

T.C.
Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı
Sosyal Sigortalar Kurumu Başkanlığı
Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü
Göztepe Eğitim Hastanesi
II. İç Hastalıkları Kliniği
Şef: Prof. Dr. Aytekin Oğuz

KORONER ARTER HASTALIĞI VE
METABOLİK SENDROM İLE
CD36 DÜZEYİ İLİŞKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

DR. MÜMTAZ TAKIR

İstanbul - 2003

T.C
Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı
Sosyal Sigortalar Kurum Başkanlığı
Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü
Göztepe Eğitim Hastanesi
II.Dahiliye Kliniği
Şef: Prof. Dr. Aytekin Oğuz

**KORONER ARTER HASTALIĞI VE METABOLİK SENDROM İLE
CD36 DÜZEYİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. MÜMTAZ TAKIR

İstanbul - 2003

ÖNSÖZ

Başhekimimiz; Sayın Prof. Dr. Hasan Erbil'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen, değerli bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği geçen Klinik Şefim Sayın Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a,

Asistanlığımın ilk bir buçuk yılında beraber çalıştığım, temel eğitimimde önemli katkıları olan Klinik Şefim Uzm. Dr. Durmuş Şendağ'a,

Asistanlığım süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Klinik Şef Yardımcımız Sayın Dr. Süleyman Şeker'e,

Bu çalışmada büyük bir özverili ile yardımcı olan Uzm. Dr. Hale Aral'a, Doç. Dr. Emel Demiralp'e, hastanemiz koroner yoğun bakım ünitesi, ikinci iç hastalıkları kliniğinin hemşire hanımlarına, tezimin yayına hazırlanmasında yardımlarından dolayı Baver Ergun'a

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm uzman, asistan, hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Her an desteğini yanımda hissettiğim aileme ve sevgili eşim Dr. Huriye Berk Takır'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mümtaz Takır

KISALTMALAR

- ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AHA : American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği)
APG : Açlık plazma glukozu
ATP III : Adult Treatment Panel III (üçüncü erişkin tedavi paneli)
ARB : Anjiotensin reseptör blokeri
BKO : Bel kalça oranı
BKİ : Beden kütle indeksi
BMIPP : Beta-methyl-p-iodophenyl pentadecanoic asit
CRP : C-reaktif protein
DM : Diabetes mellitus
EDRF : Endotel kaynaklı gevşetici faktör
FAT : Yağ asiti translokaz
GLUT 4 : Glukoz transporter protein 4
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HECT : Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi
HODE : Hidroksi okta deka dienoik asit
HOMA : Homeostasis model assessment
ISH : Uluslararası Hipertansiyon Derneği
İV GTT : İntravenoz glukoz tolerans testi
JNC VI : Joint National Committee VI (Birleşik Ulusal Komite 6. Raporu)
KAH : Koroner arter hastalığı
KVH : Kardiyovasküler hastalık
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
LIMP : Lizozomal integral membran proteinini
NCEP : National Cholesterol Education Program (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı)
OGTT : Oral glukoz tolerans testi
PPAR- γ : Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör gama
PAİ-1 : Plazminojen aktivatör inhibitör 1
SHR : Spontan hipertansif rat
TGF- β : Transforming growth factor

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
A. Koroner Kalp Hastalığı Risk Faktörleri.....	3
B. Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Riski.....	10
C. Metabolik Sendrom.....	12
D. İnsülin Direnci ve Ateroskleroz.....	13
E. CD36.....	18
F. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri.....	27
MATERYAL ve METOD	30
BULGULAR	37
TARTIŞMA	51
SONUÇ	57
ÖZET	58
KAYNAKLAR	60

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ve ülkemizde başta gelen mortalite sebebidir. Major risk faktörlerinden; abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz tolerans bozukluğu veya hiperglisemi ile karakterize bir tablo olan metabolik sendromlu kişilerde kardiyovasküler morbidite ve mortalite belirgin biçimde artmıştır. İnsülin direncinin temel patogenetik mekanizma olarak kabul edildiği bu sendromun moleküler temeli henüz bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda insülin direnci ile ilişkili olduğu öne sürülen, yeni bir membran reseptörü olan CD36 üzerinde durulmaktadır. Yağ asiti translokazı olarak da bilinen CD36, proteinlerin çöpçü reseptör ailesine aittir. Eksikliğinde yağ asiti ve lipid transportunda oluşacak defektlerin aterojenik lipid profiline, dolayısıyla ateroskleroz gelişimine yol açabileceği öne sürülmektedir.

Ülkemizde metabolik sendromun ve koroner arter hastalığının, oldukça yüksek olarak saptanan prevalansı nedeniyle, bu tabloların patogenezinde rol oynayabilecek tüm faktörlerin kendi toplumumuzda da değerlendirilmesi gerekir. Bu amaçla metabolik sendromu olan ve olmayan koroner arter hastalarında CD36 düzeyi araştırıldı.

Mart-Ekim 2002 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Polikliniklerinde takip edilmekte olan, belirlenmiş kriterlere uyan 60 hasta ve aynı yaş grubunda sağlıklı, kontrol grubunu oluşturan 32 kişi çalışmaya alındı. Hastalar metabolik sendrom kriterlerinden en az 3'ünü taşıyıp taşıyamalarına göre 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba, koroner arter hastalığı ve metabolik sendromu olan 28 hasta (12 kadın, 16 erkek, ortalama yaş; 59.64 ± 6.57 yıl), ikinci gruba, koroner arter hastalığı olan fakat metabolik sendromu olmayan 32 hasta (16 kadın, 16 erkek, ortalama yaş: 58.16 ± 6.10 yıl) ve kontrol grubu olarak da 32 kişi (16 kadın, 16 erkek, ortalama yaş: 57.13 ± 3.97 yıl) alındı.

Serum insülin ve glukoz değerlerinden yararlanılarak HOMA modeliyle insülin direnci hesaplandı. Periferik kan lökosit eldesinden sonra flow sitometri yöntemiyle lenfosit, granülosit ve monositler üzerinde CD36 düzeyi bakıldı.

Lenfositler üzerinde bakılan CD36 düzeyi ortalamaları metabolik sendromlu koroner arter hastalarında 12.86 ± 9.55 , metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında 14.53 ± 12.79 ve kontrol grubunda 11.06 ± 8.03 idi. İstatistiksel olarak her üç grup arasında fark anlamlı değildi. Granülositler üzerinde bakılan CD36 düzeyi ortalamaları metabolik sendromlu koroner arter hastalarında 20.86 ± 13.42 metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında 24.91 ± 22.51 ve kontrol grubunda 20.16 ± 11.67 idi. İstatistiksel olarak her üç grup arasında fark anlamlı değildi. Monositler üzerinde bakılan CD36 düzeyi ortalamaları metabolik sendromlu koroner arter hastalarında 49.02 ± 28.85 , metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında 47.40 ± 25.13 ve kontrol grubunda 52.20 ± 26.54 idi. İstatistiksel olarak her üç grup arasında anlamlı fark bulunmazken, CD36 düzeyi ortalamasının metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında en düşük seviyede, kontrol grubunu oluşturan kişilerde ise en yüksek seviyede olduğu görüldü. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Açlık serum insülini, metabolik sendromlu koroner arter hastalarında 12.74 ± 7.34 $\mu\text{IU/ml}$, metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında 10.35 ± 5.30 $\mu\text{IU/ml}$, kontrol grubunda 6.63 ± 4.16 $\mu\text{IU/ml}$ bulundu. Kontrol grubu ile hasta grupları arasında açlık plazma insülin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunurken, her iki hasta grubu arasında anlamlı fark yoktu.

HOMA modeliyle değerlendirilen insülin direnci ortalaması metabolik sendromlu koroner arter hastalarında; 3.21 ± 1.34 , metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında; 2.29 ± 1.12 ve kontrol grubunda; 1.45 ± 0.91 olarak bulundu. İnsülin direnci açısından kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında anlamlı bir fark bulunmazken, kontrol grubu ile metabolik sendromu olan hasta grubu arasında ve her iki hasta grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bu bulgular toplumumuzda CD36 düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom arasında anlamlı bir ilişki varlığını göstermemiştir.

GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ve ülkemizde başta gelen mortalite sebebidir(1,2). Major risk faktörlerinden; abdominal obezite, kan basıncı yüksekliği, dislipidemi ve glukoz tolerans bozukluğu veya hiperglisemi ile karakterize bir tablo olan metabolik sendromlu kişilerde kardiyovasküler morbidite ve mortalite belirgin biçimde artmıştır(3). İnsülin direncinin temel patogenetik mekanizma olarak kabul edildiği bu sendromun moleküler temeli henüz bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda insülin direnci ile ilişkili olduğu öne sürülen, yeni bir membran reseptörü üzerinde durulmaktadır(4). Moleküler teknolojinin gelişmesiyle fizyolojik olaylardaki rolü son zamanlarda ortaya konan bu yeni membran reseptörü; CD36'dır.

CD36; hücre adezyonu, antijen sunumu, apoptotik hücrelerin klirensi, yağ asiti ve lipidlerin transportu, kullanımı ve depolanmasında etkili bir multiligand reseptörüdür(4). CD36 eksikliğinde yağ asiti ve lipid transportunda oluşacak defektlerin aterojenik lipid profiline, dolayısıyla, ateroskleroz gelişimine yol açabileceği öne sürülmektedir(5). CD36'nın aterogenezin engellenmesindeki önemli rollerinden biri okside LDL'yi toplayıp, yok etmesidir. Ayrıca, TGF- β üzerinden, apoptotik hücrelerin fagositik temizlenmesine katkıda bulunarak, plak stabilitesinde rol oynar(6). CD36 eksikliği olan deney hayvanlarında plazma trigliseridleri ve plazma yağ asitleri yüksek bulunmuş ve bu hayvanlarda insülin direnci tespit edilmiştir(7).

CD36, insülin direnci ve ateroskleroz ilişkisinin araştırıldığı klinik çalışmalara literatürde çok az rastlanmaktadır. Çalışmamıza başladığımız 2002 yılına kadar yayınlanmış olan en geniş seri Miyaoka ve arkadaşlarının 2001 yılında, açlık plazma glukozu, plazma trigliserid düzeyleri, kan basınçları yüksek 26 Japon hastada CD36 eksikliği tespit ettikleri çalışmadır(8). Araştırmacılar; bu 26 hastanın yarısında koroner arter hastalığı risk faktörleri, 5 hastada sistemik insülin direnci bulunduğunu ve CD36 eksikliğini insülin direnci ile ilişkili bulduklarını bildirmişlerdir.

Ulaşabildiğimiz yerli ve yabancı kaynaklarda ve kişisel görüşmelerde bizim toplumumuzda CD36 düzeyi ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık. Ülkemizde metabolik sendromun ve koroner arter hastalığının, oldukça yüksek olarak saptanan prevalansı nedeniyle(9), bu tabloların patogenezinde rol oynayabilecek tüm faktörlerin kendi toplumumuzda da değerlendirilmesi gereklidir. Bu alışma Türk toplumunda, koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom ile CD36 eksikliği arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla planlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

A. KORONER KALP HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Aterosklerotik damar hastalıkları olan koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıklarının ortak risk faktörleri vardır. Bunlar; major risk faktörleri, kondisyonel risk faktörleri ve predispozan risk faktörleri olarak ayrılabilir(10). Major risk faktörlerinden diabetes mellitus oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır[Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (National Cholesterol Education Program; NCEP) üçüncü erişkin tedavi paneli(Adult Treatment Panel; ATP III)](11). Aşağıda ayrıntılı olarak bahsedilecek risk faktörleri birden fazla olarak aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar. Bu da kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde toplam risk kavramını gündeme getirmiştir(12,13). Kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde kondisyonel risk faktörleri olarak yer alan ve çoğu son zamanlarda bir risk faktörü olarak tanımlanmış olan parametreler hala sürmekte olan çalışmalarla araştırılmaktadır.

Major risk faktörleri:

1. Sigara kullanımı: Sigara en önemli düzeltilebilir çevresel etkenlerden biridir. Tüm önlenebilir ölümlerin %50'inden sigara sorumludur ve bunların yarısı kardiyovasküler hastalığa bağlıdır(14). Sigaranın olumsuz etkileri, günlük içilen miktara ve alışkanlığın süresine bağlı olarak ortaya çıkar(15). Sigara protrombotik etkisini, serbest oksijen radikallerini artırmak suretiyle endotel fonksiyonlarını bozarak, içerdiği nikotin ile damar tonusunu artırarak gösterir. Protrombotik etkileri arasında HDL kolesterol düzeyini düşürmek, sekonder polisitemi yoluyla kan viskozitesini, kan fibrinojen konsantrasyonunu ve trombosit tepkilerini artırmak da vardır(16). Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada, sigaranın ölümcül koroner olayları %70 artırdığı gösterilmiştir.

Tablo 1. 1 : Koroner kalp hastalığı risk faktörleri

A. Major risk faktörleri

1. Sigara kullanımı
2. Hipertansiyon
3. Diabetes mellitus
4. Serum kolesterol (LDL kolesterol) yüksekliği

B. Kondisyonel risk faktörleri

1. Trigliserid yüksekliği
2. Küçük yoğun LDL
3. Lipoprotein (a)
4. Homosistein
5. Pıhtılaşma faktörleri
 - Plazminojen aktivatör inhibitör-1
 - Fibrinojen
6. C-reaktif protein

C. Predispozan risk faktörleri

1. Obezite (özellikle abdominal obezite)
2. Fiziksel aktivite azlığı
3. Erkek cinsiyet
4. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı bulunması
5. Sosyal ve ekonomik faktörler
6. Psikolojik faktörler
7. İnsülin direnci

(Sansoy V.: Koroner Arter Hastalığında Primer Ve Sekonder Korunmada Risk Belirlenmesi adlı makalesinden alınmıştır.)

2. Hipertansiyon: Amerikan Birleşik Ulusal Komitesinin altıncı raporu (The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; JNC VI) ve Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Derneği 1999 Kılavuzu (WHO/ISH 1999) hipertansiyonu; sistolik kan basıncının 140 mmHg ya da üzeri ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ya da üzeri olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak şeklinde tanımlanmaktadır(17).

Endotel disfonksiyonu hipertansiyonun erken evrelerinden itibaren ortaya çıkar. Endotele bağımlı vazodilatörlere yanıtın azalması, lipoproteinlere damar geçirgenliğinin artması, endotelin üretimi ve artmış lökosit adezyonu, endotel disfonksiyonunun aterogenezi destekleyen olumsuz etkileridir(18). John Swales ve arkadaşları, her yaştaki kadın ve erkeklerde sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın kardiyovasküler hastalık gelişme riskini %30 artırdığını göstermişlerdir(19). Mc Mahon ve arkadaşları ile Collins ve arkadaşları gerek sistolik gerekse diyastolik kan basıncı ile koroner olay ve inme gelişme riski arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir(20,21).

3. Diabetes mellitus: Diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

4. Serum kolesterol (LDL kolesterol) yüksekliği: Lipid hipotezine göre aterosklerotik damar hastalığını başlatan en önemli faktör serum kolesterol değerlerindeki yüksekliktir. Serum kolesterolü ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki vardır(22,23). Endotel disfonksiyonunun başlatılmasında ve devamında lipoproteinlerin rolü vardır. Serum lipoproteinlerinden şilomikronlar aterogeneze katkıda bulunmaz. Şilomikron artıkları ve VLDL artıkları kısmen etkilidir. En önemli aterogenetik lipoprotein ise LDL'dir. Serumda ölçülen LDL kolesterol yüksekliği de koroner kalp hastalığı için major bir risk faktörüdür. Tedavi ile LDL kolesterolün düşürülmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltması bunun en iyi kanıtı olmuştur. 1988 yılında üç ayrı çalışmada (WOSCOPS, CARE ve 4S), statinlerle sağlanan serum LDL kolesterol seviyesindeki değişiklik (özellikle 125 mg'm altındaki değerlerde) ile koroner olay riskinde azalma sağlandığı gösterilmiştir(24,25,26).

B. Kondisyonel risk faktörleri :

1. Trigliserid yüksekliği: Trigliseridden zengin lipoproteinleri artışı ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki uzun yıllar gözardı edilmiş, ancak, son zamanlarda serum trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde yeterince kanıt birikmiştir(27,28). Epidemiyolojik çalışmalar hipertrigliseridemi çok yüksek serum trigliserid düzeylerinin değil hafif ve orta derecede yüksek (150-400 mg/dl) trigliserid düzeylerinin koroner hastalık için önemli risk oluşturabileceğini göstermiştir(29,30).

2. Küçük yoğun LDL: LDL kolesterolün aterogeneze olan katkısı bu molekül daha küçük ve daha yoğun hale geldiğinde çok artmaktadır. Küçük yoğun LDL hem damar duvarından daha kolay geçen, hem de modifikasyona daha müsait olan bir lipoprotein tipidir. Ateroskleroz ile ilişkisi ailesel kombine hiperlipidemilerde açıkça gösterilmiştir. Bu genetik lipoprotein bozukluğunda; küçük yoğun LDL partiküllerinin aşırı üretimi ve trigliserid yüksekliği mevcuttur(31).

3. Lipoprotein (a) [Lp (a)]: Yeni risk faktörlerindedir. Taşıdığı esas lipid kolesteroldür. Lp(a)'nın önemi plazminojene, F VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne yapısal benzerliğinden kaynaklanır. Rosengren A ve arkadaşları tarafından, lipid metabolizması ile pıhtılaşma sistemi arasında bir bağlantı temsil ettiği öne sürülmüştür(32). İn vitro çalışmalar Lp(a)'nın aterogeneze, kolesterol uptake'i yoluyla direkt olarak, fibrinolizi inhibe ederek de indirekt olarak rol oynadığını göstermiştir(33).

4. Homosistein: Homosistein endotel hücreleri üzerine toksiktir. Protrombotiktir(34). EDRF, nitrik oksit salgılanmasını azaltır(35). Kollajen üretimini, düz kas hücre proliferasyonunu ve Lp(a)'nın fibrine bağlanmasını artırır(36).

Homozigot homosisteinemi olan bireylerde hızlanmış aterosklerozun olduğu eskiden beri bilinmektedir. Son zamanlarda plazma homosistein düzeyindeki hafif bir artışın bile inme, miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler olayların bir prediktörü olduğu anlaşılmıştır(37). Eğer beraberinde hipertansiyon, hiperkolesterolemi veya sigara içimi varsa risk çok daha büyümektedir. Wilcken DEL ve arkadaşları 50 yaş altındaki erkeklerde plazma homosistein düzeyinin yüksekliği ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir(38).

Homosistein yükselmesi sık görülür. Bir enzim eksikliği veya bir enzimin kofaktöründeki eksiklik veya defekte bağlı olarak gelişir. Vit B12 ve folat eksikliği homosistein yükselmesi ile koreledir.

5. Pıhtılaşma faktörleri:

Plaminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ -1): Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivitenin azalması PAİ -1 düzeylerinin yükselmesine bağlı olabilir.

Juhan Vaque ve arkadaşları koroner arter hastalarında plazma PAİ -1 düzeylerinin yükseldiğini ve bu kişilerde insülin düzeyleri ile PAİ -1 düzeylerinin korele olduğunu göstermişlerdir(39). Bu sonuçlar PAİ -1'nin insülin direnci sendromunda rolü olduğunu desteklemektedir. Hamsten ve arkadaşları 45 yaşından önce Mİ geçirmiş olan kişilerde plazma PAİ -1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğunu ve PAİ -1 düzeylerinin plazma trigliserid düzeyi ile ilişkili olduğunu tespit ettiler(40).

Fibrinojen: Trombusun yapısını oluşturan fibrin proteinin temel maddesidir. Bir akut faz reaktanıdır. Karaciğerde yapılır. Bilindiği gibi sigara ve doku hasarı ile yükselir. Fibrinojen düzeyi her ne kadar yaş, sigara, hipertansiyon ve obesite gibi diğer risk faktörleri ile beraber olursada KAH için bağımsız bir risk faktörüdür(41).

Kannel WB ve arkadaşları ile Meade TW ve arkadaşları plazma fibrinojen düzeylerinin koroner arter hastalığı riskinin bir prediktörü olduğunu göstermişlerdir(41, 42).

Heinrich J ve arkadaşları PROCAM çalışmasında; 2000'den fazla erkeği 6 yıl izlemişler. Koroner arter hastalığı öyküsü olanlarda olmayanlara göre fibrinojen düzeyini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır(43).

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da; fibrinojen düzeyinin başta sigara olmak üzere diğer risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ve Türk toplumunda batılı toplumlara göre fibrinojen düzeyinin ılımlı yüksek olduğu bulunmuştur(44).

6. C-reaktif protein (CRP):

Hassas CRP ölçümleri serumda bir akut faz reaktanı olarak bulunan CRP ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir(45).

Hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP plazmadaki LDL ve VLDL kolesterol ile kompleks oluşturur. Kompleks haline gelen CRP klasik kopleman yolunu aktifleştirerek proinflamatuvar etki gösterir(46).

CRP düzeyinin erkeklerde inme için, kadınlarda koroner ve serebrovasküler olaylar için bir prediktör olduğu saptanmıştır(45, 47).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP'nin in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Doku faktörü in vivo pıhtılaşmanın başlatıcısıdır. Arter duvarında artmış CRP yoğunluğu koroner trombotik olaylarla ilişkili olduğunu gösterir(46).

Henüz CRP'nin bir marker mi yoksa bir risk faktörü mü olduğunu söyleyebilmek için erkendir. Bugünkü klinik uygulamada serum hassas CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır(48).

C. Predispozan risk faktörleri

1. Obezite: Obezitede koroner arter hastalığı ve inme riski artmıştır(49). Obezite derecesine ek olarak vücut yağ dağılımının özel bir önemi vardır. Abdominal obezitesi olanlarda koroner arter hastalığı için diğer risk faktörlerinden lipid anormallikleri, hipertansiyon ve glukoz intoleransı (insülin direnci) da genellikle bulunur. Epidemiyolojik çalışmalarda abdominal obezite indeksi olarak bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ancak bel çevresinin ölçülmesinin obezite açısından yararlı ve yeterli bir indeks olduğu görülmüştür. Çünkü bel çevresi vücut kitle indeksi ile yakından ilgili ve risk faktörleri ile daha yakın ilişkidir(50).

Obezitede hipertansiyon ve dislipidemiye yol açan olaylar zincirini başlatan insülin direnci ve hiperinsülinemidir(51).

2. Fiziksel aktivite azlığı: Koroner arter hastalığı ile fiziksel aktivitenin arasında bir ilişkinin varlığı bilinmektedir(52). Egzersiz kilo ve kan basıncındaki azalmadan ayrı olarak HDL kolesterolü yükseltir, trigliseridleri ve insülin direncini azaltır. Bunlara ek olarak egzersizin olasılıkla endojen opioidlerin salgılanmasıyla ilişkili öfori verici bir etkisi vardır. Optimal yarar sağlamak için gerekli olan egzersiz düzeyi konusunda tam bir görüş birliği yoksa da yalnızca yüksek risk taşıyan aterosklerotik hastalar için değil, sağlıklı yaşama yönelik

önerilerin bir parçası olarak da ılımlı, düzenli egzersiz programının uygulanması önerilmektedir(52).

Prospektif epidemiyolojik çalışmalar sedanter yaşam biçiminin, koroner arter hastalığı riskini arttırdığını güçlü bir şekilde göstermiştir(53).

3. Erkek cinsiyet: Erkek cinsiyet bir çok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Ayrıca ilerlemiş aterosklerotik damar hastalığının erkeklerde kadınlardan 10-20 yıl daha erken geliştiği bilinmektedir. Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmak tüm çalışmalarda ateroskleroz gelişim için önemli bir risk olarak belirtilmektedir.

4. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı bulunması: Aterotrombotik damar hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri aile öyküsüdür. Ailede aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 12 kat artar. Bu yatkınlığın bir kısmı, genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozukluklarından başka, hipertansiyon, diabetes mellitus ve diğer metabolik bozukluklar gibi daha karmaşık poligenik bozukluklar da sayılabilir.

5. Sosyal ve ekonomik faktörler: Düşük sosyoekonomik sınıflarda yüksek sosyoekonomik sınıflara göre koroner arter hastalığı daha sık olarak görülmektedir(54). Ancak TEKHARF ve Türk Kalp Çalışmasında(55,56) ülkemizde sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda hiperlipideminin daha fazla olması dikkati çeken bir bulgudur. Türkiye’de koroner kalp hastalığı ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişkinin ortaya konması gerekmektedir.

6. Psikolojik faktörler: Özellikle tip A adı verilen davranış biçimi ile koroner arter hastalığı riski arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur. Stresli yaşam ve psikososyal çevrenin koroner arter hastalığı riskini etkilediği görülmüştür(57).

7. İnsülin direnci: (Bkz: İnsülin direnci ve ateroskleroz, sayfa: 13)

Diğer faktörler: Son zamanlarda koroner arter hastalığı risk faktörü olarak; **Faktör VII düzeyi, antitrombin III düzeyi, trombositler, dolaşımdaki antioksidan maddelerin (E ve C vitamini) düzeyi** ile **Koroner arter hastalığı** ilişkisi üzerine çeşitli araştırmalar yapılmaktadır(58-61).

B. DİYABET VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ

Diabetes Mellitus: Diabetes mellitus iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Hatta Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (National Cholesterol Education Program; NCEP) üçüncü erişkin tedavi paneli (Adult Treatment Panel; ATP III) klavuzunda diyabetin oluşturduğu kardiyovasküler riskin boyutu nedeniyle bir risk faktörü olarak değil, bir KVH eşdeğeri olarak tanımlanmıştır(11). KVH kadınlarda 7, erkeklerde 2-3 kat artırır. Amerikan Kalp Birliğinin (American Heart Association; AHA) bir açıklamasında belirttiği gibi “diyabet, kardiyovasküler bir hastalıktır”. Ayrıca tip 2 diyabet öncüsü olan insülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğu da kardiyovasküler riski oldukça artırmaktadır(62). Diyabette trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve PAİ-1 düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir. Diyabetteki koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel hasarı sorumlu gibi görünmektedir(62).

Erişkin diyabetiklerin % 45’inde KAH vardır. KVH daha diyabet tanısı yeni konurken hastaların dörtte birinde saptanmaktadır. Başlangıçta bulunmayanlarda da yıllık kardiyovasküler hastalık görülme insidansı % 4-5 civarındadır(63,64).

Diyabetiklerdeki tüm ölümlerin %75’i kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır.

Tablo 1. 2: Diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riski	
• Risk artışı :	Erkeklerde : 2-3 kat Kadınlarda : 3-5 kat
• Erişkinde KAH prevalansı:	DM + : % 45 DM Ø : % 25
• Diyabetiklerde yıllık KVH insidansı	% 4-5
• Yeni tespit diyabetes mellitusların %25’inde kardiyovasküler hastalık mevcuttur.	
• Diyabetiklerde strok 3 kat daha sık	
• Karotis aterosklerozu da daha sık	
• > 65 y. Diyabetiklerin % 13’ ü inme geçirmiştir.	

(Oğuz A. Doku Renin Anjiyotensin Sistemi adlı kitabından izniyle alınmıştır.)

Tablo 1. 3: Diabetes mellitus tip 2’de makrovasküler hastalık risk

Risk Faktörü	Muhtemel Mekanizma
Hiperglisemi	Glikasyon / oksidasyon (lipoproteinler, damar duvarı matriksi, kollagen) büyüme faktörleri permeabilite ve diğer vasküler değişiklikler
Hiperinsülinemi, Hiperproinsülinemi ve insülin direnci	Vasküler matriks artışı , damar düz kas hücreleri proliferasyonu , PAİ-1 artışı , küçük yoğun LDL artışı
Dislipidemi <ul style="list-style-type: none">• Trigliseridlerde artış• HDL düşüklüğü• Küçük yoğun LDL	HDL kolesterol düşüklüğü Aterogenez Aterogenez
Abdominal obezite	İnsülin direnci ve dislipidemi
PAİ-1 yüksekliği	Fibrinolizde azalma
Trombosit adezivite ve agregasyonunda artma	Tromboz artışı
Fibrinojen artışı	Trombogenez , aterogenez
Plazma oksidatif durumunun artması	Endotel hasarı, lipoprotein oksidasyonu
Renal disfonksiyon	Aterogenez, hipertansiyon,oksidasyon
Kardiak otonom nöropati	Ani ölüm
Anormal vasküler reaktivite	Vazokonstriksiyon, iskemi,hipertansiyon

(Oğuz A. Doku Renin Anjiyotensin Sistemi adlı kitabından izniyle alınmıştır).

C. METABOLİK SENDROM

Glukoz toleransında bozulma, kan basıncı yüksekliği, abdominal obezite ve dislipidemi sıklıkla aynı hastada birlikte karşımıza çıkar(3). Metabolik sendromun parametrelerini oluşturan bu özellikler birlikte olduklarında kardiyovasküler risk çok artar. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel III: ATP III) metabolik sendromun tanı kriterlerini 5 madde olarak belirlemiştir(11). Bu kriterlerden üçünün bir kişide bulunması metabolik sendrom tanısı için yeterlidir (Tablo 1.4).

Metabolik sendromun patobiyolojisindeki ana mekanizma insülin direncidir(65).

Tablo 1. 4 : Metabolik sendrom	
Aşağıdakilerden herhangi üçü varsa metabolik sendrom kabul edilir	
• Abdominal obezite	Bel çevresi
- Erkek	> 102 cm
- Kadın	> 88 cm
• Trigliseridler	≥ 150 mg / dl
• HLD Kolesterol	
- Erkek	< 40 mg / dl
- Kadın	< 50 mg /dl
• Kan basıncı	≥ 130 /85 mmHG
• Açlık glukozu	≥ 110 mg / dl

D. İNSÜLİN DİRENCİ VE ATEROSKLEROZ

İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glikoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır.

İnsülin direnci kavramını ilk kez 1936'da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek gündeme getirmiştir. Reaven 1988'de obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Daha sonra Reaven insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner arter hastalığından oluşan insülin direnci sendromunu (sendrom X'i) tarif etmiştir(66).

İnsülin direnci olan bireylerde ancak fazla miktarda insülin ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirebilmektedir. Pankreasta bir bozukluk olmadığı sürece kompensatuar hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirilir. Beta hücresinde programlanmış bir defekt var ise, bir süre sonra beta hücresi kompensatuar hiperinsülinemiyi sağlayamaz. Bozulmuş glukoz toleransı veya Tip 2 diabetes mellitus gelişir. Hiperinsülineminin ateroskleroza uyardığı endotel ve intima kalınlaşmasını arttırdığı söylenirse de, ateroskleroza yolaçan neden hiperinsülinemi değil, hiperinsülinemi tablosu gösteren insülin direncidir. Çünkü UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında dışardan verilen ve sıkı diyabet kontrolü sağlayan hiperinsülinemi değerindeki insülinin kardiovasküler komplikasyonlara yol açmadığı aksine komplikasyonların azaldığı gözlenmiştir. İnsülin tedavisi hiperinsülinemi oluşturmasına karşın glisemik kontrolü

sağlayarak ve lipoprotein lipazı aktive ederek anti aterojen etki gösterir. Yoğun insülin tedavisi küçük yoğun LDL miktarını ve lipoproteinlerin glikolizasyonunu ve oksidasyonunu azaltarak, olumlu etkiler gösterir. Ancak glisemik kontrol ile lipid düzeylerindeki iyileşme hiçbir zaman tamamen normale dönüşü sağlayamaz(67).

Normal insülineminin vasküler direnç üzerine olumlu etkisi vardır. Obez olmayan, insülin direnci bulunmayan normoglisemik bireylere insülin infüzyonu ekstremite kan akımını, kalp debisini artırır. Obez ve insülin direnci bulunanlarda insülin, iskelet kasının vasküler direncini azaltamaz dolayısı ile kan akımını artıramaz, böylece kalp debisini de arttıramaz. Bu kişilerde ve tip 2 diyabetiklerde insülinin endotel hücresinden nitrik oksit (NO) üretimini uyaran fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI-3 kinaz) yolunda defektler olduğu gözlenmiştir. Kısaca insülin direnci insülinin vazodilatasyon etkisinin gelişmesini engeller. Bu da hipertansiyonun gelişmesinde önemli rol oynar(68).

Tablo 1. 5 : İnsülin direnci sonuçları

a)Hipertansiyon

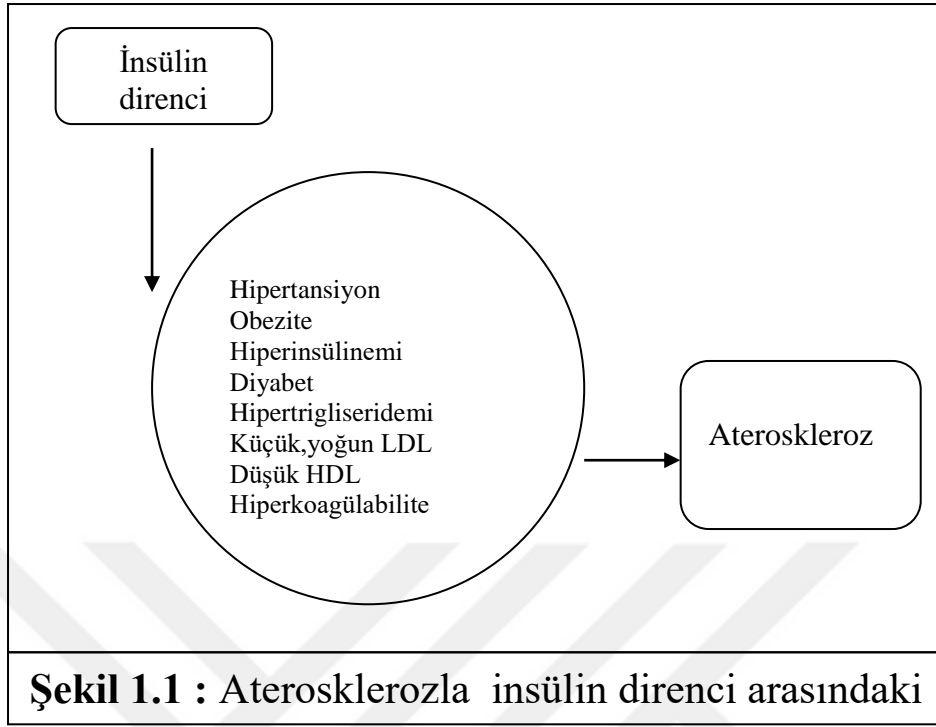
- Na atılımı üzerine azaltıcı etkisi (Vücut içi Na artar)
- Merkezi sinir sistemi uyarılması (solunum, kalp hızı, kan basıncı artar)
- Damar düz kas hücrelerinde hipertrofi, kontraktil protein ve kollagende artma (Arter kompliansı azalması)
- Atriyal natriüretik peptid salınımının baskılanması (Hipervolemi)
- Hücre içinde kalsiyum artışı (Vazospazm)
- Ca-magnezyum A.T.P.' ase etkisi azalması (Vazospazm)

b)Ateroskleroz

- Endotel hasarı

c) Primer insülin direnci (metabolik sendrom)

- Hipertansiyon
- Hipertrigliseridemi
- HDL-kolesterol azalması
- Pıhtılaşma faktörleri artışı (Faktör VII), trombosit agregasyonu artışı , fibrinojen artışı
- Plazminojen, t-PA azalışı, PAİ-1 artışı (69).



(Oğuz A. Doku Renin Anjiyotensin Sistemi adlı kitabından izniyle alınmıştır).

İnsülin direncinin ateroskleroz etiyojisindeki rolü, özellikle Reaven'in 1988 yılında "sendrom x'i tanımlamasından sonra, giderek artan bir şekilde dikkatleri çekmektedir. Quebec çalışması açlık insülin düzeyleri ile iskemik kalp hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. MRFIT (Multiple Risk Factor İntervention Trial) çalışmasında ise açlık hiperinsülinemisinin yalnızca apolipoprotein E3/2 fenotipindeki erkeklerde bir koroner arter hastalığı risk faktörü olduğu, daha sık rastlanan apolipoprotein E3/3 fenotipinde böyle bir etkinin olmadığı görülmüştür. Yaşlılarda insülin düzeyi ile ateroskleroz arasında bir korelasyon bulunamamıştır(70).

Cinsiyetin insülin düzeyi ile ateroskleroz arasındaki ilişkide rolü belirgin değildir. Jinoid obezitesi olan kadınlarda da insülin ile koroner arter hastalığı arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) çalışmasında insülin direnci ile karotis intima-media kalınlığı arasında korelasyon bulunması insülin direncinin aterosklerozda bağımsız etken olduğunun işareti olarak kabul edilmiştir. Ancak bu ilişki ancak beyazlarda bulunabilmiştir(70).

İnsülin direnci hücrel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör ve özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar. İnsülin direnci anotomo-patolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılmaktadır(71).

I. İnsülin direncinin hücrel sınıflaması

A. Prereseptör düzeyde insülin direnci:

1. Anormal beta hücre salgı ürünleri
2. Dolaşan insülin antagonistleri
3. İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar

1. Anormal beta hücre salgı ürünleri : İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anormaliye bağlı olarak, proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

2. Dolaşan insülin antagonistleri : Bunlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, anti insülin antikoları ve insülin reseptör antikoları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir.

3. İskelet kası kan akımında ve kapiler endotel hücrelerde bozukluklar

B. Reseptör düzeyinde insülin direnci :

Reseptör düzeyindeki insülin direnci insülinin bağlanma defekti olup iki bozukluk sorumludur.

1. Reseptör sayısının azalması: Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma sözkonusudur.

2. Reseptör mutasyonları

C. Postreseptör düzeyinde insülin direnci :

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkısı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir(71). Bunlar ;

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

II. İnsülin Direncinin Anatomo-Patalojik Sınıflaması

A. İskelet Kasında İnsülin Direnci : Kas gibi periferik dokular insülin direncinin primer yeridir. Yapılan bir çok çalışmada da NIDDM'lu hastalarda insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir(3). İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt tip 2 diyabetikler dışında non-diyabetiklerde de görülmektedir.

B. Yağ Dokusunda İnsülin Direnci : Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz, trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) ve gliserola parçalar. Bu işlem normalde insülin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden yağ dokusundaki lipolizis insüline çok hassastır. NIDDM ve şişmanlıkta ise insülinin antilipolitik bu etkisine karşı direnç gelişmektedir. Bundan dolayı insülin direnci veya insülin eksikliği hormon sensitif lipazın aktivitesinde artışa yol açarak NEFA salınmasını artırır(71).

C. Karaciğer İnsülin Direnci : Genel olarak, NIDDM'ta, karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis ve glikoneogenez yolu ile olur. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı sözkonusudur.

Obezitede İnsülin Direnci

Obezitede insülin direncinden sorumlu dokular kas, yağ dokuları ve karaciğerdir. Diyabetik olmayan bireyler şişmanlamaya başladıklarında insülin etkisine karşı direnç gelişmeye başlar. Yapılan çalışmalarda ideal kilonun % 35-40'ının üzerine çıktığında insülin direncinin olduğu gösterilmiştir(72). Buna karşın bu obezler kilo verdiklerinde insülin etkisinde artma bulunmuştur[. Obezler tip 2 diyabetiklere benzer şekilde azalmış, oksidatif (glikolizis) ve non-oksidatif glikoz kullanımı (anerobik glikolizis ve glikojen sentezi) gösterirler(73).

Non-diyabetik obez ve diyabetik obezlerde yükselmiş olan bazal plazma insülin düzeyi yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasında bulunan insülin reseptörlerinde down-regülasyona yol açmakta, buna karşın reseptör yapısı ve insülin reseptöre bağlanma afinitesi değişmemektedir. Hücre membranlarında bulunan ve glikozun hücre için transportundan (kolaylaştırılmış difüzyon) orumlu olan glikoz transporlerinin NIDDM ve obezitede önemli rolleri bulunmuştur. Kas ve yağ dokusunda bulunan GLUT4 adı verilen glikoz transporlerindeki bir değişiklik bu dokulardaki glikoz uptake kapasitesini azaltabilmektedir(74).

E. CD36

CD36; ateroskleroz, inflamasyon, lipid metabolizması ve anjiyogenezde önemli rolü olan multifonksiyonel hücreyel bir reseptördür. İlk olarak 1976 yılında proteaza dirençli trombosit yüzey membran glikoproteini olarak bulunmuş ve glikoprotein IV adı verilmiştir. Daha sonra glikoprotein IV'ün, lökosit diferansiyasyon antijeni CD36 ile aynı olduğu gösterilmiştir(5)

CD36'nın Dağılımı ve İşlevi:

CD36 caveolae diye bilinen özelleşmiş plazma zarı mikroalanlarında caveolin ile yerleşir. Bu kolesterol ve sfingolipidden zengin yapılar, sinyal moleküllerinin yoğunlaşmasına yol açarak sinyal akış dizisinin bütünleşmesini kolaylaştırırlar. Uittenbogaard ve arkadaşları oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'in endotel hücrelerinin kolesterol caveolae' sini tükettiğini ve bunun sonucunda endotelial nitrik oksit sentazın yerdeğişimi ve asetilkolin cevabının farklılaştığını göstermişlerdir(75). Oksitlenmiş LDL'nin bu yıkıcı etkisi CD36 aracılığı ile olur.

CD36 ekspresyonu oldukça yaygındır ve daha ziyade mikrovasküler endotel hücreleri, yağ hücreleri, iskelet kası, dendritik hücreler, retina epiteli, barsak düz kas hücreleri ve eritroid ön hücreler, trombosit, monosit/makrofaj ve megakaryositleri içerecek şekilde hematopoetik hücrelerde bulunur(4). Lipid emiliminin yoğun olduğu proksimal barsak segmentlerinde ve enterosit villuslarında da yaygındır(7).

Molekül Özellikleri:

Protein yapısı: CD36 geni insanda kromozom 7q11.2'de, sıçanlarda kromozom 4'de, farede kromozom 5'de bulunur, nükleotid dizisini 471 amino asitten oluşan transmembran proteini belirler(76). CD36 küçük bir gen ailesinin üyesidir. Bu gen ailesindeki genler, lizozomal integral membran proteinini (LIMP- 2) ve steroidojenik dokularda bulunan HDL reseptör proteinini kodlar(77). Bu proteinler, gen ailesinin bir özelliği olan N-terminali glikozilasyonu sayesinde, doku hasarı veya inflamasyon bulunan, proteaz dolu ortamlarda fonksiyonlarını devam ettirebilir. CD36'nın karboksi terminalinde transmembran alana karşılık gelen 27 aminoasitlik hidrofobik bir bölüm vardır Amino terminalinde 2' ye 1 membrana bağlanma alanı olan bölünmemiş sinyal proteini bulunur. Hem amino hem de karboksi terminali sistein kalıntıları içerir. Bu uçlara palmitol eklenebilir

CD36' nın hücrel ekspresyonunun düzenlenmesi :

CD36 ekspresyonu monositlerin makrofaja farklılaşmasıyla artar. Bu hücrelerin IL-4, makrofaj koloni stimulan faktör (MCSF), LDL (özellikle okside LDL) ile karşılaşması da CD 36 düzeylerini artırır. Okside LDL ile CD36'nın karşılıklı hücrel etkileşimi; okside lipoproteinlerde bulunan 9 ve 13 hidroksi okta dekadienoik asit (HODE) gibi PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor- δ) ligandlarının hücre içine alınması ile ilişkilidir. Sonuç olarak CD36 ekspresyonu promotor bölgede PPAR- γ ' ya cevap veren elementler yoluyla artar(5). CD36 ekspresyonunda PPAR- γ ' nın; PPAR- γ 'nın lipid ligandlarının makrofaj içine alınmasında CD36'nın rolü olması, Evans ve arkadaşlarını damar duvarında proaterojenik bir "ileriye doğru destekleme döngüsü" (feed forward loop) varsayımına yöneltmiştir. Bu varsayımına göre; makrofaj yüzeyinde CD36 ekspresyonunun artması, modifiye LDL'nin hücre içine girişini artırarak köpük hücre oluşumuna yol açar(78). IL-4 monosit CD36 düzeyini artırıcı etkisini PPAR- δ ' nın doğal bir ligandı olan prostaglandin J

(PG J₂) üretimini artırarak yapar(5). Proteinkinaz C, CD36'nın ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Proteinkinaz C aktivatörleri ekspresyonu arttırırken, protein kinaz C inhibitörleri; IL-4 etkisini ve PPAR- γ ligandını azaltmak suretiyle CD36 üretimini azaltır(5). CD36'nın TGF- β ile baskılanması, PPAR- γ 'nın fosforillenmesi ve inaktivasyonu ile bağlantılıdır. Kortikosteroidler, HDL, lipopolisakkarit, IL-1, TGF- β gibi inflamasyon mediatörleri CD36 ekspresyonunu azaltırlar(5). TGF- β 'nın etkisi PPAR- γ 'nın fosforilasyonu ve ilaç aktivasyonuna bağlı olabilir. Makrofajların CD36 ekspresyonunun düzenlenmesi karışıktır. CD36'nın proaterojenik lipoproteinlere ve sitokinlere cevaplılığı lezyonlardaki makrofajlarda yüksek oranda eksprese edildiği düşüncesini destekler. Nakata ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimyasal çalışmalarda aterom plağındaki köpük hücrelerde; özellikle transisyonel ve çekirdek lezyonlarda yüksek düzeyde ekspresyon gösterilmiştir(79).

1. Çöpçü reseptör fonksiyonu : CD36'nın çöpçü reseptör fonksiyonunu ilk olarak tanımlayan Saville ve arkadaşlarıdır(80). Bu araştırmacılar monositten farklılaşmış makrofajlar üzerinde CD36'nın $\alpha_v\beta_3$ integrinle birlikte olduğunu ve apoptotik lökositlerin bağlanması ve hücre içine alınması için gerekli olduğunu göstermişlerdir(5). Çöpçü reseptörlerin makrofaj köpük hücre oluşumu ve aterosklerozun patogenezindeki en önemli işlevleri, oksidasyonla değişmiş olan LDL'nin tanınması ve hücre içine alınması ile ilgilidir. Endemann ve arkadaşları ilk olarak 1993 de CD36'yı oksitlenmiş LDL için kuvvetli bir reseptör olarak tanımladılar(81). Makrofaj çöpçü A reseptörü tip I ve II'den (SRA-I/II) farklı olarak CD36; minimal oksidasyon koşullarına maruz kalan LDL'yi bağlar(4).

2. Lipid metabolizması ve yağ asiti transportu: Uzun zincirli yağ asitinin enerji üretimi için önemli bir substrat olduğu yağ dokusu, kalp ve iskelet kası gibi dokularda CD36 çok miktarda eksprese edilir(5). Yağ dokusunda CD36 ekspresyonu adipositlerin yağ asiti alma ve depolama yeteneği kazanmalarıyla artar. CD36 kas dokusuna yağ asitinin alınımını artırır. Kas dokusu özellikle kırmızı oksidatif lifler yönünden zengindir. Bu lifler enerjilerinin büyük bölümünü yağ asiti oksidasyonu ile sağlar(7).

Maria Febbraio ve arkadaşları CD36'sı olmayan farelerin kas ve yağ hücrelerinde uzun zincirli yağ asitlerinin oksidatif transportunda azalma; kolesterol, triaçilgliserol ve yağ asitlerinde artma ve açlık hipoglisemisi tespit etmişlerdir(82).

Abumrad ve arkadaşları rat (SHR) adipositleri ile çalışırken uzun zincirli yağ asitlerinin hücre membranından translokasyonunda işbirliği yapan bir yağ asiti bağlayan protein tariflediler. Bu proteine yağ asiti translokaz (FAT) ismini verdiler, sonra da bunun CD36 ile aynı olduğunu gösterdiler(83).

Coburn ve arkadaşları CD36'sı olmayan farelerin kalp ve kas hücrelerinde yağ asiti alımında % 60'dan fazla azalma olduğunu göstermişlerdir(84). CD36'sı olmayan farelerin zor egzersizleri yapamadığını, CD36'sı aşırı eksprese olanların ise diğerlerine göre daha iyi performans gösterdiğini görmüşler ve sonuç olarak CD36'nın yağ asiti oksidasyonu kabiliyetini artırdığı kanısına varmışlardır(7).

3. Adezyon ve anjiyogenez: CD36 anjiyostatik bir reseptördür. Başlangıçta, bir anjiyogenez inhibitörü olan trombospondin-1'in reseptörü olarak tanınmıştır. Trombospondin-1(TSP-1) vasküler ekstrasellüler matriksin bir komponentidir. Fibroblast, düz kas hücreleri, makrofajlar ve endotel hücrelerinden hasara cevap olarak salgılanır(5). Fibroblast büyüme faktörü(FGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF) gibi proanjiojenik faktörlerle indüklenen neovaskülarizasyonu bloke eder. Mikrovasküler endotel hücrelerinin (MVEC) proliferasyonunu, migrasyonunu ve tüp formasyonunu inhibe eder(5). TSP-1'in ekspresyonu tümör süpresör genler tarafından kontrol edilir. Trombospondin-CD36 kompleksi; trombosit agregatlarının stabilizasyonunda, trombosit-monosit ve monosit-tümör hücresi ilişkilerinde etkilidir.

Çeşitli hücre tipleriyle yapılan çalışmalar CD36'nın reseptör olmayan protein tirozin kinazları fyn, lyn ve yes ile fiziksel olarak birleştiğini göstermiştir. Mikrovasküler endotel hücrelerinin TSP-1'e maruz kalması, kinazın aktif hale gelmesi ile birlikte fyn in bir CD36 zar kompleksine toplanmasına ve bunu takiben p38 mitojenle aktifleşen protein kinaz'ın akıntı yönünde aktivasyonuna yol açar. Null hayvanların hücreleriyle ve farmakolojik ve

immunolojik inhibitörlerle yapılan çalışmalarda; CD36 ve TSP-1 aracılığıyla olan antianjiyogenik sinyallerin bu iki kinaza bağımlı olduğu görülmüştür(4).

CD36, matriksteki anjiyogenez inhibitörlerinin antianjiyogenik etkisine aracılık eden şimdiye kadar bulunmuş ilk ve muhtemelen tek MVEC reseptörüdür.

4. İnflamasyon modülasyonu: Makrofajların CD36 aracılığı ile hücreleri fagosite etmesi antiinflamatuvar sinyal oluşturur. Bunun sonucunda IL-1 ve TNF α gibi proaterojenik sitokinler azalırken, IL-10 gibi antiinflamatuvar moleküller artar. CD36 aterosklerotik lezyonlarda apoptotik hücreleri uzaklaştırarak ortamı intrasellüler ürünlerin hasarından korur. Böylece lezyonun ilerlemesi yavaşlar ve plak stabilitesi artar. Buna karşılık monositlerde ve endotel hücrelerinde okside LDLnin proaterojenik etkisi CD36 aracılığı ile olabilir(5). CD36'nın köpük hücre oluşumu ve ateroskleroz gelişimi yönünden kritik rolünü destekleyen en önemli bulgular, Maria Febbraio ve arkadaşları tarafından yapılan CD36 sı olmayan farelerdeki çalışmalardan elde edilmiştir. Bu hayvanlardan izole edilen makrofajlar; oksitlenmiş LDL'nin alımı ve köpük hücre oluşumu yönünden defektli bulunmuştur(4).

5. TGF- β aktivasyonu: CD36, ateroskleroza etkileyen pleotropik etkili bir sitokin olan TGF- β 'nin aktivasyonunda etkili görünmektedir. TGF- β inflamatuvar lezyonda bağ dokusu birikimi yapar. İnflamatuvar cevabı artırır, immün cevabı zayıflatır. Düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. TGF- β hücrelerden inaktif prekürsör olarak salgılanır. Latent TGF- β in vivo ortamda birkaç yoldan aktive edilebilir. Bunlar; düşük pH, plazminle proteoliz ve trombospondin-1 ile karşılaşmadır. TSP-1 in vitro ortamda TGF- β 'yi aktive edebilir. CD36-TSP-1 ilişkisinin blokajı TGF- β aktivasyonunu engeller(5).

6. Diyabet: CD36'nın glukoz alımı ve kullanımında indirekt olarak etkili olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez Aitman ve arkadaşlarınca SHR'lerin diyabetik soyunda yapılan bir çalışmada; mutant bir CD36 geni gösterilerek desteklenmiştir. CD36'nın glukoz metabolizmasındaki rolü ile ilgili diğer bir destek ise; Nak^{a(-)} hastalarda Tip 2 DM prevalansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalardır(4)

İnsülin direncinin kardiyovasküler hastalığın bir nedeni mi veya masum bir beraberliğin mi söz konusu olduğuna dair sorular halen devam etmektedir. Eğer ilişki bir neden ilişkisi ise kardiyovasküler olaylar nasıl oluşmaktadır? Tip 2 diabetes mellitus ve kombine hiperlipidemilerde olduğu gibi sık görülen insülin direnci şekilleri düzensiz yağ metabolizmasının bir sonucu mudur? Bu soruların cevaplarının halen bilinmemesine rağmen, 88 kD'luk bir zar glikoproteini olan CD36 ile yapılan çalışmalardan bazı ipuçları elde edilmeye başlanmıştır. Yağ asiti translokazı olarak da bilinen CD36, ilk olarak, yetersizliği transfüzyon sonrası purpuraya yol açan bir trombosit hücre yüzeyi proteini (trombospondin-1) olarak keşfedilmiştir. İnsülin duyarlılığını arttıran thiazolidinedion sınıfından glitazonların ilaç hedefi olan PPAR- δ çekirdek reseptörü tarafından CD36 geni transkripsiyonu ile uyarılır(85).

CD36 eksikliği ile insülin direnci arasındaki ilişki hakkında veriler sınırlı ve tartışmalıdır. Miyaoka ve arkadaşları CD36 eksikliği olan 26 hastalık çalışma gruplarında kontrol grubuna göre yüksek plazma trigliseridi ve glukozu, düşük plazma HDL kolesterolü ve daha yüksek kan basıncı bulmuşlardır. İnsülinin etkisi hiperinsülinemik öglisemik klamp tekniği ile CD36 eksikliği olan 5 hastada ölçülmüş, beşinde de insülin direnci ve dördünde aynı zamanda bozulmuş glukoz toleransı bulunmuştur. Bulgular CD36 eksikliği olan hastalar ile insülin direncinde sık görülen metabolik ve kardiyovasküler anormallikler arasında şaşırtıcı bir benzerlik göstermektedir. Fakat bu çalışmayla ortaya konan sonuçlar, Yanai ve arkadaşları tarafından desteklenmemiştir(85).

Pravenec ve arkadaşları, defektif CD36'nın spontan hipertansif sıçanlarda yağ asiti metabolizması bozukluğunun, glukoz intoleransının ve insülin direncinin bir göstergesi olduğunu kanıtlamışlardır(86).

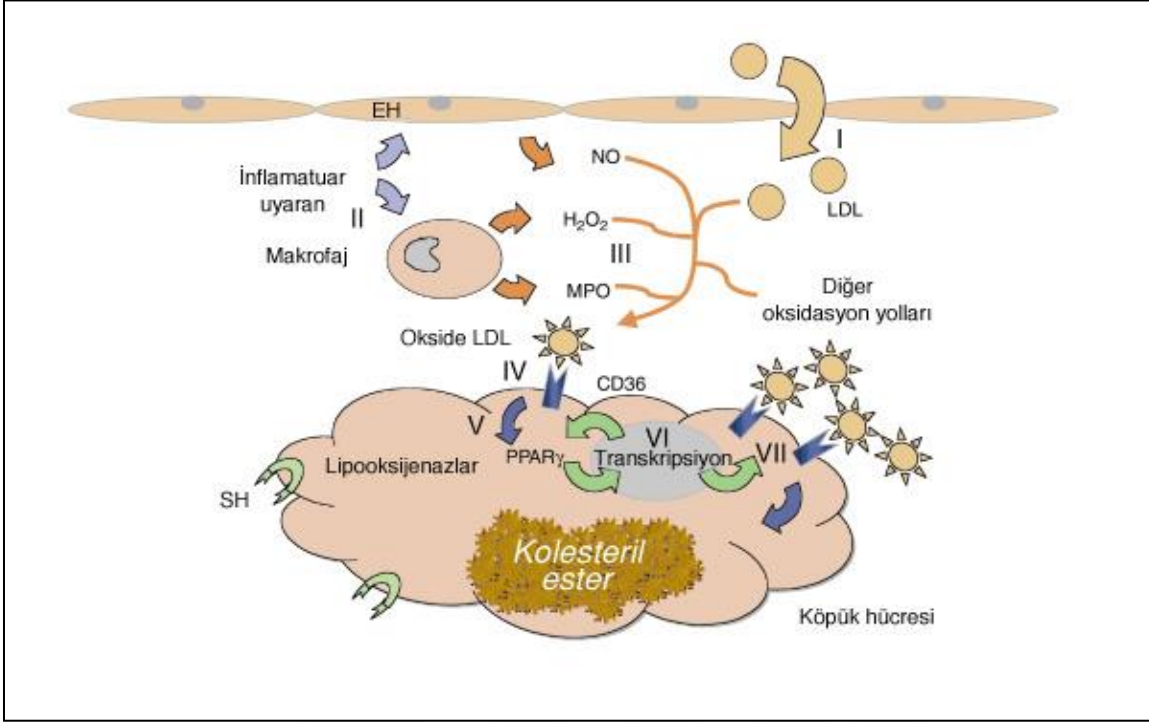
7. Kardiyomiyopati: CD36 eksikliğinin kardiyomiyopatilerdeki rolü yoğun biçimde araştırılmıştır. Uzun zincirli yağ asitleri kalp enerji substratlarının en önemlilerinden biridir. Hipertrofik kardiyomiyopatisi, dilate kardiyomiyopatisi, geçirilmiş miyokard infarktüsü ve diğer kalp hastalıkları olan bazı hastalarda miyokardın uzun zincirli yağ asitlerini alımının azaldığı veya olmadığı gösterilmiştir

Watanabe ve arkadaşları CD36 eksikliği olan hastalarda; miyokard kapiller endotel hücrelerindeki CD36 ekspresyonunu ile miyokardın uzun zincirli yağ asiti alımı arasındaki ilişkiyi inceledi. 218 hastada miyokard uzun zincirli yağ asiti sintigrafisi 1231-beta-methyl-p-iodophenyl pentadecanoic asit (BMIPP) ile yapıldı. Tip 1 CD36 eksikliği (hem trombosit, hem de monositlerde CD36 ekspresyonunun olmaması) olan hastaların hiçbirinde kalpte BMIPP birikimi gözlenmedi. Tip 2 CD36 eksikliği (monositlerde CD36 ekspresyonu varken trombositlerde olmaması) olan hastalarda kalpte BMIPP birikimi fokal olarak azalmıştı fakat BMIPP birikimi olmayan hasta yoktu. Araştırmacılar sonuç olarak Tip 1 CD36 eksikliğinin miyokard uzun zincirli yağ asiti birikimi ve miyokard metabolizması ile yakından bağlantılı olduğu kanısına vardılar(87).

Miyokard dokusu yüksek oranda oksidatif ve uzun zincirli yağ asitlerini enerji kaynağı olarak katabolize eder. Eğer miyokard normal uzun zincirli yağ asiti alımını yapamazsa, ani ölüm gibi ciddi sonuçlar oluşabilir. CD36 eksikliği olan kişilerin görünüşte sağlıklı oldukları belirtilmesine rağmen, Watanabe K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üç hastanın aile anamnezinde ani ölüm vardı(87).

Miyokardın uzun zincirli yağ asiti alımındaki değişiklikler hipertrofik ve dilate kardiyomiopati patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle CD36 eksikliği ile kardiyomiopati arasında bir bağlantı olması olasıdır.

8. Ateroskleroz: Aterosklerozun gelişimindeki ilk olay; endotel hücrelerine monositlerin yapışmasına yol açan bir endotel hasarıdır. Damar duvarına göç eden monositler makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, çöpçü reseptörler aracılığıyla oksitlenmiş LDL den oluşan kolesterol esterlerini toplarlar ve sonuçta köpük hücresine dönüşürler. Makrofajlarda okside LDL'nin temel reseptörleri CD36 ve A sınıfı tip I ve II (SR-AI/II) çöpçü reseptörleridir(88). A sınıfı tip I ve II (SR-AI/II) çöpçü reseptörleri saflaştırılmış ve klonlanmış olan ilk makrofaj çöpçü reseptörleridir. Bu reseptörler hem asetillenmiş LDL'yi, hem de oksitlenmiş LDL'yi bağlar. CD36 ilk kez Endemann ve arkadaşları tarafından okside LDL için yeni bir reseptör olarak önerilmiştir(81). Nozaki ve arkadaşları CD36 eksikliği olan makrofajlarda oksitlenmiş LDL'nin alımında belirgin bir azalmanın olduğunu göstermişlerdir(89). Bu da aterogeneizde CD36 negatif ve pozitif kişiler arasında bazı farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir. CD36 eksikliği aterosklerozun patogenezinde önemli bir rol oynayabilir(88).



Şekil 1.2

CD36 aracılı makrofaj köpük hücre oluşumu. Endotel hücresi (EH) hasarı olduğunda makrofajlar ve LDL subendotelyal boşluğa geçer (I) ve daha sonra eski bölgesine geri dönemeyiz. İnflamatuar uyaranlar (II) EH ve makrofajlardan oksidatif ürünler salgılanmasına neden olur; bunlar arasında nitrik oksid (NO), hidrojen peroksit ve miyeloperoksidaz (MPO) yer almaktadır ve bu maddeler LDL partikülleri üzerinde etki göstererek bu partikülleri CD36 için ya da diğer çöpçü hücre reseptörleri (SH) için spesifik olan ligandlara dönüştürür. Okside LDL'nin CD36 aracılığıyla hücre içine alınması (IV) bazı lipid yan ürünleri (örn. 9-HODE, 13-HODE ve PGJ2) açığa çıkarır. Bu olayın gerçekleşmesinde lipoksijenaz yolu ve diğer yollar aracı olur ve sonuçta PPAR- γ transripsiyon faktörü için ligandlar oluşur (V). Bu lipidlerin bağlanması, RXR gibi maddelerin bağlanması durumunda PPAR- γ 'nın dimer yapısına dönüşmesini kolaylaştırır; nükleer translokasyon kompleksi oluşumunu ve hedef gen transripsiyonunun aktivasyonu sağlar (VI). Bu hedef genler arasında PPAR- γ ve CD36 da yer aldığı için, pozitif feedback mekanizmalar ortaya çıkar. CD36 ekspresyonunun artması, okside LDL'nin alınmasını artırır, döngünün devamını sağlar ve sonuçta kolesterol esterlerinin makrofajlarda birikerek köpük hücrelerinin oluşumuna neden olur (VII).

J. Clin. Invest. 108:785-791 (2001)'den uyarlanmıştır.

İnsanlarda CD36 eksikliği

Trombositlerdeki CD36 eksikliği Asyalıların ve zencilerin %5–10’unda, beyaz ırkın %0.3’ünde mevcuttur. Genetik bozuklukların yeni analizinde Japonlarda tip1 CD36 eksikliği yapan mutasyon saptanmıştır. Bu eksiklik tek nükleotide bağlıdır. Bu nükleotid, durdurucu kodon olarak algılanmaktadır. Tip 2 CD36 eksikliğinde mutasyon sonucu inkomplet protein glukolizasyonu olmakta bu da bu proteinin membrana girmesini engellemektedir(7). İnsan kan gruplarının iyi tanımlanmış polimorfizmlerinden biri olan Nak^a, trombositlerdeki CD36 ile taşınır. Afrika, Japon ve Asya nüfusunda Nak^a olmayan fenotip (Nak^a-negatif) yüksek oranda bulunur. Bu durum CD36’nın sıtma patogenezindeki rolü ile bağlantılı olabilir. Nak^a negatif fenotipin genetik temeli birçok grup tarafından araştırılmaktadır(4).

CD36 aynı zamanda hemoglobin S mutasyonu sonucunda meydana gelen eritrosit zarındaki değişiklikleri de tanıyabilir. Oraklaşmış eritrositlerde CD36’nın tanınmasını kolaylaştıran, apoptotik hücreler için ayırıcı bir özellik olan membran asimetrisi bulunmaktadır(4).

CD36 biyolojisinde çözülemeyen olaylardan birisi de dünyanın değişik yerlerinde görülen CD36 eksikliği prevalansının oldukça değişken olmasıdır. Bu eksiklik Afrikalılar, Japonlar, Taylandlılar ve Korelilerde %2’den fazla olarak sık görülürken, Avrupalılarda ve Amerikalı beyazlarda hemen hemen hiç saptanmamıştır(85).

CD36'nın ilişkili olduğu çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylar:

1. Çöpçü reseptör fonksiyonu (modifiye lipidler ve apoptotik hücreler için),
2. Lipid metabolizması ve yağ asiti transportu,
3. Adezyon ve anjiyogenez,
4. Transforming growth factor- β (TGF $-\beta$) aktivasyonu,
5. İnflamasyon,
6. Diyabet,
7. Kardiyomiyopati.
8. Ateroskleroz

F. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI

İlk defa 1930' lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insulın duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlar, sonuçta bu günkü sınıflama ile Tip1 diyabetik bireyleri ekzojen insuline daha duyarlı, Tip 2 diyabetikleri ekzojen insuline daha dirençli bulmuşlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) yönteminin gelişmesiyle C-peptid ve insulın düzeylerinin daha hassas bir biçimde ölçülebilmesi, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesine olanak sağlamıştır.

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirme metodlarını şu şekilde sınıflayabiliriz.

- 1) İnsulın duyarlılık indeksleri
- 2) İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
- 3) Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
- 4) İnsulın Tolerans Testi (ITT)
- 5) Homeostasis Model Assesment (HOMA)
- 6) Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)
- 7) Minimal Model
- 8) Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)

Burada yukarıdaki yöntemlerin 5'i hakkında özet bilgi sunulacaktır.

İnsulın duyarlılık indeksleri

Günlük uygulamalarda, nispeten büyük hasta gruplarında gerek bazal, gerekse OGTT sonuçlarından insulın duyarlılığını kolay, çabuk ve ucuz bir şekilde değerlendirebilmek mümkündür. Bu amaçla birçok araştırmacı tarafından çeşitli testler tanımlanmış, bu yöntemlerin büyük bir çoğunluğu HECT, bazıları Bergman'ın Minimal Modeli ile karşılaştırılıp insulın direncini değerlendirmede güçlü korelasyon gösterdikleri saptanmıştır.

İnsulin, glukoz, C-peptid oranları

Periferik insulin direncini değerlendirmede her zaman komplike testler yapılamayabilir. Bu gibi durumlarda veya geniş vaka gruplarını taramak gerektiğinde, açlık insulin, glukoz ve C-peptid oranları kolay, ucuz ve pratik bir seçenektir. Oranlar hiperinsulinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon göstermektedir. Son yıllarda yapılan gözlemler açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi ≥ 13 18 $\mu\text{IU/ml}$ olanların %74'ünde, ≥ 18 $\mu\text{IU/ml}$ olanların da tümünde insülin direnci saptanmıştır(71).

Oral Glukoz Tolerans Testi

İnsülin direnci olan bireylerde, oral glukoz tolerans testi sırasında, insulin düzeylerinin normalin üzerinde bulunduğu 1960 yıllarından beri bilinmektedir. Özellikle glisemileri normal veya hafif glukoz intoleransı olan bireylerde, 75 gr glukoz sonrası 2 saat içinde alınan değerlerde insulin değerlerinin 100 $\mu\text{IU/ml}$ 'nin üzerinde bulunması insulin direnci varlığını düşündürmelidir(71). Bu hiperinsulinemik yanıt, insulin sekresyonu bozulmaya başlayıp hiperinsulinemi ön plana geçince kaybolur.

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Testi

Periferik insülin direncini belirlemede "gold standart" olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat önce infüzyona son verilir. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir(71).

Homeostasis Model Assesment (HOMA)

İlk defa 1985 yılında Oxford grubu tarafından takip edilmiştir. Ancak daha geniş vaka gruplarında daha ucuz ve pratik PIR ölçüm yöntemlerinin kullanılmak istenmesi nedeniyle son yıllarda yaygınlaşmaya başlanmıştır. Glukoz ve insulin arasındaki matematiksel bir eşitliğe dayanarak belirlenen bir formül yardımıyla R(rezistans) değeri ve beta hücre kapasitesini (%B) belirleyebilmek mümkündür. Test, 10 saat açlık sonrası sabah glukoz, insulin veya C-peptid için 3'er kan örneği alınarak yapılır. Her parametre için matematiksel işlemde kullanılmak üzere (glukoz için mmol/l, insulin için µIU/ml, C-peptid için mmol/l birimleri olacak şekilde) alınan bu 3 örneğin ortalaması alınır. İnsulin kullanan bireylerde hesaplarda insulin yerine C-peptid kullanılabilir(90).

$R = \frac{\text{İnsulin } 0.}{22,5} e^{-\text{LnGlukoz } 0.}$ Formülüyle rezistans değeri,

$S = 1/R$ formülü ile insulin duyarlılığı; Bunun için hazırlanmış bilgisayar yardımıyla da % B saptanabilir.

Bu formül excel ile pratik bir şekilde kullanılabilir.

A1:insulin (µ/ml)

B1: Glukoz (mmol/l) glukoz, mg/dl biriminden, mmol/l çevrilmek için 18'e bölünür.

C1 hücresine = $A1 / (22.5 * [(2,71828^{-\text{LN}(B1)})])$ yazılır.

Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT) ile karşılaştırıldığında rezistans katsayıları arasında çok güçlü bir korelasyon bulunmuştur. (Nondiyabetiklerde $r=0.83$ $p<0.01$, diyabetiklerde $r=0.92$, $p<0.0001$).

MATERYAL ve METOD

Çalışma, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi iç hastalıkları ve kardiyoloji polikliniklerinde takip edilmekte olan, aşağıdaki özelliklere sahip 60 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 32 kişide yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

Hastalar için:

Birinci grubu oluşturacak hastalar için:

1. Kırk yaşından büyük olması,
2. Koroner anjiyografi ile belirlenmiş koroner arter hastalığı bulunması,
3. Metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az 3'ünü taşıması,
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmesi

İkinci grubu oluşturacak hastalar için:

1. Kırk yaşından büyük olması,
2. Koroner anjiyografi ile belirlenmiş koroner arter hastalığı bulunması,
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmesi

Kontrol grubu için:

1. Kırk yaşından büyük olması
2. Efor testi sonucunun iskemi yönünden negatif olması
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

Birinci grubu oluşturacak hastalar için:

- ❖ Karaciğer ve böbrek yetmezliği, tiroid ve adrenal hastalığı, polikistik over hastalığı olanlar,
- ❖ Oral antidiyabetik ve/veya insülin kullananlar,
- ❖ Hormon replasman tedavisi alanlar,
- ❖ Alfa ve beta bloker grubundan ilaç kullananlar,

- ❖ Son 3 ay içinde akut koroner sendrom tanısı konmuş hastalar,
- ❖ Son 1 aydır diyet ve tedavisinde ani değişiklik yapılanlar,.
- ❖ Son 3 ay içinde major travma, anestezi gerektiren cerrahi, myokard enfarktüsü, akut enfeksiyon öyküsü olanlar,
- ❖ Son 6 ay içinde gebelik, doğum yapmış olanlar.

İkinci grubu oluşturacak hastalar için:

- ❖ Karaciğer ve böbrek yetmezliği, tiroid ve adrenal hastalığı, polikistik over hastalığı olanlar,
- ❖ Oral antidiyabetik ve/veya insülin kullananlar,
- ❖ Hormon replasman tedavisi alanlar,
- ❖ Alfa ve beta bloker grubundan ilaç kullananlar,
- ❖ Son 3 ay içinde akut koroner sendrom tanısı konmuş hastalar,
- ❖ Son 1 aydır diyet ve tedavisinde ani değişiklik yapılanlar,.
- ❖ Son 3 ay içinde major travma, anestezi gerektiren cerrahi, myokard enfarktüsü, akut enfeksiyon öyküsü olanlar,
- ❖ Son 6 ay içinde gebelik, doğum yapmış olanlar,
- ❖ Metabolik sendrom tanı kriterlerinden 3 veya daha fazlası bulunanlar.

Kontrol grubu için

- ❖ Metabolik sendrom tanı kriterlerinden 3 veya daha fazlası bulunanlar,
- ❖ Koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü bulunanlar.

Metabolik sendrom tanı kriterleri Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli'ne (Adult Treatment Panel III: ATP III) göre belirlendi. Bunlar;

- 1) Bel çevresinin erkekte 102 cm, kadında 88 cm'den geniş olması,
- 2) HDL kolesterolün erkekte 40 mg/dl'nin, kadında 50 mg/dl'nin altında olması,
- 3) Sistolik kan basıncının 130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 85 mmHg yada üzerinde olması,
- 4) Plazma trigliserid düzeyinin 150 mg/dl veya üzerinde olması,
- 5) Açlık plazma glukozunun 110 mg/dl veya üzerinde olmasıdır.

Metabolik sendrom tanısı bu beş kriterden üçünün varlığı ile konuldu.

Bu kriterlere uygun olarak; birinci gruba, KAH ve metabolik sendromu olan 28 hasta (12 kadın-16 erkek), ikinci gruba, KAH olan fakat metabolik sendromu olmayan 32 hasta (16 kadın-16 erkek) , üçüncü gruba 32 kişi (16 kadın, 16 erkek) alındı.

Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce çalışmayla ilgili bilgilendirilerek, sözel onayları ve Hastane Yerel Etik Kurulunun onayı alındı.

Antropometrik ölçümleri (boy, ağırlık, bel çevresi ve kalça çevresi) oda giysileri ile, açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Bel çevresi, arkus kostarium ile spina iliaka anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların ve önde simfiz pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi. Beden kütle indeksi (BKI) Quetlet indeksi kullanılarak hastaların kilosunun, boylarının karesine bölünmesi ile (ağırlık / boy² – kg/m²), bel kalça oranları ise (BKO) cm cinsinden ölçülen bel çevresinin yine cm cinsinden ölçülen kalça çevresine bölünmesi (bel çevresi / kalça çevresi) ile elde edildi.

Hastalar en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, tansiyonları supin pozisyonda, iki koldan uygun manşonlu civalı tansiyon aletiyle aynı kişi tarafından korotkoff Faz 1 ve Faz IV sesleri baz alınarak ölçüldü. Sistolik 130 mmHg ve üzeri, diyastolik 85 mmHg ve üzeri hipertansiyon olarak kabul edildi.

Hasta grupları ve kontrol grubundan, 12 saatlik açlığı takiben , tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler (glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, total protein, albumin, AST, ALT, üre, kreatinin, bilirubinler) HbA1c ve CD36 tayini için, kuru tüpe ve EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. İlk idrar örneklerinde MICRAL-TEST-Iı stripleri kullanılarak semikantitatif yöntemle mikroalbuminuri düzeyleri ölçüldü.

Kuru tüpe alınan tüm kan örneklerinin, pıhtılaşma süresi beklendikten sonra 3000 devir/dk ile santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumdaki glukoz düzeyi glukoz oksidaz yöntemi ile Technicon RA-XT otoanalizöründe ölçüldü. Bir kısım serum da, daha sonra insülin düzeyini saptamak üzere -20⁰ C'de dondurularak saklandı. Serum insülin düzeyleri tek parti halinde 3 ay içinde çalışıldı. Hemolizli serumlar çalışma dışı bırakıldı.

Açlık kan örneklerinde total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid başta olmak üzere rutin biyokimyasal parametreler ve EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde;

- ❖ HbA1c düzeyi SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Merdivenköy Polikliniği biyokimya laboratuvarında ölçüldü.
- ❖ CD36 düzeyi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji laboratuvarında Flow sitometri yöntemiyle monosit, granülosit ve lenfositler üzerinde ölçüldü.

LDL kolesterol, Friedmann formülüne göre hesaplandı.

Friedmann formülü: LDL kolesterol = Total kolesterol - (VLDL kol. + HDL kol.)

Serum insülin düzeyleri: Coat-A-Count (DPC,USA) insülin ölçüm kitiyle, solid faz radyoimmünoassay yöntemi kullanılarak ölçüldü. Kit Referans değeri: 22 µIU/ml'nin altı olarak alındı. Buzdolabında donmuş olan serum örneği, kit protokolüne uygun olarak çalışıldıktan sonra gama sayıcıda okundu ve mIU/L olarak kaydedildi. İnsülin direnci homeostasis model assessment (HOMA) modelinden yararlanılarak değerlendirildi. Bu modele göre insülin direnci ; *Açlık insülin düzeyi (µIU/ml) x Açlık plazma glukozu (mmol/L) / 22,5* formülü ile hesaplandı. Homa değerinin 1'den büyük olması insülin direnci olarak kabul edildi.

CD36 DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Kan lökositlerinin eldesi: 2 cc venöz kan heparinli tüplere alındı ve immunfenotipik değerlendirme Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İmmunoloji Laboratuvarında aynı gün içinde gerçekleştirildi. Periferik kan lökositleri “ tam kan lizis ” yöntemi ile elde edildi. Kısaca 2 cc heparinli kan 45 ml lizat solüsyonu içeren (lizat: 155 mM NH₄Cl₂, 10 mM KHCO₃, 0.1 mM EDTA) falkon tüpüne aktarıldı. 10 dakika karanlıkta, oda sıcaklığında bekletildikten sonra 800 rpm'de 10 dakika çevrilip süpernatant atıldı. Elde edilen hücreler 20 cc PBS (fosfat tampon pH:7.3) ile yıkandı. Hücreler mililitrede 1x10⁶ olacak şekilde resüspanse edildi.

Yüzey Moleküllerinin Boyanması : Direkt floresan işaretli monoklonal antikorlar, IgG izotopik kontroller, CD45, CD14 ve CD36 Ancell' den satın alındı. Firma tarafından tavsiye edilen miktarda monoklonal antikor 0,05 µg antikor 1×10^5 hücre için 100 µl hücre süspansiyonu ilave edildi. 20 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübasyonun ardından hücreler PBS ile yıkandı ve “flow cytometry” (Becton Dickinson, FACS) ile okundu. Minimum 7500 hücre saydırıldı.

CD45 ve CD14 lenfosit, monosit ve granülosit çerçeveleri için pozitif kontrol olarak kullanıldı.

CD45 (+) CD14 (-) \Rightarrow lenfositler

CD45 (+) CD14 (+) \Rightarrow monositler

CD45 (+), (+) granüllü \Rightarrow granülositler olarak çerçeveselendi.

CD36 ekspresyonu her hücre grubunda ayrı ayrı değerlendirildi. Yüzde değerlendirme yapılırken marker'ın yeri izotopik kontrol boyaması ile belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme:

Verilerin istatistiksel analizi GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü ve iki yönlü varyans analizi (ANOVA) testi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey's çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 92 kişiden oluşan 3 grup şu şekilde teşekkül etmiştir:

Birinci grup: Koroner arter hastalığı ve metabolik sendromu olan 12 kadın, 16 erkek; toplam 28 hasta,

İkinci grup: Koroner arter hastalığı olan fakat metabolik sendromu olmayan 16 kadın, 16 erkek; toplam 32 hasta,

Kontrol grubu: Koroner arter hastalığı yönünden efor testi negatif, metabolik sendromu olmayan 16 kadın, 16 erkek; toplam 32 kişi.

Tablo 3.1: Çalışmaya alınan her üç grubun demografik özellikleri

	1. Grup	2. Grup	Kontrol	F	p
Yaş	59.64±6.57	58.16±6,10	57.13±3.97	1,44	>0.05
Bel çevresi	100.39±7.24	94.84±8.74	94.07±10.31	4.34	<0.05
Boy	106.64±9.85	158.84±8.39	160.13±7.79	0.34	>0.05
Kilo	77.54±12.18	71.53±9.22	72.47±11.01	2.60	>0.05
Kalça çevresi	107.32±8.21	102.03±8.78	101.37±9.38	3.95	<0.05
BKO	0.93±0.038	0.92±0.036	0.92±0.038	0.52	>0.05
BKİ	30.39±3.97	28.42±3.81	28.48±3.23	2.68	>0.05

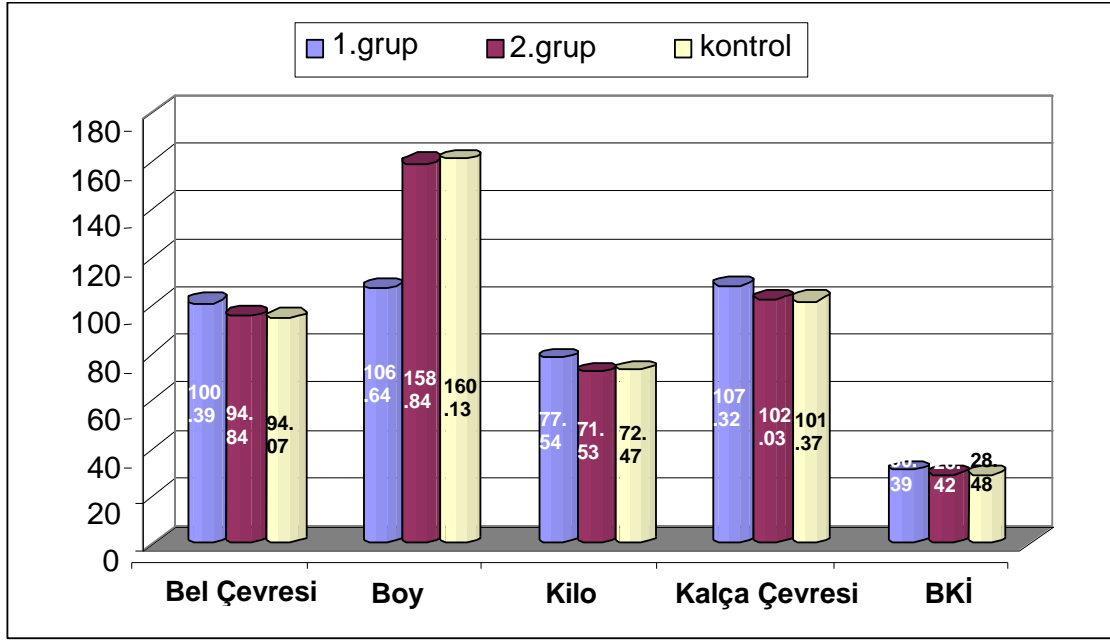
BKO: Bel kalça oranı, BKİ: Beden kütle indeksi

Her üç grup arasında yaş, boy, kilo ve beden kütle indeksi ($p>0.05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3.1).

Tablo 3.2: Grupların demografik özelliklerin karşılaştırılması

Tukey's Çoklu Karşılaştırma Testi	Yaş	Bel çevresi	Kalça çevresi.
1. Grup / 2. Grup	>0.05	<0.05	>0.05
1. Grup / Kontrol	>0,05	<0.05	<0.05
2. Grup / Kontrol	>0.05	>0.05	>0.05

Kontrol grubu ile koroner arter hastalığı olup metabolik sendromu bulunmayan (2. grup) hastaların bel ve kalça çevresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), kontrol grubu ile 1. grup arasında bel ve kalça çevresi ($p<0.05$) açısından ve her iki hasta grubu arasında bel çevresi açısından ($p<0.05$) metabolik sendromu olan grubun lehine istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 3.2).



Şekil 3.1: Grupların demografik özelliklerini gösteren grafik

Sistolik kan basıncı ortalaması 1. grupta; 139.33 ± 20.25 mmHg, 2. grupta; 123.13 ± 24.02 mmHg, kontrol grubunda; 118.50 ± 7.09 mmHg $F=9.45$, $p<0.0001$ bulundu.

Diyastolik kan basıncı ortalaması 1. grupta; 81.07 ± 12.57 mmHg, 2. grupta; 69.69 ± 11.77 mmHg, kontrol grubunda; 71.33 ± 10.08 mmHg $F=8,32$, $p<0.0001$ bulundu (Tablo 3.3).

Tablo 3. 3: Grupların kan basıncı ortalamaları

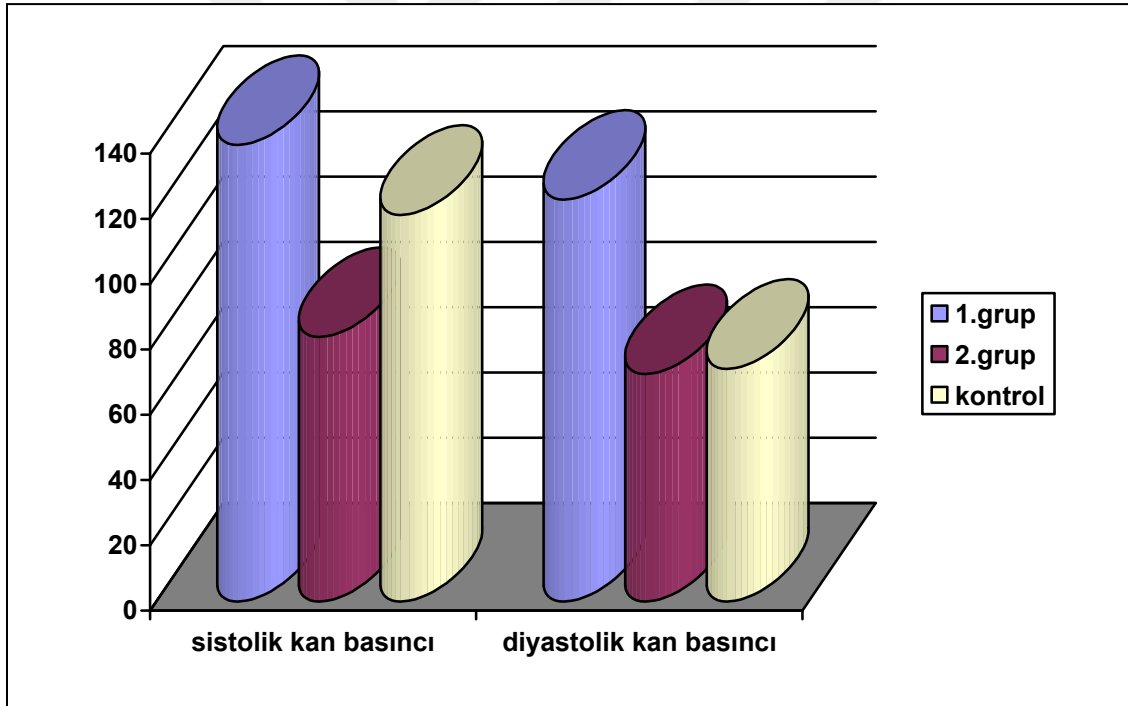
	1. Grup	2. Grup	Kontrol	F	P
Sistolik Kan Basıncı	139.93 ± 20.25	123.13 ± 24.02	118.50 ± 7.09	9.45	<0.0001
Diyastolik Kan Basıncı	81.07 ± 12.57	69.69 ± 11.77	71.33 ± 10.08	8.32	<0.0001

Tablo 3. 4: Grupların kan basıncı yönünden karşılaştırılması

Tukey's Çoklu Karşılaştırma Testi	SKB	DKB
1. Grup / 2. Grup	<0.01	<0.01
1. Grup / Kontrol	<0.01	<0.01
2. Grup / Kontrol	>0.01	>0.05

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından her iki hasta grubu ve kontrol grubu ile 1. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$, $p < 0.01$). Kontrol grubu ile 2. grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları yönünden ($p > 0.01$, $p > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3.4).



Şekil 3. 2: Grupların kan basıncı ortalamalarını gösteren grafik

Tablo 3. 5: Çalışmaya alınan her üç grubun laboratuvar bulguları

	1. Grup	2. Grup	Kontrol	F	p
APG (mg/dl)	102.29±19.76	91.69±9.64	90.10±7.64	7.28	<0.001
HgA1C(%)	6±1.09	5.41±0.63	5.36±0.56	5.89	<0.01
İnsülin (µIU/ml)	12.74±7.34	10.35±5.30	6.63±4.16	8.28	<0.001
İnsülin Direnci	3,21±1,34	2,29±1,12	1.45±0,91	11.49	<0.0001
Mikroalbüminüri	0.43±0.50	0.41±0.50	0±0		
Üre (mg/dl)	41.04±11.38	39.81±10.84	35.82±11.85	1.70	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	1.03±0.30	1±0.20	0.92±0.15	1.76	>0.05
Ürik Asit	5.07±1.10	5.07±1.41	4.19±1.35	0.80	>0.05
SGOT	21.75±7.30	20.63±9.20	20.38±6.04	0.25	>0.05
SGPT	18.93±7.74	19±8.20	20.27±11.9	0.18	>0.05
GGT	25.43±19.72	18±10.03	19.40±17.88	1.61	>0.05
ALP	193.5±52.54	177.49±62.06	189.41±72.18	0.52	>0.05
LDH	251.81±112.27	236.78±80.97	261.15±143.77	0.34	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	167.93±86.65	124.53±59.87	116.33±58.54	4.66	<0.05
T.Kol. (mg/dl)	217.93±50.41	233.50±85.47	195.70±35.70	2.91	>0.05
LDL Kol. (mg/dl)	134.25±41.99	145.84±85.20	121.93±34.36	1.22	>0.05
HDL Kol. (mg/dl)	44.81±13.12	57.19±24.46	44.93±10.77	4.99	<0.01

APG: Açlık plazma glukozu, T.Kol. : Total kolesterol, LDL Kol. : LDL kolesterol, HDL Kol. : HDL kolesterol

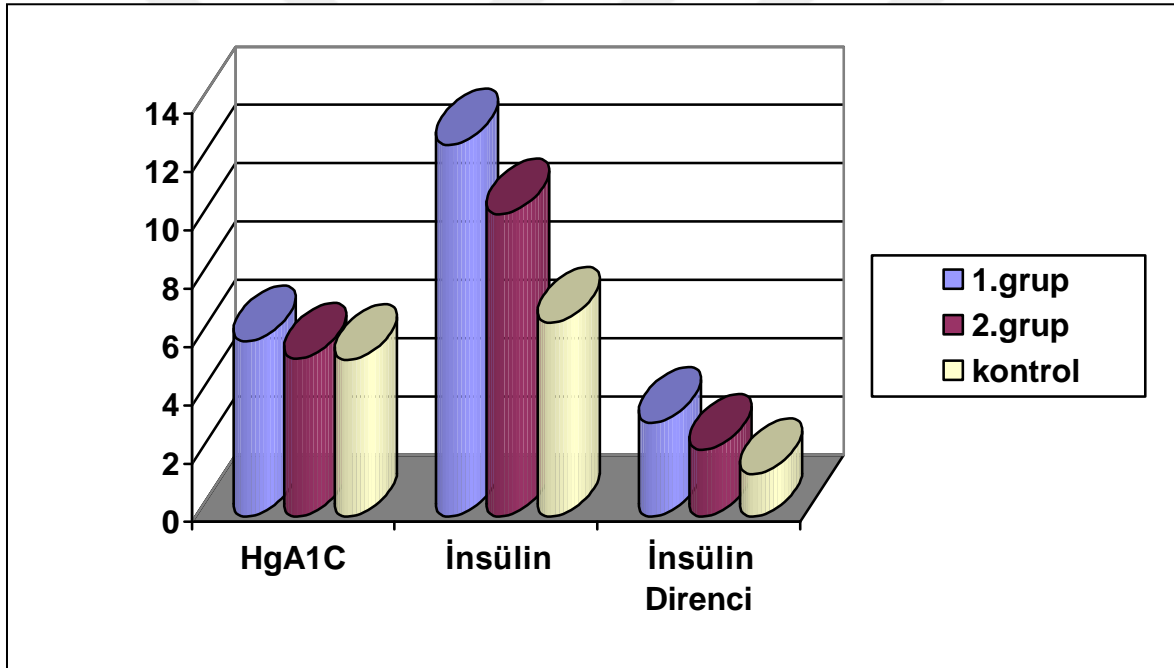
Açlık plazma glukoz seviyesi ortalaması 1. grupta; 102.29 ± 19.76 mgdl, 2. grupta; 91.69 ± 9.64 mgdl, kontrol grubunda; 90.10 ±7.64 mgdl, F=7.28, p<0.001 bulundu (Tablo 3.5).

Metabolik sendromlu hasta grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta grubu ve kontrol grubu arasında açlık plazma glukoz seviyesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p<0.01, p<0.01). Ancak 2. hasta grubu ile kontrol grubu arasında açlık plazma glukoz seviyesi yönünden (p>0.05) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3.6, Şekil 3.4).

Her üç grubun HbA1c ortalaması 1. hasta grubunda; %6 ± 1.09, 2. hasta grubunda; %5.41± 0.63 ve kontrol grubunda; %5.36 ± 0.56, F=5.89, p<0.01 bulundu (Tablo 3.5, Şekil 3.3). HbA1c yönünden kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken (p>0.05), her iki hasta grubu arasında ve metabolik sendromu olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında (p<0.05, p<0.01) anlamlı fark bulundu (Tablo 3.6, Şekil 3.3).

İnsülin düzeyleri ortalaması 1. hasta grubunda; 12.74 ± 7.34 $\mu\text{IU/ml}$, 2. hasta grubunda; $10,35 \pm 5,30$ $\mu\text{IU/ml}$ ve kontrol grubunda; 6.63 ± 4.16 $\mu\text{IU/ml}$, $F=8.28$, $p<0.001$ bulundu (Tablo 3.5, Şekil3.3). İstatistiksel olarak her iki hasta grubu arasında açlık plazma insülin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), kontrol grubu ile her iki hasta grubu arasında sırasıyla insülin düzeyleri açısından ($p<0.001$, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 3.6, Şekil 3.3).

HOMA modeliyle değerlendirilen insülin direnci ortalaması 1. hasta grubunda; 3.21 ± 1.34 , 2. hasta grubunda; 2.29 ± 1.12 ve kontrol grubunda; 1.45 ± 0.91 olarak bulundu (Tablo 3.6, Şekil 3.3). İnsülin direnci açısından kontrol grubu ile 2. hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), kontrol grubu ile 1. hasta grubu arasında ve her iki hasta grubu arasındaki fark ($p<0.001$, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 3.6, Şekil 3.3).



Şekil 3. 3: Grupların HgA1c, insülin ve insülin direnci ortalamalarını gösteren grafik

Tablo 3. 6 : Gruplar arası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tukey's Çoklu Karşılaştırma Testi	İnsülin	HgA1C	İnsülin Direnci	APG	Trigliserid	HDL
1. Grup / 2. Grup	>0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.05
1. Grup / Kontrol	<0.001	<0.01	<0.001	<0.01	<0.05	>0.05
2. Grup / Kontrol	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

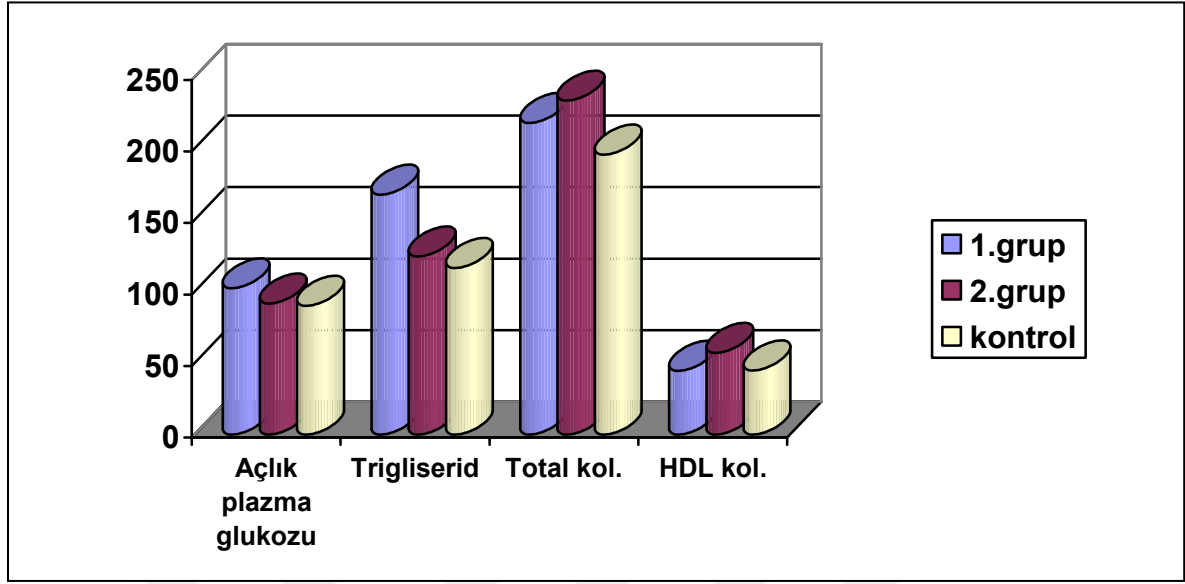
APG: Açlık plazma glukozu, HDL: HDL kolesterol

Total kolesterol düzeyleri ortalaması 1. hasta grubunda; 217.93 ± 50.41 mg/dl, 2. hasta grubunda; 233.50 ± 85.47 mg/dl iken, kontrol grubunda; 195.70 ± 35.70 mg/dl, $F=2.91$, $p>0.05$ bulundu (Tablo 3.5). İstatistiksel olarak serum total kolesterol düzeyi açısından her üç grup arasında ($p>0.05$) anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3.6, Şekil 3.4).

HDL kolesterol düzeyleri ortalaması 1. hasta grubunda; 44.81 ± 13.12 mg/dl, 2. hasta grubunda; 57.19 ± 24.46 mg/dl, kontrol grubunda; 44.93 ± 10.77 mg/dl, $F= 4.99$, $p<0.01$ bulundu. En yüksek HDL kolesterol düzeyi 2. hasta grubunda tespit edildi (Tablo 3.5). HDL kolesterol düzeyleri açısından kontrol grubu ile 1. hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), her iki hasta grubu arasında ve 2. hasta grubu ile kontrol grubu arasında ($p<0.05$, $p<0.05$) anlamlı bir fark vardı (Tablo 3.6, Şekil 3.4).

LDL kolesterol düzeyleri ortalaması 1. hasta grubunda; 134.25 ± 41.99 mg/dl, 2. hasta grubunda; 145.84 ± 85.20 mg/dl ve kontrol grubunda; 121.93 ± 34.36 mg/dl, $F=12.2$, $p>0.05$ idi (Tablo 3.5). Her üç grup arasında LDL kolesterol düzeyleri açısından ($p>0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3.6, Şekil 3.4).

Trigliserid düzeyleri ortalaması 1. hasta grubunda; 167.93 ± 86.65 mg/dl, 2. hasta grubunda; 124.53 ± 59.87 mg/dl ve kontrol grubunda; 116.33 ± 58.54 mg/dl, $F=4.66$, $p<0.05$ idi. En yüksek trigliserid düzeyleri ortalaması 1. hasta grubunda tespit edildi (Tablo 3.5). Kontrol grubu ile 2. hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ($p>0.05$) bulunmazken, kontrol grubu ile 1. hasta grubu arasında ve her iki hasta grubu arasındaki fark ($p<0.05$, $p<0.05$) anlamlı idi (Tablo 3.6, Şekil 3.4).

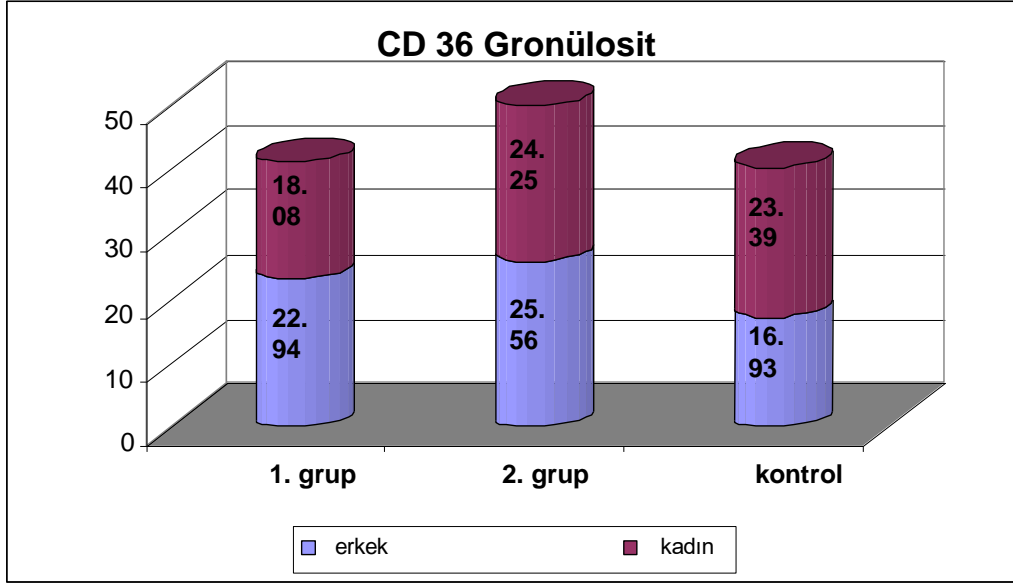


Şekil 3. 4 : Grupların açlık plazma glukozu ve lipid profillerini gösteren grafik

Tablo 3. 7: Grupların granülosit, lenfosit ve monositler üzerinde bakılan CD36 düzeyleri ortalaması

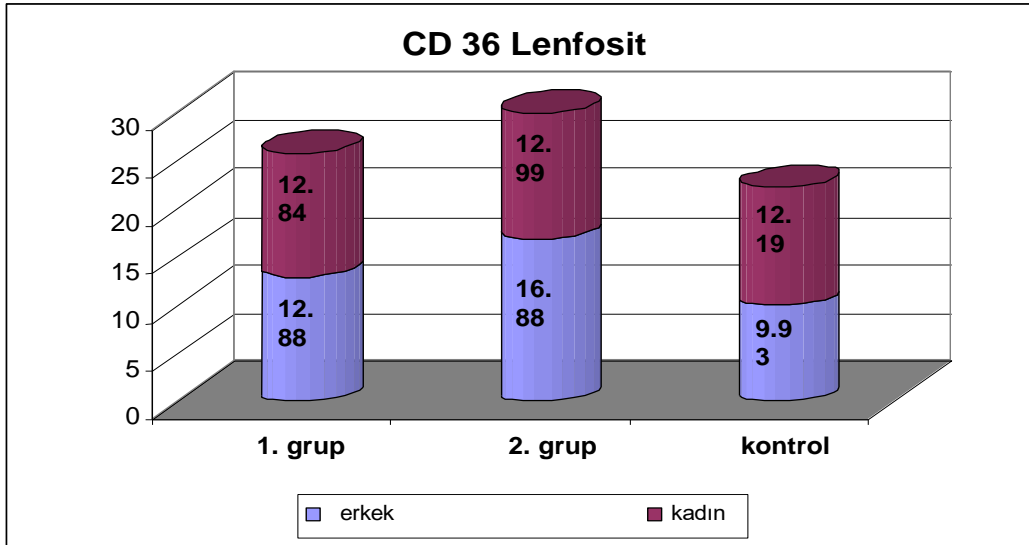
	1.Grup	2.Grup	Kontrol	F	p
CD 36 Granülosit	20.86±13.42	24.91±22.51	20.16±11.67	0.66	>0.05
Erkek	12.88±8.72	16.88±10.44	9.93±5.90		
Kadın	12.84±9.96	12.99±10.98	12.19±9.45		
CD 36 Lenfosit	12.86±9.55	14.53±12.79	11.06±8.03	0.10	>0.05
Erkek	49.38±28.71	49.75±22.49	46±23.35		
Kadın	48.67±29.70	45.06±27.86	57.63±28		
CD 36 Monosit	49.02±28.85	47.40±25.13	52.20±26.54	0.75	>0.05
Erkek	22.94±14.53	25.56±19.19	16.93±7.27		
Kadın	18.08±11.81	24.25±25.04	23.39±17.26		

CD36 düzeyleri her üç grupta da sırasıyla; granülosit, lenfosit ve monositler üzerinde bakıldı. Granülositler üzerinde bakılan CD36 düzeyleri ortalaması 1. hasta grubunda; 20.86 ± 13.42 , 2. hasta grubunda; 24.91 ± 22.51 , kontrol grubunda ise 20.16 ± 11.67 , $p>0.05$ idi (Tablo 3.7). Her üç grup arasında ($p>0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Şekil 3.5).



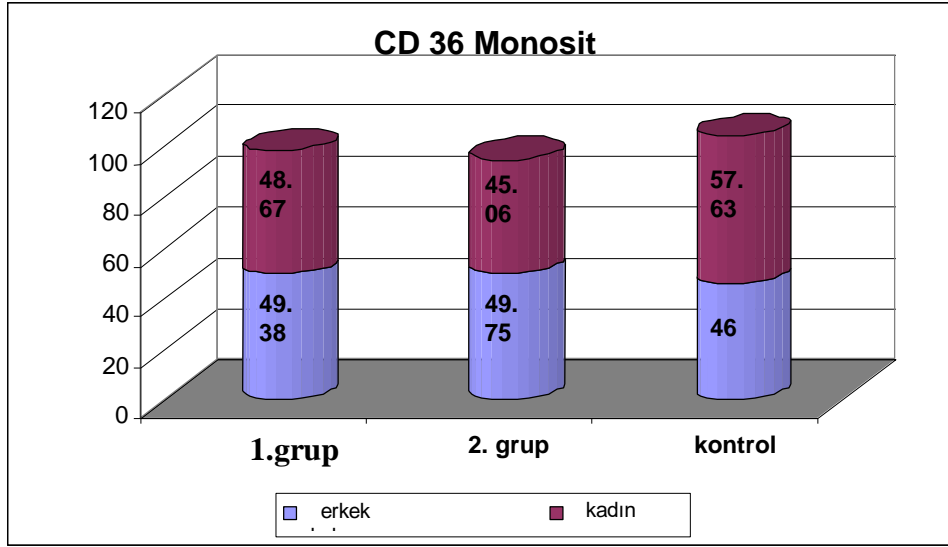
Şekil 3. 5: Granülositler üzerindeki CD36 düzeyi ortalamasına göre grupların karşılaştırılması

Lenfositler üzerinde bakılan CD36 düzeyi ortalaması 1. hasta grubunda; 12.86 ± 9.55 , 2. hasta grubunda; 14.53 ± 12.79 ve kontrol grubunda; 11.06 ± 8.03 , $p > 0.05$ idi (Tablo 3.7). Lenfositler üzerindeki CD36 düzeyleri açısından da her üç grup arasında ($p > 0.05$) anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 3.6).



Şekil 3. 6 : Lenfositler üzerindeki CD36 düzeyi ortalamasına göre grupların karşılaştırılması

Monositler üzerinde CD36 düzeyleri ortalaması 1. hasta grubunda; 49.02 ± 28.85 , 2. hasta grubunda; 47.40 ± 25.13 , kontrol grubunda; 52.20 ± 26.54 , $p>0.05$ bulundu (Tablo 3.7). İstatistiksel olarak her üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen ($p>0.05$), birinci ve 2. hasta grupları ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda CD36 düzeyi daha yüksek bulundu (Şekil 3.7).



Şekil 3. 7 : Monositler üzerindeki CD36 düzeyi ortalamasına göre grupların karşılaştırılması

Birinci hasta grubunda 5 tane, 2. hasta grubunda 1 diyabetik hasta mevcut iken, kontrol grubunda diyabetik hasta yoktu (Tablo 3.8).

Hipertansiyon; 1. hasta grubunda 12 kişide, 2. hasta grubunda 11 kişide tespit edildi. Kontrol grubunda hipertansif kişi yoktu (Tablo 3.8).

Sigara 1. hasta grubunda 11, 2. hasta grubunda 11, kontrol grubunda 5 kişi tarafından içiliyordu. 1. hasta grubunda 2 kişi, 2. hasta grubunda 4 kişi alkol kullanıyordu (Tablo 3.8).

Ailede koroner arter hastalığı öyküsü; 1. hasta grubunda 2 kişide, 2. hasta grubunda 10 kişide, kontrol grubunda ise 2 kişide mevcut iken, ailede hipertansiyon öyküsü; 1. hasta grubunda 3, 2. hasta grubunda 1, kontrol grubunda 1 kişide vardı (Tablo 3.8).

Tablo 3. 8 : Her üç grubun kardiyovasküler risk faktörlerine göre karşılaştırılması

		1. Grup	2. Grup	Kontrol	
DM	Yok	23	31	30	$\chi^2:5.75$
	Var	5	1	0	p>0.05
HT	Yok	16	21	30	$\chi^2:16.01$
	Var	12	11	0	p<0.0001
Sigara	Yok	17	18	25	$X^2:5.75$
	Var	11	14	5	p>0.05
Alkol	Yok	26	28	30	$X^2:3.90$
	Var	2	4	0	p>0.05
Ailede KAH	Yok	20	19	27	$X^2:7.5$
	Var	8	13	3	p<0.05
Ailede DM	Yok	26	22	29	$\chi^2:11.51$
	Var	2	10	1	p<0.01
Ailede HT	Yok	25	21	29	$\chi^2:11.77$
	Var	3	11	1	p<0.01
Kalp Dinleme Bulgusu	Yok	27	31	30	$\chi^2:1.03$
	Var	1	1	0	p>0.05

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı

Her iki hasta grubunun kullandığı ilaçlar Tablo 3.9 da gösterilmiştir. Metabolik sendromlu hastalarda aspirin kullanımı % 89 iken, metabolik sendromu olmayan hasta grubunda %78 idi. ACE inhibitörü ve statin kullanımı metabolik sendromu olan hasta grubunda sırasıyla %60, %21 iken, metabolik sendromu olmayan hasta grubunda ACE inhibitörü %21, statin %21 oranında kullanılıyordu (Tablo 3.9).

Tablo 3. 9: Hasta gruplarının kullanmakta olduğu ilaçlar

		1.Grup	2.Grup
Digoxin	Yok	25	31
	Var	3	1
ACE-İ	Yok	11	25
	Var	17	7
ASA	Yok	3	7
	Var	25	25
Diüretik	Yok	25	28
	Var	3	4
Statin	Yok	22	25
	Var	6	7
ARB	Yok	27	30
	Var	1	2
Nitrat	Yok	17	17
	Var	11	15
KKB	Yok	23	18
	Var	5	14
Coumadin	Yok	27	31
	Var	1	1
Klopidogrel	Yok	28	31
	Var	0	1

ACE-I: Anjiotensin converting enzim inhibitörü, ASA: Asetilsalisilik asit, ARB: Anjiotensin II reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri)

TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen veriler, metabolik sendromu olan ve olmayan koroner arter hastaları ile kontrol grubu arasında CD36 düzeyi açısından bir fark göstermemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamakla birlikte, monositler üzerinde bakılan CD36 düzeyleri, metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarından oluşan grupta en düşük, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ise en yüksek düzeyde tespit edilmiş; granülositler ve lenfositler üzerinde bakılan CD36 düzeyleri ise metabolik sendromlu koroner arter hastaları ve kontrol grubunda, metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarına göre daha düşük bulunmuştur.

Kardiyovasküler mortalitenin belirgin bir şekilde arttığı metabolik sendromda insülin direnci temel patogenetik mekanizmadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı ile insülin direnci ilişkisi net olarak ortaya konmuştur(91). İnsülin direnci sendromlarının moleküler ve biyokimyasal temeli hala büyük oranda bilinmemektedir. Ancak son yıllarda insülin direnci ile ilişkili olduğu öne sürülen bir membran reseptörü olan CD36 ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır.

İlk olarak 1993'de Endemann ve arkadaşları, CD36'yı oksitlenmiş LDL'nin kuvvetli bir reseptörü olarak tanımlamış(81), fare yağ hücrelerini inceleyen Abumrad ise CD36'yı yine 1993 yılında uzun zincirli yağ asitlerinin taşınması için gerekli bir yağ asiti translokazı (FAT) olarak tanımlamıştır(83). CD36'nın köpük hücre oluşumu ve ateroskleroz gelişimindeki kritik rolünü destekleyen en önemli bulgular, 1999 yılında Maria Febbraio ve arkadaşları tarafından CD36'sı olmayan farelerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir(82). Bu farelerden izole edilen makrofajlarda, oksitlenmiş LDL'nin alımı ve köpük hücre oluşumunda defekt olduğu gösterilmiştir. CD36 ilgili araştırmalar son zamanlara kadar insan insülin direnci sendromunun bir modeli olan spontan hipertansif sıçanlarda yapılmıştır. İbrahimi ve arkadaşları 1999 yılında iskelet kasında fazla CD36 eksprese edecek şekilde üretilmiş olan transgenik farelerde, yağ asiti oksidasyonunda artma, dolaşan yağ asitinde trigliserid ve yağ depolanmasında azalma olduğunu gösterdiler(7). Takanari Gotoda ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada CD36 eksikliğinin spontan hipertansif ratlarda insülin direnci

fenotiplerinin major sebebi olmadığını buldular(92). Buna karşılık Mary Collison ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışma spontan hipertansif ratlarda bütün metabolik bozuklukların CD36 eksikliği sonucu oluştuğunu gösteriyordu(93).

CD 36 eksikliği tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki grupta incelenir. Tip 1; hem trombosit, hem de monositlerde CD36 eksikliği olması, tip 2; sadece trombositlerde CD36 eksikliği olmasıdır. CD 36 düzeyi, insülin direnci ve ateroskleroz ilişkisinin araştırıldığı klinik çalışmalara literatürde çok az rastlanmaktadır. Bu çalışmaların ilki Yanai ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları, tip1 CD36 düzeyi ile insülin direnci ilişkisini araştırdıkları çalışmadır. Bu çalışmada Yanai ve arkadaşları birbirinden bağımsız sağlıklı 807 kişide flow sitometri yöntemiyle CD36 düzeylerine baktılar. 8 kişide CD36 eksikliği saptadılar(94).

Çalışmamıza başladığımız 2002 yılına kadar yayınlanmış olan en geniş seri Miyaoka ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmadır. Miyaoka ve arkadaşları, Asya ve Afrika'da sık görülen CD36'nın genetik eksikliği durumundaki insülin direncini araştırdılar(8). CD36 eksikliği olan 26 kişiden, 5'inde insülin direnci olduğunu göstererek, CD36'nın insülin direncinden sorumlu olabileceğini iddia ettiler(8). Aynı yıl içinde Susumu Kajihara ve arkadaşları; 91 normal, 51 CD36 eksikliği olan Japonda insülin direncini araştırdıkları çalışmalarında, Pro90Ser CD36 mutasyonunun Japonlarda serbest yağ asidi düzeyinin yüksekliği ile ilişkili iken insülin direnci sendromu ile arasında bir bağlantı olmadığını gözlemlediler(95).

CD36 eksikliğinin insülin direnci ve lipid metabolizması üzerine etkisini araştırmak için Furuhashi ve arkadaşları, Ocak 2003'te yayınladıkları çalışmada tip1 CD36 eksikliği olan 61 hasta ile 25 kişilik bir kontrol grubunu incelediler. Bu çalışmada diyabet açlık plazma glukozunun 7 mmol/L ve üzerinde olması veya hipoglisemik ajan kullanımı olarak tanımlandı. Diyabeti olmayan hastalarda insülin direnci HOMA modeli ile değerlendirildi. Tip1 CD36 eksikliği olan grupta kontrol grubuna göre insülin direnci açısından anlamlı fark bulunmadı. Yanai ve arkadaşları gibi insan CD36 eksikliğinin insülin direncinden sorumlu olmadığı görüşüne vardılar(96).

Çalışmamızda; koroner arter hastalığı bulunan 60 hasta (28'i metabolik sendromlu) ve kontrol grubu olarak 32 kişide açlık serum insülin düzeyi, HOMA modeli ile insülin direnci ve periferik kan hücrelerinde (granülosit, lenfosit ve monositler) CD36 düzeyi bakıldı. Monositlerdeki CD36 düzeyi ile granülosit ve lenfositlerdeki CD36 düzeyi gruplar arasında anlamlı olmayan bazı farklılıklar göstermekle birlikte sonuç olarak her üç grup arasında CD36 düzeyleri ortalamaları yönünden anlamlı fark bulunmadı.

Miyaoka ve arkadaşları; CD36 eksikliği olan tüm hastaların plazma lipid konsantrasyonlarını normalden yüksek buldular(8). Yanai ve arkadaşları ise tip1 CD36 eksikliği olan kişilerde kontrol grubuna göre, serum total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL kolesterol düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadılar(94). Susumu Kajihara ve arkadaşları da serum HDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid düzeylerini CD36 eksikliği olanlarda kontrol grubuna benzer buldular(95). Furuhashi ve arkadaşları serum trigliserid düzeylerini diyabetik CD36 eksikliği olanlarda, kontrol grubu ve diyabetik olmayan CD36 eksikliği olanlardan daha yüksek buldular. Diyabeti olmayan CD36 eksikliği bulunan hastalarda da serum trigliserid düzeyleri kontrol grubu göre daha yüksek bulundu. Serum total kolesterol düzeyleri diyabetik CD36 eksikliği olanlarda, kontrol grubu ve diyabeti olmayan CD36 eksikliği olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti(96).

Bizim çalışmamızda; CD36 düzeyi en düşük tespit edilen, metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre serum total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi açısından bir fark yoktu. Metabolik sendromu olan koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre serum total kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri benzer bulunurken, trigliserid düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Susumu Kajihara ve arkadaşları serbest yağ asitlerini CD36 eksikliği olanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek buldular(95).

Furuhashi ve arkadaşları diyabetik CD36 eksikliği olanlarda serum total kolesterol, trigliserid düzeylerini; diyabeti olmayan CD36 eksikliği olan hasta grubu ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek buldukları için, CD36 eksikliğindeki lipid bozukluklarının diyabete bağlı olabileceğini iddia ettiler(96). Halbuki bizim çalışmamızda metabolik sendromu olan ve olmayan hasta grupları ile kontrol grubu arasında serum total kolesterol düzeyi açısından

anlamli fark bulunmadı. Serum trigliserid düzeyleri metabolik sendromlu koroner arter hastalarında daha yüksek bulundu. Bu grubun yalnızca %17'si diyabetikti. CD36 düzeyi ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı olmasada daha düşük bulunduğu, diyabeti, metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında serum trigliserid düzeyi kontrol grubuna benzer bulundu. CD36 eksikliğindeki lipid değişikliklerini bir bütün olarak diyabete bağlamının doğru olamayacağı kanaatindeyiz.

Furuhashi ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik olup olmadığına bakılmaksızın CD36 eksikliği bulunanlarda HDL düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu(96). Bizim alışmamızda HDL kolesterol düzeyleri ortalaması metabolik sendromlu koroner arter hastalarında; 44.81 ± 13.12 mg/dl, metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında; 57.19 ± 24.46 mg/dl, kontrol grubunda; 44.93 ± 10.77 mg/dl, bulundu. En yüksek HDL kolesterol düzeyi CD36 düzeyi en düşük olan metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında tespit edildi. HDL kolesterol düzeyleri açısından kontrol grubu ile metabolik sendromlu koroner arter hastaları arasında anlamlı bir fark bulunmazken, her iki hasta grubu arasında ve metabolik sendromu olmayan koroner arter hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark vardı. Bu sonuçlar Furuhashi ve arkadaşlarının CD36 eksikliğinde HDL kolesterol yüksekliği sonuçları ile uyumlu bulundu(96). Bu araştırmacılara göre CD36 eksikliğindeki lipid bozuklukları kısmen diyabete bağlı olabilir. Trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerindeki artmanın nedeni yağ asitlerinin ve HDL kolesterolün CD36'ya bağlanmasındaki azalma nedeniyle olabilir.

Miyaoka ve arkadaşları açlık serum insülin düzeylerini normal, 4 hastada da HbA1c düzeyini yüksek buldular. Oral glukoz tolerans testi yaparak hastaların 4'ünde glukoz tolerans bozukluğu, 5'inde de gecikmiş veya hiperinsülinemik cevapla beraber anormal insülin cevabı saptadılar. Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile insülin direnci bakılan 5 hastanın tümünde ortalama tüm vücut glukoz alımının kontrollerden daha düşük olduğunu gördüler(ort $8,6$ mg/kg/dk-SD $0,5$ -). Bu sonucun CD36 eksikliği olan hastalarda sistemik insülin direnci varlığını göstermekte olduğunu belirttiler(8). Yanai ve arkadaşları tip1 CD36 eksikliği olan kişilerde açlık plazma glukozunun kontrol grubu ile benzer olduğunu gördüler(94). Susumu Kajihara ve arkadaşları serum insülin düzeyi ve HOMA modeli ile değerlendirilen insülin

direncini CD36 eksikliği olanlarla kontrol grubunda benzer buldular(95). Furuhashi ve arkadaşları açlık plazma glukozu, HbA1c düzeylerini, diyabetik CD36 eksikliği olan hastalarda kontrol grubu ve diyabeti olmayan CD36 eksikliği bulunanlara göre anlamlı olarak daha yüksek buldular. Diyabetik olmayan CD36 eksikliği bulunan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, HOMA modeliyle değerlendirilen insülin direnci prevalansı benzer bulundu. Bu hastaların %28'inde, kontrol grubunu oluşturan bireylerin %20'sinde insülin direnci saptandı. İnsülin direnci sıklığı açısından diyabeti olmayan CD36 eksikliği olan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Her iki grupta insülin direnci sıklığı eşitti(%20). Bu bulgularla Miyaoka ve arkadaşlarının aksine CD36 eksikliğinin insülin direnci ile ilişkili olmadığı sonucuna vardılar(96).

Çalışmamızda açlık plazma glukozu, HbA1c düzeyi açısından metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı fark yoktu. Metabolik sendromu olan koroner arter hastalarında ise açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Açlık serum insülin düzeyi Miyaoka ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak metabolik sendromu olan ve olmayan koroner arter hastalarında, daha yüksek bulundu. HOMA modeli ile değerlendirilen insülin direnci açısından metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmazken, metabolik sendromu olan koroner arter hastaları anlamlı olarak insüline daha dirençli bulundu.

CD36 düzeyi ortalaması daha düşük, metabolik sendromu olmayan koroner arter hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; insülin düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti. Bu grupta insülin düzeyi ortalaması 10.35 ± 5.30 , kontrol grubunda 6.63 ± 4.16 idi. Bu gruptaki hastaların diyabeti, metabolik sendromu olmadığından, açlık plazma glukoz düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek değildi. Bu nedenle serum insülin düzeyi ve açlık plazma glukozu ölçülerek oluşturulan HOMA modeliyle değerlendirilen insülin direnci açısından anlamlı fark bulunmadı. Tek başına açlık serum insülin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunması, insülin direncinden bağımsız olarak, hiperinsülinizmin koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu görüşünü desteklemektedir(97).

Furuhashi ve arkadaşlarının çalışmasında CD36 eksikliği olan 61 hastanın 12'sinde(%20) diyabet bulundu(96). Bizim yaptığımız çalışmada ise metabolik sendromlu koroner arter hastalarında; 5(%17), metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında; 1(%0,03) diyabetik hasta bulundu. Bu oranların bizim çalışmamızda düşük olmasının nedeni HOMA modeli değerlendirilen insülin direnci sonucunun etkilenmemesi için oral antidiyabetik ve/veya insülin kullananların çalışma dışı bırakılmasıdır.

Furuhashi ve arkadaşlarının çalışmasında CD36 eksikliği bulunan hastalar BMIPP sintigrafisi yapılarak yağ asidi alımı bozuk olan hastalardan seçilmişti, normal gönüllülerden seçilmemiş olmasına rağmen diyabeti olmayan CD36'sı eksik hastalarda insülin direnci prevalansı kontrol grubuna benzerdi. Furuhashi ve arkadaşları; insan CD36 eksikliğinin insülin direncinden sorumlu olmadığı sonucuna vardılar. CD36 eksikliğinde lipid bozuklukları kısmen diyabetin varlığına bağlı olabileceğini, trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerindeki yükselmenin nedeninin yağ asitlerinin ve HDL kolesterolün CD36'ya bağlanması ve temizlenmesinde azalma nedeniyle olabileceğini iddia ettiler(96).

Bizim sonuçlarımız; istatistiksel olarak anlamlı olmasada kontrol grubuna göre CD36 düzeyi ortalaması daha düşük olan, metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında; insülin direncinin kontrol grubuna benzer olması nedeniyle kısmen Yanai ve arkadaşları ile Furuhashi ve arkadaşlarını desteklerken, kısmen de Miyaoka ve arkadaşlarını destekler nitelikteydi. Çünkü CD36 düzeyleri ortalaması kontrol grubuna göre yine düşük olan metabolik sendromlu koroner arter hastalarında insülin direnci kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak; ateroskleroz ve insülin direnci ile ilişkili olduğu iddia edilen ve yeni tanımlanan bir membran reseptörü olan CD36 düzeyleri ile metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda elde edilen bulguların; ülkemizde yapılacak, daha geniş, kontrollü çalışmalar için temel veriler olabileceğine inanıyoruz.

SONUÇ

Koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom ile CD36 düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yaptığımız bu çalışmada sonuç olarak;

1. Koroner arter hastalarında (metabolik sendromu olsun veya olmasın) lenfosit, granülosit ve monositlerin yüzeyinde bakılan CD36 düzeyi ortalamaları kontrol grubundan farklı bulunmadı.
2. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamakla birlikte;
 - a. Granülosit ve lenfositlerde bakılan CD36 düzeyleri
 - i. Metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında daha yüksek bulundu
 - ii. Metabolik sendromu olan koroner arter hastalarında kontrol grubu ile benzer düzeylerde bulundu.
 - b. Monositlerde bakılan CD36 düzeyleri
 - i. Koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde bulundu.
 - ii. Metabolik sendromu olan ve olmayan koroner arter hastalarında benzer düzeylerde bulundu.
3. Serum insülin düzeyleri ve HOMA modeliyle değerlendirilen insülin direnci beklendiği gibi metabolik sendromu olan koroner arter hastalarında en yüksek düzeyde idi. Metabolik sendromu olmayan koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre insülin direnci açısından anlamlı fark bulunmazken, serum insülin düzeyleri daha yüksek bulundu.

KAYNAKLAR

1. Peltonen M, Asplund K: Age-period-cohort effects on ischemic heart disease mortality in Sweden from 1969 to 1996, and forecasts up to 2003. *Eur Heart J* 1997;18:1307-12.
2. Onat A.: Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Ed. Onat A., TEKHARF, Yüzyıl dönümünde Türk erişkin koroner risk haritası ve koroner kalp hastalığı. 1. Basım, Mas matbaacılık A.Ş., İstanbul, 2001, s.17-26.
3. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18-25.
4. Febbraio M, Hajjar DP, and Silverstein RL. et al. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest* 2001;108:785-791.
5. Silverstein RL, and Febbraio M. CD36 and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology* 2000;11:483-491.
6. Han J, Hajjar DP, Tauras JM, et al. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) and TGF-beta2 decrease expression of CD36, the type B scavenger receptor, through mitogen-activated protein kinase phosphorylation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Biol Chem* 2000;275:1241-1246.
7. Ibrahimi A, Bonen A, Blinn WD, et al. Muscle-specific overexpression of FAT/CD36 enhances fatty acid oxidation by contracting muscle, reduces plasma triglycerides and fatty acids, and increases plasma glucose and insulin. *J Biol Chem* 1999;274:26761-26766.

8. Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K, et al. CD36 deficiency associated with insülin resistance. *Lancet* 2001;357:686-687.
9. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, et al. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Tür Kardiyol Dern Arş* 2001;29:274-85.
10. Sidney C, Smith Jr, Greenland P, et al. Prevention Conference V. Beyond Secondary Prevention: Identifying the high risk patient for primary prevention. Executive summary. *Circulation* 2000;101:111-116.
11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497.
12. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. : Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. *Circulation* 1998;97:1876-1887.
13. Koroner Arter Hastalığı Yaklaşım ve Tedavi Klavuzu, Türk Kardiyoloji Derneği 1995.
14. Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (first of two parts). *NEJM* 1994;330:907-912.
15. Wilhelmsen JE: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1998;115:242-249.
16. MacKenzie TD, Bartechi CE, Schrier RW. The human costs of tobacco use (second of two parts). *NEJM* 1994;330:975-980.

17. The Sixth Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health, NIH Publication, 1997; no.98-4080.
18. Curmi PA, Juan L, Tedgui A. Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall. *Circ Res* 1990;66:1690-1702.
19. Swales J, Bono D, et al. *Cardiovascular Risk Factors*. Gower Medical Publishing, 1993 London, New York.
20. McMahon, Peto R, Cuttler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
21. Collins R, Peto R, McMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.
22. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-1500.
23. Davey-Smith G, Shipley MJ, Marmot MG, et al. Plasma cholesterol and mortality: The Whitehall Study. *JAMA* 1992;267:70-76.
24. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study(WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-1445.

25. Sacks FM, Moye LA, Davis BR, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events(CARE) trial. *Circulation* 1998;97:1446-1452.
26. Pederson TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. For the Scandinavian Simvastatin Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97:1453-1460.
27. Criqui MH, Heiss G, Cohn K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1998;328:1220-1225.
28. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease (the PROCAM experience) *Am J Cardiol* 1992;70:733-737.
29. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989;63:42H-47H.
30. Onat A, Şenocak M, Örnek E, Gözükarar Y, et. al. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4. kanda kolestrol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:169-177.
31. Genest JJ Jr, Martin–Munley SS, McNamara Jr, at al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992;85:2025-2033.
32. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, at al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle-aged men *Br Med J* 1990;301:1248-1251.

33. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. *Atherosclerosis* 1991;86:69-83.
34. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-41.
35. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993;91:2873-79.
36. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2074-81.
37. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IR, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-1080.
38. Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease: a possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079-1082.
39. Juhan-Vague I, Alessi MC. Plasminogen activator inhibitor 1 and atherothrombosis. *Thromb Haemost* 1993;70:138-142.
40. Hamsten A, Wilman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *NEJM* 1985;313:1557-1560.
41. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and longterm incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-1081.

42. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987;258:1183-1186.
43. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, et al. Fibrinogen and its correlates in Japanese and US population samples. *Arterioscler Thromb* 1993;13:783-792.
44. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, et al. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 2000;28:115-120
45. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. For the MRFIT Research Group: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-547.
46. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *NEJM* 1997;336:973-979.
47. Ridker PM, Buring JF, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-733.
48. Wilkins J, Gallimore JR, Moore E, et al. Rapid automated high sensitivity enzyme, immunoassay of C-reactive protein. *Clin Chem* 1998;44:1358-1361.
49. Larsson B. Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease. In: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary heart disease epidemiology. From aetiology to public health.* Oxford: Oxford University Press, 1992:233-241.
50. Poulriot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-68.

51. Zemel MB. Insulin resistance, obesity and hypertension: an overview. *J Nutr* 1995;125:17156-17175.
52. Onat A, Şenocak M, Mercanoğlu F, et al. Türk erişkinlerde fizik aktivite durumu ve diğer risk faktörleri üzerine etkisi: *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:256-62.
53. Pfaffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *NEJM* 1993;328:538-545.
54. Marmot MG, Rose G, Shipley M, et al. Employment grade and coronary heart disease in British Civil Servants, *J Epidemiol Comm Health* 1978;32:244-249.
55. Onat A, Şenocak M, Örnek E, Şurdum – Avcı G, Öz Ö. Türk erişkinlerinde ekonomik düzeyle kanda kolesterol ilişkisi ve taramadaki örneklemin sosyal durumu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:408.
56. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson–Pepin J, et.al. Turkish Heart Study Lipids, Lipoprotein and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36(4):839-859.
57. Shekelle RB, Gale M, Ostfeld AM, et al. Hostility risk of coronary heart disease and mortality. *Psychsom Med* 1983;45:109-114.
58. Kelleher CC. Plasma fibrinogen and factor VII as risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol* 1992;8(suppl1):79-87.
59. Meade TW: Hypercoagulability and ischaemic heart disease. *Blood Rev* 1987;1:2-11.
60. Thulow E, Erikssen J, et al. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular health in apparently healthy men. *Circulation* 1991;84:613-617.

61. Hoffman RM, Garewall HS. Antioxidants and the prevention of coronary heart disease. Arch Intern Med 1995;155:241-248.
62. Oğuz A. Doku Renin Anjitenzin Sistemi 1. Basım İstanbul, 2002, s.30-33.
63. Stamler J, Vaccaro O, et al. For the multiple risk factor intervention trial research group diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-449.
64. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339(4):229-34.
65. Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes 2002;51(8):2642-47.
66. Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insuline resistance in human disaese. Diabetes 1988;37:1995:1607.
67. Groop LC, Saloranta C, Shank M, et al. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and non insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endokrinol Metab 1991;72:96-107.
68. Bönner G: Hyperinsulinemia, insulin resistance and hypertension. J Cardiovascular Pharmacol 1994;24(Suppl2):539-49.
69. Yenigün M.: Diabetik sendromlar ve hipertansiyon. Ed.Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001, s.713-799.
70. Oğuz A.: Diabetes mellitus ve ateroskleroz. Ed. Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001, s.697-711.

71. Altuntaş Y.: İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001, s.839-852.
72. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The trium virate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988;37:667.
73. Bonora E, Del Prato S, Ghiatas A, et al. Total body fat content and its topography exert differential effects on glucose metabolism in normal weight and obese non-diabetic women. Diabetes 1990;35(Suppl1):115A.
74. Garvery WT, Maianu L, Hancock JA, et al. Gene expression of Glut 4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM and NIDDM. Diabetes 1992;41:465-79.
75. Uittenbogaard A, Shaul PW, Yuhanna IS, et al. High density lipoprotein prevents oxidized low density lipoprotein-induced inhibition of endothelial nitric-oxide synthase localization and activation in caveolae. J Biol Chem 2001;275:11278-11283.
76. Fernandez-Ruiz E, Armesilla AL, Sanchez-Madrid F, Vega MA. Gene encoding the collagen type I and thrombospondin receptor CD36 is located on chromosome 7q11.2. Genomics 1993;17:759-761.
77. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. Science 1996;271:518-520.
78. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, et al. PPAR δ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. Cell 1998;93:241-252.
79. Nakata A, Nakagawa Y, Nishida M, et al. CD36, a novel receptor for oxidized low-density lipoproteins, is highly expressed on lipid-laden macrophages in human atherosclerotic aorta. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1333-1339.

80. Saville J, Hogg N, Haslett C. Macrophage vitronectin receptor, CD36, and thrombospondin cooperate in recognition of neutrophils undergoing programmed cell death. *Chest* 1991;99:6S-7S.
81. Endemann G, Stanton LW, Madden KS, et al. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1993;268:11811-11876.
82. Febbraio M, Abumrad NA, Hajjar DP, et al. A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. *J Biol Chem* 1999;274:19055-19062.
83. Abumrad NA, el-Maghrabi MR, Amri EZ, et al. Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology with human CD36. *J Biol Chem* 1993;268:17665-17668.
84. Coburn CT, Knapp FF Jr, Febbraio M, et al. Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissues of CD36 knockout mice. *J Biol Chem* 2000;274:26761-26766
85. Aitman TJ. CD36, insulin resistance, and coronary heart disease. *Lancet* 2001;357:651-652.
86. Pravenec M, Zidek V, Landa V, Kostka V, Musilova A, et al. Genetic analysis of cardiovascular risk factor clustering in spontaneous hypertension. *Folia Biol(Krakow)* 2000;46(6):233-40.
87. Watanabe K, Ohta Y, Toba K, et al. Myocardial CD36 expression and fatty acid accumulation in patients with type I and II CD36 deficiency. *Annals of Nuclear Medicine* 1998;12:261-266.

88. Nakagawa-Toyoma Y, Yamashita S, Miyagawa J, Nishida M, Nozaki S, Nagaretani H, et al. Localization of CD36 and scavenger receptor class A in human coronary arteries—a possible difference in the contribution of both receptors to plaque formation. *Atherosclerosis* 2001;156:297-305.
89. Nozaki S, Kashiwagi H, Yamashita S, et al. Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36 deficient subjects. *J Clin Invest* 1995;96:1859-1865.
90. Karşıdağ K.: Klinik pratikte periferik insülin rezistans ölçüm yöntemleri. Ed. Oğuz A., Folia hipertansiyon diyabet ateroskleroz dergisi. csa medikal yayın ajansı, İstanbul, 2002, sayı.2, s.12-15.
91. Chaour M, Theroux P, Gilfix BM, et al. True fasting serum insulin level, insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1997;8:683-8.
92. Gotoda T, Lizuka Y, Kato N, et al. Absence of CD36 mutation in the original spontaneously hypertensive rats with insulin resistance. *Nature Genetics* 2002;22:226-228.
93. Collison M, Glazier AM, Graham D, et al. CD36 and molecular mechanisms of insulin resistance in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Diabetes* 2000;49:2222-2226.
94. Yanai H, Chiba H, Morimoto M, et al. Type I CD36 deficiency in humans is not associated with insulin resistance syndrome. *Thromb Haemost* 2000;83:786.
95. Kajihara S, Hisatomi A, Ogawa Y, et al. Association of the Pro90Ser CD36 mutation with elevated free fatty acid concentrations but not with insulin resistance syndrome in Japanese. *Clinica Chimica Acta* 2001;314:125-130.

96. Furuhashi M, Ura N, Nakata T, Shimamoto K. Insulin Sensitivity and Lipid Metabolism in Human CD36 Deficiency. *Diabetes Care* 2003;26(2):471-4.
97. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Basar O, Erer B, Uysal O, Hergenc G. Fasting insulin levels independently associated with coronary heart disease in non-diabetic Turkish men and women. *Int J Cardiol* 2002;86(1):61-9.

