

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TOTAL KORONER ARTER TIKANIKLIĞI OLAN DİYABETİK OLMAYAN  
HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİNİN KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ  
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr.Abdurrahman KALE

UZMANLIK TEZİ

SAMSUN

2009

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TOTAL KORONER ARTER TIKANIKLIĞI OLAN DİYABETİK OLMAYAN  
HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİNİN KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ  
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr.Abdurrahman KALE

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ  
Yrd. Doç. Dr. Murat MERİÇ

SAMSUN  
2009

## KISALTMALAR

ACE-İ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
aFGF	: Acidic Fibroblast Growth Factor
AMI	: Akut Miyokart İnfarktüsü
bFGF	: basic Fibroblast Growth Factor
CIGMA	: Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli
FGF	: Fibroblast Growth Factor
Gab-1	: Büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1
GLUT-4	: Glukoz transport edici protein-4
HECT	: Hiperinsülinemik Oglisemik Klemp Testi
HIF-1	: Hypoxia Inducible Factor-1
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
IGF	: İnsulin Like Growth Factor
IRS	: insülin reseptör substrat
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKD	: Koroner Kollateral Dolaşım
L-NAME	: N - nitro - l arginin metilesteri
MCP	: Monocyte Chemotactic Protein
MI	: Miyokart İnfarktüsü
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MWU	: Mann Whitney U
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PECAM-1	: Platelet / Endothelial Cell Adhesion Molecule 1
PGDF	: Platelet Derived Growth Factor
PI3K	: Fosfatidilinositol-3 kinaz
PIP3	: Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat
PKB	: Protein kinaz B
PKC	: Protein kinaz C
TNF-a	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
uPA	: Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

## TEŞEKKÜR

Bu günlere gelmemde büyük katkıları olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili annem ve babama, her zaman bana destek olan sevgili eşime, kardiyooloji alanında yetişmemde büyük payı olan ve tezimin her aşamasında bana destek olan Yrd. Doç. Dr. Murat MERİÇ 'e sonsuz teşekkür ederim. Her zaman bilgileriden istifade ettiğim hocalarım Prof. Dr. Özcan YILMAZ'a, Prof. Dr. Mahmut ŞAHİN'e, Prof. Dr. O. YEŐİLDAĞ'a, Doç. Dr. Sabri DEMİRCAN'a, Yrd. Doç. Dr. M YAZICI' ya, Yrd. Doç. Dr. K. DURNA'ya, Yrd. Doç. Dr. Okan GÜLEL'e, Yrd. Doç. Dr. Korhan SOYLU'ya, Yrd. Doç. Dr. Halit ZENGİN'e teşekkür ederim. Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, koroner anjiyografi laboratuvarı çalışanlarına, servis ve poliklinik çalışanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin istatistik değerlendirilmesinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Korhan SOYLU'ya teşekkür ederim.

Dr.Abdurrahman KALE

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b>	<b>I</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>II</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>III</b>
<b>TABLO VE ŞEKİLLER ÇİZELGESİ</b>	<b>V</b>
<b>ÖZET</b>	<b>VI</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>VII</b>
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1 Koroner dolaşım	3
2.2 Kan damarlarının gelişimi	3
2.2.1 Vaskülojeniz	3
2.2.2 Anjiyogenez	4
2.2.3 Arteriyogenez	5
2.3 Koroner kollateral dolaşım	5
2.3.1 Kollateral gelişiminde büyüme faktörleri	7
2.3.2 Kollateral dolaşımın oluşumunu tetikleyen faktörler	9
2.3.3 Koroner daralmanın derecesi ve kollateral ilişkisi	10
2.3.4 Kollateral dolaşımın yayılımı ve genetik faktörler	10
2.3.5 Kollateral dolaşım ve egzersiz	10
2.3.6 Heparin ve kollateral dolaşım	11
2.3.7 Endojen mediyatörlerin etkisi	11
2.3.8 Farmakolojik ajanların etkisi	12
2.3.9 Koroner risk faktörleri ve kollateraller	13

2.4	İnsülin	13
2.4.1	İnsülin molekülünün yapısı	13
2.4.2.	İnsülin sekresyonu ve eliminasyonu	14
2.4.3.	İnsülin reseptörü ve sinyal mekanizması	16
2.4.4.	İnsülinin metabolik etkileri	17
2.5	İnsülin direnci	17
2.5.1.	İnsülin direnci mekanizmaları	18
2.5.2.	İskelet kasında insülin direnci	19
2.5.3.	Yağ dokusunda insülin direnci	19
2.5.4.	Karaciğerde insülin direnci	19
2.5.5.	İnsülin direnci ölçüm yöntemleri	20
2.6	Homeostasis model assesment (HOMA)	20
2.6.1.	HOMA modelinin fizyolojik temelleri	21
2.7	İnsülin ve kardiyovasküler sistem	22
<b>3.</b>	<b>MATERYAL VE METOD</b>	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>27</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA</b>	<b>30</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇLAR</b>	<b>35</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>36</b>

## TABLO VE ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Tablo 1: Her 2 grubun bazal karakteristik zellikleri	27
Tablo 2: Her 2 grubun biyokimyasal değerleri	28
Şekil 1: Proinsülin yapısı	14
Şekil 2: Her 2 grubun HOMA-IR değerleri	28
Şekil 3: Her 2 grubun ortalama glukoz değerleri	29
Şekil 4: Her 2 grubun ortalama insülin değerleri	29

## ÖZET

### **Total koroner arter tıkanıklığı olan diyabetik olmayan hastalarda insülin direncinin koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi**

Tip 2 Diabetes mellitus'un koroner kollateral dolaşımı üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda Tip 2 Diabetes mellitus gelişmeden önce insülin direnci varlığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada insülin direncinin total koroner arter tıkanıklığı olan diyabetik olmayan hastalarda koroner kollateral gelişimi üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. İnsan kalbinde kollaterallerin gelişmesi temel olarak arteriyojenik ve anjiyojenik tip adaptasyonların birlikte oluşması ile meydana gelmektedir. Kollateral dolaşım, kollateral damarlarda kalbin ihtiyacını karşılayacak kan akımının sağlanmasında yetersizlik olduğu durumlarda devreye giren ve ihtiyacı karşılayan potansiyel alternatif bir kaynak olması açısından önemlidir.

Çalışmaya yalnızca tek koroner arterinde total tıkanıklık bulunan 40 hasta (ortalama yaş  $61.65 \pm 8.99$  ) alındı. Kollateral gelişimin sınıflaması Rentrop sınıflamasına göre yapıldı. İnsülin direnci düzeyleri HOMA metoduyla ölçüldü. Kötü kollaterali olan hastalarda (n:20, Rentrop sınıf 0 ve 1) insülin direnci düzeyleri, iyi kollaterali olan hastalara göre (n:20, Rentrop sınıf 2 ve 3) anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $3.40 \pm 3.45$ 'e karşın  $1.20 \pm 1.35$ ) (p değeri 0.001).

Bu çalışma insülin direnci varlığının, total koroner arter tıkanıklığı olan diyabetik olmayan hastalarda koroner kollateral gelişimi üzerine olumsuz etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** HOMA, Kollateral dolaşım, insülin direnci



## SUMMARY

### **Insulin resistance effects on coronary artery collateral development in non diabetic patients with totally coronary artery occlusion**

Type 2 diabetes mellitus on coronary collateral circulation is known to have negative effects. In previous studies before developing Type 2 Diabetes mellitus have been identified the presence of insulin resistance. The purpose of this study was to investigate the effects of insulin resistance on development of coronary collateral circulation in non diabetic patients with totally coronary artery occlusion. In the human heart, a mixed arteriogenic/angiogenic type adaptation is an essential step in the development of collaterals. Collateral circulation potentially offers an important alternative source of blood supply when the coronary vessel fails to provide sufficient blood.

In this study 40 patient (mean age  $61.65 \pm 8.99$ ) of pure single coronary artery with totally occlusion were studied. Development of coronary collaterals was classified by Rentrop's method. Insulin levels were measured with HOMA-IR method. The level of insulin resistance in the group with poorly developed collaterals (n:20, Rentrop class 0 and 1) was significantly higher than that in the group with well developed collaterals (n:20, Rentrop class 2 and 3) of the patients ( $3.40 \pm 3.45$  vs.  $1.20 \pm 1.35$ )(p:0.001).

This study demonstrate that the presence of insulin resistance in non diabetic patients with total coronary artery occlusion on coronary collateral development was found to have a negative effect.

**Key words:** HOMA, Collateral circulation, Insulin resistance

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde ölümlerinin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (1,2). Koroner yoğun bakım birimlerinin modernleşmesi ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen koroner arter hastalığı (KAH) mortalite ve morbiditenin önde gelen sebebi olmaya devam etmektedir (1). Koroner arterlerde ciddi darlık ya da tıkanıklık oluşunca devreye giren kollateral dolaşımın faydalı etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3,4,5). Bu nedenle medikal veya invaziv olarak yeterli koroner revaskülarizasyon sağlanamadığı durumlarda kollaterallerin gelişimini arttırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (6,7).

Koroner kollateral gelişiminin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, miyokardiyal iskeminin önemli rol oynadığı gösterilmiştir(8). Kollateral gelişimin derecesi iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında büyük farklılıklar göstermekte ancak bu farklılığa yol açan faktörler tam olarak bilinmemektedir (9). Kollateral gelişimi, kronik iskemi ya da hipoksiyi takiben mevcut kan damarlarından yeni kapillerlerin tomurcuklanması (anjyogenez) veya doğumdan itibaren mevcut olan intrakoroner anastomoz kanallarının büyüyüp olgunlaşması (arteriyogenez) şeklinde olmaktadır (10). Her iki durumda da endotel hücreleri ve trombosit ve monosit gibi inflamatuvar hücrelerden salınan büyüme faktörlerinin rol oynadığı bilinmektedir (11). Kollateral gelişimin erken evresinde kapiller benzeri yapı oluşurken, olgunlaşma evresinde endotel ve düz kas hücrelerinin mitotik aktivitesinin artmasıyla büyüme sağlanmaktadır (12). Bu gelişim ve olgunlaşma esnasında endotel hücrelerinin çok önemli rolleri vardır (13,14). İnsülin direncininde diyabetik olmayan kişilerde endotel disfonksiyonu ile ilişkisi bilinmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalardaki sonuçlara bakıldığında, diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda, koroner arter hastalığı (KAH) gelişme riski yaklaşık olarak 3-5 kat arttığı bilinmektedir. Diyabet gelişmeden önce tespit edilebilen glukoz toleransındaki bozukluklarda da KAH riski yükselmiştir. Bu hasta gruplarında, ölümlerin büyük bir kısmı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır(15). Bunların %75'ini de koroner arter hastalığı oluşturmaktadır (16).

Diyabetik hastalarda koroner ateroskleroz normal popülasyona göre daha erken başlangıç göstermektedir. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda darlık yada tıkanıklık

olan koroner arterlerde kollateral damar gelişiminin normal populasyona göre daha az olduğu gösterilmiştir (17,18).

Bu bilgiler ışığında düzenlenen çalışmamızın amacı, koroner anjiyografisinde total koroner arter tıkanıklığı olan diyabetik olmayan hastalarda insülin direncinin koroner kollateral gelişimi üzerine olan etkisini araştırmaktır.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 KORONER DOLAŞIM

Epikardiyal koroner arter sistemi sağ ve sol aortik sinüslerden çıkan ve anatomik olarak kalbi beslenmesinde rol alan üç ana koroner arterden [Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx) ve sağ koroner arter (RCA)] ve bunların ana dallarından oluşur. Normalde insanlarda epikardiyal koroner arter çapı genellikle 0,3 mm ile 5 mm arasındadır ve kan akımına karşı kayda değer bir direnç göstermezler. Bu damarlar, kendileriyle 90 derece açı yaparak miyokart içine penetre olup kan akımı için direnç oluşturan daha küçük (10-200 µm) çaplı intramural damar ve arteriyoller (direnç arterleri) şeklinde devam eder ve daha sonra milimetrekarede 4000 adet kapiller olacak şekilde dağılırlar (19).

### 2.2 KAN DAMARLARININ GELİŞİMİ

Kan damarlarının gelişiminde vaskülogenez, anjiyogenez ve arteriyogenez olarak bilinen üç mekanizma rol oynamaktadır (20).

#### 2.2.1 Vaskülogenez

Vaskülogenez damarsal gelişimin en erken evresi olarak bilinmektedir. Anjiyoblast olarak bilinen öncül hücrelerin göçü ve in situ farklılaşması, endotelial şeritlere dönüşmesi ve daha sonra da endokard tüpleri ile bir ağ oluşturmaları vaskülogenez olarak bilinmektedir (21). Vaskülogenez sadece embriyonal gelişim sırasında değil, doğumdan sonra da in situ damar oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (22).

İlkel damarların büyümesi, olgunlaşması ve yeniden şekillenmesi ile olgun damarsal ağa dönüşmesi anjiyogenez olarak adlandırılır. Anjiyogenez, mevcut olan damarlardan yeni damarların tomurcuklanarak gelişmesi, periendothelial hücrelerle birlikte prekapiller arteriyol ve kapillerlere farklılaşması ile karakterizedir (21). Sadece embriyonik gelişim sırasında değil; iskemi, yara iyileşmesi, tümöral oluşum gibi durumlarda doğumdan sonrada gözlenebilen bir süreçtir. Anjiyogenez seyrinde gözlenen ilk bulgu kapillerlerin gelişimidir (23). Daha sonra daha geniş arterlerin fonksiyonel gelişimi damar gelişiminin son safhası olan arteriyogenez esnasında olur

ve bu damarlar kalın müsküler tabakanın eklenmesi ile viskoelastik ve vazomotor özelliklerine kavuşur (21).

### 2.2.2 Anjiyogenez

İlkel damarsal ağın oluşmasından sonra bu yapının büyüyüp olgunlaşmasına anjiyogenez denmektedir (21). Anjiyogenez oluşumu için ilk uyarı, hücelere oksijen sunumunun azlığıdır(hipoksi). Hipoksi, transkripsiyonel faktör olarak bilinen 'hypoxia inducible factor-1' (HIF-1) ekspresyonunun artmasına neden olur.Bu da nitrik oksit sentetaz (NOS) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) retiminin artmasına neden olur (22,24). Anjiyogenezde ene rken gelişen olaylardan biri Nitrik oksit (NO)'e bağlı gerçekleşen vazodilatasyondur. VEGF, trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) ve vasküler endotelial 'cadherin'in aracılığı ile damarsal geçirgenliği arttırır. Bu olayın ardından proteinlerin damar dışına ekstravazasyonu görülür. Hücre dışı matriksin proteazlarca yıkılması oraya göç eden hücelere yer açılmasını sağlar, aynı zamanda bazik fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), VEGF ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörlerinin salınımını arttırır.

Anjiyogenez gelişiminde 20'nin üzerinde matriks metalloproteinazı (MMP)'nin rol aldığıgsterilmiştir (21). rokinaz tipi plazminojen aktivatrnnde (uPA) anjiyogenik bir proteaz olarak rol oynadığı bilinmektedir (23,25). Hücre dışı matriksin yıkımının arddından endotel hcelerinin g ve çoğalmasında VEGF, anjiyopoetinler ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) devreye girer. Anjiyopoetin 1 endotel hceleri için kemotaktik etki gösterirken, anjiyopoetin 2 VEGF varlığında anjiyogenik, VEGF yokluğunda antianjiyogeniktir. FGF , mezenkimal ve inflamatuvar hücelerin olaya iştirakinde rol oynar. Trombosit kökenli büyüme faktörü de endotel tomurcuklanması ile yeni oluşan damarlarda perisit ve düz kas hcelerinin oluşumunu sağlar (23,25).

Endotelial NOS geni de in vivo anjiyogenik özellik gösterir ve VEGF tarafından bu genin salınımı arttırılır (25,26). NO'nun kapiller endotelin proliferatif kapasiteye sahip anjiyogenik endotel olmasını sağlayacak bir endojen anjiyogenik faktör salgıladığı gösterilmiştir (25). Yapılan bir çalışmada (25) NO'nun FGF'yi, FGF'nin de uPA'yı arttırarak kollateral gelişimini arttırdığını ve FGF'nin bu etkisinin NO'dan bağımsız bir şekilde gerçekleştiği gösterilmiştir. NO ayrıca, trombosit ve endotel hceleri tarafından plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) salınımını inhibe ederken, artan ''shear stres'' sonucunda NO ve uPA salınımı da arttırmaktadır (27,28).

Böylece NO kan damarlarının gelişiminin erken safhasında vazodilatasyona neden olurken , geç evrelerde de neovasküler büyümeye katkıda bulunmaktadır.

Endotel hücreleri, hücre dışı matrikse göç ettikten sonra ard arda dizilerek lümen oluştururlar. Vasküler düz kas hücreleri endotel hücrelerinin çevrelerine yerleşir. Hücre dışı matrikside oluşan yeni damarlara yapısal ve fonksiyonel destek sağlayarak anjiyogenez gelişiminde önemli rol oynarlar.

Tomurcuklanmada VEGF, trombosit kökenli büyüme faktörü (PGDF), asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF) kritik role sahip diğer büyüme faktörleridir. Vasküler düz kas hücreleri yeni oluşan damarların sağlamlığını arttırırken hücre dışı matriksi de büyüme faktörleri ve MMP depolanmasına olanak sağlayarak anjiyogenezde önemli rol oynar (21,29).

### **2.2.3 Arteriyogenez**

Yeni oluşan damarların vasküler düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks ile çevrelenerek üç katmanlı damar yapısına sahip fonksiyonel damarlar haline almasına arteriyogenez denmektedir .Bu aşamada damarların vazomotor özellikleride bulunur. PGDF; periendotel hücrelerinin oluşumundan sonra bu hücrelerin tomurcuklanan damarların çevresine doğru göç etmesinde önemli rol oynar (21).

Vücuttaki herhangi bir arterde tıkanıklık oluşuktan sonra daha önce var olan kollateral arterlerin inflamatuvar hücreler aracılığı ile olan büyümesine ise adaptif arteriyogenez denmektedir (21). Adaptif arteriyogenez ile oluşan damarlar, vazoreaktiviteye sahip olmaları ve dokulara yeterli kan akımı sağlamaları yönüyle anjiyogenez ile oluşan ve dokulara sadece besin alışverişi ve oksijen sunumu yapabilen kapillerlere göre daha üstündür (21,22).

### **2.3 Koroner kollateral dolaşım**

İskemik kalp hastalığında, major bir epikardiyal koroner arterin daralması sonucunda darlığın proksimal ve distali arasında bir basınç gradiyenti oluşmaktadır. Bu basınç gradiyenti sonucunda damarın distalinde dilatasyona neden olmakta ve böylece kollateral damarların anjiyografik olarak görülmesine yol açmaktadır (30).

Koroner arterler arasında anastomotik bir bağ olabileceği görüşü ilk kez 1896 yılında ortaya atılmıştır(134). Daha sonra yapılan birçok çalışmada da kollateral dolaşımın varlığını gösterilmiştir(134).

Normal insan kalbinde, koroner kollateral dolaşımın öncüleri olan, koroner arterler arasında bulunan ve bu koroner arterleri birbirine bağlayan çok sayıda ince anastomoz dallar bulunmaktadır (30). Ortalama çapları 200 mikrometreden azdır. Normal insan kalbinde aynı koronerin bağlantı sağlayan segmentlerine homokoroner anastomoz, farklı koronerlerin bağlantısını sağlayan segmentlerine ise interkoroner anastomoz denmektedir (31).

Normal veya hafif azalmış koroner dolaşımında, kan akımının bu damarlarda çok az olması nedeniyle anjiyografik olarak görüntülenemezler. Sadece postmortem incelemelerde tespit edilmiştir (30). Major koroner arterin veya dallarının obstrüksiyonu esnasında, bağlayıcı anastomotik damarlarda transanatomik basınç gradiyenti oluşur. Transanatomik basınç gradiyetinin artışı, bağlayıcı anastomotik damarlarda akımın artması sonucunda, küçük damarların giderek genişlemesine yol açmaktadır. Böylece damar çapının artması bu damarların anjiyografik olarak görülmesine olanak sağlar. Kollateral ağın gelişmesinde distal segmentin lümen çapı, koroner vasküler direnç, kan viskozitesi, miyokard kontraktilesi ve hastanın fiziksel aktivitesinin de etkili olduğu bilinmektedir (30). Yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsünden (Mİ) 6 saat sonra hastaların bir kısmında anjiyografik olarak kollateral oluşumu tespit edilmiştir. 24 saatten sonra ise hemen hemen tüm hastalarda kollateraller görülebilir hale gelmiştir (32). Bu yüzden kollateral akımın total oklüzyondan sonra saatler içerisinde geliştiği öe sürülmüştür. Kollateraller genellikle major koroner arterin çapının yaklaşık %90'undan fazlasının daraldığı durumlarda, ancak anjiyografik olarak görüntülenebilirler (33).

Rentrop (34) ve Cohen (35) stenotik lezyonlu vakalarda çift kateter kullanarak balon anjiyoplasti işlemi sırasında lezyonlu bölgede balonun şişirilmesi ile akut oklüzyon meydana getirip bilateral koroner anjiyografi ile kollateral dolaşımı klasifiye etmişlerdir. Rentrop sınıflaması şöyle yapılmaktadır:

Evre 0: Kollateral doluşu yok.

Evre 1: Güçlkle tespit edilebilen kollateral akım mevcut. Kontrast madde kısmen kollateral damarlara geçer, ancak hiçbir zaman epikardiyal damarlara geçmez.

Evre 2: Parsiyel kollateral akım mevcut. Kontrast madde kollateral damarlara geçer ancak epikardiyal damar tam olarak opafisiye edilemez.

Evre 3: Tam perfüzyon mevcut. Kontrast madde kollateral damarlara geçer ve epikardiyal damar tamamiyle opafisiye olur.

Daha öncede belirtildiği gibi, normal şartlarda arterler arasında basınç gradiyenti olmadığından kollateraller kapalı ve nonfonksiyonedir (36,37). Öncül kollaterallerin matür kollaterallere dönüşümü 3 devrede oluşur:

Devre 1 : Başlangıç devresidir. İlk 24 saatte ortaya çıkar. Bu devrede, internal elastik membran rüptüre olur ve bunun parçaları media tabakasına doğru hareket eder (36,37).

Devre 2 : 1. Gün ile 3. Hafta arasında bir zaman zarfında oluşur. İnflamasyon dönemi de denilmektedir (36,37). Bu devrede, damar duvarında hücrelerin proliferasyonu ve monosit migrasyonu oluşur, growth faktörü ve sitokinaz sekresyonu ortaya çıkar (38).

Burada damarların genişlemesi, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast hücrelerin proliferasyonu ile kendini gösterir (39). Haftalar geçtikçe bu hücreler kendiliğinden sirküler veya longitudinal katlarıyla dizilirler (40). Bu iki devre sırasında kollaterallerin lümen çapı yaklaşık 10 kat artar.

Devre 3 : 3.hafta ile 6.ay arasında oluşur. Bu devrede, ekstrasellüler matriks depolanması ve tekrarlayan sellüler proliferasyon nedeniyle, damar duvarı kalınlaşır (41). Bu son devrede, kollateral damarların çapı normal koroner damar çapı kadar gelişir ve 1 mm'ye kadar ulaşabilir.

### **2.3.1 Kollateral Gelişimde Büyüme Faktörleri**

Koroner arter hastalığı olan bireylerde, intrakoroner büyüme faktörleri konsantrasyonları aterosklerozun ciddiyeti ve kollateral akım ile doğru orantılı olarak bulunmuştur (42). Aktive olan makrofajlardan ve damar duvarı hücrelerinden salınan büyüme faktörleri, sitokinler, proteazlar ve proteaz inhibitörleri kollateral gelişimine aracılık ederler (43). Bazal şartlarda düşük düzeyde olan büyüme faktörü ekspresyonu, iskemi ve değişen fiziksel güçlerle artmaktadır. Büyüme faktörlerinin endotel ve düz kas hücreleri üzerine olan mitojenik etkileri, genişleyen damarların yayılımı için gerekli boşluğu sağlayacak olan ekstrasellüler matriksin proteazlar tarafından yıkılmasına kadar devam eder (43). Büyüme faktörleri arasında kollateral gelişimde üzerinde en çok durulan iki faktör FGF ve VEGF'dir.

Heparin bağlayıcı özelliğe sahip olan aFGF ve rekombinant bFGF ya direk olarak ya da VEGF'yi arttırarak dolaylı yoldan endotel hücre proliferasyon ve migrasyonunu uyarır (29,44,45). FGF hem anjiyogenez hem de arteriyogenez olan



bölgelerde saptanmıştır (43). Aktive monositlerden salınan aFGF endotelial konnektif doku ve düz kas hücreleri için güçlü bir mitojendir. Damarın yeniden şekillenmesi esnasında hücre dışı yıkımda önemli rol oynayan üroplazminojenin endotel hücreleri tarafından salınımını artırır (43,25).

Koroner oklüzyonlu köpeklere intrakoroner ve sistemik bFGF uygulandığında endotel hücre proliferasyonunun güçlendiği, kollateral yoğunluğu ve kan akımının arttığı, sonuç olarak da infarkt büyüklüğünün azaldığı gösterilmiştir (46,47).

Vasküler endotelial büyüme faktörü dolaşımdaki endotelial öncü hücrelerin sayısını arttıran, endotel hücreleri için spesifik bir mitojendir. VEGF hipoksiye duyarlı olarak miyokart hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve monositler tarafından üretilir (25). Endotel hücreleri de VEGF'yi sentezlerler ve yüzeylerinde bu faktörün reseptörünü taşırlar. VEGF endotel hücre proliferasyonunu uyarır ve vasküler permeabilityi artırır. VEGF'nin in vivo olarak anjiyogenezin anahtar bileşenleri olan NO'ya bağlı vazodilatasyonu, proteazların ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı ve monosit kemotaksisini düzenlediği gösterilmiştir. Kronik iskemiye bağlı anjiyogenik cevapta bireysel farklılıklar gözlenir.

Schultz ve ark. (24) kollateral gelişen bireylerde VEGF düzeyini yüksek bulurken, kollateral gelişimi olmayanlarda VEGF düzeyinin ve VEGF'nin hipoksiye bağlı uyarılmasının daha düşük olduğunu gözlemlemişler ve bu farklılığı çevresel ve genetik faktörlere bağlamışlardır.

VEGF ve bFGF'nin her ikisi de heparin bağlayan büyüme faktörü ailesinin üyesi olup etkileri heparin ilavesiyle artırılabilir. Bu ikisinin kombinasyonu sinerjik etkiyle kollateral gelişimini olumlu etkilemektedir (43). VEGF'nin tek bir aleli değiştirildiği zaman ağır vasküler anomalilere sebep olduğu, VEGF reseptörü eksik farelerde damar oluşumunun bozulduğu gösterilmiştir (48). Bu veriler VEGF'nin vaskülogenezde kritik roller üstlendiğini göstermektedir.

İskemik olmayan normal dokularda da damar geçirgenliği ve mikrovasküler damar tonusu VEGF'den etkilenir, her iki etki de NO aracılığı ile olur (25,49-51). VEGF in vitro olarak arter duvarında NO salınımını arttırmaktadır. Nitrik oksit L-argininden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi ile üretilir (26). NO koroner kollateral büyümenin önemli bir düzenleyicisi olup in vivo ve in vitro olarak anjiyogenez uyarır. Trombosit agregasyonunu, lökosit yapışkanlığını ve düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonu inhibe ederken, endotel hücre migrasyonu ve tüp

formasyonunu tetiklemektedir (52). NO ayrıca, trombosit ve endotel hücrelerinden PAI-1 salınımını inhibe etmekte ve FGF salınımını arttırmaktadır (25).

Murohara ve ark. (26) VEGF ile anjiyogenezin uyarılabilmesi için NO'nun gerekli olduğunu, eNOS inhibitörleri varlığında VEGF'nin anjiyogenezi arttırmadığını, L-arginin verilmesinden sonra anjiyogenezi arttırdığını göstermişler, ateroskleroza bağlı endotel disfonksiyonu olan hastalarda NO sentezi azalmasının anjiyogenezi engellediğini belirtmişlerdir.

### **2.3.2 Kollateral dolaşımın oluşumunu tetikleyen faktörler:**

Kollaterallerin gelişmesinde mekanik faktörün mü yoksa iskemik faktörün mü daha etkili olduğunu tespit etmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (53-55). Yapılan bir çalışmada mekanik faktörlerin daha etkili olduğu öne sürülmüştür (53). Kan akımının artmış basınç gradiyenti, koroner prekürsörlerdeki duvar gerginliğini arttırarak, yeni damarların oluşumunda majör etkiyi göstermektedir. Buna karşılık başka bir çalışmada ise KKD'nin oluşumunda iskemik uyarının ön planda olduğu gösterilmiştir (54). Başka bir çalışmada ise büyük arterler arasında basınç gradienti oluşturmadan kollateral gelişmesinde iskemik uyarının etkisi araştırılmıştır (55). Bu amaçla, koroner mikrosirkülasyonda parsiyel embolizasyon yöntemi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda iskemik uyarının kollateral dolaşım oluşumunda dominant etki yarattığı tespit edilmiştir.

Hipoksi ve anemi de kollateral gelişimine promotör etki yapan faktörlerdendir. Lavric ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada büyük oranda normal kalpte kollateralizasyon varlığını saptadılar (56). Kor pulmonale'li hastaların alındığı başka bir çalışmada ise bu hastaların büyük çoğunluğunda koroner kollateral gelişimi olduğu gösterilmiştir (57).

Proto-onkojenler ve çeşitli büyüme hormonları gibi kimyasal maddelerde transkripsiyon aktivitesini arttırarak kollateral gelişimini uyarırlar (58).

### **2.3.3 Koroner daralmanın derecesi ve kollateral ilişkisi:**

Obstrüksiyonun ciddiyeti ile koroner kollateral gelişimi arasında korelasyon vardır. Hayvanlarda koroner stenoz intraluminal çapın %80' ninden fazlasına ulaşmadıkça kollateral gelişimi stimüle edilemez. İnsanlarda ise koroner daralma derecesinin en az %70 olması gerektiği bilinmektedir. Bu eşik değerler kollateral kanal gelişiminin stenozun ciddiyeti ile direkt ilişkide olduğunu gösterir (59).

### **2.3.4 Kollateral dolaşımın yayılımı ve genetik faktörler:**

Kollateral dolaşımın transmural yayılımı fonksiyonel etkinlik açısından önemlidir. Çeşitli hayvan türlerinde yapılan çalışmalarda, genetik faktörlere bağlı olarak kollateral dolaşımın transmural yayılımının farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (60,61). Köpeklerde yaygın olarak epikardiyal kollateral dolaşımı mevcuttur ve tedrici koroner oklüzyonu seyrek olarak infarktüs ile sonuçlanmaktadır. Domuzlarda iskemi esnasında subendokardiyal kollateral dolaşımı gelişmekte ve tedrici oklüzyonlarda kısmi doku nekrozu oluşmaktadır. Keçilerde ise kollateral dolaşımı olmamasından dolayı tedrici koroner oklüzyonu büyük infarktüs alanı ve ölüm ile sonuçlanmaktadır.

İnsanlar KKD açısından köpeklerin ve domuzların özelliklerine benzer özellikler taşımaktadır (30). Koroner anjiyografi sadece epikardial bölgeye yönelen kollateral dolaşımını göstermektedir. Subendokardiyal kollateral dolaşımın koroner anjiyografi ile görüntülenme imkanı yoktur. Kollateral dolaşımın görüntülenme güçlüğü göze alındığında, sol ventrikül fonksiyonları ile ilişkisinin sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesinin zor olduğu sonucu çıkmaktadır.

### **2.3.5 Kollateral dolaşım ve egzersiz:**

Egzersiz normal şartlarda kollateral kanalların gelişimi üzerine etkisinin olmadığı bilinir (62). Ama şiddetli tıkanma veya daralma durumlarında hayvanlar üzerine etkisi çok azdır (40). Fiziksel egzersiz, prestenotik segment kısmında kan akımının hızını arttırmaktadır. Dolayısıyla prestenotik ve poststenotik segment arasında basınç gradiyenti gelişmektedir. Poststenotik segmentte venturi etkisinden dolayı kan akımı koroner kollateral prekürsörlere doğru yönelmektedir.

Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalarında anjiyografik olarak gösterilebilen koroner kollaterallerin varlığı ile egzersiz arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (63,64).

Egzersiz uygulanan ve uygulanmayan hasta gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarda yeni kollateral gelişimi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (65,66).

### **2.3.6 Heparin ve kollateral dolaşım:**

Yapılan çalışmalarda tekrarlanan egzersiz programları ile birlikte heparin kullanılması, iskeminin eşik değerini yükselttiği ve kollateral kan akımını düzelttiği gösterilmiştir (67,68). Heparinin miyokard infarktüsünden sonra kollateral kan akımını düzelttiği bulunmuştur (69). Heparin endotelial hücre migrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (70). Tek başına anjiogenezi uyarıcı etkisi yoktur; ancak asidik fibroblast büyüme faktörünün mitojenik etkisini artırmaktadır (71).

Heparinin KKD oluşmasında iki türlü etkisinin olduğu bilinmektedir. Birincisi heparin endotelial büyüme faktörlerinin endotelial reseptörlere bağlanma oranını artırmaktadır (72). İkincisi ise heparin fibroblast büyüme faktörünün inaktivasyonunu inhibe etmektedir (73).

### **2.3.7 Endojen mediyatörlerin etkisi:**

Koroner arterlerin aksine kollateral damarlarda vasopressin damar konstriksiyonuna yol açmaktadır (74). Adrenerjik nöral aktivite ve dolaşımdaki katekolaminler, normal koroner arterlerde  $\beta$  ve  $\alpha$  adrenerjik reseptörleri stimüle eder. Koroner kollateral damarlarda  $\alpha$ -adrenerjik reseptörler bulunmamaktadır; buna karşılık  $\beta$ -adrenerjik reseptörler mevcuttur. İzole kollateral damar segmentinde isoproterenol verdikten sonra relaksasyon oluşmaktadır. Köpeklerde efor esnasında propranolol ile oluşan  $\beta$ -adrenerjik blokaj koroner kollateral damarlarda vazokonstrüksiyona yol açmaktadır.

Prostasiklin ve nitrik oksit gibi endotelden salınan endojen maddeler, koroner kollaterallerde dilatasyona yol açarlar (75). Aspirin ve indometazin aracılığı ile prostaglandin sentezinin inhibe edilmesinin kollaterallerde kan akımını azalttığı saptanmıştır (76). N - nitro - l arginin metilesteri (L-NAME) ile nitrik oksit sentezi inhibe edilirse benzer şekilde kollateral kan akımı belirgin şekilde azalır. Bu iki endotele bağlı faktör, kollateral akım kapasitesinde majör rol oynar. Koroner kollateralizasyonun gelişiminde VEGF indüksiyon rolü alırken, aynı zamanda nitrik oksitin üretimine yardım eder.

Agregasyona uğramış plateletler koroner arterler için potent vazokonstriktör olan tromboksan A2 ve serotonin salgırlar. Bunlar kollateral damarlarda da vazokonstrüksiyona neden olurlar. Aspirin tedavisi platelet aktivasyonunu azaltabilir, bu yararlı etki aynı zamanda prostasiklin üretiminin azaltılması ile sınırlıdır (43).

### **2.3.8 Farmakolojik ajanların etkisi:**

Nitratlar ve  $\beta$ -adrenejik agonistler koroner kollateralleri dilate ederken,  $\beta$ -blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve  $\alpha$ -agonistlerinin kollateraller üzerine bariz bir etkisi yoktur (35, 62, 77,78).

Daha önce yapılmış çalışmalarda tavşanların iskemik kalbinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEI) kollateral dolaşıma olumlu yönde katkıda bulunduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda ACEI kullanımının KKD'ye katkıda bulunduğu ve bunu bradikinin üzerinden etkilediği öne sürülmüştür (79). Buna karşılık anjiyotensin reseptör blokerlerinin KKD'ye etkisinin olmadığı saptanmıştır (80).

Statinlerin vaskülogenezisi indüklediği ve KKD gelişimini hızlandırdığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Statin dozu ve kullanım süresinin koroner kollateraller üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; statin tedavisini 3 aydan az alan hastalarda kollateral gelişimi etkilemediği, 3 aydan sonra önemli derecede etkilediği saptanmıştır.

Atorvastatin dozu <10 mg kullanıldığında kollateral dolaşımı etkilemediği,  $\geq 10$ mg olduğunda kollateral dolaşımı artırdığı saptanmıştır (81). Başka bir çalışmada da pravastatin kullanımının kollateral dolaşımı artığı ve bunun pleotropik etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür (82).

Deneyisel çalışmalarda kronik bradikardinin kollateral dolaşımı stimüle ettiği gösterilmiştir. Patel ve ark. koroner arter hastalığı olan hastalarda bradikardi ile iyi gelişmiş koroner kollateraller arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Aterosklerotik hastalığı olanlarda bradikardik ajan kullanımı KKD gelişimi indükleyebilir (83).

Yüksek doz aspirin (15 mg/kg), indometazin veya ibuprofen ile oluşan siklooksijenaz blokajı, kronik koroner oklüzyonu olan köpek deneklerde kollateral vazokonstrüksiyonuna ve %40'a varan koroner kollateral dolaşım azalmasına yol açmaktadır. Düşük doz aspirin (1 mg/kg) ile bu etki belirgin değildir ve uygulanan nitrogliserin tedavisi sonrası bu azalma ortadan kalkmaktadır (84).

### **2.3.9 Koroner risk faktörleri ve kollateraller:**

Kollateral gelişimi ve derecesi, hasta grupları içerisinde çok değişkenlik gösterir. Diyabetik hastalarda endotelial disfonksiyon geliştiği, sitokinlere endotelial vazodilatatör cevabın bozulduğu ve iskemiye yanıt olarak neovaskülarizasyon ve koroner kollateral gelişimi cevabının yetersiz olduğu gösterilmiştir (17,85). Kolesterol metabolizmasının anjiyogenezisi yavaşlattığı, fakat hipertansiyon varlığının kollateral gelişimini olumlu etkileyebileceği gösterilmiştir (86,87).

Metabolik sendromu olan hastalarda koroner kollateral gelişiminin kötü olduğu gösterilmiştir (88). Yapılan çalışmalarda kollateral gelişiminin vücut kitle indeksi yüksek olan iskemik kalp hastalarında, vücut kitle indeksi normal olan koroner arter hastalarına göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (89).

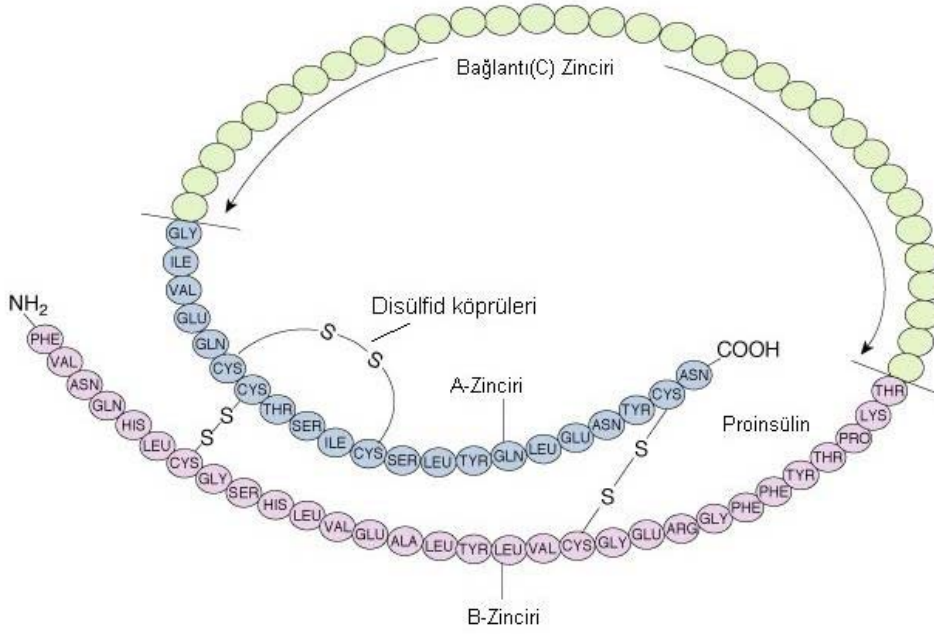
Sigara kullanımı vasopresin salınımına neden olarak kollaterallerde vazokonstrüksiyona neden olabilir (43).

## **2.4 İnsülin**

İnsülin doğrudan veya dolaylı olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen ve glukoz, aminoasitler ve lipidler gibi besin olarak alınan maddelerin çoğunun hücreler içine alınıp depo edilmesini sağlayan, homeostazına katkıda bulunan anabolik ve antikatabolik bir hormondur.

### **2.4.1 İnsülin molekülünün yapısı**

İnsan insülini 11. kromozomun kısa kolunda yer alır. İnsan insülini 5808 kD molekül ağırlıklı ve 51 aminoasitten oluşan heterodimerik yapıda bir hormondur. İnsülin molekülü yapısında, üç disülfid bağı ile birbirine bağlanmış olan A ve B zincirleri bulunmakta, A zinciri 21 ve B zinciri ise 30 aminoasit içermektedir.



**Proinsülinin yapısı:İnsüline dönüştürülürken -C- zinciri yapıdan çıkartılır**

Şekil-1. Proinsülinin yapısı

İnsülinin öncü molekülü preproinsülin, mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Proinsülinin yapısında B zincirinin karboksil ucu, A zincirinin amino ucu ile bir ara protein olan C-peptid aracılığı ile bağlanmış durumdadır (Şekil-3). Golgi cisimciğinde proinsülin, insülin ve C-peptide ayrılır. Proinsülinin yarıömrü, insülinin 3-4 katıdır. Yarı ömrünün uzun olması, kanda birikmesine ve bazal durumda dolaşımdaki immünreaktif insülinin %12-20'sini oluşturabilmesine neden olur. Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin %7-8'ine sahiptir. C-peptid,  $\beta$ -hücrelerden insülin ile aynı miktarda salınır. İnsülinin 3-4 katı yarı ömüre sahiptir (90). Kanıtlanmış biyolojik aktivitesi olmamakla beraber, glukoz kullanımını arttırdığı ve insüline bağımlı diyabette otonom sinir sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir (91).

### 2.4.2 İnsülin sekresyonu ve eliminasyonu

Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar. 24 saatte salgılanan insülinin % 50 si bazalde, kalan yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salgısı pulsatildir. Açlıkta bazal insülin düzeyi 10 U/ml civarındadır. Yemektan 8-10 dakika sonra periferik insülin düzeyi artmaya başlar, 30-45 dakika sonra en yüksek düzeye

ulaşır. Bunu postprandial plazma glukozunda hızlı düşme izler ve glukoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner (90).

Bazal insülin salgısı, dışarıdan bir uyarın olmaksızın, açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır. 80-100 mg/dl nin altındaki glukoz düzeyleri insülin salgısını uyarmaz. Uyarılmış insülin salgısı , ekzojen uyarana cevap olarak ortaya çıkar. İn-vivo koşullarda bu, yemeğe karşı beta-hücrelerinin yanıtıdır. İnsülin salınımının en güçlü uyarını glukozdur ve insülin yanıtı bifaziktir. Glukoz düzeyi aniden arttığında, insülin ani olarak yükselir (1. Faz). Eğer glukoz düzeyi bu seviyede kalırsa, insülin salgısı tedricen azalır ve daha sonra tekrar sabit bir düzeye yükselir (2. Faz). Yüksek glukoz ile uzun süre uyarıldığında (in-vitro 4 saat), Beta-hücrelerinin glukoz yanıtında geçici desensitizasyon olur (91). İnsülin salınımının direk uyarınları; glukoz, c-AMP, lösin, mannoz, vagal stimulasyon ve sülfonilüreler iken, kolesistokinin, sekretin, gastrin, gastrik inhibitör peptid ve glukagon benzeri peptid gibi enterik hormonlar,  $\beta$ -adrenerjik stimulasyon, arjinin ve yağ asitleri glukozun indüklediği insülin salınımını artırır. Bunun yanında,  $\alpha$ -adrenerjik stimulasyon, somatostatin ve içlerinde diazoksid, fenitoin, vinblastin, kolşisinin bulunduğu bazı ilaçlar da insülin salgısını azaltır (90,91).

Endojen insülin plazmada serbest monomer şeklinde bulunur. İnsülinin dolaşmdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere hedef dokularda yıkılır. Bu olayda, hedef membran üzerindeki insülin beta reseptör kompleksinin sitoplazmaya reseptör aracılı endositozla aktarılması rol oynar. İnsülinin yıkılması , böylece oluşan endozomlar içinde ve kısmen de insülin lizozomlara transfer edildikten sonra lizozomların içinde olur. İnsülin kapiler endoteli içine reseptör aracılı endositozla girer ve değişmeden, endotelin diğer yüzünden ekstraselüler sıvıya çıkar. Pankreastan salgılandıktan sonra karaciğerden ilk geçişinde yaklaşık % 50 si hepatositler tarafından içeri alınır ve sonra yavaş olarak yıkılır. Ağızdan glukoz alındığı zaman insülinin içeri alınma oranı azalır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrayarak kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içindeki enzimatik yıkımında birçok enzim rol oynar. Bunlardan en önemlisi bir tiolmetaloproteinaz olan glutatyon insülin transhidrojenazdır. Bu enzimin etkisi altında A ve B zincirleri arasındaki disülfür köprüleri yıkılır. Birbirinden ayrılan zincirler diğer proteolitik enzimlerce parçalanır (92).



### 2.4.3 İnsülin reseptörü ve sinyal mekanizması

İnsülinin hedef hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması biyolojik yanıtı başlatır. Birçok hücre, özel yüzey insülin reseptörüne sahiptir (90). İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesinin üyesi olup, disülfid bağlarıyla bağlı 2 $\alpha$  ve 2  $\beta$  alt ünitesinden oluşan bir glikoproteindir.  $\alpha$  ünitesi tamamen ekstraselüler olup, insülinin bağlanma yerini içerir.  $\beta$  ünitesi, ekstraselüler, transmembran ve intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olan intraselüler kısımlardan oluşur. İnsülin reseptörünün ekzon 11 in farklı kesiliminden kaynaklanan, A ve B olarak bilinen 2 izoformunun, insülin duyarlılığı açısından farklı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. İnsülinin  $\alpha$  ünitesine bağlanmasıyla,  $\beta$  ünitesinin sitoplazmik kısmındaki tirozin residülerinde otofosforilasyon başlar. Aktive olan  $\beta$  ünitesi, hücre içi substratların fosforilasyonunu sağlar. Bunlar arasında insülin reseptör substrat (IRS) ailesi üyeleri, src homoloji ve kollajen (Shc) protein, büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1 (Gab-1) ve diğerleri yer alır. IRS proteinlerin fosforilasyonu, fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K), tirozin kinazlar, tirozin protein fosfotaz ve birçok küçük proteini aktive eder. Aktive olan PI3K lipid fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) üretir. Artan PIP3, serin/treonin kinazlar olan protein kinaz B (PKB) ve farklı izoformlar olan protein kinaz C (PKC) nin aktive olduğu protein kinaz kaskadını başlatır (93). İnsülin etkisini ileten, birçok molekülün rol aldığı ve sonuçta bir grup protein kinazın aktive olduğu bu karmaşık yolağın 2 yönü vardır. Birincisi, insülinin büyüme üzerindeki etkilerini ileten mitojenik, diğeri besin metabolizmasını düzenleyen metabolik yolaktır. Metabolik sinyal yolağında, PI3K iskelet kası ve adipositlerde, glukoz transport edici protein-4 (GLUT-4) içeren veziküllerin hücre membranına hareketine, glikojen ve lipid sentezinin artmasına ve diğeri metabolik yolların uyarılmasına yol açar (90,94). PI3 kinaz, insülinin metabolik etkilerin ortaya çıkmasında kilit düzeyde rol oynayan bir enzimdir. PKB, glukoz tutulumu, glikoliz, glikojen sentezi ve protein sentezinin stimülasyonu gibi insülinin birçok etkisinde rol oynar (94). PI3 kinaz ve PKB, insülinin birçok etkisinde santral molekül olduklarından, bu moleküllerin aktivitesi, ekspresyon düzeyleri ve muhtemel gen mutasyonları insülin direncinde rol oynayabilir (95).

İnsülin reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığı insülin etkisinde önemlidir. İnsülin düzeyi kronik olarak yüksek ise, reseptör sayısı azalır ve bunun tersi de doğrudur. Yüksek insülin düzeyi ve reseptöre azalmış bağlanma ile ilişkili durumlar, obezite, ağır karbohidrat alımı ve uzun süre yüksek dozda insülin kullanımınıdır. Düşük insülin düzeyi

ve yüksek bağlanma ile ilişkili durumlar ise açlık ve egzersizdir. Kortizol düzeyinin yüksek olması, insülinin reseptöre bağlanmasını azaltır (90).

#### **2.4.4 İnsülinin metabolik etkileri**

Glukoz hücre içine girdikten sonra, heksokinaz ile hızla fosforile edilir. Daha sonra glikojen sentaz ile glikojen olarak depo edilir veya ATP sağlamak için pirüvat kinaz gibi enzimlerle okside edilir. Glukoz, karaciğer ve adipoz dokuda, yağ olarak da depo edilebilir. İnsülin, glikoliz ile glikojen ve lipid sentezinde rol alan enzimlerin bazılarını, fosforilasyon düzeyini etkileyerek düzenler (96). İnsülin, karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını artırır, glikojenolizi inhibe ederek anabolik etki gösterirken, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımı, protein ve trigliserid sentezini de artırır. Ayrıca glukoneogenezi ve hepatik ketogenezi inhibe edip, glikolizi uyarır (90).

İnsülin, kas dokuda, ribozomal protein sentezi ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarır. Kas içine glukoz girişini sağlayıp, glikojen sentazı aktive ve glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini artırır (90). İnsülin, yağ dokuda hormon sensitif lipazı inhibe ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive ederek de dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırır (97). Glukozun hücre içine geçişini sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan  $\alpha$ -gliserol fosfatın düzeyini de artırmış olur. Böylece insülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glikoneogenez ve ketogenezi azaltmaktaki kilit rolü üstlenmiş olur (90)

#### **2.5 İnsülin direnci**

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreas  $\beta$  hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir (98). İnsülin direnci, kas ve yağ dokusunda, normal konsantrasyondaki insülin ile uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması ile karakterizedir. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. İnsülin ile uyarılan

glukozun karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişindeki direnç ( insülin direnci) insanlarda birçok önemli hastalıkta çekirdek rol oynamaktadır (99).

### **2.5.1 İnsülin direnci mekanizmaları**

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. Bu basamaklardan herhangi birinde veya birkaçında meydana gelecek aksama sonuçta insülin direnci ile sonuçlanır (100). İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir.

#### **A. Preresseptör düzeyde insülin direnci:**

1. Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninde oluşabilecek defektler sonucunda, anormal insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde yapısal anormaliye bağlı olarak, proinsülin-insülin dönüşümü net olarak gerçekleşmez. Böylece endojen insüline karşı hücrenin yanıtı azalarak insülin direnci oluşur.
2. Dolaşan insülin antagonistleri: Kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler, serbest yağasitleri, anti-insülin antikorlar ve insülin reseptör antikorları insülin antagonisti olarak etki gösterirler.
3. İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar

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

1. Reseptör sayısının azalması : Tip 2 diyabetiklerde insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur.
2. Reseptör mutasyonlar

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

Yapılan çalışmalarda insülin direncinin oluşmasında en önemli etkenin postreseptör düzeydeki defektlerin olduğu gösterilmiştir (101). Bunlar;

- 1.İnsülin reseptör trozin kinaz aktivitesinin azalması
- 2.İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- 3.Glukoz transportunda azalma
- 4.Glukoz fosforilasyonunda azalma
- 5.Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma

## 6.Glikolizis / glukoz oksidasyonunda defektler

### **D. GLUT 4 ün azalması :**

Hem yağ dokusunda hem de kas dokusunda en önemli taşıyıcı olan GLUT 4 ekspresyonunun azalması insülin direncine yol açar (102).

#### **2.5.2 İskelet kasında insülin direnci**

Bir çok çalışmada tip 2 Diabetes mellitusta (DM) insülin ile uyarılmış glukoz kullanımındaki defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden kas insülin direncinin primer yeridir ve iskelet kasındaki insülin direnci postreseptör düzeydedir. İskelet kasındaki insülin direnci non-diyabetiklerde de görülmektedir (103,104).

#### **2.5.3 Yağ dokusunda insülin direnci**

Yağ hücresinin; leptin, adiponektin, tümör nekrotizan faktör (TNF)- $\alpha$  , adipsin, interlökin (IL)-6, PAI-1, transforming büyüme faktörü, anjiotensinojen, melatonin, rezistin gibi birçok proteinleri salgıladığı saptanmıştır (105). Bu hormonların çoğu kan glukoz hemostazında görev alır. Obezlerde leptin, rezistin, TNF $\alpha$ 'nın plazma düzeyi artarken adiponektin azalmaktadır. Rezistin ve TNF- $\alpha$ 'glukoza karşı toleransı bozarken, leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşturmaktadır (105). Diabetes mellitus (DM) ve obezitede insülinin antilipolitik etkisine direnç gelişir (101). İnsülin direnci olan kişilerde hormon sensitif lipaz aktivitesi artışı sonucu kanda esterleşmemiş yağ asiti düzeyi artar (106). Artan esterleşmemiş yağ asidi düzeyi DM gelişimi için risk faktörüdür. Yağ dokusundaki insülin direnci postreseptör düzeyindedir (107).

#### **2.5.4 Karaciğerde insülin direnci**

İnsülinin karaciğer glukoz üretimi üzerindeki direkt etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokuda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan fare modellerinden elde edilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş olup, aşikar diyabet için hepatik insülin direncinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir (108). Karaciğerde, insülin direncinde artmış glikoneojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glukoz alımında bozukluk söz konusudur (97).

İnsülinin, glikoneojenik prekürsörler, serbest yağ asitleri ve glukagonu baskılayarak hepatik glukoz üretimini baskıladığı ve tip 2 diyabetlilerde açlık hiperglisemisi gelişiminin, hepatik glukoz üretimindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Karaciğerde insülin etkisi engellenirse ağır bir glukoz intoleransı ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelişecektir. Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glikoneogenez ve trigliserid üretimine neden olur (109).

### **2.5.5 İnsülin direnci ölçüm yöntemleri**

1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını ölçmek için, OGTT ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır(135). Daha sonraki yıllarda hassas C peptid ve insülin ölçümleri, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesine olanak sağlamıştır. Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır:

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin - glukoz - C-peptid oranlar
3. OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi)
4. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)
5. Minimal Model ile sık örnekli iv glukoz tolerans testi
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

### **2.6 Homeostasis model assesment (HOMA)**

Beta-hücre fonksiyonu ve insülin resistans (IR)'nın homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment-HOMA) ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır (110). Glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilme imkanı sağlayan kullanışlı ve kolay bir testtir. Bu modelde normal beta-hücre fonksiyonu %100 ve normal IR 1 olarak düzenlenmiştir (111).

### 2.6.1 HOMA modelinin fizyolojik temelleri

Glukoz ve insülin arasındaki ilişki bazal durumda karaciğer ve beta-hücreleri arasında feedback mekanizmalarla sağlanan hepatik glukoz üretimi ve insülin sekresyonu arasındaki dengeyi gösterir. Hepatik glukoz salınımı ve alınımı plazma glukozu ve insülin konsantrasyonuna bağımlı olarak örneklenmiştir. İnsülin konsantrasyonu yağ ve kaslarda glukoz alınımını kontrol eder. Normal insanlarda bazal glukoz turnoverının %50 si sinir sistemindedir ve bu glukozla bağımlı bir işlemdir. Geri kalan glukoz alınımı glukoz ve insülinin ikisinin de bağımlı olarak kas ve yağ tarafından yapılır. Beta-hücre fonksiyonunda azalma plazma glukoz konsantrasyonuna karşı beta-hücre yanıtındaki değişikliğe göre modellenmiştir. İnsülin sensitivitesi, karaciğer ve periferde plazma insülin konsantrasyonunun azalmış etkisiyle orantılı olarak örneklendirilmiştir. Hepatik insülin sensitivitesi ile periferik insülin sensitivitesi arasında ayırımı yapılmamıştır.

HOMA1: orijinal HOMA modeli (110)

$$\text{HOMA1-IR} = (\text{FPI} \times \text{FPG}) / 22.5$$

Denklemi insülin rezistansını gösterir. FPI açlık plazma insülin konsantrasyonunu ve FPG açlık plazma glukoz konsantrasyonunu gösterir.

HOMA2: yenilenmiş HOMA modeli (bilgisayar modeli)

Yenilenmiş HOMA modeli 1996 yılında tanımlanmıştır(111). Yeni model hepatik ve periferik glukoz rezistansındaki değişimi tanımlar. İnsülin sekresyon eğrisi plazma glukoz konsantrasyonu > 10 mmol/l olduğunda yanıt olarak insülin sekresyonundaki artışı ayırt edecek şekilde değiştirilmiştir. Renal glukoz kaybı da modele eklenerek, hiperglisemik kişilerde de kullanılabilirliği sağlanmıştır.

HOMA2 de insülin sensitivitesi (%S) ve beta -hücre fonksiyonunu (%B) tanımlamada açlık plazma glukozuyla birlikte insülin, spesifik insülin veya C-peptide konsantrasyonlarından birisi kullanılarak belirlenir. İnsülin için 1-200 pmol/l aralığında ve glukoz için 1-25 mmol/l aralığında değer girilebilir. C-peptid ve insülin birlikte bakılabiliyorsa C-peptid sekresyonunun göstergesi olduğu için beta-hücre fonksiyonunu (%B) hesaplamada C-peptid kullanılması daha mantıklıdır. İnsülin sensitivitesi (%S), insülin konsantrasyonunun fonksiyonu olarak glukoz kullanımından elde edildiği için %S hesaplanmasında insülin düzeyinin kullanılması daha doğru olacaktır. Yine de klinik pratikte C-peptid ölçümü maliyeti artırması ve deneyimli ölçüm gerektirdiği için her iki

fonksiyonun ölçümünde insülin ve glukoz kullanılmaktadır (111). Test, 10 saat açlık sonrası sabah glukoz, insulin veya C-peptid için 3'er kan örneği alınarak yapılır. Her parametre için matematiksel işlemde kullanılmak üzere (glukoz için mmol/l, insulin için pmol/l, C-peptid için mmol/l birimleri olacak şekilde) alınan bu 3 örneğin ortalaması alınır. Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır. CIGMA, HECT ve sık örnekli iv glukoz tolerans testi ile korele sonuçlar bildirilmiştir (111).

## **2.7 İnsülin ve kardiyovasküler sistem**

Hiperinsülinemi kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür. İnsülin direncinde vücut yükselen kan glukozuna karşı yeterli biyolojik cevabı sağlayabilmek için daha fazla insülin üretmekte ve böylece kanda insülin normalden çok yüksek düzeylerde bulunmaktadır. İnsülin hormonu başta endotel olmak üzere tüm kardiyovasküler sistemde toksik etkiler göstermektedir. Yüksek düzeylerde glukozun, endotel disfonksiyonun en önemli nedenlerinden olduğu yaygın kabul görmektedir.

Endotel vasküler bir bariyer olmakla beraber dolaşımın ve hemostazın sağlanmasında çok önemli rol oynamaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatatör rolünde bozulmanın yanında, prokoagülan ve vazokonstrüktör madde salınımında da artış görülmektedir. İnsülin endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda görülen NO salınımında azalma endotel fonksiyon bozukluğunda temel rolü oynamaktadır(112).

Endotel damar tonusunun korunması, trombosit işlevlerinin ve pıhtılaşmanın düzenlenmesi, damar düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu gibi birçok önemli olayda rol oynamaktadır. Endotel hücreleri doku plazminojen aktivatörü ve inhibitörü gibi pıhtılaşma faktörlerinin de kaynağıdır. Ayrıca NO, prostaglandinler ve endotelin 1 gibi vazoaktif maddeleri serbestleştirir, bunun yanısıra endotel hücreleri heparin sülfat ve dönüştürücü büyüme faktörü B1 gibi büyüme inhibitörlerinin ve temel fibroblast büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin de kaynağıdır(113).

Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan bireylerde insülin direnci varlığı anormal endotel bağımlı koroner arter cevabı ile korelasyon göstermiştir(114). Bu çalışmalarda insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasında saptanan ilişkinin, tabloya eşlik eden hipertansiyon ve

hiperlipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır.

Endotelin 1, endotelden insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Diabetik vasküler hastalığının fizyopatolojisinde, inflamasyonu tetiklemesi, vasküler düz kas hücre kontraksiyonu ve büyümesine neden olması nedeniyle endotelin 1 düzeyi özellikle önemlidir. Sonuçta hiperinsülinemi endotel hücrelerinde endotelin 1 sentezini arttırmakta, artan endotelin 1 düzeyi ile insülin direnci ağırlaşmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır.

Ateroskleroz ile insülin arasındaki ilişki çok net bir şekilde bilinmektedir. KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik komplikasyonlar diabet hastalarında en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalarda bahsedilen komplikasyonların gelişme riski normal populasyona göre 2- 5 kat daha yüksektir. İnsülin direnci sadece aterosklerozla ilişkili olmayıp aynı zamanda fibrinojen düzeyinde artış, trombosit agregasyonunda tetiklenme tromboksan üretiminde artış, protein ve lipoprotein glikolizasyonunda artışa neden olmaktadır.

İnsülin direnci ile hipertansiyon arasında da önemli bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Yapılan prospektif çalışmalarda insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki bağlantı tam olarak açıklanamasa da (115,116) dokuların insüline karşı insülin duyarlılığını ölçen öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda insüline bağlı glukoz kullanımının % 30-40 azaldığı gösterilmiştir (115). Esansiyel hipertansiyonlu bireylerin büyük bir çoğunluğunda insülin direnci olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncini sonrası görülen hiperinsülinizm, distal nefronda i Na-K ATP'ase pompa disfonksiyonu na yol açarak su ve sodyum retansiyonundan sorumlu olabilir. İnsülinin antinatriüretik etkisi tüm vücudun sodyum içeriğini ve hücre içi sodyum konsantrasyonunu yükseltir. Artan sodyum konsantrasyonu, damar düz kas hücrelerinin anjiotensin 2 ve norepinefrin duyarlılığını arttırarak vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca insülin, sempatik sinir sistemini aktive ederek hipertansiyon oluşmasına neden olur.



### 3. MATERYAL VE METOD

#### **Hasta Grubu**

2008-2009 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında koroner anjiyografi (KAG) yapıp üç koroner arterden [Sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx), sağ koroner arter (RCA) ] bir tanesinde, proksimal veya orta segmentinde tam tıkanıklık saptanan fakat lezyon distalinde Rentrop sınıflamasına göre belirgin kollateral dolaşımı olmayan (Rentrop sınıf 0 ve 1), yaş ortalamaları  $62,70 \pm 8,93$  olan 20 hasta (grup-1) ile; lezyon distalinde Rentrop sınıflamasına göre belirgin kollateral dolaşımı olan (Rentrop sınıf 2-3), yaş ortalamaları  $60,60 \pm 9,05$  olan 20 hasta (grup-2) çalışmaya alınmıştır.

#### **Çalışma kapsamı dışında tutulma kriterleri**

Son 2 ay içerisinde miyokard infarktüsü geçirenler, daha önce koroner revaskülarizasyon yapılmış olanlar, primer kapak hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca koroner kollateral damar (KKD) gelişimini uyarabilecek olan Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı ve anemisi bulunan hastalar ile; koroner kollateral damar gelişimini azalttığı bilinen Diyabetes Mellitus'lu (açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dl veya herhangi bir zamanda ölçülen kan glukoz değeri  $\geq 200$  mg/dl olan, oral antidiyabetik ajan veya insülin kullanan) hastalar çalışmaya alınmamışlardır. Hipotiroidinin insülin direncine neden olabileceği bilindiğinden bu hastalarda çalışmaya alınmamışlardır.

#### **Koroner Anjiyografi ve Koroner Kollateral Dolaşım**

Hastalara Judkins tekniği uygulanarak selektif sağ ve sol koroner anjiyografi yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılındırmalar kullanılarak görüntülendi. Koroner anjiyografide bir koroner arterinde total koroner tıkanıklık saptanan hastalar (grup 1 ve 2) çalışmaya alındı. Total koroner arter tıkanıklığının anjiyografik olarak sınıflanmasında TIMI (Thrombosis In Myocardial Infarction) sınıflaması kullanıldı (132). TIMI-0 ve TIMI-1 akım varlığı total koroner tıkanıklık olarak kabul edildi.

TIMI sınıflaması şu şekilde yapılmaktadır:

**TIMI-0:** Tıkanıklığın distaline hiç koroner akım yok.

**TIMI-1:** Tıkanıklığın distaline penetrasyon şeklinde koroner akım var.

**TIMI-2:** Tıkanıklığın distaline yavaş akım tarzında koroner akım var.

**TIMI-3:** Tıkanıklığın distaline normal koroner akım var şekilde tanımlanabilir.

Kollateral akımı sağlayan arterdeki darlık derecesi de kollateral gelişiminde önemli rol oynadığı için tam tıkalı damar dışındaki diğer damarlarında %50'nin üzerinde darlık saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Total koroner tıkanıklık saptanan koroner arter dışındaki diğer koroner arterde saptanan darlığın yüzdesi, en yakın proksimal segment çapının darlık bölgesi ile karşılaştırılması sonucu belirlendi(133). Kollateral gelişimi tek damarında total tıkanıklık saptanan hastalarda değerlendirildi. Koroner kollateral dolaşım varlığı ve evresi "Rentrop" klasifikasyonuna göre belirlendi. Buna göre;

**Evre-0:** KKD yok

**Evre-1:** Tıkalı damarın küçük yan dalları KKD ile doluyor

**Evre-2:** Tıkalı damarın epikardiyal segmenti KKD ile kısmen doluyor

**Evre-3:** Tıkalı damarın epikardiyal segmenti KKD ile tamamen doluyor

Hastalara, Helsinki Deklerasyon kriterlerine uyularak çalışma hakkında bilgi verildi ve tüm hastalardan hasta bilgilendirilmiş olur formu alındı. Etik kurul tarafından çalışmamız onaylandı.

Hastalardan en az sekiz saat açlık sonrası sabah alınan kan örneklerinden bazal glukoz, insülin, HbA1c, hemoglobin, LDL, HDL, Trigliserid, TSH ölçümleri için kan örnekleri alınmıştır. Klinikte insülin direncinin indirekt tespitinde en çok kullanılan yöntem olan HOMA insülin resistansı (HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance) değeri Matthews tarafından geliştirilen aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR değeri} = \text{Glukoz (mmol/L)} \times \text{İnsülin (\mu U/mL)} / 22,5$$

Hastalarda insülin direnci varlığı HOMA-IR değerlerinin 2,6' nın üzerinde saptanması olarak kabul edildi. Açlık plazma glukozu değerini mg/dl' den mmol/l' ye çevirmek için bulunan değer 0,0555 ile çarpıldı.

Glukoz, LDL, HDL ve Trigliserid düzeyleri Roche Hitachi modular System, TSH Architect İ4000SR,İnsülin IMMULITE® 2500, Hemoglobin ise COULTER® LH

750 Hematology Analyzer ile ölçüldü. VKİ hesaplanması için kullanılan formül aşağıda verilmiştir.

$$\text{Vücut kitle indeksi} = \text{Ağırlık (kg)} / (\text{Boy (m)})^2$$

### **İstatistiksel değerlendirme**

Hastalara ait değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Verilerin analizinde SPSS for Windows 13,0 programı kullanıldı. Analiz öncesinde tüm verilerin normal dağılımları test edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için nonparametrik Mann Whitney U (MWU) testi uygulandı. Grupların karşılaştırılmasında oransal veriler için Khi-kare, diğer parametreler için ise bağımsız iki grubun ortalamasının karşılaştırılması esasına dayanan student t testi uygulandı. Verilerin korelasyon analizi için ise Spearman's Korelasyon analizi kullanıldı.  $P \leq 0.05$  olan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

KAH şüphesi nedeniyle yapılan koroner anjiyografilerinde, bir majör koroner arterinde total tıkanıklık saptanan, fakat lezyonlu koroner arterin distalinde retrograd kollateral dolaşımı kötü olan (Rentrop evre 0–1) 20 hasta (grup–1) ile koroner anjiyografisinde yine bir koroner arterinde total tıkanıklık saptanan, fakat lezyonlu koroner arterin distalinde retrograd kollateral dolaşımı iyi olan (Rentrop evre 2–3) 20 hasta (grup–2) çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 17'si erkek, 23'ü kadından oluşmaktadır. Yaş ortalamaları  $61,65 \pm 8,99$  yıl olarak hesaplanmıştır.

Her 2 grubun bazal karakteristik özellikleri değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, VKİ ve hipertansiyon varlığı bakımından fark bulunmadı(Tablo-1).

Biyokimyasal parametrelerden TSH, LDL, HDL, trigliserid, hemoglobin ve HbA1c değerleri açısından yine anlamlı fark bulunmazken (Tablo-2), HOMA-IR (Şekil-2), açlık plazma glukoz (şekil-3), açlık plazma insülin (şekil-4) değerleri hesaplandığında her 2 grup arasında anlamlı derecede fark saptandı.

Tablo-1 Her 2 grubun bazal karakteristik özellikleri

PARAMETRE	Grup-1 (Rentrop 0-1) n:20	Grup-2 (Rentrop 2-3) n:20	P* değeri
Yaş (yıl)	$62.7 \pm 8.93$	$60.6 \pm 9.05$	AD
Cinsiyet (K/E)	7/13	10/10	AD
Sigara (-/+)	8/12	10/10	AD
Hipertansiyon (-/+)	9/11	9/11	AD
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$29.17 \pm 2.65$	$27.31 \pm 3.51$	AD

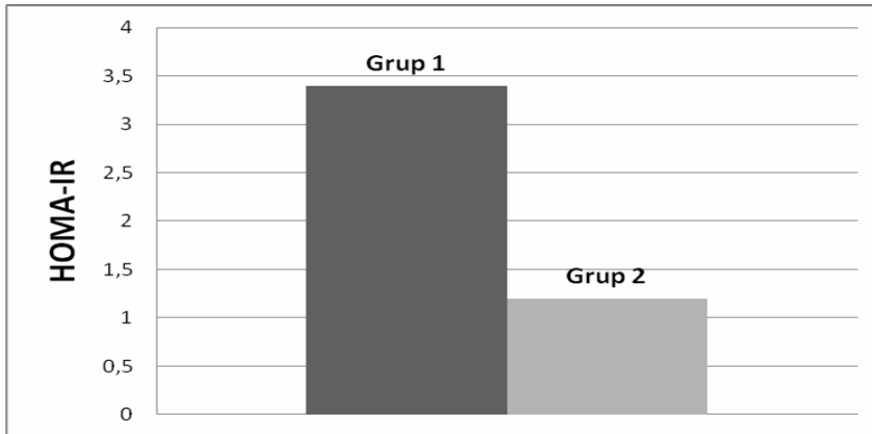
\*P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo-2 Her 2 grubun biyokimyasal değerleri

PARAMETRE	Grup-1 (Rentrop 0-1) n:20	Grup-2 (Rentrop 2-3) n:20	P* değeri
Glukoz (mg/dl)	93.75 ± 13.5	84.15 ± 14.76	0.039
İnsülin (µIU/ml)	14.2 ± 13.2	5.3 ± 5.1	0.002
HDL (mg/dl)	35.55 ± 13.55	34.05 ± 14.98	AD
LDL (mg/dl)	94.9 ± 42.2	110.6 ± 56.5	AD
Trigliserid (mg/dl)	154.25 ± 114.98	194.8 ± 132	AD
Hemoglobin (g/dl)	13.9 ± 1.48	13.61 ± 1.34	AD
HbA1C (%)	5.62 ± 0.42	5.66 ± 0.44	AD
TSH (µIU/ml)	1.11 ± 0.57	1.23 ± 0.69	AD
HOMA-IR	3.40 ± 3.45	1.20 ± 1.35	0.001

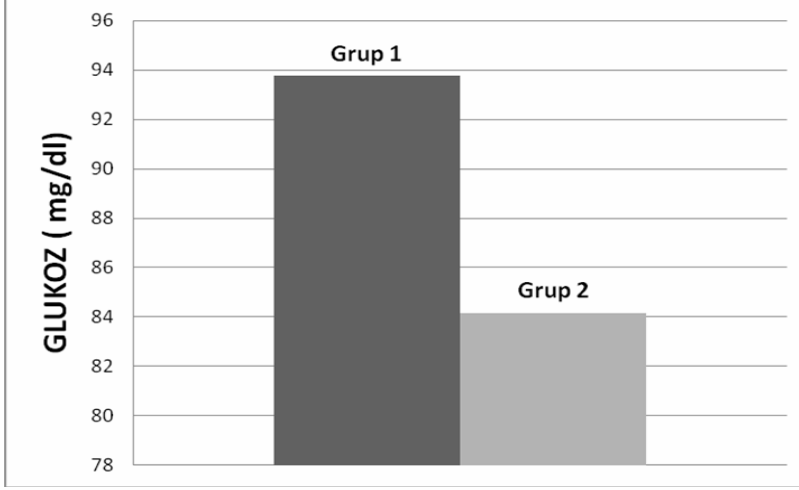
\*P < 0.05 istatıksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil-2 Her 2 grubun HOMA-IR değerleri

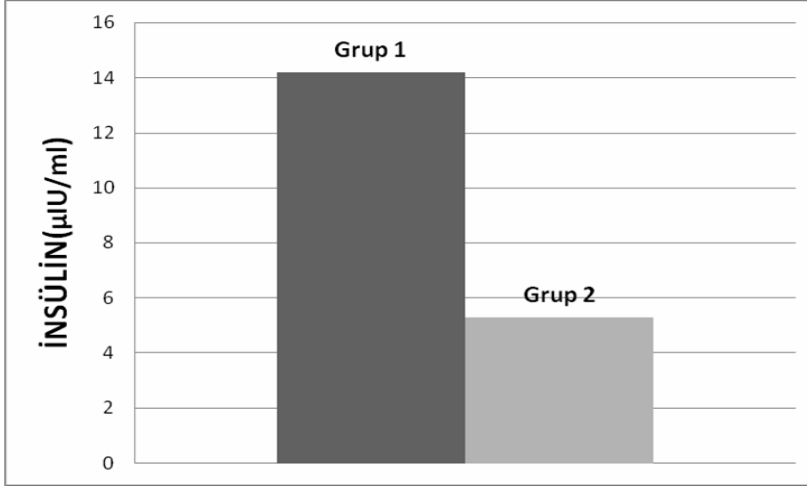


\*P < 0.05 istatıksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil-3 Her 2 grubun ortalama glukoz değerleri



Şekil-4 Her 2 grubun ortalama insülin değerleri



## 5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler olmaktadır. Sigara, diyabet, hipertansiyon, aile öyküsü, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda diyabet diğer risk faktörlerine göre belirgin düzeyde öne çıkmaktadır. Bu yüzden ki diyabet kardiyovasküler hastalıklar eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (117,118). Risk faktörü modifikasyonu kardiyovasküler hastalık riskini belirgin olarak azaltmakla beraber diyabetin tedavisi ile kardiyovasküler riskte anlamlı bir azalma sağlanamamaktadır (117). Diyabetik hastalara diyabet tanısı konulmasından yıllar önce makrovasküler değişiklikler ortaya çıkmaya başladığı bilinmektedir (119). Bu sebepten dolayı diyabetin tedavisi kardiyovasküler mortaliteyi belirgin düzeyde azaltmamaktadır. Özellikle insülin direncinin önemli rol oynadığı tip II diyabetes mellitusta ölümler büyük oranda kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır (118). Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu nedenle diyabet tanısı konulmasından yıllar önce ortaya çıkan insülin direncinin kardiyovasküler etkilerini erken dönemde tespit etmenin önemi giderek artmaktadır (120,121). Bu nedenle çalışmamızda tip II diyabetin öncüsü olarak ortaya çıkan insülin direnci ile iskemik kalp hastalığında çoğu zaman büyük öneme sahip olan koroner kollateral dolaşım arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Daha önce Akdeniz S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin direnci ile koroner kollateral dolaşım arasında net bir etki sonucuna varılmamıştır (138).

Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz sonuçlara bakıldığında total koroner arter tıkanıklığı olan ve diyabeti olmayan hastalarda koroner kollateral gelişimi zayıf olan grupta (grup-1) insülin direnci seviyesinin kollateral gelişimi iyi olan gruba (grup-2) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (ortalama  $3.40 \pm 3.45$ 'e karşın  $1.20 \pm 1.35$ ,  $P \leq 0.001$ ). HOMA-IR değerleri rakamsal olarak alınmayıp cut-off değeri 2.6 olarak kabul edilerek hastalar insülin direnci var ya da yok diye ayrıldığında, kollateral gelişimi iyi olan hastalarda %15 oranında insülin direnci görülürken, kollateral gelişimi kötü olan grupta %45 oranında insülin direnci görüldü. İnsülin direncinin ölçümünde kullanılan açlık plazma glukoz ve açlık plazma insülin değerleri tek tek ele alındığında;

her 2 parametrenin de kollateral gelişimi kötü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunduğu görülmüştür.

Koroner kollateral gelişiminin altında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamakla birlikte, miyokardiyal iskeminin önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir (8). Bununla birlikte kollateral gelişimin derecesi iskemik kalp hastalığı olan hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklığa yol açan faktörler ise tam olarak bilinmemektedir (9). Kollateral gelişimi, kronik iskemi ya da hipoksiyi takiben mevcut kan damarlarından yeni kapillerlerin tomurcuklanması (anjyogenez) veya doğumdan itibaren mevcut olan intrakoroner anastomoz kanallarının büyüyüp olgunlaşması (arteriyogenez) şeklinde olmaktadır (10). Her iki şekilde de endotel hücreleri ve iskemik bölgeye hücum eden trombosit ve monosit gibi inflamatuvar hücrelerden salınan büyüme faktörleri önemli rol oynamaktadır (11). Kollateral gelişimin erken evresinde kapiller benzeri yapı oluşurken, olgunlaşma evresinde endotel ve düz kas hücrelerinin mitotik aktivitesinin artmasıyla büyüme sağlanmaktadır (12). Bu gelişim ve olgunlaşma esnasında endotel hücrelerinin çok önemli rolleri vardır (13,14). İnsülin direncininde diyabetik olmayan kişilerde endotel disfonksiyonu ile ilişkisi bilinmektedir.

Koroner kollateraller, normal kalpte bulunan ve ciddi koroner arter hastalığı varlığında, miyokart canlılığını koruma işlevi gören, potansiyel damarsal yapılardır. Daha önce yapılan birçok çalışmada iyi gelişmiş kollateral damar varlığının antiiskemik etkinlik (3,8), infarkt alanın azaltılması (5,12), sol ventrikül anevrizma gelişmesinin önlenmesi (122,123), infarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının düzelmesinin sağlanması ile koroner mortalitenin azaltılması ve uzun dönemde surviyi uzatmak gibi (124,125) pek çok yararlı etkilerinin mevcut olduğu gösterilmiştir. Kollateral damar gelişimi ileri derece koroner darlığa bir yanıt olarak meydana gelmekle birlikte, kollateral gelişiminin derecesini hangi faktörlerin etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Koroner oklüzyon sonrası kollaterallerin gelişim sürecinin tamamlanması için üç ile beş hafta sürenin geçmesi gerekmektedir (32). Kollateral damar gelişiminde kollateral akımı veren (donör) arterdeki darlık da önemli bir faktördür. Bizim çalışmamıza bu sebeplerle sadece tek damarında tam tıkalı lezyonu olan ve tıkanıklığın iki aydan daha uzun süreli olduğu düşünülen vakalar alınmış olup, son iki ay içerisinde miyokart infarktüsü geçiren hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Diyabetes Mellitus'lü hastalarda koroner kollateral gelişiminin diyabetik olmayan hastalara göre daha az olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (136). Diyabet



seyrinde görülen hipergliseminin endotel disfonksiyonuna neden olduğu, böylece koroner kollateral gelişiminde anahtar role sahip NO aktivitesinde azalmaya neden olup, koroner kollateral gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamıza Diyabetik hastalar alınmamıştır. Ayrıca yine koroner kollateral gelişimini etkilediği bilinen KOAH, derin anemi ve insülin direncine neden olabilecek hipotiroidi'si olduğu bilinen hastalar da çalışmaya alınmamıştır.

Bu çalışmada insülin direncinin total koroner tıkanıklığı olan hastalarda koroner kollateral gelişimi üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda elde edilen veriler sonucunda diyabetik olmayan koroner arter hastalarında insülin direnci varlığının koroner kollateral gelişimini olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılmıştır.

İnsülin direncinin ölçümünde daha önceki çalışmalarda oral glukoz tolerans testi, intravenöz insülin tolerans testi, hiperinsülinemik oglisemik klemp metodu, HOMA değerleri gibi pek çok değişik yöntemler kullanılmıştır. Biz bu çalışmamızda uygulama kolaylığı ve sık kullanılması nedeniyle HOMA-IR testini kullandık ve HOMA-IR değeri'nin 2,6'nın üzerinde saptanması insülin direnci varlığı olarak kabul edildi.

Hiperinsülinemi ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalarda açlık insülin düzeyinin yüksekliğinin KKH sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (126,127). Yapılan başka bir çalışmada ise diyabeti olmayan ve normal OGTT'ye sahip ve bazal insülin seviyeleri yüksek olan bireylerde KKH sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (128). Larsen S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalar ile kontrol grubu arasında OGTT açısından fark bulunmazken, bazal insülin değerleri KAH grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş (129).

Yapılan başka bir çalışmada da (126), diyabetik olmayan hastalarda, açlık insülin düzeylerinin; glukoz, trigliserid, kreatinin, fibrinojen ve kalp hızıyla pozitif; HDL kolesterol ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda; yüksek açlık insülin düzeylerinin, özellikle yaşlı hastalarda KKH açısından önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Açlık insülin düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi bulmak için yapılan bir çalışmada ise yaş, vücut kitle indeksi ve trigliserid düzeylerinden bağımsız olarak, yüksek açlık insülin düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında; koroner kollateral gelişimi kötü olan grupta açlık insülin düzeylerinin  $14.2 \pm 13.2$ , kollateral gelişimi iyi olan grupta ise  $5.3 \pm 5.1$  olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmektedir (p değeri =0.002).

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında yaş, hipertansiyon, sigara kullanımı, HDL, LDL ve trigliserid düzeylerinin total koroner arter tıkanıklığı olan hastalarda koroner kollateral gelişimi üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

VKİ'nin koroner kollateral dolaşımı üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Tatlı ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmanın sonucunda obezite ile koroner kollateral dolaşım arasında ilişki saptanmamıştır (131). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise VKİ  $30 \text{ kg/m}^2$ ' nin üzerinde, tek veya iki koroner arterinde ciddi darlık bulunan hastalar ile, VKİ  $25 \text{ kg/m}^2$ ' nin altında olan tek veya 2 koroner arterinde darlık bulunan hastalar arasında yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ise VKİ yüksek olan hastalarda koroner kollateral gelişiminin VKİ daha düşük olan KAH grubuna göre daha kötü olduğu sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızın sonucunda ise VKİ koroner kollateral dolaşımı kötü olan (Rentrop sınıf 0-1) grupta ortalama  $29,175 \text{ kg/m}^2$  iken, kollateral dolaşımı iyi olan (Rentrop 2-3) grupta ortalama  $27,31 \text{ kg/m}^2$  saptanmıştır (p değeri 0,065). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasada VKİ yüksekliğinin koroner kollateral dolaşımı üzerine olumsuz etki ettiği görülmüştür.

Metabolik sendromun bir parçası olan insülin direnci gibi trigliserid düzeylerinin yüksekliği de koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da her 2 grubun ortalama trigliserid düzeyleri kollateral dolaşımı kötü olan grupta  $154,25 \pm 114,98$  iken, kollateral dolaşımı iyi olan grupta ise  $194,8 \pm 132$  bulunmuştur (p değeri 0,383).

Çalışmamıza alınan toplam 40 hastanın HOMA-IR değerleri karşılaştırıldığında; kollateral dolaşımı iyi olan grupta HOMA-IR değerleri ortalama  $1,20 \pm 1,3$  iken, kollateral dolaşımı kötü olan grupta ise ortalama  $3,40 \pm 3,45$  bulunmuştur (p değeri 0,001). Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışma ile insülin direncinin diyabeti olmayan koroner arter hastalarında kollateral koroner dolaşımı olumsuz yönde etkilediği açıkça görülmektedir. Trigliserid, HDL, sigara kullanımının ise kollateral dolaşım üzerine anlamlı derecede etki etmediği sonucuna varılmıştır. Metabolik sendromun bir parçası olan obezitenin ise

istatistiksel olarak anlamlı olmasada kollateral gelişimi üzerine olumsuz etki ettiği izlenmiştir.

## 6. SONUÇLAR

1. İnsülin direnci varlığı diyabetik olmayan hastalarda total koroner arter tıkanıklığı varlığında kollateral gelişimi üzerine olumsuz etkileri vardır.
2. Bazal açlık glukoz ve insülin düzeyleri ile koroner kollateral dolaşım arasında negatif korelasyon saptanmıştır.
3. VKİ' nin fazla olduğu hastalarda koroner kollateral gelişiminin yetersiz olması, bu hastalardaki insülin direnci varlığı ile ilişkili olabilir.
4. Lipid parametrelerinin, sigara kullanımının ve hipertansiyon varlığının koroner kollateral gelişimi üzerine herhangi bir etkisi bulunamamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Levy D, Wilson PW. Atherosclerotic cardiovascular disease: An epidemiologic perspective. In: Topol EJ (Ed.). Textbook of cardiovascular Medicine, Philadelphia: Lippincott- Raven Publisher;1997:12.
2. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklâmçılık ve Ticaret Anonim Şirketi. İstanbul, Temmuz 2003.
3. Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J. Effect of collaterals on left ventricular function at rest and during stress. Am Heart J 1978;95:570-7.
4. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, et al. Mechanism of chronic regional postischemic dysfunction in humans: New insight from the study of noninfarcted collateral dependent myocardium. Circulation 1993;87:1513-23.
5. Charley R, Cohen M. The role of coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. Am heart J 1993;126:937-45.
6. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TA, Parikh M, Bergman GW, et al. Angiogenesis gene therapy: Phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. Circulation 1999;100:468-74.
7. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Esakof DD, Maysky M, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. Circulation 1998;98:2800-4.
8. Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, Otani H, Nohara R, Tanaka T, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. Circulation. 1996 15;94:610-3.
9. Sabri MN, DiSciascio G, Cowley MJ, Alpert D, Vetrovec GW. Coronary collateral recruitment: functional significance and relation to rate of vessel closure. Am Heart J 1991;121:876-80.
10. Van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. J Nucl Cardiol 2001;8:687-93.

11. Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Warltier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res* 1999;43:44-57.
12. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981;102:431-45.
13. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factor and the vascular endothelium. *Am Heart J*. 1996;131:379-84.
14. Schaper W, Sharma HS, Quinkler W, Markert T, Wunsch M, Schaper J. Molecular biologic concepts of coronary anastomoses. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:513-8.
15. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 years. *Diabetes* 1987;36:523-34.
16. Webster MWI, Scott RS. What cardiologist need to know about diabetes. *Lancet* 1997 ;350 (Suppl 1):123-7.
17. Abacı A, Oğuzhan A, Karaman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary vessels. *Circulation* 1999 ; 99:2239-2242.
18. Waltenber J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *200;49:554-560*.
19. Ganz P, Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E (Ed.). *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular medicine*. Six edition WB Saunders Company 1997;Chapter 34:1087-108.
20. Schapper W and Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res* 1999;43:835-7.
21. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001;49:507-21.
22. Royen N, Piek JJ, Buschman I, Hofer I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2000;49:543-53.
23. Heilman C, Beyersdorf F and Lutter G. Collateral growth: cells arrive at the construction site. *Cardiovascular Surgery* 2002;10:570-8.
24. Schultz A, Lavie L, Hochberg I, Beyar R, Stone T, Skorecki K, et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF. Significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation* 1999;100:547-52.

25. Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator by coronary venuler endothelium trough endogenous bFGF. *Circ Res* 1997;80:845-52.
26. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, et al. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest* 1998;101:2567-78.
27. Drummer C, Ludke S, Spannagl M, Schramm W, Gerzer R. The nitric oxide donor SIN-1 is a potent inhibitor of plasminogen activator inhibitor release from stimulated platelets. *Tromb Res* 1991;63:553-6.
28. Diamond SL, Eskin SG, Mc Intre LV. Fluid flow stimulates plasminogen activator secretion by cultured human endothelial cells. *Science* 1989;243:1483-5.
29. Isner JM. Angiogenesis. In: Topol EJ (Ed.). *Textbok of cardiovascular Medicine*. Lippincott-Raven Publishers 1998; Chapter 92:2491-518.
30. Philip E, Newman MD, Denver Colo: *The coronary collateral circulation: Determinants and functional significance in ischemic heart disease*. *Am heart J* 1981; 102:431-445.
31. Baroldi G. Disease of the coronary arteries In: Silver MD, ed. *Cardiovascular Pathology, I*. New York Chrchill Livingstone; 1983; 317-391.
32. Schwartz H, Leiboff, RH and Bren GB: Temporal evolution of the human coronary collateral circulation following acute myocardial infarction. *J Am. Coll. Cardiol*. 1984; 4: 1088-1092.
33. Freedman SB, Dunn RF, Bernstein L., et al. Influence of coronary collateral blood flow on the development of exertional ischemia and Q wave, infarction in patients with severe single-vessel disease. *Circulation* 1985; 71:681-689.
34. Rentrop K.P, Thornton JC, Feit F and Van Buskirk M. : Determinants and protective potential of coronary arteriyel collaterals as assesed by an angioplasty model. *Am J Cardiol* 1988; 61: 677-681.
35. Cohen MV: Lack o effect of propranolol on canine coronary collateral development during progressive coronary stenosis and occlusion. *Cardiovasc. Res* 1993; 27: 249-254.
36. Kanazawa T.: Coronary collateral circulation. *Jpn. Circ. J*. 1994;58:151.
37. Schaper W, De Brabander M, Lewi P, DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vesseis of the dog.*Circ Res* 1971 ;28:671 -9.

38. Schaper W.: New paradigms for collateral vessel growth. *Basic Res. Cardiol.* 1993; 88:193-198.
39. Pasyk S., Schaper W., et al: DNA synthesis in coronary collaterals after coronary artery occlusion in conscious dog. *Am.J. Physiol.* 1982;242:H1031.
40. Goldstein RE., Michaelis L. L., Morrow A.G.. and Epstein S.E.:Coronary collateral function in patients without occlusive coronary artery disease. *Circulation* 1975;51:118.
41. Schaper W., and Pasyk S.: Influence of collateral flow on the ischemic tolerance of the heart following acute and subacute coronary occlusion. *Circulation* 53 (Suppl. 1):57, 1976.
42. Fleish M, Billinger M, Eberli FR, Garachemani AR, Meier B, Seiler C. Physiologically assessed coronary collateral flow and intracoronary growth factor concentrations in patients with 1-to 3-vessel coronary artery disease. *Circulation* 1999;100:1945-50.
43. Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation. *ACC Current J Review* 1997;17-21.
44. Schumacher B, Pecher P, von Specht BU, Stegmann T. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: First clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:645.
45. Stavri GT, Zachary IC, Baskerville PA, Martin JF, Erusalimsky JD. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* 1994;89:2183-9.
46. Lazaraus DF, Scheinowitz M, Shou M. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation* 1995;91:145.
47. Janagisava A, Uchida Y, Nakamura F, Tomara T, Kido H, Kamijo T. Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science* 1992;25:1401-3.
48. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995;376:62-6.
49. van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, et al. Vascular endothelial growth factor/ vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997;95:1030- 7.



50. Metais C, Li J, Li J, Simons M, Sellke FW. Effect of coronary artery disease on expression and microvascular response to VEGF. *Am J Physiol* 1998;275:1411-8.
51. Matsunaga T, Warltier DC, Weihrauch DW, Moniz M, Tessmer J, Chilian WM. Ischemia induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. *Circulation* 2000;102:3098-103.
52. Ferrara N, Gerber HP. The vascular endothelial growth factor family. In: Ware JA, Simons M (Eds.). *Angiogenesis and cardiovascular Disease*. Oxford University Press New York 1999;101-27.
53. Schaper W: Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia*; 1967;23: 595-596.
54. Franklin D, McKown D, McKown M, Hartley J, Caldwell M: Development and regression of coronary collaterals induced by repeated, reversible ischemia in dogs (abstract). *Fed Proc* 1981;30: 339.
55. Chilian WM, Mass HJ, Williams SE, Layne SM, Smith EE, Scheel KW: Microvascular occlusions promote coronary collateral growth. *Am J Physiol*, 1990; 258: 1103-1111.
56. Lauries W, Woods J: Anastomosis in the coronary circulation. *Lancet* 1958; 2: 812-816.
57. Zoll P, Wessler S, Schlesinger M: Interarteriell coronary anastomoses in the human heart, with particular reference to anemia and relative cardiac anoxia. *Circulation* 1951; 4: 797-803.
58. Knoll R., Arras M., Zimmermann R., et al.: Changes in gene expression following short coronary occlusions studied in porcine hearts with mri-on assays. *Cardiovasc. Res.* 1994;28:1062.
59. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Philips RA. Change in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subject. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:587-92
60. James T: The delivery and distribution of collateral circulation. *Chest* 58: 183, 1970.
61. Gregg F, Fisher J: Blood supply to the heart. In Hamilton WF, editor: *Handbook of Physiology, Section II, Volume II*. Washington, DC, American Physiological Society, p 1517.

62. Marcus M. L.: The coronary circulation. In Marcus, M. L. (ed.): The Coronary Circulation in Health and Disease. New York, Mc Graw-Hill Book Co., 1983, pp. 221-241.
63. Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med* 1971; 284: 1277-81
64. Aygen M. Collateral circulation and regional myocardial function. *Bibl Cardiol* 1977; 36: 136-141.
65. Nolewajka A, Kostuck W, Rechnitzer P. Exercise and human collateralization: An angiographic and scintigraphic assesment. *Circulation* 1979; 60: 114-117.
66. Barmeyer J. Physical activity and coronary collateral development. *Adv Cardiol* 1976;18:104-110.
67. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 1992;85:1197-204.
68. Fujita M, Sasamaya S, Asanoi H, Nakajima H, Sakai O, Ohno a. Improvement of treadmill capacity and collateral circulation as a result of exercise with heparin pretreatment in patients with effort angina. *Circulation* 1988;77:1022-9.
69. Ejiri M., Fujita M., Miwa K., et al.. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acut myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1990;119:248.
70. Azizkhan RG, Azizkhan JC, Zetter BR, Folkman J: Heparin stimulates migration of capillary endothelial cells in vitro. *J Exp Med*; 1980;931-944.
71. Elrich HP, Jung WK, Costa DE, Rajorathnam JB: Effect of heparin on vascularization of artificial skin grafts in rats. *Exp Mol Pthol*; 1988;48: 224251.
72. Schweiber AB, Kenney J, Kowolski WJ, Friesel R, Mehlman T, Maciag T: Interaction of endothelial cell growth factor with heparin: Characterization by receptor and antibody recognition. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1985;82: 6138-6142.
73. Gospodarewicz D, Cheng J: Heparin protects basic and acidic FGF from inactivation. *J Cell Physiol*; 1986;128: 475-484.
74. Foreman BW, Dai XZ, Bache RJ: Vasoconstriction of canine coronary collateral vessels with vasopressin limits blood flow to collateral-dependent myocardium during exercise. *Circ Res.* 1991;69:657-664.

75. Frank MW, Harris KR, Ahlin KA and Klocke FJ. Endothelium-derived relaxing factor(nitric oxide) has a tonic vasodilating action on coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 658-661.
76. Altman JD, Dulas D, Pavek T et al. Endothelial function in well-developed canine coronary collateral vessels. *Am J Physiol* 1993; 264:H 567-H 574.
77. Hartle P., Brucke P., Dienstl E., and Vinazzer H.: Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: Comparison between standart heparin and fragmin. *Thromb. Res.* 1990;57:577.
78. Pupita G., Mazzara D., Centanni M., et al.:Ischemia in collateral dependent myocardium: Effects of nifedipine and diltiazem in man. *Am. Heart C.* 1993;126:86.
79. Miura S, Nishikawa H, Zhang B, Matsuo Y, Kawamura A, Tsuchiya Y, Matsuo K, Saku K. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J.*2003;67(6):535-8.
80. Imaizumi S, Miura S, Nishikawa H, Iwata A, Zhang B, Kawamura A, Tsuchiya Y, Kumagai K, Saku K. Angiotensin II type 1 receptor blockers do not promote coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Hypertens res.*2006;29(3):135-41.
81. Dinçer I, Ongun A, Turhan S, Ozdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis.* 2006;17(6):561-5.
82. Nishikawa H, Miura S, Zhang B, Shimomura H, Arai H, Tsuchiya Y, Saku K. Pravastatin promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2002;13(7):377-81.
83. Patel S.R, Breall J.A, Diver D.J, Gersh B.J, Levy A.P. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coron Artery Dis.* 200;11(6):467-72.
84. Altman J.D, Dulas A, Pavek T. and Bache R.J.: Effect as Aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation*1993;87:2.
85. Hadour G, Ferrera R, Sebbag L,Forrat R, Delaye J, de Lorgeril M. Improved myocardial tolerance to ischemia in diabetic rabbit. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:1868-75.

86. Van Belle E., Rivard A. Chen D. et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96: 2667- 74.
87. Kyriakidis Z., Kremastinos D. and Michelacakis N. et al. Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991;67: 687-90.
88. Turhan H, Yasar A.S., Erbay A.R, Yetkın E, Sasmaz H, Sabah I. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis.* 2005;16(5):281-5.
89. Yılmaz M.B, Bıyıkoglu S.F, Akın Y, Guray U, Kısacık H.L, Korkmaz S. Obesity is associated with impaired coronary collateral vessel development. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(12):1541-5.
90. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology.* 7th ed, New York, Mc Graw Hill, 2004: 660-666.
91. Henquin JC. *Cell Biology of Insulin Secretion.* Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus.* 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 83-102.
92. Gürlek A., Kayaalp S.O. insülin, oral ve di er antidiabetik ilaçlar ve glukagon. Ed. Kayaalp S.O. *Rasyonel Tedavi Yönünden T bbi Farmakoloji* 11. Baskı , Hacettepe-Taş 2005;2; 1039-1052.
93. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006; 20: 665-679.
94. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. *The New England Journal of Medicine*, 1999; 341: 248-257.
95. Bolu E. insülin etkisi ve insülin direnci mekanizmaları 1. *Metabolik Sendrom Sempozyumu.* Antalya, 2004: 47-69.
96. Kahn CR, Saltiel AR. The Molecular Mechanism of Insulin Action and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC,Smith RJ. *Diabetes Mellitus.* 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 145-164.
97. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006;54: 375-386.

98. Mantzoros CS, Flier js. Insulin resistance: The clinical spectrum. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. Mosby-Year Book. 1995; 6: 193-232
99. George A. Bray Classification and Evaluation of the Overweight Patient, *Handbook of Obesity, Clinical Applications*, Third Edition, 2008, sayfa 1-29
100. Karşıdağ K, İnsülin Direnç Mekanizmaları . İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet Haziran 2004, cilt: 1 Sayfa: 15-17.
101. Altıntaş Y; Tip 2 diyabetes mellitusun patogenezi. Ed: Yenigün M. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2001: 839-849.
102. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. .Ü Basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997; 839-852.
103. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
104. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologica* 1995; 38. 1378-1388.
105. Stepan CM, Lazer MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance *Trends in Endocrinology Metabolism* 2002; 13(1) 18-23
106. Howard BW. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipid* 1994; 5. 216-20.
107. Swislocki ALM, Chen Y-DI, Golay A. Insulin suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes *Diabetologia* 1987, 30 622-26
108. Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, Acilci D. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nature Genetics*, 1998; 20: 294-98.
109. Karşıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücrelerinde insülin Direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004: 75-77.
110. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412 419
111. Tara M. Wallace, MD, Jonathan C. Levy, MD and David R. Matthews, MD: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495
112. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130:963-973

113. Makita Z, Vlassara H, Cerami A, et al. Immunochemical detection of advanced glycosylation in productions in vivo. *J Biol Chem* 1992;267:5133-5138.
114. Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetyl choline-induced coronary artery response. *Eur Heart J* 2000;21:895-900.
115. Ferranini GM, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N. England J. Med.* 1987;317:350-357.
116. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic features of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990;39:167-174.
117. Laakso M, *Int Diabet Man*:2003;15:1-8.
118. Gray RP & Yudkin JS *Int Textbook of Diabets mellitus*, 1997.
119. Adapted from type II diabetes basics. Mineapolis MN: International diabet center, 2000.
120. Zabolgoitia M, Ismaeil MF, Maclady FA. Prevalance of diabetic dysfunction in normotansive, asytmomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;87:320-323
121. Poirier P, Bogaty P, Philippon F, et al. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003;52(8):1056-1061.
122. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1256-62.
123. Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol* 1993;38: 263-71
124. Dağdelen S. Editöryel Yorum: Koroner Arter Hastalığında Kollateral Dolaşım ve Sol Ventrikül Fonksiyonları. *Ana Kar Der* 2002;2:96
125. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence onsurvival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989;117:290-5
126. Feskens EJ, Kromhout D. National institute of public health and environmental protection, department of cronic disease and environmental epidemiology. Bilthoven

- Netherlands. Hyperinsulinemia, risk factors and coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *Arteriosclerosis and thrombosis* 1994; 14: 1641-1647.
127. Peter B, Antony P, Per T, Ian G, Christian L, Anders Hamsten. Insulin, intact and split proinsulin and coronary artery disease in young men. *Circulation* 1995;92: 1422-1429.
128. Maseri A. *Ischemic Heart Disease*. New York:Churchill Living-stone;1995
129. Larsen S, Lauritsen KB, Christiansen I. Oral glucose tolerance, insulin and gastric inhibitory polypeptide secretion in patients recovered from acute myocardial infarction. *Diabetologia* 1981; 21:335-336.
130. Lichtenstein MJ, Yarnell JW, Elwood PC, Beswick AD, Sweetnam PM, Marks V, Teale D, Riad-Fahmy D. Sex hormones insulin, lipids and prevalent ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 647-657.
131. Tatlı E, Yıldız M, Gül C, Birsin A, Karahasanoğlu E, Özçelik F, Ozbay G. Effect of obesity on coronary collateral vessel development in patients with coronary artery disease. *Angiology* 2005 Nov-Dec;56(6):657-61.
132. Elliot M. Eugene Braunwald . *Acute Myocardial Infarction*. In: Braunwald E(ed). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Company.6th edition 2001;p:1146-1147
133. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1756-1824.
134. Van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nucl Cardiol* 2001;8:687-93.
135. Atalay R. Karaciğer sirozunda insülin direnci, Tıpta uzmanlık tezi.2008
136. Islam MM, Ali A, Khan NA, Rahman A, Majumder AS, Chowdhury WA, et al. Comparative study of coronary collaterals in diabetic and nondiabetic patients by angiography. *Mymensingh Med J* 2006;15:170-5

137. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 498-504

138. Akdeniz S. Diyabetik olmayan iskemik kalp hastalarında insülin direncinin koroner arter kollateral gelişimine etkisi. Uzmanlık tezi 2004















