

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



**DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KORONER ARTER  
HASTALIĞI YAYGINLIĞINA EK RİSK FAKTÖRLERİNİN KATKISI**

**Dr.Bahri KÖROĞLU**

**Kardiyoloji Uzmanlık Tezi**

**Kocaeli-2016**

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KORONER ARTER  
HASTALIĞI YAYGINLIĞINA EK RİSK FAKTÖRLERİNİN KATKISI**

**Dr.Bahri KÖROĞLU**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ertan URAL**

**Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ayşen AĞAÇDİKEN AĞIR**

**Kocaeli-2016**

**Etik Kurul Onay Tarihi: 24/02/2016 Proje No:2016/59**

## TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışması süresince danışmanlığımı yürüten, kıymetli fikirleri ve engin tecrübeleri ile yoluma ışık tutan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ertan Ural'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bana ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma rahat ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, gerekli bilimsel zeminin aktarılmasının yanı sıra tecrübeleri ve kıymetli fikirleri ile desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Dilek Ural, Prof. Dr. Ahmet Vural, Prof. Dr. Ayşen Ağır, Prof. Dr. Tayfun Şahin, Prof. Dr. Teoman Kılıç, Doç. Dr. Göksel Kahraman, Doç. Dr. Ulaş Bildirici ve Doç. Dr. Umut Çelikyurt'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm anabilim dalı çalışanlarına ve tezime kıymetli katkıları olan Dr. Metin Gümüş'e teşekkür ederim.

Bu tezin her aşamasında birlikte çalıştığım, benden desteğini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Ersin Kılıç ve Dr. Ceylan Kiy'e teşekkür ederim.

Varlığımın her anında koşulsuz sevgiyle yanımda olan, hayatımın her aşamasında koşulsuz desteğini esirgemeyen canım aileme minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

## **İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR SAYFASI</b>	<b>3</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>4</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>5</b>
<b>1-AMAÇ ve KAPSAM</b>	<b>7</b>
<b>2- GENEL BİLGİLER</b>	<b>8</b>
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Hastalar</b>	<b>32</b>
<b>3.2 Yöntem</b>	<b>32</b>
<b>3.2.1 Verilerin elde edilmesi ve değişkenler</b>	<b>32</b>
<b>3.2.2 İstatistiksel analiz ve risk faktörlerinin karşılaştırılması</b>	<b>33</b>
<b>3.2.3. Koroner arter hastalığı yaygınlığının hesaplanması (Plak (Lezyon) derecesi)</b>	<b>33</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>35</b>
<b>4.1 Hasta grubunun özellikleri</b>	<b>35</b>
<b>4.2. Risk skoru ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki</b>	<b>46</b>
<b>4.3. Risk skoru ile numerik değişkenler arasındaki ilişki</b>	<b>48</b>
<b>4.4. kolesterol ilacı kullanmayan hastaların risk skoru ile diğer değişkenlerin karşılaştırılması</b>	<b>49</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>53</b>
<b>6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI</b>	<b>56</b>
<b>7. SON SÖZ</b>	<b>56</b>
<b>8. ÖZET</b>	<b>57</b>
<b>9.SUMMARY</b>	<b>58</b>
<b>10. KAYNAKLAR</b>	<b>59</b>

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**ACC/AHA** : American College of Cardiology / American Heart Association

**ACE-İ**: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

**ADKY** : Akut dekompanse kalp yetersizliği

**AF** : Atriyal fibrilasyon

**AKY**: Akut kalp yetersizliği

**ARB** : Anjiyotensin reseptör blokeri

**BKİ**: Beden kitle indeksi

**CKD-EPI**: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

**DEF-KY**: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

**DKMP**: Dilate kardiyomyopati

**DM** : Diyabetes mellitus

**DSÖ**: Dünya sağlık örgütü

**EF** : Ejeksiyon fraksiyonu

**EKG** : Elektrokardiyografi

**ESC** : Avrupa Kardiyoloji Derneği

**hGFH** : Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı

**HT** : Hipertansiyon

**İKD** : İntrakardiyak defibrilatör

**İV** : İntravenöz

**KAH** : Koroner arter hastalığı

**KBH** :Kronik böbrek hastalığı

**KEF-KY**: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

**KMP** : Kardiyomiyopati

**KMR**: Kardiyak manyetik rezonans

**KOAH**: Kronik obstrüktif akciğer hasalığı

**KRT**:Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

**KVH** : Kardiyovasküler hastalık

**KKY**: Kronik kalp yetersizliği

**KPR**: Kardiyopulmoner resusitasyon

**KY** : Kalp yetersizliği

**MDRD**: Modification of Diet in Renal Disease

**ME** : Miyokart enfarktüsü

**NYHA** : New York Heart Association

**PAH**: Periferik arter hastalığı

**RAS** : Renin anjiyotensin aldesteron sistemi

**SağVEF**: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

**SoVEF**: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

**SVH**: Serebrovasküler hastalık

## 1-AMAÇ ve KAPSAM

Koroner Arter Hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbitidenin en önemli nedenidir (1). Her yıl yeni çalışmalar yapılmakta olup, gerek perkütan gerekse cerrahi tekniklerin yenilenip geliştirilmesine rağmen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün hazırladığı ölüm nedenleri raporundaki listesinde 2020 yılında da KAH birinci sırada yer alacağı tahmin edilmektedir (2). Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranınının 1990 ve 2020 yılları arasında, % 28.9'dan % 36.3'e yükseleceğini göstermektedir (10).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, Türkiye'de erişkin nüfusta KAH prevalansı %3.8'dir. Ancak ileri yaşlarda (60-69 yaş) prevalansın %14'ü aştığı gözlemlenmektedir (3). KAH için çeşitli majör risk faktörleri tanımlanmıştır. Sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet bunların en önemlileridir. Türk toplumunda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak sigara içimi, hipertansiyon, obezite ve trigliserit yüksekliği ile bunlarla ilişkili olan HDL kolesterol düzeyi düşüklüğü ön plana çıkmaktadır (9).

TEKHARF çalışması, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır.

Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabeti olmayan erkek ve kadınlarımızda koroner kalp hastalığının önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (8). Diyabetik hastalarda tüm ölümlerin (11) ve hastaneye yatışların % 80'inden KAH sorumludur. Diyabetik erkeklerde KV hastalık riski 2-3 kat artarken, kadınlardaki risk artışı 3-7 kattır. Diyabet yükü, kadınlarda KV mortaliteyi %37 oranında artırmaktadır. Kadınlarda var olan bu artmış mortalitenin cinsiyete özgü artış mı olduğu yoksa diyabetik kadınlarda eşlik eden risk faktörlerinin erkeklerden daha fazla olmasına mı bağlı olduğu kesin değildir (12-13). Diyabet ATP III kılavuzunda ve Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzunda bir risk faktörü olmanın ötesine geçmiş ve artık kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (4,5). Uzunca bir süre, aşikar diyabet ve yüksek kan şekeri düzeylerinin diyabet komplikasyonlarına neden olduğu düşünülüyordu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki henüz kan şekeri düzeyi yükselmeden bile diyabetin erken dönem komplikasyonları gelişmeye başlamaktadır (6). Onun için diyabet yönünden risk taşıyan ve açlık kan şekeri 100-125 mg/dl olan her hastaya Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) yapılmalı ve diyabet komplikasyonlara neden olmadan tespit edilmelidir (7).

Bu çalışmada, diyabetes mellitus tanılı hastalarda eşlik eden ateroskleroz risk faktörlerinden en çok hangisinin ateroskleroz gelişimini olumsuz yönde etkilediğini saptamayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ATEROSKLEROZ**

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenidir. Daha da ötesi, genel tahminlere göre erken ölüm ve sakatlık oranı sağlıklı kişilerden çıkarıldığında- 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle aterosklerozis, toplam hastalık yükünün en önemli global sebebi olmaya devam edecektir (46). DSÖ'nün raporuna göre, 2020 yılı projeksiyonunda, yaşamı kısıtlayan hastalıklar listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar pandemik bir hal almaya başlamıştır (47).

Arteriyoskleroz, arterlerde kalınlaşma ve esneklik kaybına yol açan damar hastalığı için kullanılan genel terimdir (15, 48):

1. En önemli tip, sıklıkla santralde lipidden zengin çekirdek içeren intimal yağlı fibröz plak formasyonu ile karakterli aterosklerozisdir.
2. İkinci morfolojik form, müküler arterlerin mediyasında kalsifikasyonla karakterli Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozisidir. Genellikle 50 yaşın üstündeki kişilerde orta çaplı müküler arterlerde rastlanır. Lezyonlar damar lümenine etki etmediği için mediyal kalsifik skleroz, büyük oranda sadece anatomik bir ilgi konusudur.
3. Üçüncü tip, küçük arter ve arteriyollerin hastalığıdır (arteriyosklerozis). Küçük damar sklerozisi en sık hipertansiyon ve diyabetes mellitus ile birlikte görülür. Hiyalen ve hiperplastik olmak üzere iki anatomik varyantı vardır.

Aterosklerozun belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu, eskiden düşünüldüğü gibi kaçınılmaz dejeneratif bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır (49). Ateroskleroz, aorta, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük çaplı arterlerde görülen bir hastalıktır. Bu boyutlardaki bazı arter sistemleri aterosklerozla karşı çok duyarlı iken (örneğin koroner arterler), a.thoracica interna gibi bazı arterler aterosklerozla dirençlidir. Söz konusu direnç farklılığının sebebi bilinmemektedir. Aterosklerozun son derece spesifik bir yanı da, yaygın değil fokal bir hastalık olmasıdır. Koroner arterler kesit kesit incelendiğinde aterosklerozun bölgesel niteliği daha da iyi anlaşılmaktadır. Damarın bir bölümü anormal iken başka bir kısmı normal olabilir (50). Ateroskleroz, arter yatağının içinde tipik olarak belli bölgelere yatkınlık gösterir. Örnek olarak aterosklerotik tıkaçıcı hastalık, koroner dolaşımında proksimal sol ön inen arteri, renal arterin proksimal bölümünü, beynin ekstra



kraniyal dolaşım yatağını ve karotislerin ayrılma noktalarını tercih etmektedir. Aterosklerotik lezyonlar genelde arterlerin dallanma noktalarında, kan akımının yönlendirildiği bölgelerde meydana gelmektedir (46).

Aterosklerozis genellikle uzun sessiz dönem sonrası klinik bulgu vermeye başlamaktadır. Hastalık erken çocukluk döneminde başlar ve dekadlar boyunca yavaş yavaş ilerler (15, 46, 51).

## **2.2.ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ**

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların düzeltilmesi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve klinik gözlemler, hiperkolesterolemi gibi bazı değişkenleri, aterosklerotik olaylarla, risk faktörü bazında ilişkilendirmiştir. İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak yüzyılın ortalarında başlamıştır. Prospektif, halk tabanlı "Framingham Kalp Çalışmaları", hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan benzer çalışmalar ABD'de gerçekleştirilmiştir ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kavramını desteklemiştir (51). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (66) :

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (66):

1. Lipit risk faktörleri (LDL, Trigliseritler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipit risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri a. Hipertansiyon b. Sigara c. Diyabetes Mellitus d. Fazla kiloluluk/Obezite e. Fiziksel inaktivite f. Aterojenik diyet g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri a. Yaş b. Erkek cinsiyeti c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (66):

1. Yaş (erkeklerde  $\geq 45$  yıl, kadınlarda  $\geq 55$  yıl)

2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

3. Sigara

4. Hipertansiyon (Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)

5. Düşük HDL kolesterol (<40 mg/dl ) \*

6. Yüksek LDL kolesterol (LDL  $\geq$ 130 mg/dl )

\*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

DM varlığı bir risk faktörü olarak değil, doğrudan koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

Aşağıda ise Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzunda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörleri yer almaktadır (67):

1. Yaş (erkeklerde  $\geq$ 45 yıl, kadınlarda  $\geq$ 55 yıl veya erken menopoz)

2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı veya ani ölüm bulunması)

3. Sigara

4. Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq$ 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)

5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol  $\geq$ 200 mg/dl, LDL-kolesterol  $\geq$ 130 mg/dl)

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

7. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

## LİPİT RİSK FAKTÖRLERİ

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Trigliserit ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları Tablo 1'de gösterilmiştir (66).

Tablo 1. Lipit düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III):

Total kolesterol (mg/dL) LDL-kolesterol (mg/dL) Trigliserit (mg/dL)

Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	$\geq$ 240	160-189	200-499
Çok yüksek		$\geq$ 190	$\geq$ 500

Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL): Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin primer aterosjenik risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (47). Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), lipit düşürücü tedavide LDL kolesterolünü birincil hedef olarak belirlemiştir (66). Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılmış birçok çalışma serum LDL kolesterolü ve bununla ilişkili lipoprotein seviyelerinin yükseltilmesinin aterogenezi başlattığı ve devam ettirdiğine işaret etmektedir (68). Ayrıca yüksek LDL genetik formlarına sahip insanlar ateroskleroza erkenden yakalanmaktadır (69). Sözü edilen her iki örnek de diğer risk faktörleri olmaksızın tek başına yüksek LDL seviyelerinin aterosjenik olduğuna işaret etmektedir. Yıllar boyunca LDL'nin esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuar bir ajan olduğu saptanmıştır. LDL, aterosklerotik lezyonun gelişiminde en önemli belirleyicilerden kronik enflamatuar cevabı harekete geçirmektedir (70). Yüksek LDL seviyeleri aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır; endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli enflamatuar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (71). Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksit üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin tedavi edilmesi asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine sebep olur (72, 73). LDL ayrıca düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojenidir (47). Koroner kalp hastalığı riski ve serum total kolesterol seviyeleri arasındaki ilişki farklı popülasyonlarda teyit edilmiştir. Total kolesterol seviyeleri de büyük ölçüde LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir (66, 74). Aynı zamanda serum kolesterol seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki bu ilişki doğrusaldır (74). Düşük total (ve LDL) kolesterol seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, diyabet) sık olsa bile koroner kalp hastalığı riski düşüktür (69). Sözü edilen son gözlem LDL kolesterol seviyelerinin birincil risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

TEKHARF çalışması, toplumumuzda total kolesterol düzeylerinin batılı toplumlarla karşılaştırıldığında genelde düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak yine de total kolesterol düzeyi 9 milyon vatandaşımızda 200 mg/dl'nin üzerindedir. Türk erkek ve kadını erişkin hayata iyi kolesterol değerleri ile başlamakta, ancak bu düşük kolesterol değerleri zaman içinde korunamamakta, ilerleyen yaşla total kolesterol değerleri her iki cinsiyette de hızla yükselmektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da 20-29 yaşları arası total kolesterol değeri ortalama 180 mg/dl civarında seyrederken, ülkemizde erkekte 148 mg/dl, kadında 151 mg/dl bulunmuştur. 40-49 yaş grubuna ulaşıldığında her iki cinsiyette ortalama total kolesterol değerleri 188 mg/dl'ye yükselmektedir. İki dekad içinde total kolesterol

değerini 39 mg/dl yükselten başka bir ülke bulunmamaktadır. Yaşla görülen bu yükselmenin LDL yıkımında azalma, hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlere bağlı olduğu sanılmaktadır. Özellikle ülkemizde yaşla birlikte daha sedanter bir yaşam tarzına eğilim, kilo alma ve diyet alışkanlığının olumsuz yönde değişmesi, bu ani yükselmede etken olabilir (20).

Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) ortaya çıkışı kolesterol hipotezinin daha etkili test edilebilmesine olanak sağlamıştır (76, 77). Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (75). 1993'den itibaren statinler ile yapılan beş majör çalışma yayınlanmıştır: üç sekonder koruma (78, 79, 80). ve iki primer koruma (81, 82) çalışması. Tüm bu çalışmalar majör koroner olaylarda belirgin bir azalma göstermiştir. Üç tanesinde total mortalitede azalma tespit edilmiştir (78, 79, 81). Bu çalışmaların hiçbirinde nonkardiyak mortalitede artış oluşmamıştır. Bu çalışmalar kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskinin azaltılmasında güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca pek çok çalışma LDL seviyelerinde belirgin azalmanın koroner lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı vakalarda ise regresyonu başlattığını saptamıştır (83, 84). LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilir. İlaç dışı tedavi yöntemlerinin önemi küçümsenmemelidir. Bunların arasında en önemlileri diyetteki kolesterol yükseltici yağ asitlerinin (doymuş ve trans yağ asitleri) ve kolesterol miktarının azaltılmasıdır (66). Fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşılmasının LDL kolesterol seviyelerini düşürerek koroner kalp hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir (85). Diyete ait yardımcı faktörlerin kullanılması ile risk azaltılması konusunda artan bir ilgi mevcuttur. Bitki stanollerinin günlük 3 gram kullanımı diyetteki kolesterolün ve kolesterol düşürücü yağ asitlerinin azaltılmasından bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerini % 10-15 oranında azaltır (86). Diyet ile alınan lif oranının artırılması LDL seviyelerini % 3-5 oranında azaltır (87). Doymamış yağ asitleri LDL kolesterolünü azaltır ve koroner kalp hastalığı global riskini farklı yollardan azaltabilir (88).

The American college of cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA) beraber 2013 yılında erişkinlerde kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik lipid kılavuzu yayınladı. (24) Kılavuzda 3 önemli basamak tanımlanmıştır.

**Birinci basamakta:** Dislipidemi tedavisi için hedef belirlemek (birincil ve ikincil korunma için)

a. Birincil korunma için:

1-LDL-K $\geq$ 190 mg/dl

2-Diyabetes mellituslu (DM) , yaşı 40-75 arasında ve LDL-K si 70-189 mg/dl olan kişiler

3-Diyabetes mellitusu olmayan, hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler riski  $\geq$  %7.5 olan, 40-75 yaş arasında ve LDL-K si 70-189 mg/dl arasında olanlar

b- İkincil korunma için:

1-Koroner arter hastalığı olduğu bilinen insanlar (miyokart enfarktüsü, angina ve önceki koroner revaskülarizasyon)

2- Diğer kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinenler (inme, geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığı)

3- Risk faktörlerinin kombinasyonu, 10 yıllık kardiyovasküler olay riski  $\geq$  %20 olanlar

4- Kronik böbrek yetersizliği (GFR de azalması ile birlikte) olanlar

5- Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için risk eşdeğeri

Bu amaçla İngiltere prospektif Diyabet çalışmasından gelen tip 2 diyabetik hastalar için yüklenebilir hesaplayıcı ([www.dtu.ox.ac.uk/riskengine](http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine)) kullanılabilir

**İkinci basamakta:** Birincil ve ikincil korunma için yaşam şekli değişikliği

1-Kilo vermek

2-Aerobik egzersiz: Haftada 3-5 gün, 20-60 dakika ve egzersiz kapasitesinin %50-80 ni kadar (yürümek, tırmanmak, bisiklete binmek)

3- Sigarayı bırakmak

**Üçüncü basamakta :**

a-Birincil korunma için farmakolojik tedavi: Statinler tercih edilmesi gereken ilaçlardır. Eğer statinler tolere edilemezse veya statinlerle LDL-K hedefine ulaşılamazsa, kılavuz statin dışı kolesterol düşürücü ilaçları da öneriyor.

-21 yaşından büyük ve LDL-K  $\geq$ 190 mg/dL olanlar kontrendikasyon yoksa yüksek doz statinle tedavi edilmeli. Yüksek doz statin tolere edilemezse, tolere edilebilen maksimal doz statin verilmeli (I B)

- Tedavi görmemiş ve LDL-K  $\geq$ 190 mg/dL olanlara, LDL-K en az %50 azaltacak dozda statin verilmeli (IIa B)

- Tedavi görmemiş ve LDL-K  $\geq$ 190 mg/dL olanlar, maksimal yüksek doz statin tedavisi başarısız olursa LDL-K düşürmek için statin dışı ilaçlar kullanılmalı (IIb C)

- Yaşı 40-75 arasında, koroner arter hastalığı öyküsü olmayan ve LDL-K 70 mg/dL ve 190 mg/dL arasında olanlar:

Diyabetes mellitus yoksa :

- -10 yıllık KAH riski  $\geq 7.5\%$  olanlara, orta-yoğun statin tedavisi uygulanmalı (IA)

--10 yıllık KAH riski  $5-7.5\%$  arasında olanlara orta yoğunlukta statin tedavisi uygulanmalı (Ia B)

Diyabetes mellitus varsa :

--en az orta yoğunlukta statinle tedavi edilmeli (IA)

- -10 yıllık KAH riski  $\geq 7.5\%$  olanlar yüksek doz statinle tedavi edilebilir.

-DM li 40 yaş altı ve 75 yaş üstü erişkinlerde; KAH risk faktörlerini, ilaç-ilaç etkileşimlerini hasta tercihlerini, ilaç yan etkilerini değerlendirmek mantıklıdır (IIa C)

b- İkincil korunma için farmakolojik tedavi:

75 yaş altına: yüksek doz statinler

75 yaş üstüne : orta-yüksek doz statinler

-Koroner arter hastası olduğubilinen veya benzerrisklere sahip olup, statin tedavisini tolere edebilen hastalara, bazal LDL-K seviyelerine göre yüksek doz statin (atorvastatin 40- 80 mg; rosuvastatin 20- 40 mg) önerilir. Yüksek doz statin tedavisi (80 mg atorvastatin) akut koroner sendromlu hastalarda mortaliteyi azaltır.

Olağan riskli stabil KAH hastalar:

-Eğer hastalar LDL-K de en az  $50\%$  azalma sağlayamazlarsa, LDL 100 mg/dL altında olacak şekilde, tolere edebildiği kadar maksimum statin tedavisi verilmeli

-Eğer hastalar maksimal statin tedavisiyle hedefe ulaşamazlarsa, LDL-K düşürücüikinciilaç eklenmeli

Çok yüksek KAH riskine sahip hastalar: (NCEP kılavuzlarındaki)

-Eğer hastalar LDL-K de en az  $50\%$  azalma sağlayamazlarsa, LDL 70 mg/dL altında olacak şekilde, tolere edebildiği maksimum statin tedavisi verilmeli

-Eğer hastalar maksimal statin tedavisiyle hedefe ulaşamazlarsa, ikinci LDL-K düşürücü ilaç eklenmeli

Genel olarak, LDL-K hedefi 100 mg/dL den az olmalı ve bazı hastalarda daha agresif LDL-K (70-80 mg/dL) hedefleri olmalı.

Statin dozları: ([http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/#page\\_statin\\_dose](http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/#page_statin_dose)) (23)

Yüksek doz statinler: (LDL-K seviyesini  $\geq 50\%$  azaltmak için) Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg

Orta yoğunlukta statinler: (LDL-K seviyesini %30-50 arasında azaltmak için) Atorvastatin 10-20 mg Fluvastatin 40 mg günde iki kez veya Fluvastatin XL 80 mg, Lovastatin 40 mg, Pitavastatin 2-4 mg, Pravastatin 40-80 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg

Düşük yoğunlukta statinler: (LDL-K seviyesini <%30 azaltmak için) Fluvastatin 20-40 mg Lovastatin 20 mg, Simvastatin 10 mg, Pitavastatin 1 mg, Pravastatin 10-20 mg

Günümüzde hiperkolesteroleminin altın standart tedavisi, LDL-K ve KV riski azaltmada etkili olduğu kanıtlanmış statin tedavisidir (16). Bununla birlikte statin kullanan hastalarda hedef LDL-K düzeylerine ulaşma oranlarının %53'lerde olduğu ve statin kullanan hastaların %10-20'sinin de ilacı tolere edemediği bilinmektedir. Ayrıca LDL-K'yı düşüren ezetimib, niasin ve benzeri diğer ilaçlar da LDL-K hedeflerine ulaşmada ve KV olayları azaltmada ek fayda sağlamamaktadır (17). Dolayısıyla ailevi hiperlipidemi (AH) gibi yüksek ve çok yüksek risk altında olan hastaların önemli bir kısmında, tek başına statinle veya diğer lipit düşürücü ilaçlarla birlikte kullanım ile şu anda elde edilen LDL-K seviyelerinden daha düşük değerlere ihtiyaç vardır ve riski yüksek hastalar için yeni tedavi arayışları sürmektedir.

Ailesel hiperlipidemi (AH) hastalarının genetik incelemelerinde başlıca iki defekt biliniyordu; LDL reseptör (LDL-R) alellerinde mutasyon (1700'den fazla mutasyon biliniyor) ve apolipoprotein (Apo)B'de mutasyon. Çok az oranda da, otozomal resesif hiperkolesterolemi adaptör proteinde mutasyonun AH'ye neden olabileceği bildirilmişti (18). Abifadel ve arkadaşları prematür kalp hastalığı olan otozomal dominant hiperkolesterolemili iki aile bildirdi. Buradaki kişilerin genetik incelemelerinde LDL-R ya da ApoB'de mutasyon ve defekt bulunamadı. Defekt proprotein konvertaz subtilisin/ keksin tip 9 (PCSK9) bölgesinde saptandı (18). Zhao ve arkadaşları 2006 yılında, kanında ölçülebilir PCSK9 bulunmayan iki sağlıklı insan bildirdi. LDL-K değerleri yaklaşık 15 mg/dL civarındaydı. Bu tespitlerle birlikte PCSK9 ile LDL-K seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmış oldu (19).

Genetik çalışmalar, PCSK9'un fonksiyon kazanmasına sebep olan mutasyonların hiperkolesterolemiye yol açtığını, fonksiyon kaybına sebep olan mutasyonların ise düşük LDL-K seviyeleri ve azalmış KV hastalık riski ile ilişkili olduğunu gösterdi (21). Yapılan biyolojik araştırmalarla da PCSK9 kaynaklı LDL-R parçalanmasını kapsayan eşzamanlı mekanizmalar aydınlatıldı. Buna göre, PCSK9 salgılandıktan sonra karaciğer hücre sathındaki LDL-R'ye bağlanır ve onları parçalar. Hücre yüzeyine dönemeyen LDL-R nedeniyle LDL-K'nın karaciğer hücresine girmesi azalır ve kanda LDL-K düzeyi artar (22).

Bunlara dayanarak hiperkolesterolemi tedavisinde farklı stratejiler kullanılarak PCSK9 inhibisyonu gündeme geldi ve bu konuda araştırmalar yapılmaya başlandı. Anti-PCSK9 monoklonal antikoları, anti-PCSK9 siRNA'lar ve PCSK9 oluşmasını azaltan küçük kimyevi maddeler ile araştırmalar devam

etmektedir. Hala klinik geliştirme safhasında olmasına rağmen Anti-PCSK9 monoklonal antikolar (mAb) ile LDL-K seviyelerinin %70 azalması, uzun bir süre sonra kolesterol seviyelerini düşürmek için tedavide yeni bir yol açmış oldu (16). Şu anda Anti-PCSK9 mAb'leri faz III klinik çalışmalarda değerlendirilmektedirler. İlk olarak ortaya çıkan AMG-145 ve REGN- 727, tam olarak birer insan mAb (immunglobulin G2)'leridir. Sadece insan PCSK9'una bağlanırlar ve LDL-R'nin parçalanmasına engel olurlar (14).

Kişinin kendi risk faktörlerini bilme eğiliminin yerleşmesinin, koruyucu hekimlik açısından büyük önemi vardır. Bu amaçla, NCEP ATP III, 20 yaş üzerindeki erişkinlerde total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin her 5 yılda bir kontrol edilmesini önermektedir (66). NCEP nin önceki panellerinde olduğu gibi 2001 de yayınlanan, III. Yetişkin tedavi panelinde de (ATP III), LDL kolesterolün azaltılmasında, terapötik yaşam tarzı değişiklikleri iki major modaliteden biri olarak yer almaktadır, diğeri ise ilaç tedavisidir. Terapötik yaşam tarzı değişiklikleri esas olarak 3 temel yaklaşımdan oluşur: Sature yağlar ve kolesterol alımının azaltılması, fizik aktivitenin artırılması ve kilo kontrolü (66). NCEP Paneli'ne göre tedavinin sekonder hedefi, metabolik sendromun tedavisidir. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, (yüksek TG ile küçük LDL partikülleri ve düşük HDL-K), artmış kan basıncı, insülin rezistansı (glukoz intoleransı ile birlikte olsun olmasın) ve protrombotik, proinflamatuvar durumlardır (66). Metabolik sendromun tedavisinde iki genel yaklaşım vardır: Birinci strateji altta yatan sebepleri modifiye eder: fazla kiloluluk/obezite, fiziksel inaktivite ve bunlarla çok yakın birliktelik gösteren insülin rezistansı. Kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması insülin direncini azaltır ve metabolik risk faktörlerini dolaylı olarak azaltır. İkinci yaklaşım ise, doğrudan metabolik risk faktörlerini tedavi eder: aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, protrombotik durum, altta yatan insülin direnci. Klinik pratikte, kısa vadede en çok başarı eşlik eden risk faktörlerinin farmakolojik modifikasyonundan gelir. Bununla birlikte, sendromun üstesinden gelmede en büyük başarı, altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılmasında yatar (66).

HDL Kolesterol Düşüklüğü: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile, daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir (17, 18). Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olup, koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür (21). Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır (91). Koroner kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (> 60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (66). Düşük HDL düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunlar arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşır (92). Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı büyük yer tutar (93,94,95). Bunların yanısıra beta blokörler,



anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL kolesterolü düşürür. HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL kolesterolü de eşlik eder (96).

TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, erişkinlerimizde ortalama HDL kolesterol değerlerinin batılı toplumlardan her iki cinsiyette %20 oranında daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bunda kalıtsal faktörlerin yanı sıra, sigara içimi, alkollü içki kullanma alışkanlığının azlığı, abdominal şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı ile hiperinsülineminin rolü belirlenmiştir. HDL kolesterolde 12 mg/dl'lik azalma, toplumumuzda fatal ve fatal olmayan koroner olay riskini % 36 oranında yükseltmektedir (20). TEKHARF çalışması, total kolesterol / HDL kolesterol oranının, halkımızda koroner kalp hastalığının en iyi lipit öngörücüsü olduğunu öne sürmüştür. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre total kolesterol / HDL kolesterol oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükseltmektedir (20). Sigara, obezite ve fiziksel inaktivite plazma HDL kolesterolünü azaltır, bu risk faktörlerinin giderilmesi ise bu etkileri tersine çevirir (98).

Trigliseritler: Prospektif epidemiyolojik çalışmaların çoğunun tek değişkenli analizinde, plazma trigliseritleri, daha sonra gelişebilecek koroner arter hastalığı olaylarını öngörmede işe yarar. Öte yandan diğer risk faktörlerinin etkileri yönünden gerekli istatistiksel ayarlamalar yapıldığında, plazma trigliseritlerinin bağımsız etkileri zayıflamakta veya yok olmaktadır (100). Trigliseritlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir (101). Ayrıca, hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur (102). Ancak yakın zamanda prospektif çalışmaların metaanalizi ile sınır (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl'den yüksek) trigliserit düzeylerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (66,103,104). Yüksek trigliseritlerin ilaç dışı tedavisi kilo kaybı, bu mekanizmanın neden olabildiği kişilerde alkol tüketiminin azaltılması, sigaranın bırakılması ve fizik aktiviteden ibarettir. Trigliserit düzeyini düşürebilen ilaçlar nikotinic asit, fibrat türevleri ve daha az derecede statinlerdir (99). Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalar hipertrigliserideminin çeşitli aterojenik faktörler ile güçlü bir birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu faktörler arasında aterojenik dislipidemi (artmış serum trigliseritleri, küçük yoğun LDL partikülleri ve düşük HDL kolesterol'den oluşan lipit triadı) ve metabolik sendrom sayılabilir. Bu nedenle, hipertrigliseridemili hastaların tedavisine klinik yaklaşım geniş tabanlı bir stratejiyi gerektirir; böyle bir yaklaşım, aterojenik trigliseritlerden zengin lipoproteinlerin azaltılması, lipit triadının düzeltilmesi, ve metabolik sendromun uygun biçimde modifiye edilmesini kapsamalıdır (21).

Aterojenik dislipidemi: LDL birincil lipit risk faktörü olmasına rağmen diğer lipit parametreleri de LDL kolesterol seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı riskini artırır. Yüksek düzeylerde trigliserit, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır. LDL kolesterol seviyeleri tedavide birincil öneme sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi koroner kalp hastalığı patogenezinin yardımcı bir faktör olduğu için büyüyen öneme sahiptir (105). Aterojenik dislipideminin her bir ögesinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışması uzun süreden beri devam etmektedir. Her ögenin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Trigliseritler için pek çok prospektif çalışmanın metaanalizleri, yüksek serum trigliserit seviyelerinin koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde öne sürmektedir (103, 106). Diğer prospektif çalışmalar düşük HDL kolesterol seviyelerinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (107, 108). Daha düşük orandaki veriler, küçük yoğun LDL partiküllerinin normal büyüklükteki LDL kolesterolden daha aterojenik olduğunu öne sürmektedir. Aterojenik dislipidemiye sıklıkla metabolik sendromun diğer aterojenik risk faktörleri eşlik eder (105). Japonya’da yapılan bir çalışmada küçük yoğun LDL’ye sahip kişilerde diyabet varlığından bağımsız olarak daha fazla koroner kalp hastalığı görüldüğü bildirilmiştir (109).

Helsinki Kalp Çalışması (110), Stokholm İskemik Kalp Hastalığı Çalışması (111) ve Bezofibrat İnfarktüs Koruma Çalışması’nda (112) en iyi sonuçlar, aterojenik dislipideminin bir işareti olan yüksek trigliserit seviyelerine sahip olan kişilerde elde edilmiştir. Bu çalışmalar total mortalitede bir azalma ortaya koymamışlardır ve istatistiksel olarak bu güce sahip değillerdir. Bununla beraber bir bütün olarak ele alındığında bu çalışmalar ilaç tedavisi ile aterojenik dislipidemi modifikasyonunun koroner kalp hastalığı riskini azalttığını güçlü bir şekilde öne sürmektedir. Bu bulgular fibratlar ile yapılan anjiyografik çalışmalarda koroner aterosklerozun ilerlemesinin yavaşlaması ile desteklenmektedir (110, 113). Aterojenik dislipidemi tedavisi için ilk seçenek kilo kontrolü ve fiziksel aktivitedir (47). Kilo kontrolü ve düzenli egzersiz sadece aterojenik dislipidemiye değil, metabolik sendromun diğer öğelerini de geriletir (85). Hem fibrik asitler hem de nikotik asit aterojenik dislipidemisi olan hastalarda lipoprotein paternini düzeltirler. Statinler aynı zamanda trigliseritten zengin lipoproteinler ve küçük yoğun LDL konsantrasyonlarını azaltıp, HDL kolesterol seviyelerini hafifçe yükselterek aterojenik dislipidemiye modifiye ederler (47). Aterojenik dislipidemisi olan hastalarda primer hedef LDL kolesterol seviyelerini primer ve sekonder koruma için belirlenmiş olan seviyelere indirmektir. Pek çok hastada LDL hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi gerekir. LDL hedeflerine ulaşıldıktan sonra da anormallikler devam ederse kilo kontrolü ve artmış fiziksel aktivite için yeni gayretler gerekli olabilir. Bu önlemler başarısız olursa ikinci bir lipid düşürücü ilaç diğer lipoproteinleri modifiye etmek için kullanılabilir. NCEP’in sekonder hedefleri olan HDL > 40 mg/dl ve trigliserit < 200 mg/dl seviyelerine ulaşabilmek için fibrik

asit veya nikotinic asit kullanılabilir. Fibratların yüksek doz statinler ile kullanımı artmış miyopati riski nedeni ile kaçınılması gerekli olan bir durumdur (47, 48).

## **HİPERTANSİYON**

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (114). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokart enfarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reenfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (115).

Çeşitli majör prospektif çalışmalarda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile, kan basıncının eşik risk seviyesi olmaksızın, güçlü, pozitif, devamlı ve kademeli bir ilişki saptanmıştır (116, 117, 118). Farklı ülkelerdeki popülasyonlar arasında koroner kalp hastalığı göreceli riski, kan basıncındaki artışlar ile aynıdır, ancak verilen bir kan basıncındaki mutlak risk oldukça değişkendir (119). Hipertansiyon insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi ve obezite ile birlikte ve izole olarak popülasyonun %20'sinden daha azında gözlenir (120). Hipertansiyonu olan ve akut miyokart enfarktüsü geçirenlerde enfarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokart iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner baypas operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (121). TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, hipertansiyonun erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lik yükselme, yeni koroner olayları yüzde 50 oranında, koroner ölüm olasılığını iki kattan fazla artırmaktadır. Sistolik hipertansiyonlularda nabız basıncı, sistolik basıncın koroner olayları öngördürücü gücüne anlamlı biçimde katkı yapmaktadır. Hipertansiyon ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadımda bulunduğu tahmin edilmektedir (20). Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluştuktaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. Arteriyel katılığın (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, Koroner kalp hastalığını tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır (122). Hafif orta hipertansiyonu olan 47000 kadın ve erkek üzerinde antihipertansif ilaçlar ile yapılmış olan 17 randomize çalışmanın metaanalizinde inmenin % 38, koroner kalp hastalığının % 16 oranında azaldığı gösterilmiştir (117). Bu çalışmaların pekçoğu beta blokörü olsun veya olmasın yüksek doz diüretiklerle yapılmıştır. Diüretikler ve beta blokörler primer korumada koroner kalp hastalığı morbidite ve

mortalitesini azalttığı gösterilen ve üzerinde en çok araştırma yapılan ilaç gruplarıdır (123).

Kan basıncı kilo kaybı, egzersiz, tuz kısıtlaması ve alkol kullanımının azaltılması ile de düşürülebilir (118), ancak bu önlemlerin hipertansif hastalarda koroner kalp hastalığını önlemedeki önemi randomize kontrollü çalışmalar ile test edilmemiştir.

2014 yılında JNC 8 raporu yayınlandı. (25) Bu raporda dokuz tane önemli öneride bulunuldu. (Tablo-2) Özetlemek gerekirse 60 yaş üstünde, diyabeti ve kronik böbrek hastalığı olmayan kişilerde kan basıncı hedefi <150/90 mmHg'dır. Popülasyonun geri kalanında, altta yatan hastalık ve yaş gözetilmeksizin kan basıncı hedefi <140/90 mmHg'dır (25).

### **Öneri 1**

- 60 yaş üzerindeki genel popülasyonda, kan basıncı değeri olarak 150/90 mmHg'nin altı hedeflenmelidir (Kanıt düzeyi A). Bazı uzmanlar, kanıt düzeyi çok güçlü olmasına rağmen SKB'nın JNC 7'deki gibi 140 mmHg'nin altına inmesini savunmaktadırlar.
- 60 yaş üzerindeki genel popülasyonda, farmakolojik tedaviyle birlikte kan basıncı hedef değerlerinin altına ulaşılabildiyse ve yan etki gözlenmediyse, tedavi değişimine gerek yoktur (Kanıt düzeyi E).

### **Öneri 2**

- 60 yaş altındaki genel popülasyonda, DKB<90 mmHg olacak şekilde tedavi hedeflenmeli, bu değerin üstünde de tedavi başlanmalıdır (30-59 yaş grubu için kanıt düzeyi A, 18-29 yaş grubu için kanıt düzeyi E). 30 yaş altında kalan kişilerde önerinin uzman görüşü düzeyinde kalmasının nedeni bu konuda yeterli RKÇ bulunmamasıdır.

### **Öneri 3**

- 60 yaş altındaki genel popülasyonda, SKB<140 mmHg olacak şekilde tedavi hedeflenmeli, bu değerin üstünde de tedavi başlanmalıdır (Kanıt düzeyi E). Bu öneri, diğer önerilerle uyumluluk sağlaması ve SKB hedefiyle ilgili uygun kalitede RKÇ bulunmaması nedeniyle getirilmiştir.

### **Öneri 4**

- 18 yaş üzerinde kronik böbrek hastalığı olan kişilerde tedavi hedefi <140/90 mmHg'dır (Kanıt düzeyi E).

### **Öneri 5**

- 18 yaş üzerinde diabeti olan kişilerde tedavi hedefi <140/90 mmHg'dır (Kanıt düzeyi E).
- Diyabet ve hipertansiyonu olan erişkin hastalarda SKB için konulan tedavi hedefi genellikle <130 mmHg, fakat bununla ilgili yapılmış RKÇ yok. SKB tedavi hedefini karşılaştıran ACCORD-BP çalışmasının sonuçlarına göre, primer sonlanım açısından (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan inme-ME) diyabetik hastalarda SKB <120 ile <140 mmHg arasında fark saptanmamış.

## Öneri 6

- İçinde diyabetlilerin de bulunduğu siyahi olmayan popülasyonda, başlangıç antihipertansif ilaç seçimleri: Tiyazid diüretikler, Kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri ve ARB ler olmalı (Kanıt düzeyi B).
- Başlangıç ilaç seçimi için beta-blokerler önerilmiyor (ARB ile karşılaştırılan bir RKÇ'de artmış kardiyovasküler ölüm, ME ve inme).
- Başlangıç ilaç seçimi için alfa-blokerler önerilmiyor (diüretik tedaviyle karşılaştırıldığında daha kötü kardiyovasküler sonlanım)
- Karvedilol, nebivolol, klonidin, hidralazin, spironolakton, rezerpin ve furosemid'in başlangıç tedavisinde kullanılması önerilmiyor (yeterli ve uygun kalitede RKÇ yok).
- Yukarıdaki önerilerin hepsi diyabetik hastaları da kapsıyor.

## Öneri 7

- İçinde diyabetlilerin de bulunduğu genel siyahi popülasyonda, başlangıç antihipertansif tedavi tiyazid diüretik veya Kalsiyum kanal blokerini kapsamalıdır (Genel popülasyon: Kanıt düzeyi B, Diyabetik popülasyon: Kanıt düzeyi C).

## Öneri 8

- 18 yaş ve üstünde kronik böbrek hastalığı olan kişilerde, başlangıç veya sonradan eklenen antihipertansif ilaç seçimi ACE inhibitörü veya ARB'yi içermelidir (Kanıt düzeyi B). Bu durum ırk ve diyabet varlığından bağımsızdır.

## Öneri 9

- Kan basıncında tedavi hedefine ilk bir ay içinde ulaşamadıysa, ilk başlanan ilacın dozunun artırılması veya ikinci bir ilaç eklenmesi yoluna gidilmelidir. Eklenen ilaç Öneri 6'daki ilaçlardan olmalıdır (Kanıt düzeyi E).
- Eğer uygun bir zaman sonra ikili ilaç tedavisiyle hedef kan basıncına ulaşamadıysa, üçüncü bir ilacın başlanması düşünülmelidir.
- Hastaya ACE inhibitörü ve ARB aynı anda başlanmamalıdır.

### Tablo-2 JNC 8 raporundaki öneriler

## SİGARA

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (125). Sigara içmek riski iki- üç kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (126). Sigara içenlerde miyokart enfarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (127). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenebilir nedenidir (47). TEKHARF çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi nedenli bir ölüm oranını 2-2.5 kat yükseltmektedir. Sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda koroner kalp hastalığı mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır (20). Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır (128, 129). Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının riski % 20-30 artırdığı gösterilmiştir (130). Bu risk solunum yolu kanserlerine ve diğer sigara- alakalı hastalıklara ek bir riskdir. Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin koroner kalp hastalığına neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atmıştır. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur (131). Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar (131, 132). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması miyokardiyal iskemi eşliğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birliktedir (133). Sigara kullanımının bırakılması Koroner kalp hastalığı olaylarında düşüş ile birliktedir. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl ya da daha az sürede iner (134). 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı

olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır (135). Miyokart enfarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski %50 oranında azalır (127, 136).

## **DIYABETES MELLİTUS**

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve erkek ve kadında riski sırasıyla iki ile dört kat artırır (66, 137). Miyokart enfarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, miyokart enfarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (138). Tip 2 diyabeti olan bir hasta miyokart enfarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı hastalarından çok daha kötüdür (139, 140). Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipideminin diğer özellikleri düşük HDL ve artmış trigliseritleri kapsamına almaktadır (46). Diyabet premenopozal kadınların koroner kalp hastalığı korunmasını ortadan kaldırır (137). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınların tekrarlayan miyokart enfarktüsü riski iki kat daha fazladır (141). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınlarda daha fazla koroner kalp hastalığı riskinin gözlenmesi, kısmen diyabetin kadınlarda lipoproteinler üzerindeki kötü etkilerine bağlanmaktadır (142). TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır. Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda koroner kalp hastalığının önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (20). Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserit / artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış

lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış PAI-1, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (47). Diyabetin koroner kalp hastalığı riskini artırdığına dair gözlemsel veriler bulunmasına rağmen, glisemik kontrolün riski azalttığına dair çok az veri mevcuttur (33, 34). Üniversite Grup Diyabet Programı, tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler sonlanma noktalarını araştıran ilk büyük randomize klinik çalışmadır ve sulfonilüreler ile tedavi artmış kardiyovasküler mortalite ile birlikte (143). Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (The Diabetes Control and Complications Trial) tip 1 diyabetiklerde yoğun insülin tedavisinin etkilerini araştırmıştır (144). Yoğun insülin tedavisi mikrovasküler sonlanma noktalarını azaltmıştır ancak bu çalışma koroner kalp hastalığı sonlanma noktalarının değerlendirilmesi için küçük bir çalışmadır (47). Birleşik Krallık İleriye Yönelik Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) tip 2 diyabetiklerde sulfonilüreler veya insülin ile yoğun glisemi kontrolünü konvansiyonel tedavi ile, komplikasyon riski açısından karşılaştırmıştır. Bu çalışmada yoğun tedavi grubunda açlık kan şekeri hedefi <108 mg/dl'dir. Konvansiyonel tedavi grubuna ilaç tedavisi hiperglisemik semptomlar oluştuğunda veya açlık kan şekeri >270 mg/dl olduğunda eklenmiştir. 10 yıllık takip sonrasında mikrovasküler sonlanma noktalarında önemli azalma gözlenirken makrovasküler sonlanma noktalarında azalma saptanmamıştır. Sulfonilüreler veya insülin ile yoğun tedavinin makrovasküler hastalık üzerinde olumsuz etkisi tespit edilmemiştir (132). Yoğun glisemik kontrolün makrovasküler sonlanma noktalarını azalttığına dair güçlü kanıtlar olmamasına rağmen diyabetik hastalarda yoğun lipid kontrolü koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır. NCEP ve Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) klavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100mg/dl) belirlemiştir (66, 137). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) diyabetik hastalarda normale yakın açlık kan şekeri seviyeleri ve normalin  $\leq$  %1'inden daha az yüksek seviyelerde HbA1c seviyelerini tedavi hedefi olarak belirlemiştir (124). HbA1c'de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir (144). Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara göre hipertansiyon



2 kat daha sıktır. Hem makrovasküler, hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir (146). Bu olgularda hipertansiyon erken ve sıkı bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır. Özellikle proteinürisi olan diyabetlilerde agresif kan basıncı kontrolü çok önemlidir. Hipertansiyonu olan diyabetiklerde ilk seçenek ilaç olarak ACE İnhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerleridir (145, 148). Güçlü kontraindikasyonlar olmadığı müddetçe miyokart enfarktüsü sonrası diyabetik hastalarda beta blokerler kesilmemelidir. Çünkü diyabetik miyokart enfarktüslü hastalar beta blokerler ile tedavi edildiklerinde mortaliteleri azalmaktadır (149).

### **OBEZİTE**

Obezite AHA tarafından koroner kalp hastalığı için majör risk faktörü olarak tanımlanmıştır (150). Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (151). Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır (152). TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1.26 kg/m<sup>2</sup>, erkeklerde 1.29 kg/m<sup>2</sup> artmıştır. Bu da bize, kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir (153). Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir (118). Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir (119, 152).

Reaven, insüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompensatuar hiperinsülineminin hipertansiyon, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğunu öne sürmüştür. Bu durum, insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır (154). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı [National Cholesterol Education Program (NCEP)] Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III)

hazırlamıştır (66). Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (66):

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	Erkek , Kadın > 102 cm >88cm
Trigliserit	≥ 150 mg/dL
HDL	Erkek , Kadın < 40 mg/dL < 50 mg/dL
Kan basıncı	≥ 140/90 mmHg
Açlık plazma glikozu	≥ 110 mg/dL

· Tanı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.

TEKHARF çalışması, ülkemizde 30 yaş ve üzerinde metabolik sendromun fevkalade yaygın olduğunu göstermiştir. Yaklaşık 9.2 milyon yetişkinimizde metabolik sendrom bulunmaktadır. Koroner kalp hastalığına yakalanan yurttaşlarımızın çoğunluğunun altında yatan metabolik sendrom, yaştan bağımsız olarak % 71 oranında ek bir koroner risk katmaktadır (20).

Vücut kitle indeksi (VKİ) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. VKİ, kilo (kg) / boyun karesi (m<sup>2</sup>) olarak hesaplanır. VKİ = 25-29.9 ise fazla kilolu; VKİ ≥ 30 ise obez olarak tanımlanmıştır (47, 155). VKİ vücudun total yağ miktarı ile uyumludur. Abdominal obezite obezitenin neden olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon gösterir. VKİ 25 ve 35 arasında değişen yetişkinlerde, artmış göreceli risk erkeklerde >102 cm ve kadında >88 cm bel çevresi ile belirtilir (47, 119, 155). Obezite ile birlikte genelde birçok risk faktörü kümelenmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi konvansiyonel risk faktörlerinin sıklıkla obezite ile birlikte olması, bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının sorgulanmasına yol açmıştır (156). Tek değişkenli analizlerde, pek çok gözlemsel çalışma obezitenin güçlü ve pozitif olarak koroner kalp hastalığı ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Çok değişkenli analizlerde, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi risk faktörleri kontrol edildikten sonra

obezitenin bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, obezitenin pek çok kötü etkisinin çeşitli metabolik risk faktörleri üzerinden oluştuğuna işaret eder (47). Bununla birlikte bazı ileriye dönük uzun süreli büyük gözlemsel çalışmalar obezitenin kadın ve erkekte koroner ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (157, 158). Bütün obez kişilerde koroner risk aynı değildir. Obezitenin türü ve derecesi de önemlidir. Tür olarak abdominal (santral) obezitenin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, metabolik sendromun bir parçası olduğu ve koroner arter hastalığı için artmış risk göstergesi olduğu bilinmektedir (159). Yapılan birçok çalışmada obezitenin dağılımı kadar derecesinin de önemli olduğu gösterilmiştir. Finlandiya’da 16113 kadın ve erkekte yapılan ve 15 yıl izleme dayanan bir çalışmada her iki cinsiyette de VKİ arttıkça, buna paralel olarak koroner mortalite artmaktadır (158). Obezitenin derecesi ile koroner risk faktörlerinin sayısı ve derecesi arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir. 2001 yılında sonlanan ve 14000 kadını içeren geniş kohortlu bir çalışmada, VKİ ile klasik risk faktörleri arasında ilişki tanımlanmıştır (160). Bu çalışmada VKİ dilimleri 20 altı, 20-22, 22-24, 24-26, 26-28, 28-30, ve 30 üzeri olarak ayrılmıştır. Her VKİ dilimi ile risk faktörleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol/HDL oranı, LDL kolesterol, trigliseritler, kan şekeri ve apolipoprotein B değerleri ile VKİ dilimleri arasında lineer bir korelasyon gösterilmiştir. Lipoprotein (a) ve apolipoprotein (a) ile bu lineer ilişki bulunamamıştır. Bu bulgulara paralel olarak 10 yıl içinde beklenen koroner risk de beden kitle indeksine paralel olarak artmaktadır. TEKHARF çalışmasında da VKİ ve bel çevresi ile diğer risk faktörleri arasında ilişki bulunmuştur (151). TEKHARF çalışmasının 2003 yılında yayınlanan 12 yıllık izlem verilerine göre, obezite ve abdominal obezite, ülkemizde her iki cinsiyette de sıklıkla görülmektedir. Halen 30 yaşını aşkın beş kadından üçü (bel çevresi  $\geq 88$  cm), beş erkektekenden biri (bel çevresi  $\geq 102$  cm) abdominal obezite kapsamına girmektedir. Erkeklerimizde  $\geq 96$  cm’lik bel çevresinin de koroner risk bakımından risk taşıdığı ortaya konmuştur. Buna göre erkeklerin yarıya yakını abdominal obezite sergilemektedir. Bel çevresi, gelecekteki koroner kalp hastalığının diğer risk faktörlerinden bağımsız öngörüsüne katkı yapmaktadır ve bu katkı erkeklerimizde daha belirgindir. Bel çevresindeki 12 cm’lik genişleme bu riski %34 yükseltir (20). Randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler, az miktarda kilo kaybının bile koroner riski azaltmak ve metabolik risk faktörlerini düzeltmek

açısından önemli olduğunu göstermiştir. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile, kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir, yani kişi ideal kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir (152). Kilo kaybı insülin duyarlılığı ve glukoz alımını düzeltir. Tip 2 diyabetik hastalarda HbA1C seviyelerini azaltır, kan basıncı ve trigliseritleri düşürür, LDL seviyelerinde hafif bir azalmaya neden olur ve HDL kolesterol seviyelerini yükseltir (20). Obezite toplumumuzda sıklığı giderek artan bir risk faktörüdür. Gerek çocukluk, gerekse erişkin yaşlarda fazla kilo alımının önlenmesi önemli bir hedeftir. Fazla kilolu ve obez kişiler mutlaka kalori kısıtlaması ve düzenli fizik egzersiz ile kilolarını verme yönünde teşvik edilmelidir.

### **FİZİKSEL İNAKTİVİTE**

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur (163). Hayvan çalışmalarında, gözlemsel çalışmalarda ve klinik çalışmalarda sedanter yaşam tarzı ile koroner kalp hastalığı arasında bir bağlantı saptanmıştır (67). Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (164). Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı saptanmıştır (165). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta (166), LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte (167), insüline duyarlık artmakta (168), kan basıncı düşmekte (169, 170), endotele bağlı vazodilatasyon (171) ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (172). TEKHARF çalışmasında fiziksel inaktivitenin, hem gelecekteki koroner ölümler için, hem de kesitsel taramada koroner kalp hastalığı tanısı için, çok değişkenli analizde, diğer önemli koroner risk öngördürücülerinden bağımsız anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yetişkinlerimizde gelecekteki koroner mortalitenin özellikle erkeklerde, prevalan koroner kalp hastalığının da özellikle kadınlarda bağımsız belirleyicileri arasına giren fiziksel etkinliğin, kronik inflamasyon sürecine, diyastolik hipertansiyon ile glukoz intoleransına karşı koyduğu, kadınlarımızda HDL kolesterolü yükseltmede ve erkeklerimizde hiperkolesteroleminin önlenmesinde yararlı olduğu anlaşılmıştır. Fizik aktivitenin son 10 yıl içinde orta yaşlı Türk kadınlarında %8 oranında azalması kaygı verici bir gelişme olarak görülmelidir (20).

Fiziksel inaktivite, düzeltilebilecek major risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri girişiminde odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir (66). Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir (173). Haftada en az 4 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dans etme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardısıra kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta yararlı olmaktadır (169, 174). Daha yoğun egzersiz, özellikle yaşlılarda, kalp hastalığı olanlarda ve yüksek riskli kimselerde sakıncalı olup, 1/60.000 oranında ani ölüm ve bundan 7 kat yüksek olarak miyokart enfarktüsüne yol açma gibi ciddi riskler taşımaktadır (175). Bu nedenle, orta riskli grupta bulunan yaşı 45'i aşan erkekler ve 55'i aşan kadınlar ile yüksek riskli kimseler, önce semptomla sınırlı efor testi ile değerlendirilmeli, yapabilecekleri egzersiz düzeyi belirlendikten sonra egzersiz önerilmelidir (173). Egzersiz kişinin kendini iyi hissettiği zamanlarda, açken veya yemekten iki saat sonra, yeterli sıvı alınarak, çok sıcak, nemli ve aşırı güneşli olmayan ortamda, rahat elbise ve ayakkabı ile yapılmalı, yavaş başlamalı ve yavaş sonlandırılmalıdır; aşırı yorgunluk, göğüste baskı, ağrı ve benzeri rahatsızlık, nefes darlığı, kas, iskelet ve eklem ağrısı gibi yakınmalar ortaya çıktığında egzersize devam etmemeli ve doktora başvurmalıdır (176).

### **ATEROJENİK DİYET**

Aterojenik diyet ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenabilir nedenleri olarak düşünülebilir (177). Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyetle beslenen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (178, 179). Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranı düşüktür (178). 1970 ve 1980'lerde hayvansal yağ tüketimini artırmış olan toplumlarda koroner kalp hastalığı mortalite oranları yükselmiştir, yıllık yağ tüketimini azaltan toplumlarda ise koroner kalp hastalığı mortalitesi azalmıştır (180). Aynı şekilde sodyum alımı fazla olan populasyonlarda ortalama kan basıncı yüksektir (181). Kişi bazında, modifiye diyetler ile yapılmış son klinik çalışmalarda anjiyografik ilerleme ve klinik hastalığın tekrarlama azalmıştır (182). Batı tipi diyetin etkilerinin doymuş yağlar, diyetteki kolesterol ve sodyum ile LDL kolesterol, vücut ağırlığı, diyabet ve kan basıncı gibi geleneksel risk faktörleri üzerinden zararlı etkilerini gösterdiği düşünülmüştür. Lyon

Diyet Kalp Çalışması alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet ile batı tipi diyeti karşılaştırmıştır. Geleneksel risk faktörlerinde belirgin değişiklik olmaksızın tekrarlayan koroner olaylarda % 65 risk redüksiyonu saptamıştır (182). Bu kazançların açıklaması olarak öne sürülen mekanizmalar antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombosit etkileridir. Doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, tekli doymamış yağ, meyve, sebze ve balıktan zengin diyetin bu belirgin ve bağımsız yararı, aterojenik diyetin ayrı ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (47). Hayvansal yağ, kolesterol ve sodyum tüketiminin azaltılması topluma dayalı koroner hastalık korumasında ana hedef olmalıdır. Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve obezitenin tedavisinde diyetsel intervansiyonlar ilk adım olmalıdır (47). STARS Çalışması (183) ve Yaşam Tarzı Kalp Çalışması (184) gibi düşük yağ diyetleri ile yapılan çalışmalarda LDL kolesterol düşürülmesi ile yeni veya ilerleyen koroner darlıklarda azalma saptanmıştır. Oslo Diyet Kalp Çalışması sigara kullanımının bırakılması ve doymuş yağlardan düşük diyet tüketiminin reinfarktüs oranlarını belirgin oranlarda düşürdüğünü göstermiştir (185). Lyon Diyet Kalp Çalışmasında alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet 4 yıllık dönemde tekrarlayan kardiyak olaylar ve ölümü % 65 oranında azaltmıştır (182). Bu kazancın büyüklüğü lipit düşürücü ilaçlar ile yapılmış olan çeşitli çalışmalar ile aynı ya da daha fazladır.

Şu andaki diyet önerileri doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, meyve ve sebzelerden yüksek, dengeli bir diyetin önemini vurgulamaktadır (185). Yağdan çok fakir diyetlerin tolere edilmisi zordur ve uzun dönem güvenilirliği ve verimliliği şüphelidir (187). Kalorisinin % 30'undan daha azı yağ olan diyetler genellikle önerilmektedir ve bu diyetin kalorik içeriği ideal vücut ağırlığını devam ettirecek şekilde olmalıdır. Vasküler hastalığı veya hiperlipidemisi olan hastalar için günlük doymuş yağ oranı < %7 ve günlük toplam kolesterol alımı < 200 mg şeklinde olmalıdır (66). Karbonhidratlar ile karşılaştırıldığında balıklardan elde edilen tekli doymamış yağlar ve omega-3 yağ asitleri iyi bir kalori kaynağı olabilir (188).

## **YAŞ VE CİNSİYET**

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar. Böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir (47). Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen koroner kalp hastalığından ölüm oranı ile

belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda görülür ve her dekada artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar miyokart enfarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır (15). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (51). Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri ateroskerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi hipertansiyon gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında miyokart enfarktüsü nadirdir (15). Erkeklerdeki koroner kalp hastalığı insidansı oranları, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynıdır (189). 35-55 yaşları arasında koroner kalp hastalığından ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, miyokart enfarktüsü sıklığının her iki cinsiyette de aynı olduğu yedinci, sekizinci dekada doğru yavaş yavaş azalır (15). Yaklaşık olarak kadınların % 52'si, erkeklerin % 46'sı aterosklerotik hastalık nedeniyle ölmektedir (190). Erkeklerde ve yaşlı kişilerde artmış risk oranları değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesini gerektirir.

### **AİLESEL YATKINLIK**

Vaka kontrollü ve ileriye dönük 35'in üzerinde çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (191). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır (47, 51). Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (192, 193). Değiştirilemez bir risk faktörü olarak düşünülse de, pozitif aile hikayesi, ailelerde toplanmış olan risk faktörleri açısından kişinin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir. Bu ailesel birikimler bilinen fenotipik ekspresyonları ve kalıtsal paternleri olan monojenik faktörleri, daha az

bilinen ekspresyon ve kalıtım paternleri olan polijenik faktörleri veya paylaşılan çevreyi temsil edebilir (47). Williams ve arkadaşları, erken koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan aileler üzerinde yaptıkları incelemede, sadece % 10 ailede konkordant risk faktörü olmadığını saptamıştır (193). Bu bakımdan, erken yaşta koroner kalp hastalığı saptanmış bireylerin birinci derece akrabaları risk faktörleri açısından taranmalıdır.

## **KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ**

Koroner arter hastalığı (KAH) üremik hastalarda normal kişilere göre 5-20 kat fazla görülür; yaygın tutulum gösteren karmaşık lezyonlar içerir ve klinik olarak daha hızlı ilerler (33). Kronik böbrek yetmezliği olan olgularda iskemik kalp hastalığının görülme sıklığı %25-60 arasındadır (34-35).

İskemik kalp hastalığı, kronik hemodiyaliz bağımlısı, KBY'li hastalarda ana ölüm nedenidir (31, 32). İskemik kalp hastalığı, KBY'li hastaların ölümlerinin %30-50'sinden sorumlu gibi görülmektedir (29). Bu grup hastalarda görülen miyokardiyal iskemi ve infarktüs riski, KBY'li olmayanlarla kıyaslandığında, 16 ile 19 kat fazla olduğu görülmektedir (30).

## **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

### **3.1 Hastalar**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine 2015 yılında diyabetes mellitus tanısı ile başvuran, anamnez, ekokardiyografi, efor testi ve miyokart perfüzyon sintigrafisi sonucunda koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılmış ve verilerine ulaşılabilen 450 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Tüm verileri bulunan 250 hasta çalışmaya alındı.

Çalışma protokolü için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Birimi Etik Kurulu onayı alınmıştır. (Karar no: 2016/59).

### **3.2 Yöntem**

#### **3.2.1 Verilerin elde edilmesi ve değişkenler**

Güncel literatür ışığında klinik önemi olan ve hastaneye yatışı sırasında kolayca elde edilebilen veriler seçildi. Diyabetes mellitus tanısıyla merkezimizde koroner anjiyografi yapılan hastaların dosyaları arşivden ve hastane bilgisayar arşivinden incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, bel çevresi, mesleği, öğrenim durumu, ailesel risk faktörü varlığı, sigara kullanımı, hipertansiyon,



hiperkolesterolemi öyküsü, alkol kullanımı, diyabetes mellitus için diyet yapıp-yapmadığı, egzersiz yapıp-yapmadığı, diğer aterosklerotik hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı öyküsü, kreatinin, HbA1C, kolesterol değerleri saptandı.

### **3.2.2 İstatistiksel analiz ve risk faktörlerinin karşılaştırılması**

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde kullanılan değişken normal dağılım varsayımını sağlanmadığından bu farklılıkların belirlenmesinde Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Risk faktörlerinin saptanması için çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler yine normallik varsayımı sağlanmadığından Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

### **3.2.3 Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığının Hesaplanması**

Koroner arter hastalığının yaygınlığını hesaplamak için geçmişe dönük literatür taraması yaptık. Bu çalışmadan önce genelde koroner arter darlığının klinik önemi hakkında çalışmalar yapıldığını gördük. Anjiyografik koroner arter hastalığında yükü ölçmek için tasarlanmış olan çoklu skorlama sistemlerinin ve puanlamaların en doğru olanı belirsizdir. Önceki çalışmalarda incelenmiş olmasına rağmen, bu skorlar genelde ölüm ve hastalığın ilerlemesi ile ilgili tahmin edilebilirliği incelenmiş. En çok kullanılan ve önemli on skorlama sistemi analiz edilmiş: CASS-50, CASS-70, Gensini, Duke Jeopardy, Duke, CAD Severity Index, Friesinger, Sullivan Vessel, Sullivan Stenosis, Sullivan Extent, and Jenkins skorları. Bunlardan en çok kullanılan Gensini ve CASS-70 birbirleri ile ilişkili bulunmuş. CASS-50 skoru en güçlü kolerasyon gösteren ve Duke Jeopardy skoru en güçsüz kolerasyon gösteren parametreler olarak saptanmış. (194)

Kendi popülasyonumuzda plak yoğunluğunu hesaplamak için koroner arterleri 15 bölgeye ayırdık. Koroner arter darlığı ile plak uzunluğu kat sayısını çarparak her bölge için plak yoğunluğunu bulduk. Her bölgenin plak yoğunluğunu topladık ve toplam plak yoğunluğunu elde ettik. Bu şekilde koroner yaygınlığını saptamak üzere kendi skorumuzu geliştirdik. Her hasta için koroner anjiyografi görüntülerini izleyerek, hastaların tek tek skorlarını hesapladık.

Plak uzunluğu için Hamsten et al (1986) – (Stockholm, Sweden) çalışmasının uzunluk tablosunu kullandık. Koroner arterleri bölgelere ayırmak için Leaman et al (1981) – (Rotterdam) çalışmasında kullanılan 15 bölgeyi kullandık.

SKORE: (PLAK DERECESİ) X (PLAK UZUNLUĞU) ( her bölgeninki tek tek hesaplanıp toplandı)

Hamsten et al (1986) – Stockholm, Sweden (195)

Segmental grading of diffuse coronary atheromatosis		Score
<b>Extension</b>		
Normal vessel wall		0
1–2 plaques		1
>2 plaques located in one or several groups with intervening normal vessel wall portions		2
>2 plaques producing continuous vessel wall irregularities		3
<b>Mean plaque size</b>		
Slight indentation (<10% reduction of the vessel diameter)		1
Intermediate size indentation (10%–25% reduction of the vessel diameter)		2
Large plaque (>25% reduction of the vessel diameter)		3

Leaman et al (1981) – Rotterdam (196)

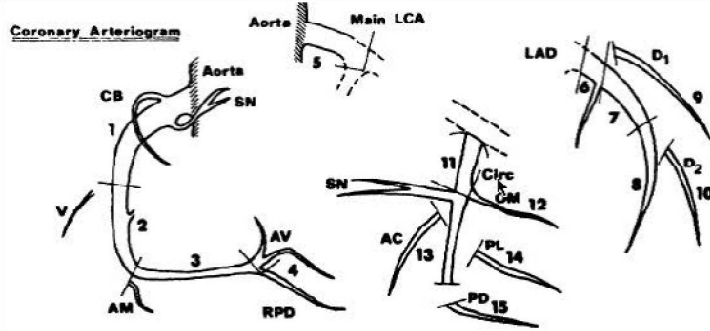


FIGURE 1. Coronary artery segments and the weighting factor assigned to each segment in the right-dominant and left-dominant coronary artery system. Also, the percent luminal diameter reduction of the coronary artery segment and the weighting factor assigned to the specific percentage reduction. AC = arial circumflex; AV = atrioventricular nodal branch; AM = acute marginal branch; CB = conus branch; CIRC = circumflex branch; D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> = diagonal branches; LAD = left anterior descending; LCA = left coronary artery; OM = obtuse marginal; PD = posterior descending branch; PL = posterolateral branch; RPD = right posterior descending; SN = sinus node branch; V = ventricular branch.

SEGMENT	RIGHT DOMINANT	LEFT DOMINANT	% LUMINAL DIAM. REDUCTION	WEIGHTING FACTOR
1	1.0	0.0	70-89	1
2				
3				
4	5.0	6.0	100	5
5				
6				
7	2.5	2.5		
8	1.0	1.0		
9	1.0	1.0		
10	0.5	0.5		
11	1.5	2.5		
12	1.0	1.0		
13	0.5	1.5		
14	0.5	1.0		
15	0.0	1.0		

## Plak (Lezyon) derecesi

1. %0-10
2. %11-20
3. %21-30
4. %31-40
5. %41-50
6. %51-60
7. %61-70
8. %71-%80
9. %81-%90
10. %91-100

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hasta grubunun özellikleri

DM nedeniyle hastanemizde 2015 yılında KAG yapılan ve verileri uygun olan 250 hasta (%65,2 erkek, %34,8 kadın, ortalama yaş  $62,52 \pm 9,5$ ) çalışmaya dahil edildi. Hastaların 200 (%80) ünün bel çevresi geniş, 76 (%30,4) sının ailesel risk faktörü mevcut, 149 (%59,6) u sigara kullanıyor, 192 (%76,8) sinde kan basıncı yüksek veya tansiyon ilacı kullanıyor, 92 (%36,8) sinin total kolesterolü yüksek, 77 (%30,8) sinin LDL'si yüksek, 164 (%65,6) ünün HDL'si düşük, 118 (%47,2) inde trigliserit yüksek, 30 (%12) u alkol kullanıyor, 119 (%47,6) u diyet yapıyor, 44 (%17,6) ünde diğer aterosklerotik hastalık mevcut, 78 (%31,2) i egzersiz yapıyor, 58 (%23,2) inde kronik böbrek hastalığı mevcut, 11 (%4,4) i diyalize giriyor. (Tablo-4)

Hastaların ortalama kreatinin seviyesi  $1,35 \pm 1,52$ , HbA1C seviyesi  $8,12 \pm 1,79$ , boy  $167,81 \pm 8,60$  cm, kilo  $85 \pm 13,93$  kg, bel çevresi  $106,78 \pm 11,23$  cm, sigara kullanımı (gün/ paket/ yıl)  $22,48 \pm 28$ , total kolesterol seviyesi  $182,41 \pm 51,34$ , LDL seviyesi  $111,9 \pm 42,59$  mg/dl, HDL seviyesi  $37,64 \pm 13,69$  mg/dl, trigliserit seviyesi  $172,42 \pm 118,26$  mg/dl, skor  $58,89 \pm 44,89$  olarak saptandı. (Tablo-5)

**TABLO-4****CİNSİYET**

	HASTA SAYISI	YÜZDE
	N	%
KADIN	87	34,8
ERKEK	163	65,2

**YAŞ**

	HASTA SAYISI	YÜZDE
GENÇ	24	9,6
YAŞLI	226	90,4

**BEL ÇEVRESİ**

	HASTA SAYISI	YÜZDE
DÜŞÜK	50	20
YÜKSEK	200	80

**ÖĞRENİM DURUMU**

	HASTA SAYISI	YÜZDE
OKUMA YAZMA YOK	35	14
İLKOKUL	131	52,4
ORTA OKUL	39	15,6
LİSE	17	6,8
ÜNİVERSİTE	24	9,6
LİSANSÜSTÜ	4	1,6

## ÖĞRENİM DURUMU-2

	HASTA SAYISI	YÜZDE
OKUMA YAZMA YOK	35	14
İLKÖĞRETİM	170	68
LİSE	17	6,8
ÜNİVERSİTE VE ÜSTÜ	28	11,2

## AİLESEL RİSK FAKTÖRÜ

	HASTA SAYISI	YÜZDE
RİSK FAKTÖRÜ YOK	174	69,6
RİSK FAKTÖRÜ VAR	76	30,4

## SİGARA

	HASTA SAYISI	YÜZDE
KULLANMIYOR	101	40,4
KULLANIYOR	149	59,6

## HİPERTANSİYON

	HASTA SAYISI	YÜZDE
HİPERTANSİYON YOK	58	23,2
HİPERTANSİYON VAR	192	76,8

### TOTAL KOLESTEROL

	HASTA SAYISI	YÜZDE
DÜŞÜK	158	63,2
YÜKSEK	92	36,8

### LDL

	HASTA SAYISI	YÜZDE
DÜŞÜK	173	69,2
YÜKSEK	77	30,8

### HDL

	HASTA SAYISI	YÜZDE
YÜKSEK	86	34,4
DÜŞÜK	164	65,6

### TRİGLİSERİT

	HASTA SAYISI	YÜZDE
DÜŞÜK	132	52,8
YÜKSEK	118	47,2

### ALKOL

	HASTA SAYISI	YÜZDE
KULLANMIYOR	220	88
KULLANIYOR	30	12

### BESLENME

	HASTA SAYISI	YÜZDE
DİYET YAPMIYOR	131	52,4
DİYET YAPIYOR	119	47,6

### DİĞER ATEROSKLEROTİK HASTALIKLAR

	HASTA SAYISI	YÜZDE
PERİFERİK ARTER HASTALIĞI YOK	206	82,4
PERİFERİK ARTER HASTALIĞI VAR	44	17,6

### AKTİVİTE

	HASTA SAYISI	YÜZDE
EGZERSİZ YAPMIYOR	172	68,8
EGZERSİZ YAPIYOR	78	31,2

### **KRONİK BÖBREK HASTALIĞI**

	HASTA SAYISI	YÜZDE
KBH YOK	192	76,8
KBH VAR	58	23,2

### **DİYALİZ**

	HASTA SAYISI	YÜZDE
ALMIYOR	239	956
ALİYOR	11	4,4

### **KOLESTEROL İLACI KULLANIMI**

	HASTA SAYISI	YÜZDE
KULLANMIYOR	133	53,2
KULLANIYOR	117	46,8



## CİNSİYET VE HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ

		CİNS		Total
		Kadın	Erkek	
Hipertansiyon yok	Sayısı	13	45	58
	Beklenen Sayısı	20,2	37,8	58,0
	% HT	22,4%	77,6%	100,0%
	% CİNS	14,9%	27,6%	23,2%
Hipertansiyon var	Sayısı	74	118	192
	Beklenen Sayısı	66,8	125,2	192,0
	% HT	38,5%	61,5%	100,0%
	% CİNS	85,1%	72,4%	76,8%
Total	Sayısı	87	163	250
	Beklenen Sayısı	87,0	163,0	250,0
	% HT	34,8%	65,2%	100,0%
	% CİNS	100,0%	100,0%	100,0%

**TABLO-5**

		KREA TİNİN	HBA1 C	YAS2	BOY2	KİLO2	BEL2	SİGAR A 2
N	Alınan	250	250	250	250	250	250	250
	alınmayan	0	0	0	0	0	0	0
Orta		1,3501	8,127 0	62,5 20	167,8 12	85,0 96	106,7 80	22,4 84
Medyan		,9250	7,700 0	63,0 00	170,0 00	84,0 00	106,0 00	18,0 00
Std. Sapma		1,5244 6	1,799 41	9,50 59	8,601 4	13,9 399	11,23 59	28,0 083
Yüzdelik	25	,7900	6,800 0	56,0 00	160,0 00	75,0 00	99,00 0	,000
	75	1,2300	8,900 0	69,2 50	175,0 00	92,2 50	113,0 00	35,0 00

		TOTALC 2	LDL2	HDL2	TRI2	SKOR
N	alınan	250	250	250	250	250
	alınm ayan	0	0	0	0	0
	Orta	182,412	111,905	37,640	172,428	58,896
	Medyan	181,000	109,000	36,000	146,000	53,500
	Std. sapma	51,3402	42,5943	13,6975	118,2610	44,8968
	Yüzdelik					
	25	140,750	77,000	29,000	114,750	22,000
	75	211,250	142,000	43,000	203,000	90,000

Kadınlarda VKİ 33,26, erkeklerde VKİ 29 olarak bulunmuştur. Beklendiği üzere egzersizle VKİ (yok 31,3 kg/m<sup>2</sup>- var 28,5 kg/m<sup>2</sup>) ters orantılıdır. Diğer aterosklerotik hastalık eşlik edenlerde VKİ 28,84, eşlik etmeyenlerde VKİ 30,83 ve diyalize giren hastalarda VKİ 27,57, girmeyenlerde VKİ 30,61 olarak saptanmıştır. Diğer risk faktörleri ile istatistiksel anlamlı olarak VKİ açısından fark saptanmamıştır. ( Tablo-6)

**TABLO- 6 VÜCUT KİTLE İNDEKSİ**

		N	Ortalama	Std. Sapma
Kolesterol ilacı	Kullanmıyor	133	30,36	5,86
	Kullanıyor	117	30,61	5,39
Cinsiyet	Kadın	87	33,26	6,10
	Erkek	163	29	4,77
Yaş	Genç	24	31,99	5,03

	Yaşlı	226	30,32	5,68
Ailesel risk	Yok	174	30,63	6
	Var	76	30,12	4,71
Hipertansiyon	Yok	58	29,33	5,56
	Var	192	30,82	5,63
Sigara	Yok	101	31,78	6,53
	Var	149	29,6	4,77
Total kolesterol	Normal	158	30,13	5,8
	Yüksek	92	31,07	5,33
LDL	Normal	173	30,15	5,62
	Yüksek	77	31,21	5,65
HDL	Normal	86	30,23	5,19
	Düşük	164	30,61	5,87
Trigliserit	Normal	132	29,99	5,14
	Yüksek	118	31,02	6,12
Alkol	Yok	220	30,91	5,66
	Var	30	27,28	4,32
Diyet	Yok	131	31,05	5,68
	Var	119	29,85	5,54
Diğer ateroskle.	Yok	206	30,83	5,84
	Var	44	28,84	4,27
Aktivite	Yok	172	31,35	5,81
	Var	78	28,55	4,73
KBH	Yok	192	30,73	5,29
	Var	58	29,65	6,64
Diyaliz	Yok	239	30,61	5,53
	Var	11	27,57	7,36

Kadın hastaların VKİ daha fazla olduğu, öğrenim durumlarının daha az olduğu, sigara içme oranının ve alkol kullanma oranının daha az olduğu, hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğu, HDL seviyesinin daha yüksek olduğu, diğer atreosklerotik hastalıkların daha az olduğu saptanmıştır. ( Tablo-7)

**TABLO -7**

			KADIN	ERKEK
BEL ÇEVRESİ	DÜŞÜK	N	3	47
P:0,001		%	3,4	28,8
	GENİŞ	N	84	116
		%	96,6	71,2
ÖĞRENİM DÜZ.	OKUMA YOK	N	27	8
P:0,001		%	31	4,9
	İLKÖĞRETİM	N	54	116
		%	62,1	71,2
	LİSE	N	3	14
		%	3,4	8,6
	ÜNİVERSİTE	N	3	25
		%	3,4	15,3
SİGARA	KULLANMIYOR	N	65	36
P:0,001		%	74,7	22,1
	KULLANIYOR	N	22	127
		%	25,3	77,9
HİPERTANSİYON	YOK	N	13	45
P:0,001		%	14,9	27,6
	VAR	N	74	118
		%	85,1	72,4
HDL	YÜKSEK	N	44	42

P:0,001		%	50,6	25,8
	DÜŞÜK	N	43	121
		%	49,4	74,2
ALKOL	KULLANMIYOR	N	86	134
P:0,001		%	98,9	82,2
	KULLANIYOR	N	1	29
		%	1,1	17,8
DİĞER ATEROSK.	YOK	N	80	126
P:0,006		%	92	77,3
	VAR	N	7	37
		%	8	22,7
DİYALİZ	ALMIYOR	N	87	152
P:0,001		%	100	93,3
	ALİYOR	N	0	11
		%	0	6,7

#### 4.2. Ateroskleroz yaygınlık skoru ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki (korelasyon)

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Erkek cinsiyete sahip olmak, yaşlı olmak, hipertansiyon hastası olmak, HDL düşük olması, diyet yapmamak ve kronik böbrek hastalığına sahip olmak ile ateroskleroz yaygınlık skoru arasında anlamlı ilişki saptandı. (Tablo-8)

**TABLO-8**

		MEDYAN	PERCENTİ LES	P DEĞERİ
CİNSİYET	KADIN	39	12-80	0,008
	ERKEK	57	28-97	
YAŞ	GENÇ	27	2-55	0,011
	YAŞLI	55	23,75-90	

BEL ÇEVRESİ	DÜŞÜK	54	20,25-90,25	0,656
	YÜKSEK	53,5	20-89,25	
AİLESEL RİSK	YOK	56	21-87,75	0,896
	VAR	50,5	22,25-90	
SİGARA	KULLANMIYOR	52	16,5-81,5	0,333
	KULLANIYOR	54	24-95	
HİPERTANSİYON	YOK	43,5	15-67,5	0,018
	VAR	56,5	23,25-97	
TOTAL KOLEST	DÜŞÜK	54,5	19,5-84,5	0,652
	YÜKSEK	50	25-97	
LDL	DÜŞÜK	55	21-90	0,739
	YÜKSEK	47	23,5-88,5	
HDL	DÜŞÜK	57,5	26,25-95,75	0,012
	YÜKSEK	39,5	10,75-78,5	
TRİGLİSERİT	DÜŞÜK	49	20,25-90	0,526
	YÜKSEK	56,5	22,75-83	
ALKOL	KULLANMIYOR	53,5	21-90	0,552
	KULLANIYOR	54	31,75-89,5	
DİYET	YAPMIYOR	58	27-101	0,019
	YAPIYOR	47	16-79	
DİĞER ATEROSK	YOK	53	21-84,75	0,068
	VAR	67,5	28,75-106,5	
EGZERSİZ	YAPMIYOR	55,5	23-90,75	0,252
	YAPIYOR	46	16,75-82	
KBH	YOK	46	17,25-83	0,001
	VAR	69,5	45,5-101,75	
DİYALİZ	ALMIYOR	53	22-87	0,448
	ALİYOR	74	10-108	

### 4.3.Ateroskleroz yaygınlık skoru ile diğer nümerik değişkenler arasındaki ilişki (korelasyon)

Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler normallik varsayımı sağlanmadığından Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Yaygınlık skoru ile diğer nümerik değişkenler arasında istatistiksel olarak kreatinin düzeyi, HbA1C, yaş ve HDL düşüklüğü ile ilişki saptandı. (Tablo-9)

**TABLO-9**

	SKOR	KREATİ NİN	HBA1C	YAS2	BOY2	KİLO2
SKOR Korelasyon katsayısı	1,000	,213**	,198**	,186**	-,039	,001
Sig. (2-t)	.	,001	,002	,003	,542	,987
N	250	250	250	250	250	250

	BEL2	SİGARA 2	TOTALC2	LDL2	HDL2	TRI2
Korelasyon katsayısı	,014	,067	-,066	-,072	-,197**	,057
Sig. (2-t)	,832	,294	,298	,254	,002	,367
N	250	250	250	250	250	250

Risk skoru ile öğrenim durumu arasında istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bir ilişki saptandı. (Tablo-10)



**TABLO-10**

		SKOR	ÖGRENİM
SKOR	Korelasyon katsayısı	1,000	-,128*
	Sig. (2-t)	.	,043
	N	250	250
ÖGRENİM	Korelasyon katsayısı	-,128*	1,000
	Sig. (2-t)	,043	.
	N	250	250

#### 4.4. KOLESTEROL İLACI KULLANMAYAN HASTALARDA ATEROSKLEROZ YAYGINLIK SKORU İLE DİĞER DEĞİŞKENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kolesterol ilacı kullanmayan hastalar ayrı olarak incelendiği zaman kreatinin seviyesi ortalama  $1,36 \pm 1,7$  mg/dl, HbA1C ortalama  $8 \pm 1,82$ , yaş ortalama  $61,47 \pm 10,04$  yıl, boy ortalama  $169,89 \pm 26,88$  cm, kilo ortalama  $84,98 \pm 15,44$  kg, bel ortalama  $107,59 \pm 11,56$  cm, sigara kullanımı ortalama  $20,43 \pm 25,59$  paket/gün/yıl, total kolesterol ortalama  $202,97 \pm 50,71$  mg/dl, LDL ortalama  $132,54 \pm 40,67$  mg/dl, HDL ortalama  $38,62 \pm 14,57$  mg/dl, trigliserit ortalama  $175,34 \pm 144,87$  mg/dl olarak saptandı. (Tablo-11)

**TABLO-11**

	KOLESTEROL İLACI	Hasta sayısı N	ortalama	Std. Deviation	
KREATİNİ N	ilaç kullanmıyor	133	1,3678	1,70757	
	ilaç kullanıyor	117	1,33	1,2922	

HBA1C	ilaç kullanmıyor	133	8	1,8264	
	ilaç kullanıyor	117	8,229	1,8727	
YAS2	ilaç kullanmıyor	133	61,47	10,048	
	ilaç kullanıyor	117	63,12	10,05	
BOY2	ilaç kullanmıyor	133	169,89	26,885	
	ilaç kullanıyor	117	167,16	12,057	
KiLO2	ilaç kullanmıyor	133	84,98	15,442	
	ilaç kullanıyor	117	86,08	14,614	
BEL2	ilaç kullanmıyor	133	107,59	11,563	
	ilaç kullanıyor	117	105,86	10,829	
SiGARA 2	ilaç kullanmıyor	133	20,43	25,595	
	ilaç kullanıyor	117	24,82	30,465	
TOTALC2	ilaç kullanmıyor	133	202,97	50,712	
	ilaç kullanıyor	117	159,04	41,184	
LDL2	ilaç kullanmıyor	133	132,54	40,675	
	ilaç kullanıyor	117	88,44	31,12	
HDL2	ilaç kullanmıyor	133	38,62	14,575	
	ilaç kullanıyor	117	36,18	13,141	
TRiG2	ilaç kullanmıyor	133	175,34	144,872	
	ilaç kullanıyor	117	168,26	79,272	
SKOR	ilaç kullanmıyor	133	49,63	41,667	
	ilaç kullanıyor	117	69,43	46,271	

İlaç kullanmayan hastalar nonparametric korelasyon için Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Skor ile kreatinin yüksekliği, HbA1C seviyesi, ileri yaş, total kolesterol ve LDL yüksekliği ile anlamlı ilişki saptandı. (Tablo-12)

**TABLO-12**

			SKOR	bki
Spearman' s rho	KREATİNi N	Korelasyon katsayısı	,242**	-0,112
		Sig. (2-t)	0,005	0,197
		N	133	133
	HBA1C	Korelasyon katsayısı	,252**	0,014
		Sig. (2-t)	0,003	0,876
		N	133	133
	YAS2	Korelasyon katsayısı	,253**	-0,011
		Sig. (2-t)	0,003	0,898
		N	133	133
	BOY2	Korelasyon katsayısı	0,061	-,326**
		Sig. (2-t)	0,485	0
		N	133	133
	KiLO2	Korelasyon katsayısı	-0,032	,792**
		Sig. (2-t)	0,715	0
		N	133	133
	BEL2	Korelasyon katsayısı	-0,025	,769**
		Sig. (2-t)	0,775	0
		N	133	133

SiGARA 2	Korelasyon katsayısı	0,014	-0,167
	Sig. (2-t)	0,871	0,055
	N	133	133
TOTALC2	Korelasyon katsayısı	,180*	0,148
	Sig. (2-t)	0,038	0,088
	N	133	133
LDL2	Korelasyon katsayısı	,228**	0,148
	Sig. (2-t)	0,008	0,09
	N	133	133
HDL2	Korelasyon katsayısı	-0,166	-0,148
	Sig. (2-t)	0,056	0,09
	N	133	133
TRiG2	Korelasyon katsayısı	0,069	,212*
	Sig. (2-t)	0,432	0,014
	N	133	133
SKOR	Korelasyon katsayısı	1	-0,064
	Sig. (2-t)	,	0,463
	N	133	133
Bki	Korelasyon katsayısı	-0,064	1
	Sig. (2-t)	0,463	,
	N	133	133

## 5.TARTIŞMA

Bilindiği üzere tüm dünyada olduğu gibi toplumumuzda da diyabet prevalansı kaygı verici biçimde artma eğilimindedir. Diyabetik olgularda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. Diyabet kendisi ateroskleroz eş değeri kabul edilebilecek kadar güçlü bir risk faktörü olmakla birlikte eşlik eden risk faktörleriyle daha da agresif olabilmektedir. Eldeki çalışmada diyabet hastasında koroner arter hastalığı yaygınlığını belirlemede eşlik eden hangi risk faktörü/faktörlerinin etken olduğunu araştırdık.

Türk toplumunda önceki çalışmalarda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak sigara içimi, hipertansiyon ve şişmanlık, trigliserit yüksekliği ile bunlarla ilişkili olan HDL kolesterol düzeyi düşüklüğü ön plana çıkmaktadır (9). Yalnızca diyabet hastalarını kapsayan çalışmamızda ateroskleroz gelişmesinde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak HBA1C yüksekliği, yaşlılık, HDL kolesterol düşüklüğü, erkek cinsiyet, hipertansiyon varlığını saptadık. 250 hastadan 117 sinin kolestrol ilacı kullandığı ve ilaç kullanan hastalar yüksek riskli olduğundan ilaç başlanmış olduğu için total kolesterol, LDL ve trigliserit seviyeleri ile ilişki saptanamadığını düşünüyoruz. Nitekim, kolesterol ilacı kullanmayan 133 hasta ile subgrup analiz yapıldığı zaman total kolesterol ve LDL seviyeleri ile anlamlı ilişki saptanmaktadır. Kolesterol ilacı kullanmayan grupta ateroskleroz gelişmesinde rol oynayan önemli risk faktörleri olarak HBA1C yüksekliği, yaşlılık, total kolesterol yüksekliği, LDL kolesterol yüksekliği, kreatinin yüksekliği saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet gibi değiştirilemeyen risk faktörleri bir kenara bırakıldığında, diyabet hastalarında ateroskleroza önlemeye yönelik verilecek en büyük mücadele kan şekerinin ve dislipideminin optimal tedavisi edilmesi gibi gözüküyor.

KAH olan diyabetli hastalarda glisemik kontrol hedeflerinin sağlanmasına çalışılmalıdır. Ancak sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD, ADVANCE ve VADT gibi çalışmalar, tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bu sebeple özellikle ileri yaşta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri olan ve hipoglisemi riski yüksek tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol hedeflenmemelidir (38). Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıkları var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir (38).

Long-term effects of glycaemic control diabetes Control and Complications Trial (DCCT) and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) çalışmalarında kardiyovasküler olayların oranı yoğun tedavi grubunda anlamlı derecede değişmemiştir. (39) Çalışmanın bitmesinden sonra grubun %93 ü 11 yıl EDIC çalışmasıyla takip edilmiş. Çalışma boyunca HbA1C farklılıkları kaybolmuş. (40) İki çalışma 17 yıllık olarak kombine edildiği zaman, yoğun tedavi grubunda %42 (%9–63; P, 0.01) risk azalmıştır.

Diğer önemli United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında mikrovasküler komplikasyonlarda belirgin bir azalma olmasına rağmen, miyokart enfarktüsünde (ME) sadece %16 (p=0,052) azalma saptanmış. Çalışmanın uzatma evresinde, ME riskinde %15 azaltma saptanıp, anlamlılığın altında kalmıştır. Ayrıca DM ilişkili son nokta açısından ME ve ölüm açısından %13 risk azalması devam etmektedir. (41) Bu çalışmada lipit düşürücü ve kan basıncı düşürücü ilaçların daha az efektif kullanıldığı unutulmamalıdır. Bu nedenle multifaktöryel yönetim bu çalışmada daha az etkilidir.

DCCT ve UKPDS çalışmaları tip 1 ve 2 diyabetes mellitusta glisemik kontrolün uzun dönem makrovasküler komplikasyonları azaltmak için önemli olduğunu göstermektedir. Çok uzun takipler de erken glukoz kontrolünün (metabolik hafıza) etkilerini vurgulamaktadır (42).

Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyetle beslenen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (178, 179). Diyet yapan hastalarda anlamlı olarak daha az skor (ateroskleroz) görülmektedir (p: 0,019).

(EASD) Diyabet ve Beslenme Çalışma Grubu tarafından tavsiye edilen diyet için müdahaleler ve beslenme önerileri birçok önceki diyetlere göre daha az kuralcı bulunmaktadır. Enerji alımını kısıtlayan yiyecekler; meyveler, tahıllı yiyecekler, az yağlı proteinli yiyecekler, total enerji alımını kısıtlamasına göre daha önemli bulunmuş ve tuz alımının kısıtlanması önerilmiştir (43). Protein ve karbohidrattan zengin besinler önerilmemektedir (44). Rutin antioksidan vitaminler (karoten, vitamin C ve E) alınması yeterli bilgi eksikliğinden önerilmemektedir. (45) Akdeniz diyetinin tekli doymamış yağlardan enerji sağladığı için kabul edilebilir bir diyet olduğunu the Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet (PREDIMED) çalışması göstermiştir (197).

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (125). Çalışmamızda diyabetik hastalarda böyle bir ilişki kurulamamıştır. Bir ilişki kurulamamasının nedeni hastaların gerçekte ne kadar süre sigara içtiğini hatırlamaması, söylemek istememesi veya yeni bıraksa da hiç sigara içmemiş gibi bildirmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Diyabetik kadınlarda koroner arter hastalığı, diyabetik erkeklere göre daha sık görülmektedir (12-13). Çalışmamızda diyabetik erkek hastalarda koroner arter hastalığı sıklığının daha fazla olduğunu saptadık.

TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, hipertansiyonun erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur ve ülkemizde kadınlarda hipertansiyon prevalansı daha fazladır (20). Çalışmamızda 87 kadın hastanın 74 ünde ( %85,1) hipertansiyon eşlik etmektedir.

Obezite AHA tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (150). Çalışmamızda bel çevresinin yüksek olması ile ateroskleroz arasında ilişki kurulamamıştır. İlginç olarak diğer aterosklerotik hastalığı eşlik edenlerde VKİ 28,84, eşlik etmeyenlerde 30,83 ve diyalize giren hastalarda VKİ 27,57, girmeyenlerde 30,61 olarak saptanmıştır. Bu fark diğer komorbid faktörlerin çokluğuna bağlı olabilir. Diğer risk faktörleri ile istatistiksel anlamlı olarak VKİ açısından fark saptanmamıştır.

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Haftalık yapılan egzersiz miktarı ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur (163). Çalışmamızda, egzersiz yaptığını belirten hastalarda koroner arter hastalığı yaygınlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni hastalarının tarif edilen ideal egzersiz veya yürüyüş şartlarına uymadığı halde yaptığını belirttiği için olabilir.

Koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır(19). Bizim hastalarımızda skor açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni popülasyonun yaşlı olması, yakın dereceli akrabaların gerçek ölüm nedeninin bilinmemesi olabilir.

Kronik böbrek hastalığı ateroskleroz gelişiminde önemli faktörlerden birisidir. Bunun nedeni böbrek fonksiyonlarının bozulması sonucu oksidan ve toksik maddelerin atılamamasına bağlı endotel disfonksiyonuna bağlı aterosklerozun hızlanması olabilir. Diğer önemli neden de ilerleyici kardiyovasküler kalsifikasyon, kronik böbrek yetersizliği hastalarının önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Kronik böbrek yetersizlikli hastalarda direkt grafilerde ilk olarak 1976 da tanımlanmıştır (26). Diyaliz hastalarında görülen vasküler kalsifikasyonun temelinde artış gösteren kalsifikasyon uyarıcılarının (hiperfosfatemi, hiperkalsemi, artmış okside LDL-kolesterol, hiperleptinemi) (27) yanısıra düzeyi azalan kalsifikasyon inhibitörlerinin de (matrix Gla protein, fetuin-A, osteoprotegerin, osteopontin gibi) (28) rolü vardır.

Diyaliz tedavisi gören hastalarda, altta yatan diyabetes mellitus, nefrotik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi gibi aterosklerozu artıran faktörler yanı sıra

ateroskleroz gelişimini hızlandıran lipoprotein (a) ve homosistein yüksekliği gibi birçok neden de bulunmaktadır (36-37).

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı eşlik eden hastalarda anlamlı olarak ateroskleroz fazla saptadık ( $p<0,001$ ). Diyabet hastalarında böbrek işlevlerini korumak aynı zamanda ateroskleroz gelişimini de yavaşlatacak önemli bir koruyucu yaklaşım olarak duruyor.

Yaygınlık skoru ile öğrenim durumu arasında istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo-10). Öğrenim durumu artıkça sosyoekonomik seviye artmasına ve bilincin artmasına bağlı ateroskleroz daha az görülmüş olabilir.

## 6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olduğundan sonuçlarımız tıbbi kayıtların doğruluğuna bağlıdır. Ayrıca grubun öğrenim seviyesi düşük olmasına bağlı bilgilerin doğruluğu da azalmaktadır. Skorumuz anjiyografik görüntülere bağlı olduğu için gerçek plak boyutları IVUS kadar kesin saptanamayabilmektedir ve koroner arter darlığı derecesinin operatör bağımlı olması ayrı bir handikaptır. Diyabetik hastalarda prognostik olarak daha doğru risk faktörlerini daha iyi karşılaştırmak için ve ateroskleroz gelişim hızı için prospektif randomize kontrollü klinik çalışmalar gerekmektedir.

## 7. SON SÖZ

Çalışmamızda eski çalışmalardan farklı olarak prognoza yönelik değil, koroner arter hastalığı yaygınlığını gösteren yeni bir skor geliştirildi. Diğer skorlar koroner arter hastalığındaki darlığın klinik ciddiyetini gösterirken, bizim skorumuz koroner arterlerde plak yükünü göstermektedir. Diğer çalışmalar prevelans, insidans çalışmasıyken; diğer çalışmalardan farklı olarak ilk defa diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı yaygınlığına koroner anjiyografik olarak bakıldı. Çalışmamızda kolesterol ilaçlarının yaygın kullanıldığı çağımızda koroner arter hastalığı için diyabetik hastalarda en önemli risk faktörleri HBA1C seviyesinin yüksek olması, yaşlılık, HDL seviyesinin düşük olması saptanmıştır. Ayrıca böbrek fonksiyonlarının ve diyet uyumunun diyabet hastalarında koroner ateroskleroz yaygınlığına etkileri olduğunu saptadık. Kolesterol ilacı kullanmayan hastalarda total kolesterol yüksekliği ve LDL yüksekliğinin hala önemli bir risk olduğu bir kez daha gösterildi.



## 8. ÖZET

### DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞINA EK RİSK FAKTÖRLERİNİN KATKISI

**Amaç:** Bu çalışmada, diyabetes mellitus tanılı hastalarda eşlik eden ateroskleroz risk faktörlerinden en çok hangisinin ateroskleroz gelişimini olumsuz yönde etkilediğini saptamayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde 2015 yılında diyabetes mellitus tanısı ile kabul edilen, anamnez, ekokardiyografi, efor testi ve miyokart perfüzyon sintigrafisi sonucunda koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografisi yapılmış ve verilerine ulaşılabilen 450 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Uygun verilere sahip 250 hasta retrospektif olarak incelenerek çalışmaya alındı. Kendi geliştirdiğimiz risk skoru ile ateroskleroz yaygınlığı hesaplandı.

**Bulgular:** DM nedeniyle hastanemizde 2015 yılında KAG yapılan 250 hasta (%65,2 erkek, %34,8 kadın, ortalama yaş  $62,52 \pm 9,5$ ) çalışmaya dahil edildi. Hastaların 200 (%80) ünün bel çevresi geniş, 76 (%30,4) sının ailesel risk faktörü var, 149 (%59,6) u sigara kullanıyor, 192 (%76,8) sinde hipertansiyon var veya tansiyon ilacı kullanıyor, 92 (%36,8) sinin total kolesterolü, 77 (%30,8) sinin LDL'si yüksek, 164 (%65,6) ünde düşük HDL, 118 (%47,2) inde trigliserit yüksekliği mevcut, 30 (%12) u alkol kullanıyor, 119 (%47,6) u kolesterolden fakir diyet yapıyor, 44 (%17,6) ünde diğer aterosklerotik hastalık mevcut, 78 (%31,2) i egzersiz yapıyor, 58 (%23,2) inde kronik böbrek hastalığı mevcut, 11 (%4,4) i diyalize giriyor. Kadınlarda VKİ  $33,26 \text{ kg/m}^2$ , erkeklerde  $29 \text{ kg/m}^2$  olarak saptandı. Hastaların ortalama kreatinin seviyesi  $1,35 \pm 1,52 \text{ mg/dl}$ , HbA1C seviyesi  $8,12 \pm 1,79$ , bel çevresi  $106,78 \pm 11,23 \text{ cm}$ , sigara kullanımı (gün/ paket/ yıl)  $22,48 \pm 28$ , total kolesterol seviyesi  $182,41 \pm 51,34 \text{ mg/dl}$ , LDL seviyesi  $111,9 \pm 42,59 \text{ mg/dl}$ , HDL seviyesi  $37,64 \pm 13,69 \text{ mg/dl}$ , trigliserit seviyesi  $172,42 \pm 118,26 \text{ mg/dl}$ , skor  $58,89 \pm 44,89$  olarak saptandı.

Ateroskleroz yaygınlık skoru ile diğer numerik değişkenler arasında istatistiksel olarak kreatinin seviyesi, HbA1C seviyesi, yaş ve HDL düşüklüğü ile ilişki saptandı. Ateroskleroz Skoru ile öğrenim durumu arasında istatistiksel olarak ters yönde anlamlı bir ilişki saptandı.

Kolesterol ilacı kullanmayan hastalar ayrı olarak incelendiği zaman ateroskleroz yaygınlık skoru ile kreatinin yüksekliği, HbA1C seviyesi, ileri yaş, total kolesterol yüksekliği ile ve LDL yüksekliği ile anlamlı ilişki saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı için en önemli risk faktörü olarak HbA1C ve kreatinin seviyesinin yüksek olması, yaşlılık, HDL seviyesinin düşük olması, erkek cinsiyete sahip olmak, hipertansiyon hastası olmak olarak saptanmıştır. Kolestrol ilaçlarının yaygın kullanıldığı çağımızda analiz,

kolesterol ilacı kullanmayan hastalar için tekrar edildiğinde, total kolesterol yüksekliği ve LDL yüksekliğinin hala önemli bir risk olduğu bir kez daha gösterilmiştir.

## 9.SUMMARY

### CONTRIBUTION OF ADDITIONAL RISK FACTORS TO THE SEVERITY OF CORONARY ARTERY DISEASE IN DIABETES MELLITUS DIAGNOSED DISEASES

**AIM:** In this study, we aimed to determine which of the risk factors of atherosclerosis associated with diabetes mellitus affects the development of atherosclerosis in the most negative way.

**PATIENTS AND METHODS:** In 2015 at Kocaeli University Faculty of Medicine patients who admitted to the cardiology clinic with diabetes mellitus, evaluated with medical history, echocardiography, exercise test and myocardial perfusion scintigraphy for coronary artery disease, as a result underwent coronary angiography with the diagnosis and examined 450 patient who medical records accessible to the data. 250 patients were studied retrospectively and with our self-developed risk score was calculated diffusiveness of atherosclerosis.

**RESULTS:** 250 patients (65.2% male, 34.8% female, mean age  $62.52 \pm 9.5$ ) were included in the study in our hospital due to DM in 2015. Patients 200 (80%) had a wide waist circumference, 76 (30.4%) had familial risk factors, 149 (59.6%) had cigarettes, 192 (76.8%) had hypertension, There were 92 (36.8%) sinus total cholesterol, 77 (30.8%) sinus LDL high, 164 (65.6%) low HDL and 118 (47.2% 12 (47.6%) were on poor diet, 44 (17.6%) were on other atherosclerotic diseases and 78 (31.2%) were on exercise, 58 (23.2%) were on alcohol, Indent chronic kidney disease, 11 (4.4%) dialysis. In women, VKI was found to be  $33,26 \text{ kg / m}^2$  and for males it was  $29 \text{ kg / m}^2$ . The mean creatinine level of the patients was  $1,35 \pm 1,52 \text{ mg / dl}$ , HBA1C level  $8,12 \pm 1,79$ , waist circumference  $106,78 \pm 11,23 \text{ cm}$ , cigarette use (day / pack / year)  $22,48 \pm 28$  , Total cholesterol level  $182,41 \pm 51,34 \text{ mg / dl}$ , LDL level  $111,9 \pm 42,59 \text{ mg / dl}$ , HDL level  $37,64 \pm 13,69 \text{ mg / dl}$ , triglyceride level  $172,42 \pm 118,26 \text{ Mg / dl}$ , and the score was  $58,89 \pm 44,89$ .

Atherosclerosis diffusiveness score and other numerical variables were statistically correlated with creatinine level, HBA1C level, age and HDL level. A statistically significant correlation was found between Atherosclerosis Score and education status in the reverse direction.

Atherosclerosis diffusiveness score, creatinine level, HBA1C level, advanced age, height of total cholesterol and LDL height were found to be significantly correlated when patients without cholesterol drugs were examined separately.

**CONCLUSIONS:** In our study, in our era commonly used as the cholesterol drug for coronary artery disease, most important risk factors in diabetic patients are higher HbA1c levels, age, low HDL levels, having male sex, and has been identified as being hypertensive patients. In the current era when cholesterol drugs are widely used, once again, total cholesterol elevation and LDL elevation are still a significant risk factors for patients who do not use cholesterol drugs.

## 10. KAYNAKLAR

1. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al: Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Pulse pressure and cardiovascular. JAMA 2002; 287: 2677-2683
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1436-1442
3. Onat A. erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Onat A, TEKHARF, Ohan matbaacılık, İstanbul, TR, 2000; 214:16-23.
4. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2002; 106:286-288.
5. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002. Erişim Tarihi: 01.06.2007. Erişim Adresi: <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k02.htm>
6. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004; 110:1245-1250.
7. B. Balkau. The decode study. Diyabetes & Metabolism 2000; 26: 282-286 Poole J, Florey HW Changes in the endothelium of the aorta and behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. J Pathol Bacteriol 1958; 75:245-252.
8. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. İstanbul. Temmuz 2003; 29:8-19
9. Kültürsay H. (2001). Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. Argos Matbaacılık. 2001; 4-29:113-190

10. Charles H, Hennekens, MD, DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*. 1998; 97:1095- 1102
11. Kannel WB, Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110:1100-1107.
12. Haxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with in men and women. *BMJ* 2006; 332:73-78.
13. Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008; 6:1123-1134.
14. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014 Jun 24. doi: 10.1038/nrcardio.2014; 84:1-11
15. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000; 2:283-289
16. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia: Promises and emerging challenges. *Vascul Pharmacol* 2014; (14)00107-4: 1537-1891
17. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013; 228:18-28.
18. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34:154-156.
19. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006; 79:514-523.
20. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. , İstanbul. Temmuz 2003; 29:8-19
21. Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology. *J Lipid Res* 2008; 49:1595-1599.
22. Tibolla G, Norata GD, Artali R, Meneghetti F, Catapano AL. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21:835-843.

23. [http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/#page\\_statin\\_dose](http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/#page_statin_dose) (Erişim tarihi: 10.08.2016)

24. Up-to-date :Robert S Rosenson. Jul 25, 2014. Treatment of lipids (including hypercholesterolemia)

(<http://www.uptodate.com.lib.just.edu.jo/contents/definition-and-screening-for-dyslipidemia-inchildren?source=preview&search=%2Fcontents%2Fsearch&anchor=H896751#H896751>) (Erişim tarihi: 08.08.2016)

25. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee(JNC8)

PaulA.James, MD;Suzanne Oparil,MD;BarryL.Carter,PharmD;WilliamC.Cushman,MD; CherylDennison-Himmelfarb,RN,ANP,PhD;JoelHandler,MD;DanielT.Lackland,DrPH; MichaelL.LeFevre,MD,MSPH;ThomasD.MacKenzie,MD,MSPH;OlugbengaOgedegbe,MD,MPH,MS;SidneyC.SmithJr,MD;LauraP.Svetkey,MD,MHS;SandraJ.Taler,MD;RaymondR.Townsend,MD; JacksonT.WrightJr,MD,PhD;AndrewS.Narva,MD;EduardoOrtiz,MD,MPH

JAMA.doi:10.1001/jama.2013.284427 (Erişim tarihi: 18.11.2013;1-12)

26. LondonGM, GuerinAP, MarchaisSJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-1740

27. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 176-181,

28. Mehrotra R. Emerging role for fetuin-A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 72: 137-140

29. Battiuk TD, Kurtz SB, Oh JK, Orszulak TA. Coronary artery bypass operation in dialysis patients. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66:45-53.

30. Labrousse L, de Vincentiis C, Madonna F, Deville C, Roques X, Baudet E. Early and long term results of coronary artery bypass grafts in patients with dialysis dependant renal failure. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 1999; 15:691-696.

31. Nishida H, Uchikawa S, Chikazawa G, et al. Coronary Artery Bypass Grafting in 105 Patients with Hemodialysis-Dependent Renal Failure. *Artif Organs*. 2001; 25(4):268-272.
32. Higashiue S, Nishimura Y, Shinbo M, Hatada A, Yokoi Y. Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Dialysis-Dependent Renal Failure. *Artificial Org*. 2003; 25:263-267.
33. Gradaus F, Ivens K, Peters AJ, Heering P, Schoebel FC, Grabensee B, et al. Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1198-1202.
34. Manske CL, Wilson RF, Wang Y, Thomas W. Atherosclerotic vascular complications in diabetic transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:601-607.
35. Koch M, Gradaus F, Schoebel FC, Leschke M, Grabensee B. Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary artery disease in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1187-1191.
36. Wheeler DC. Ischaemic heart disease after renal transplantation: how to assess and minimize the risk. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1075-1077.
37. Aman K, Ritz E. Reduced cardiac ischemia tolerance in uremia: what is the role of structural abnormalities of the heart? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1238-1241.
38. Temd Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının *Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*-2015; 45-134
39. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
40. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643–2653.
41. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577–1589.
42. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: *European Heart Journal* 2013; 34:3035–3087
43. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby

B. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14:373–394.

44. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, de Jonge L, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360:859–873.

45. Hamer M, Chida Y. In take of fruit, vegetables and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2361–2369.

46. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. 2009; 1377-1387

47. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002; 10:1065-1109

48. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Sixteenth Edition. Robert Berkow, M. D., Edito-in-Chief. Andrew J. Fletcher, M. B., B. Chir., Assistant Editor. Published by, Merck Research Laboratories. Division of MERCK & CO., INC. Rahway, N.J. 1992; 409-413.

49. Thompson GR: A Handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd. London, 1990; 236:1-224

50. Atlas of Coroner Artery Disease, Lippincott - Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık 2000; 23-54

51. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003; 449-474

52. Fast Facts- Hyperlipidaemia 2001 Paul Durrington, Allan Sniderman 1. Baskısının Türkçesi. Editör: Uzm Dr. Arif Nihat Dursun; Çeviri; Dr. Bülent Genç. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2001; 18-28.

53. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809

54. Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması. (Ed'ler: Gökdemir O, Paloğlu KE), MSD İlaçları A. Ş. , İstanbul, 1993; 191:1-191

55. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20:11-17

56. Gibbons H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure : a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79: 3-8

57. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376
58. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, et al. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96: 3287-3293
59. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, et al. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992; 141: 1427-33
60. Jackson CM, Nemerson Y. Blood coagulation. *Annu Rev Biochem.* 1980; 49: 765
61. Heldin CH, Westermark B, Wasteson A. Platelet-derived growth factor, purification and partial characterization. *Proc Natl Acad Sci* 1979; 76: 3722-3726
62. Majerus PW, Miletich JP, Kane WP, et al. The formation of thrombus platelet surface. In Mann KG, Taylor FB Jr eds. *The regulation of coagulation*. New York: Elsevier 1980; 215:1-215
63. Sary H, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions of Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374
64. Van Der Wal A, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 334-344
65. Sary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 1-19
66. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 025215 September 2002
67. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002. Türk Kardiyoloji Derneği web sayfasından ulaşılabilir. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm?wbnum=1600> (erişim tarihi: 08/08/2016)
- 68-) Babiak J, Rudel LL. Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1:515
69. Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis : Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1983; 309:288



70. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996; 16:831
71. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85:1927
72. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481
73. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AJ, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on the coronary endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332:488
74. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308:367
75. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM, ed. *Lowering Cholesterol in High Risk Individuals and Populations*. New York: Marcel Dekker; 1995: 33
76. Endo AL. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33:1569
77. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988; 319:24
78. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001
79. Lipid Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1349
80. Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344:1383
81. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301

82. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615
83. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al. Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87:1781
84. Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ. Angiographic results of lipid-lowering trials: A systematic review and meta-analysis. In: Grundy SM, ed. *Cholesterol-Lowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence*. New York: Marcel Dekker; 1999:191
85. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*. Bethesda; MD: National Institutes of Health, NHLBI; 1998
86. Cater NB, Grundy SM. Lowering serum cholesterol with plant sterols and stanols: Historical Perspectives. In: Nguyen TT, ed. *Postgraduate Medicine Special Report: New Developments in Dietary Management of High Cholesterol*. New York: McGrawHill; 1998:6
87. Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 95:2701
88. Grundy SM. The optimal ratio of fat-to carbohydrate in the diet. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:325
89. Lee TH, Cleeman JI, Grundy SM, et al. Clinical goals and performance measures for cholesterol management in secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2000; 283: 294
90. Grundy SM, Balady GJ, Criqui M, et al. When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease: A statements for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 95:1683
91. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
92. Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara SS, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-33.

93. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, et al. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; 62 (4Pt):IV70-6.
94. Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis* 1983; 3:160-9.
95. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al. The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325:461-466.
96. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792-802.
97. 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.
98. Robinson D, Ferns JA, Bevan EA, et al. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 341-346.
99. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* 2003; 107: 149-150
100. Criqui MH, Heiss G, Chon K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1993; 328: 1220-1225
101. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J*. 1991; 121:1283-1288.
102. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med*. 1992; 152:28-34.
103. Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998; 19 (suppl M): M8M14. 104. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 7B-12B.
105. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81:18B

106. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level as a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3:213-224
107. Miller NE. High-density lipoprotein: A major risk factor for coronary atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1:603-614
108. Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia ( low high-density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*1996; 7:209-214
109. Kba S, Hirano T, Shibata M et al. Remarkably high prevalence of small dense Low Density Lipoprotein particles in Japanese men with coronary heart disease, irrespective of the presence of diabetes. *JACC* 2001 Supl(A). 2001; 1128:173-248
110. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317:1237
111. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223:405-419
112. Goldbourt U, Brunner D, Behar S, et al. Baseline characteristics of patients participating in Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Eur Heart J*1998; 19:42-63
113. Ericsson CG, Hamsten A, Nilson J, et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347:849-883
114. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342;454-460
115. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83:1692-1697
116. MacMahon S, Peto R, Cutler 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: 765-810
117. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-293

118. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003; 289: 2560-2572
119. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Eng J Med 2000; 342: 1-19
120. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571-1581
121. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N Eng J Med 1981; 305:1483-1489
122. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100: 354-367
123. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment. Am J Hipertens 1996; 9:342-362
124. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/ AHA/ ACPASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina : A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ( Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina. J Am Coll Cardiol 1999; 33:2092-2102
125. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease \_ A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983; 19:1-24
126. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. Lancet 1981; 2: 109-125
127. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975; 1:415-419.
128. Fielding JE, Phenov KJ. Health effects oh involuntary smoking. N Eng J Med 1988; 319: 1452
129. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. JAMA, 1995; 273: 1047

130. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 920
131. Frei B, Forte TM, Ames BN, et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133
132. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-2162
133. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45:75-91
134. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham study. *Lancet* 1974; 2:1345-1364
135. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83:1194-1210
136. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. *N Eng J Med* 1988; 319: 1365-1393
137. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1156
138. Haffner SM, Letho 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 Eng J Med* 1998; 339: 229-253
139. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49-67
140. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54:718-732
141. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456-3484

142. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Eng J Med* 1984; 311: 953-983
143. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes : II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19: 789-801
144. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-986
145. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-842
146. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317:703-713
147. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. *Lancet* 2000; 355:253-259
148. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-860
149. Gundersen T, Kjekshus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1983; 6: 285-291
150. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099-2105
151. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Int Med* 2000; 160: 2581-2589
152. Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097-1113
153. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4:94-98.

154. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent-diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott-Reaven; 1996; 509:1-63
155. Clinical Obesity / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1998; 2:1-3
156. Seidell J, Verschuren M, van Leer E et al. Overweight, underweight and mortality. Arch Intern Med 1996; 156: 958-963.
157. Hubert HB, Feinleib M, MacNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease : A 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983; 67: 968-973
158. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. Circulation 1996; 93: 1372-1379
159. Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what's wrong with being fat? Eur Heart J 2001; 22: 10-11
160. Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA. Body mass index and metabolic risk factors for coronary artery disease in women. Eur Heart J 2001; 22:46-55.
161. Onat A. Yüzyıl dönümünde Türk erişkinlerinde koroner risk haritası ve koroner kalp hastalığı. İstanbul: Mas Matbaacılık AŞ; 2001;2:78-80
162. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ et al. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. Am J Clin Nutr 1995; 62: 350-7.
163. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. Circulation 1996; 94:857-861
164. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. J Am Coll Cardiol 1993; 22:468-471
165. Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. Primer in Preventive Cardiology. Dallas: American Heart Association; 1994; 173:1-21
166. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? Am J Clin Nutr 1997; 66:239-246
167. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. N Eng J Med 1996; 334:1298-1303



168. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991; 325:147-152
169. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000; 35:838-843
170. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:165-173
171. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342:454-460
172. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83:1692-1697
173. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al: Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998; 114:902-906
174. Krams DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981; 305:1483-1489
175. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, et al: The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Eng J Med* 1984; 311:874-877
176. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al: Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273:402-407
177. McGinnis JM, Foegen W. Actual causes of death in United States. *JAMA* 1993; 270:2207-2211
178. Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press; 1993; 152:1-12
179. Keys A. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Cambridge: Harvard University Press; 1980; 2:1-24
180. Epstein FH. The relationship of lifestyle to international trends in CHD. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 203-210

181. INTERSALT Cooperative Research Group. Intersalts: An international study of electrolyte excretion and blood. *BMJ* 1988; 13:297-319
182. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779-781
183. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, et al. Effect on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 329:563-572
184. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart. *Lancet* 1990; 336:129-135
185. Leren P. The Oslo diet-heart study: Eleven year report. *Circulation* 1970; 42:935-941
186. Puska P, Salonen JT, Nissien A, et al. Change in risk factors for coronary heart disease during 10 years of a community intervention programme ( North Karelia Project). *BMJ* 1983; 287:1840-1853
187. Linchtenstein AH, Van Horn L. Very low fat diets. *Circulation* 1998; 98:935-937
188. Kris- Etherton PM. AHA Science Advisory: Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association, Nutrition Committee. *Circulation* 1999; 100:1253 -1262
189. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* 1984; 76:4-11
190. Thom TJ. Cardiovascular disease mortality among United States woman. In: Eaker ED, ed. *Coronary Heart Disease in Women*. New York: Hay market Doyma; 1987; 6:33-41
191. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:303-311
192. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42:294-301
193. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994; 3:93-94
194. Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and validity Ian J. Neeland, MD, a,f Riyaz S. Patel, MD, b,c,f Parham Eshtehardi, MD, c Saurabh Dhawan, MD, c Michael C. McDaniel, MD, c S. Tanveer Rab, MD, c Viola

Vaccarino, MD, PhD, c,d A. Maziar Zafari, MD, PhD, c,e Habib Samady, MD, c and Arshed A. Quyyumi, MDc Dallas, TX; Wales, United Kingdom; and Atlanta, and Decatur,GA (Am Heart J 2012; 164:547-552

195. Hamsten A, Waldius G, Szamosi A, Dahlen A, De Faire U. Relationship of angiographically defined coronary artery disease to serum lipoproteins and apolipoproteins in young survivors of myocardial infarction. *Circulation*. 1986; 73:1097-1109

196. Leaman D, Brower R, Meester G, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: Severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*. 1981; 63:285-299

197. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Pharm D, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N EngJ Med* February25, 2013; 14:1279-90