tespit edildiği belli başlı çalışmalar; tablo 32, 33 ve 34'te özetlenmiştir.

Tablo 32: Diyabetik Popülasyonda SMI İçin Prediktif Faktörler

Referans	Hasta sayısı	Seçim kriterleri	SMI için kardiyak testler	SMI prediktörleri	
				Univariate analizler	Multivariate analizler
Naka 1992	132	HT	EKG stres test	cinsiyet, t. kol, kan basıncı	
Misad 1997	866	KV risk faktörü ve insülin kullanımı yok	EKG stres test ve myokard sintigrafisi	Cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, t kol, TG, proteinüri, istirahatte anormal EKG	Cinsiyet, yaş, t kol, proteinüri, istirahatte anormal EKG
Valensi 1997	92	≥ 2 KV risk faktörü	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi ya da sürekli EKG monitörizasyonu	Yok	
Janand-Delenne 1999	92	≥ 2 KV risk faktörü	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi ya da sürekli EKG monitörizasyonu	Cinsiyet	
Rutter 1999	86	Mikroalbuminüri	EKG stres test	Yaş, albüminüri, diyastolik kan basıncı	
Inoguchi 2000	140	>60 yaş	EKG stres test ve myokard sintigrafisi	Yaş, proteinüri	
Valensi 2000	404	≥ 2 KV risk faktörü	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi ya da sürekli EKG monitörizasyonu	>60 yaş	
Cosson 2001	400	≥ 1 KV risk faktörü	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi	Yaş, HbA1c	yok
Bacci 2002	206	≥ 2 KV risk faktörü	EKG stres test	Yaş, bacak ve karotis arteriopati	

Tablo 33: Diyabetik Populasyonda Koroner Stenoz İçin Prediktif Faktörler

Bu çalışmalarda, sadece anormal non-invaziv testli hastalara koroner anjiyografi uygulandı. Dahası; yanlış negatif testli hastalar, koroner stenoza sahip değil olarak değerlendirildi. SMI ve sessiz koroner stenozlu hastalar; SMI'li fakat normal koroner anjiyografili ve SMI'siz hastalarla karşılaştırıldı.

Referans	Hasta sayısı	Seçim kriterleri	SMI için kardiyak testler	Sessiz koroner stenoz prediktörleri	
				Univariate analizler	Multivariate analizler
Koistinen 1990	136	Komplikasyonsuz	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi ya da sürekli EKG monitörizasyonu	yok	
Janand-Delenne 1999	92	≥2 KV risk faktörü	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi ya da sürekli EKG monitörizasyonu	Yaş, retinopati, ≥2 KV risk faktörü, KAH aile öyküsü	
Gazzaruso 2002	1323	Komplikasyonsuz	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi ya da her ikisi	Albüminüri, HDL kol, apo(a) polimorfizmi, LP(a)	Albüminüri, sigara, apo(a) polimorfizmi, Lp(a)
Gazzaruso 2002	1971	Komplikasyonsuz	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi ya da her ikisi	Albüminüri, HDL kol, apo(a) polimorfizmi, LP(a), homosistein, sigara	Albüminüri, HDL kol, apo(a) polimorfizmi, Lp(a), homosistein, sigara
Cosson 2003	362	≥1 KV risk faktörü	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi	Cinsiyet, >60 yaş, arteriyopati, ≥2 KV risk faktörü	Cinsiyet, >60 yaş, ≥2 KV risk faktörü

Tablo 34: SMI'li Diyabetik Hastalarda Koroner Stenoz İçin Prediktif Faktörler

Bu çalışmalarda, yalnızca koroner anjiyografi uygulanan SMI'li hastalar değerlendirildi. Hem SMI hem koroner stenozlu hastalar, SMI'li fakat koroner stenozu olmayan hastalarla karşılaştırıldı.

Referans	Koroner anjiyografi sayısı	Seçim kriterleri	SMI için kardiyak testler	SMI'li hastalarda sessiz koroner stenozun prediktörleri	
				Univariate analizler	Multivariate analizler
Naka 1992	36	HT	EKG stres test	Yaş, insülin tedavisi, retinopati	Yok
Valensi 1997	24	≥2 KV risk faktörü	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi ya da sürekli EKG monitörizasyonu	Yaş, sistolik kan basıncı, postprandiyal glisemi, t kol, LDL kol, TG, apoB	
Cosson 2001	93	≥2 KV risk faktörü	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi ya da her ikisi	Yaş	Yok
Piot 2003	85	≥1 KV risk faktörü	EKG stres test ya da myokard sintigrafisi ya da her ikisi	Mikroalbüminüri, HT, CRP, fibrinojen, lökosit sayısı	CRP, fibrinojen, lökosit sayısı

ÖZET VE SONUÇ

DM'un ateroskleroza bağılı olarak gelişen ve önde gelen kronik makrovasküler komplikasyonu olan koroner arter hastalığı, DM'un ve DM sonucu ölümlerin temel sebebidir. KAH riski, normal nüfusla karşılaştırıldığında DM hastalarında daha fazla görülmektedir. Dahası KAH'nın prognozu, DM olmayanlara nazaran diyabetiklerde daha kötüdür ve MI süreci diyabetiklerde kısa ve uzun dönemde daha yüksek ölüm oranı doğurduğu için daha ciddidir. Bu nedenle SMI'nin erken tanısı hastaların prognozu açısından çok önemlidir. Tip II DM'ta SMI sıklığı, normal popülasyona göre daha fazladır. Bu vakalarda diyabetik kardiyonöropati nedeniyle göğüs ağrısı algılanmamaktadır.

Daha öncesinde bilinen bir koroner arter hastalığı bulunmayan; efor veya istirahat dispnesi, nefes darlığı tanımlamayan 97 diyabetik hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği'nden takip edilen hastalardı. Hastaların 33'ü erkek, 64'ü kadındı; yaşları 38 ile 73 arasındaydı. Yaş ortalaması efor gurubunda $53,61 \pm 7,86$, talyum gurubunda $57,13 \pm 8,09$ idi. Hastaların rastgele seçilen 44'üne eforlu EKG (treadmill test), 53'üne talyumlu myokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı.

Çalışmamızın amacı; diyabetik hastalarda SMI saptanmasında iki testin etkinliğini değerlendirmek ve birbiriyle kıyaslama yapmaktır. Efor testi uygulanan 44 hastanın 4'ünde, talyum sintigrafisi yapılan 53 hastanın 7'sinde test sonucu pozitif olarak bulundu. Test sonuçları pozitif olan vakalara SMI'nin doğrulanması için koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografide KAH kriteri olarak herhangi bir koroner arterde %40 ve üzeri darlık saptaması koşulu benimsendi. Efor testi pozitif 4 hastanın 2'sinde, talyum sintigrafisi pozitif 7 hastanın 6'sında koroner anjiyografi SMI ile uyumlu olarak saptandı. Koroner anjiyografi neticesinde efor testi pozitif 1 hastaya stent, 1 hastaya CABG; talyum testi pozitif olan 1 hastaya stent, 2 hastaya PTCA ve stent, 3 hastaya CABG uygulandı. Efor testi pozitif olan 2, talyum testi pozitif olan 1 hastaya medikal tedavi önerildi. Buna göre çalışmamızda noninvaziv testlerle (efor ve talyum) saptanan SMI sıklığı sırasıyla; efor testi yapılan grupta %9,1 , talyum sintigrafisi yapılan grupta %13,2 , tüm hastalar beraber ele alındığında %11,3'tür. Koroner anjiyografik olarak doğrulanan SMI sıklığı sırasıyla; %4,5 , %11,3 , %8,2'dir. Buna

göre efor testinin yalancı pozitiflik oranı % 50,0 , talyum sintigrafisinin ise %14,3 ; efor testinin pozitif prediktif değeri %50,0 iken talyum sintigrafisinininki %85,7'dir.

Hastalar talyum testi negatif ve pozitif olanlar, efor testi negatif ve pozitif olanlar, noninvaziv testlerle (efor ve talyum gurubu hastalar bir arada) pozitif ve negatif sonuç saptananlar, koroner anjiografik olarak SMI olduğu doğrulanan ve SMI olmadığı tespit edilenler olarak kendi içinde kıyaslandı. Karşılaştırılan hiçbir grupta SMI ile cinsiyet, aile öyküsü, sigara öyküsü ve hipertansiyon sıklığı; yaş, boy, kilo, BMİ, diyabet süresi, HbA1c, AKŞ, Total kolesterol, trigliserid ve kreatinin ortalamaları arasında bir ilişki gösterilemedi ($p < 0,05$). Fakat talyum grubunda OAD+insülin kullanımı sıklığı, yaş ve üre değeri ortalaması; efor grubuna göre belirgin derecede yüksekti ($p > 0,05$).

Sonuç olarak SMI tanısı için efor testi ve talyumlu myokard perfüzyon sintigrafisinin birbirlerine istatistiksel olarak üstünlüklerini saptayamadık. Bu durumda kolay ulaşılabilen ve maliyeti düşük olan egzersiz EKG testinin SMI saptanması için daha mantıklı bir seçenek olduğu düşünülebilir. Ancak sayısal olarak bakıldığında talyum sintigrafisiyle daha fazla hastaya SMI tanısı koyabildik ve talyum testinin pozitif prediktif değerini efor testine göre çok daha yüksek bulduk. Hasta sayısı arttırıldığında talyum sintigrafisinin efor testine göre istatistiksel olarak ta üstün olduğunun görülebileceği kanaatindeyiz. Çalışmamıza göre KAH'nın herhangi bir faktörle ilişkisi bulunmamaktadır; ancak hasta sayısı arttırıldığında literatürle uyumlu bulguların elde edilebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: diabetes mellitus, egzersiz EKG testi, sessiz myokardiyal iskemi, talyumlu myokard perfüzyon sintigrafisi

ABSTRACT AND CONCLUSION

The coronary artery diseases, that is the well known macrovascular complication of DM developing in association with the atherosclerosis, is the primary cause for DM and the deaths associated with DM. It is more common in the DM patients. Furthermore, the prognosis of KAH is worse in diabetics, when compared to the patients without DM, and MI process is more serious in diabetics because it causes high mortalities in the short and long term. Because of that, early diagnosis of SMI is important as for the prognosis of patients. In these cases, breast pain due to diabetic cardioneuropathy is not perceived.

97 diabetic patients, who had no known coronary artery diseases, or no defined rest dyspnea or dyspnea were included in the study. The patients were followed in the Istanbul Training and Research Hospital Diabetes Policlinics. 33 of the patients were male, 64 were female, between the ages 38 and 73. The average age was $53,61 \pm 7,86$ in the effort group, $57,13 \pm 8,09$ in the Thallium group. 44 patients, who were arbitrarily chosen, were subjected to EKG (treadmill test), 53 were subjected to thallium myocardial perfusion scintigraphy.

The purpose of this study was to assess the efficiency of the two tests in diabetic patients and compare the tests with each other. 4 of the 44 patients subjected to effort tests, and 7 of the 53 patients subjected to thallium scintigraphy revealed positive test results. The patients whose test results were positive, were administered coronary angiography so that SMI was verified. In the coronary angiography, determination of 40% or over constriction in a coronary artery was assumed as a requirement for KAH criteria. 2 of the 4 patients with positive effort test, thallium scintigraphy was positive, and 6 of the 7 patients with positive thallium scintigraphy revealed SMI compliant coronary angiography. After coronary angiography, 1 patient with positive effort test was applied a stent, 1 patient was applied CABG, 1 patient with positive thallium test was recommended a medical treatment. Accordingly, in our study, the SMI frequency determined by non-invasive tests (effort, thallium) was 9.1% in the group subjected to effort test, 13.2% in the group subjected to thallium scintigraphy, and 11.3% considering all patients together. The SMI frequency that could be verified by coronary angiography is 4.5%, 11.3%

and 8.2% respectively. Hence, the false positiveness ratio of the effort test is 50.0% while that of the thallium scintigraphy is 14.3%, the positive predictive value of the effort test is 50.0%, and that of the thallium scintigraphy is 85.7%

The patients were compared in such classifications as having negative or positive effort tests, the ones found positive or negative through noninvasive tests (effort and thallium group patients together), the ones which are verified to be or not to be SMI by coronary angiography. In none of the compared group, a relation was found between SMI and sex, family history, smoking history, hypertension frequency, age, height, weight, BMI, diabetes period, HbA1c, AKS, Total Cholesterol, triglyceride and creatinine averages ($p < 0.05$). But in the thallium group, OAD + insulin usage frequency, age and urea value averages was considerably high in comparison to effort group ($p > 0.05$).

As a result, we could not determine the statistical superiority of the effort test to thallium myocardial perfusion scintigraphy for the purpose of SMI diagnosis. In such a case, the easily available and cost effective ECG test could be considered as a better choice for SMI verification. But from the numerical point of view, we could be able to diagnose more patients with SMI using thallium scintigraphy and found much higher positive predictive value of the thallium test in comparison to the effort test. When the number of patients have been increased, we have very much to believe that thallium scintigraphy could be seen superior to the effort test from statistical point. According to our study, KAH does not have a relation with any factor, but when the number of patients have been increased, we think that, literature compliant findings could be obtained.

Key words: diabetes mellitus, exercise EKG test, myocardial perfusion scintigraphy, silent myocardial ischemia,

KAYNAKLAR

- 1) Alberti KG, Zimmet P: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539–553, 1998
- 2) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *By Diabetes Care* 27: 5-10, 2004
- 3)Jermendy Gy, Nádas J, Sápi Z: Lipoblastoma-like lipoatrophia induced by human insulin. Morphological evidence for local dedifferentiation of adypocytes? *Diabetologia* 43: 955-956, 2000.
- 4)Yenigun M. Diyabetik mikroanjiopati ve diyabetik makroanjiopati. In: Yenigun M, editor. Her yönüyle diabetes mellitus.2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 315-369, 2001
- 5)Ayvaz G. Diabetes mellitusta tanı, sınıflandırma, klinik, tedavi ve komplikasyonlar. In:İlicin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unal S. İç Hastalıkları.2nd ed. Ankara:Güneş Kitabevi 2279-2331, 1996
- 6)Taskinen MR, Nikkilä EA, Kuusi T, Harmo K. Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 (insulin-independent) diabetes associated with obesity. *Diabetologia* 22(1):46–50, 1982
- 7)Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, et al. Apolipoproteins (a), AI and B and parenteral history in man with early onset ischaemic heart disease. *Lancet*.14;1(8594):1070-3, May 1988
- 8)Kiessebach AH, Alfarisi S, Evans DJ. Composition of very low density lipoproteins in diabetics. *Clin Chem* 26:1261-1265, 1980
- 9)Schaeffer E, Levy RI, Anderson DW. Plasma triglycerides in regulation on HDL cholesterol levels. *Lancet*. 19;2(8086):391-3, 1 Aug 1978
- 10)Small M, Kluff C, MacCuish AC, Lowe GDO. Tissue plasminogen activator inhibition in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 12:655-8, 1989
- 11)Ostermann H, van de Loo J. Factors of the haemostatic system in diabetic patients: a survey of controlled studies. *Haemostasis* 16:386-416, 1986
- 12)Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stres and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 19:257-264, 1996

- 13)**Beisswenger PJ, Spiro RG. Studies on the human glomerular basement membrane and alterations in diabetes: Decreased levels of heparan sulfate proteoglycan and laminin. *Diabetes* 36:374-81, 1987
- 14)**Modan M, Haklin H, Almong S et al. Human endothelial cells growth factor: Cloning nucleotide sequence and chromosome localization. *Science* 233:541-5, 1986
- 15)**Falkner B, Hulman S, Tannenbaum J, Kushner H. Insulin resistance and blood pressure in young black man. *Hypertension* 16:706-11, 1990
- 16)**Feldman RD, Bierbrier GS. Insulin-mediated vasodilation: impairment with increased blood pressure and body mass. *Lancet*.18;342(8873):707-9, Sep 1993
- 17)**Santoro D, et al: Some metabolic aspect of essential hypertension and its treatment. *AJM* 94 (4A) 32S, April 1993
- 18)**Greene DA. Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. *American J. Med* 80:39-52, May 1985
- 19)**Valente AJ, Rozek MM, Schwartz CJ, Graves DT. Characterization of monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 176:309-14, 1991
- 20)**Hamilton TA, May G, Chisolm GM. Oxidized low density lipoprotein supresses the expression of tumor necrosis factor mRNA in stimulated murine peritoneal macrophages. *J Immunol* 144:2343-50, 1990
- 21)**Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Presentation Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama* 251:351, 1984
- 22)**Braunwold Lipes Libby. *Heart Disease* S.1023
- 23)**Frei B, Forre TM, Ames BN, et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human broas-3 plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 277:133-138,1991
- 24)**Mesde TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischemic heart disease. *Lancet* 2:986-988,1987
- 25)**Welch GN, Loscalzo J: Homocystein and atherotrombosis. *N Engl J Med*. 338: 1042-1050, 1998
- 26)**Malinous MR, Boston AG, Krouss RM. Homocystein diet and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee. *American Heart Association* 99: 178-182, 1999

27)Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 86(4):1372-6, 1989

28)Oram IF, Brinton EA, Bierman EL. Regulation for high density lipoprotein activity in cultured human skin fibroblasts and human arterial smooth muscle cells J Clin Invest 72(5): 1611–1621 1983 November

29)Brown MS, Goldstein J, Fredericksen DS. Familial type 3 hyperlipoproteinemia (The Metabolic Basis of Inherited Disease) Stanbury JG, Wyngaarden JB and Fredricksen DS, eds. 4th Ed 1978, s.655-671, McGraw Hill Book Co, Inc, New York

30)Asmal AC. Very low density lipoprotein metabolism in nonketotic diabetes mellitus. Diabetologia 25:3:296, 1983

31)Rothblat GH, Phillips MC. Cholesterol refflux from arterial wall cells. Curr Opin Lipids 2:288-94, 1991

32)Slatte JP, Chait A, Bierman EL. Cholesterol accumulatian in aortic smooth muscle cells exposed to low density lipoproteins: contribution of free cholesterol transfer. Arteriosclerosis 8:750-8, 1988

33)Santiagon V. Overview of the complications of diabetes. Clin Chemistry 32; 10(B):48-52, 1986

34)Bronw MS, Goldstein J. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. Ann Rev Biochem 52:223-61, 1983

35)Wiklund, Camejo G, Mattsson L, et al. Cationic polypeptides modulate in vitro association of low density lipoprotein with arterial proteoglycans, fibroblasts, and arterial tissue. Arteriosclerosis 10:695-702, 1990

36)Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. Free Radic Biol Med 10:339-52,1991

37)Schaeffer E, Levy RI, Anderson DW. Plasma triglycerides in regulation on HDL cholesterol levels. Lancet 2:391, 1978

38)Arnqvist HJ, Ballerman BJ, King GL. Receptors for and effects of insulin and IGF-1 in rat glomerular mesangial cells. Am J Physiol 254:C411-6, 1988

39)Obesity-related hypertension role of insulin and the smpathetic nervous system. J Cardiovascr Pharmacol. Vol 23 (suppl 1): I-8, 1994

- 40)** Jaye M, Howk R, Burgess W, et al. Human endothelial cells growth factor: cloning nucleotide sequence and chromosome localization. *Science* 233:541-5, Aug 1986
- 41)** Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 75:809-17, 1985
- 42)** Heptinsall RH. *Pathology of the Kidney*. 3th edition. Vol. 3 p.1430-1435, 1983
- 43)** Farquhar MG. The glomerular basement membrane: a selective macromolecular filter. In Hay Ed, ed. *Cell biology of extracellular matrix*. New York: Plenum, 1981:335-78.
- 44)** Greene DA. Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. *American J Med* 80:39-52, May 1985
- 45)** Falkner B, Hulman S, Tannenbaum J, Kushner H. Insulin resistance and blood pressure in young black man. *Hypertension* 16:706-11, 1990
- 46)** Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2:419-23, 1989
- 47)** Oparil S. Arterial Hypertension. *Cecil, Textbook of Medicine* 19th edition, 1992, p.275.
- 48)** Potter van Loon B, et al. The cardiovascular risk factor plasminogen inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism* 42(8):945-9, Aug 1993
- 49)** Santoro D, et al. Some metabolic aspect of essential hypertension and its treatment. *Ann J Med* 94(4A) :32, Apr 1993
- 50)** Doi T, Striker LJ, Quaife C, et al. Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone and growth hormone releasing factor but not in those expressing insulin like growth factor-1. *Am J Pathol* 398-403, 1988
- 51)** UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 317:703-713, 1998
- 52)** Westberg NG, Michael AF. Human glomerular basement membrane: chemical composition in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 194:39-47, 1973
- 53)** Peterson DT, Greene WC, Reaven GM. Effect of experimental diabetes mellitus on kidney ribosomal protein synthesis. *Diabetes* 20:649-54, 1971

- 54)** Khalifa A, Cohen MP. Glomerular procollagen lysylhydroxylase activity in streptozotocin diabetes. *Biochem Biophys Acta* 386:332-9, 1975
- 55)** Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2:1-16, 2003
- 56)** Shaffer SW. Cardiomyopathy associated with noninsulin-dependent diabetes. *Mol Cell Biochem* 107:1-20, 1991
- 57)** Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 14:49-57, 1989
- 58)** Sason Z, Rasooly Y, Bhesania T, et al: Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation* 88:1431-1436, 1993
- 59)** Ito H, Hiroe M, Hirata Y, et al. Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 87:1715-1721, 1993
- 60)** Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M and Poole-Wilson PA. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Result from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 21:1967-1978, 2000
- 61)** Ewing DJ, Borseley DQ, Travis P, et al. Abnormalities of ambulatory 24-hour heart rate in diabetes mellitus. *Diabetes* 32:101-105, 1983
- 62)** Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJM* 49:95-108, 1980
- 63)** Faglia E, Fabrizio F, Patrizia C, Felice P, et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease. 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 25:2032-2036, 2002
- 64)** Nesto RW. Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care* 22:1393-5, 1999
- 65)** Naka M, Hiramatsu K, Aizawa T et al. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J* 123:46-53, 1992
- 66)** Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *Br Med J* 301:92-5, 1990

67)Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes . ADA. Diab Care 21;9:1551-1559, 1998

68)Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. Chest 119:1576-1581, 2001

69)Kamalesh M, Matorin R, Sawada S. Prognostic value of negative stress echocardiographic study in diabetic patients. Am Heart J 143:163-168, 2002

70)Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Short L, Launer M: Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease. Diabetes Care 25:1042-1048, 2002

71)Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR, van Domburg RT, Schinkel AF, Vourvouri EC, Bax JJ, De Sutter J, Borghetti A, Poldermans D. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes. Diabetes Care 26:1074-1078, 2003

72)De Lorenzo A, Lima RSL, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR: Preevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stres technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. Am J Cardiol 90:827-832, 2002

73)Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman IO, Cohen I, Abidov A, Shaw LI, Amanullah AM, Germano G, Hachamovitch R. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men: impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. J Am Coll Cardiol 41: 1125-1133, 2003

74)Schinkel AFL, Elhendy A, van Domburg RT, Baw JJ, Vourvouri EC, Sozzi FB, Valkema R, Roelandt JRTC, Poldermans D. Prognostic value of dobutamine-atropine stress myocardial perfusion imaging in patients with diabetes. Diabetes Care 25:1637-1643, 2002

75)Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, Fagret D, Benhamou PY, Gordonnier D, Bernard D, Machecourt J. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Diabetes Care 22:19-26, 1999.

76)Giri S, Shaw LI, Murthy DR, Travin MI, Miller DO, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DO, Heller GV. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial

perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 105:32-40, 2002

77)Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman IO, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 107:2900-2906, 2003

78)Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: Framingham Study. *JAMA* 241:2035-2038, 1979

79)Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 20:736-744, 1992

80)Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 224:31-38, 1988

81)Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 342:1040-1042, 2000

82)Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, Mihara H, Nakagaki O, Takada K, Kawano T, Murao H, Doi T, Nawata H. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 47:37-44, 2000

83)Fleg JL, Gerstenblyh G, Zonderman AB, et al. Prevalence and prognosis significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 81:428-436, 1990

84)Stern S, Taivoni D. Early detection of silent ischemic heart disease by 24 hour electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br Heart J* 36:481-486, 1974

85)Chieschia S, Brunelli C, Simonetti I, Iazzari M, Maseri A. Sequence of events in angina at rest: primary reduction in coronary blood flow. *Circulation* 61:759-764, 1980

86)Lochen ML. The Tromso study: the prevalence of exercise-induced silent myocardial ischemia and relation the risc factors for coronary heart disease in apparently healthy population. *Eur Heart J* 13:728-731, 1992

- 87)**Lubaszewski W, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Rajzer M, Stochmal A. Silent myocardial ischemia in patients with essential arterial hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 13:309-313, 1999
- 88)**Cohn PF. Silent myocardial ischemia. *Ann Intern Med* 109:312-317, 1988
- 89)**Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Condorelli M. Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *AM Heart J* 110:529-534, 1985
- 90)**Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ. Autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diab Med* 7:580-584, 1990
- 91)**Aronow WS, Mercado AD, Ebstein S. Prevalance of silent myocardial ischemia detected by 24-hour ambulatory electrocardiography and its association with new coronary events at 40-months follow-up in elderly diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 69:555-556, 1992
- 92)**Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia:role of subclinical neyropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 22:1433-1437, 1993
- 93)**Ditchburn CJ, Hall JA, de Belder M, Davies AKelly W, Bilous R. Silent myocardial ischemia in patients with proved coronary artery disease: a comparison of diabetic and non diabetic patients. *Postgrad Meed J* 77:395-398, 2001
- 94)**Naka M, Hiramatsu K, Aizawa T, Momose A, Yoshizawa K, Shigematsu S, Ishihara F, Niwa A, Yamada T. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J* 123:46-53, 1992
- 95)**Chipkin SR, Frid D, Alpert JS, Baker SP, Dalen JE, Aronin N. Frequency of painless myocardial ischemia during exercise tolerans testing in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59:61-65, 1987
- 96)**Callaham PR, Froelicher VF, Klein J, Risch M, Dubach P, Friis R. Exercise-induced silent ischemia: age, diabetes mellitus, previous myocardial infarction and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 14:1175-1180, 1989
- 97)**May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. Prevalance and prediction of silent ischemia in diabetes mellitus: a population-based study. *Cardiovasc Res* 34:241-247, 1997

98)Kurata C, Sakata K, Taguchi T, Kobayashi A, Yamazaki N. Exercise-induced silent myocardial ischemia: evaluation by thallium-201 emission computed tomography. *Am Heart J* 119:557-567, 1990

99)Weiner DA, Ryan TJ, Persons L, Fisher LD, Chaitman BR, Shoffield LT, Tristani FE. Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus: a report from the Coronary Artery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 68:729-734, 1992

100)Chiariello M, Indolfi C. Silent myocardial ischemia in patient with diabetes mellitus. *Circulation* 93:2089-2091, 1996

101)Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care*, 22:1396-1400, 1999

102)Detrana R, Gianrossi R, Frocclicher U. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: A metaanalysis of 22 years of research. *Prog. Cardiovasc Dis* 32:173-206, 1989

103)Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 27:1954–1961, 2004

104)Ahluwalia G, Jain P, Chugh SK, Wasir HS, Kaul U. Silent myocardial ischemia in diabetics with normal autonomic function. *Intern J Cardiol* 48:147-153, 1995

105)Baxter CG, Boon NA, Walker JD. Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects The DIAD study. *Diabetes Care* 28:756-757, 2005

106)Miller PF, Sheps DS, Brogdan EE, et al. Aging and pain perception in ischemic disease. *Am Heart J* 120:22-30, 1990

107)Nesto RW, Phillips RT, Katt KG, Hill T, Pesper E, et al. Angina and non diabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 108:170-175, 1988

108)Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Prognosis for coronary stenosis with diabetes and silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 26:1313-4, 2003

109)DeLuca AJ, Saulle LN, Aronow WS, Ravipati G, Weiss MB. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose

intolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 95(12):1472-4, 2005

110)Fazzini PF, Prati PL, Rovelli F, Antonucci D, Menghini F, Seccareccia F, Menotti A. Epidemiology of silent myocardial ischemia in asymptomatic middle-age men (the ECCIS Project). *Am J Cardiol* 72(18): 1383 – 8, Dec 1993

111)Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD Group) Prevalence of unrecognised silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 79:134-139, 1997

112)Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 67:1073-1078, 1991

113)Hume L, Oakley GD, Boulton AJ, Hardisty C, Ward JD. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-age diabetic men. *Diabetes Care* 9:384-388, 1986

114)Chunseng L, Jijun C, Yanfu Q. Follow-up of asymptomatic myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Chin Med Sci J* 8:118-210, 1993

115)O'Sullivan JJ, Conroy RM, Mac Donald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 66:313-315, 1991

116)Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Francis CK, Harthome JW. Cardiomyopathic syndrome due to coronary artery disease. Increased prevalence in patients with diabetes mellitus: a method pair analysis. *Br Heart J* 39:740-747, 1977

117)Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM. Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 46:535-452, 1980

118)Zaharov E, Kazankov IN, Grigor'ev MI. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus without the clinical manifestations of ischemic heart disease. *Kardiologia* 33:16-18, 1993

119)Kharlip J, Naglieri R, Mitchell BD, Ryan KA, Donner TW. Screening for silent coronary heart disease in type 2 diabetes clinical application of American Diabetes Association guidelines. *Diab Care* 29:692-694, 2006

120)Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 47(1):65-71, 2006

- 121)** Meyer P. Silent myocardial ischemia in diabetic patients: to screen or not to screen? *Rev Med Suisse* 1(22):1505-7, 1509-10, 2005
- 122)** Fuster W, Alexander RW, O'Rourke AR, Roberts R, King SB III, Wellens JJ. H. *Hurst's The Heart*. 10th. Ed. Mc Graw Hill, Turkey, 2 p. 472, 2002
- 123)** Sargin H, Ozisik M, Ozisik NC, Seven O, Orbay E, Gozu H, Sargin M, Tekce M, Yayla A. The prevalence of silent ischemia in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 205:351-355, 2005
- 124)** Bacci S, Villella M, Langialonga t, Grilli M, Rauseo A, Mastrolanno S, De Cosmo S, Fanelli R, Trishitta V. *Eur J Endocr* 147:649-654, 2002
- 125)** Gibbons KJ, Bolody GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association on task force of practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 30:260-315, 1997
- 126)** Paillole C, Passa P, Paycha F, Juliard JM, Steg PG, Leblanc H, Philippe L, Gourgon R. Non-invasive identification of severe coroner artery disease in patients with long-standing diabetes mellitus. *Eur J Med* 1:464-468, 1992
- 127)** Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptecar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilatation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 42:1017-1025, 1993
- 128)** Ranjadayalan K, Umochandron V, Ambepityia G, Kopelman PG, et al. Prolonged anginal perceptual threshold in diabetes: effects on exercise capacity and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 16:1120-1124, 1990
- 129)** Kattus AA, Jorgensen CR, Worden RE, Alvora AB. ST segment depression with near maximal exercise in detection of preclinical coronary heart disease. *Circulation* 44:585-595, 1971
- 130)** Chon PF. Silent myocardial ischemia: classification, prevalence and prognosis. *Am J Med* 79: Suppl 3A: 2-6, 1985
- 131)** Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-607, 1988
- 132)** Kemp GH. Left ventricular function in patients with the anginal syndrom and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 32:375-76, 1973
- 133)** Gokcel A, Aydin M, Yalcin F, Yapar AF, Ertorer ME, Ozsahin AK, Muderrisoglu H, Aktas A, Guvener N, Akbaba M. Silent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 40:176-180, 2003

134)Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Hachamovitch R, Shaw LJ. Comparative ability of myocardial perfusion single photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J* 137:949-957, 1999

135)Hannoush H, Shaar K, Alam S, Nasrallah A, Sawaya J, Dakik HA. Analysis of referral patterns, predictive accuracy, and impact on patient management of myocardial perfusion imaging in a new nuclear cardiology laboratory. *J Nucl Cardiol* 10:148-153, 2003

136)Koistinen MJ, Huikuri HV, Korhonen UR, Linnaluoto MK, Kuusi T, Takkunen JT, Taskinen MR. Asymptomatic coronary artery disease in diabetes: relation to the common risk factors, lipoproteins, apoproteins and apo E polymorphism. *Acta Diabetol* 31:210-214, 1994

137)Valensi P, Sachs RN, Lormeau B, Taupin JM, Ouzan J, Blasco A, Nitenberg A, Metz D, Paries J, Talvard O, Leutenegger M, Attali JR. Silent myocardial ischemia and left ventricle hypertrophy in diabetic patients. *Diabetes Metab* 23:409-416, 1997

138)Araz M, Celen Z, Akdemir I, Okan V . Frequency of silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients and the relation with poor glycemic control. *Acta Diabetol* 41:38-43, 2004

139) Cosson E, Paycha F, Paries J, Cattan S, Ramadan A, Meddah D, Attali JR, Valensi P. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med*. 21(4):342-8, 2003

140)van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 82:848-855, 1990

141)Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 125:304-310, 1996

142)Eichhom EJ, Kosinski EJ, Lewis SM, Hill TC, Emond LH, Leland OS. Usefulness of dipyridamol thallium-201 perfusion scanning for distinguishing ischemic from non-ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 62:945-951, 1998

143)Koistinen MJ, Huikuri HV, Pirttiaho H, Linnaluoto MK, Takkunen JT. Evaluation of exercise electrocardiography and thallium tomographic imaging in

detecting asymptomatic coroner artery disease in diabetic patients. *Br Heart J* 63:7-11, 1990

144)Puente A, Roffe F, Chimal JL, Gomez E, Cortes F. Non-invasive evaluation of coronary atherosclerotic disease in patients with silent ischemia: usefulness of myocardial perfusion spect, electrical, angiographic, and imaging correlation. *Arch Cardiol Mex* 75(1):29-34, 2005

145)Le Feuvre CL, Barthelemy O, Dubois-Laforgue D, Maunory Ch, Mogenet A, Baubion N, Metzger JP, Timsit J. Stres myocardal scintigraphy and dobutamine echocardiography in the detection of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 31(2):135-42, 2005

146)Klodas E, Miller TD, Christian TF, Hodge DO, Gibbons RJ. Prognostic significance of ischemic changes during vasodilator stres testing in patients with normal spect images. *J Nucl Cardiol* 10:4-8, 2003

147)Abbott BG, Afshar M, Berger AK, Wackers FJT. Prognostic significance of ischemic changes during adenosine infusion in patients with normal myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 10:9-16, 2003

148)Liebow IM, Hellerstein HK, Miller M. Atherosclerotic heart disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 18:438-447, 1955

149)Pinart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1: 168-188, 1978

150)Hambly RI, Sherman L, Mehta J, Aintablian A. Reappraisal of the role of the diabetic state in coronary artery disease. *Chest* 70:251-7, 1976

151)Epstein FH, Keller JB, Francis TJR. Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community. *Ann Intern Med* 62:1170-1187, 1965

152)Pell S, D'Alonzo LA. Factors associated with long-term survival of diabetics. *JAMA* 214:1937-1840, 1970

153)Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Henderson W, et al. For the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in type 2 diabetes (VA CSDM) Group: Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Intern Med.* 157:181-88, 1997

154)Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ, Zarich SW, Hill T, Lewis SM, Lane SE. Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular

disease: assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 120:1073-1077, 1990

155) Earle KA, Mishra M, Morocutti A, Barnes D, Stephens E, Chambers J, Viberti GC. Microalbuminuria as a marker of silent myocardial ischemia in IDDM patients. *Diabetologia* 39:854-856, 1996

156) Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM. Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 83:27-31, 1999

157) Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, Fitzgerald AP, Sandhu B, Jackson PG. Microalbuminuria and coroner heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes* 47:1786-1792, 1998

158) Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird HR, Knowler WC. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 27:1499-1504, 1998

159) Borch-Jensen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 28:590-596, 1985

160) Jensen T, Borch-Jensen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 30:144-148, 1987

161) Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41:736-741, 1992

162) Show KM. Macrovascular disease in in diabetes. *Diabetic Complications*. John Wiley and Sons Ltd. P 179-203, 1996

163) Dormiter AC, Shenoy PN, Shirott RA, et al. Diffuse coronary artery disease in diabetic patients. Fact or fiction? *Circulation* 57:133-136, 1978

164) Vigorita C, Betocchi S, Bonzai G, et al. Severity of coronary artery disease in patient with diabetes mellitus angiographic study of 34 diabetic and 120 nondiabetic patients. *Am Heart J* 100:782-787, 1980