

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

İNSÜLİN REZİSTANSI VE DÜŞÜK ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN
KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgül YILDIZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Uğur Kemal TEZCAN

Manisa, 2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı ve ihtisas hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tez çalışmamı her aşamasında yönlendiren ve destekleyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Uğur Kemal TEZCAN' a, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Prof. Dr. Talat TAVLI, Doç. Dr. Hakan TIKIZ, Doç. Dr. Ali Rıza BİLGE, Yrd. Doç. Dr. Ozan ÜTÜK ve Yrd. Doç. Dr. Özgür BAYTURAN'a şükranlarımı sunarım.

Tezime katkılarından dolayı Biyokimya ve Klinik Biyokimya Ana Bilim Dalından Prof. Dr. Zeki ARI' ya, tezime bilimsel katkılarından ve manevi desteğinden dolayı Biyokimya ve Klinik Biyokimya Ana Bilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Yeşim GÜVENÇ' e ve asistan Dr. Derya AKSOY' a, tezimin hazırlanması ve yazılması konusundaki yardımlarından dolayı değerli arkadaşım Uzm. Dr. Eşref TUNÇER' e ve Dahiliye Ana Bilim Dalından asistan Dr. Güler ÖZCAN' a teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli asistan doktorlara, tez hastalarımın hazırlanması ve kanlarının alınması aşamasında emeği geçen tüm Kardiyoloji hemşirelerine, sekreter ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim. Gerek pratisyen hekimlik gerekse asistan doktorluk dönemimde bana her konuda destek olan değerli eşim Ömer' e ve canım oğlum Utku' ya sabırlarından dolayı sonsuz teşekkürler...

Yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime binlerce teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	4
II. GENEL BİLGİLER	
1. Ateroskleroz	7
2. İnsülin Rezistansı	23
3. Adiponektin	40
III. GEREÇ VE YÖNTEM	
1. Hasta grubu	42
2. Biyokimyasal analiz	43
3. Koroner anjiyografi	44
4. İstatistiksel analiz	46
IV. BULGULAR	47
V. TARTIŞMA	53
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
VII. ÖZET	60
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	63
IX. KAYNAKLAR	66

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), insanları en üretken çağında etkileyen kronik, ilerleyici bir hastalıktır. En başta gelen ölüm nedenlerinden birisi olup, aynı zamanda da yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir. Koroner arter hastalığı tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır. Elde edilen tüm gelişmelere rağmen halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır (1).

Koroner arter hastalığının en sık nedeni aterosklerozdur. Bugün bilinmektedir ki; ateroskleroz daha fetal dönemde iken özellikle hiperkolesterolemik anne fetüslerinde başlamaktadır. Ateroskleroza genetik bir yatkınlık olmakla birlikte aterosklerozla ilişkili pek çok hastalık sonradan kazanılır. Kısacası aterosklerozun hayatın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan klinik sonuçları önlenemez (2).

Bugün için KAH' a ait tanımlanmış pek çok geleneksel risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin saptanması ve tedavisi, asemptomatik bireylerde koroner arter hastalığının ve belirlenmiş hastalığı olan KAH tanılı kişilerde ise tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir (3).

Diyabetes Mellitus ve KAH kombinasyonu son dekatlarda neredeyse bir epidemiyi almıştır. Hızlı sosyoekonomik gelişme, sanayileşme, ortalama yaşam süresinde artma ve hazır gıda tüketiminin artması bu epidemiyi pekiştirmiştir. Dünyada 150 milyon kişinin diyabete yakalandığı (erişkin nüfusun yaklaşık %4'ü) ve 2025 yılında bu sayının 300 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (4).

Tip 2 diyabetes mellitus, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür ve günümüzde KAH eşdeğeri olarak kabul edilen klinik durumlardan bir tanesidir. Ancak son zamanlarda diyabet ve diyabet öncüsü olarak kabul edilen metabolik

sendrom, İnsülin rezistansı ve bozulmuş açlık glukozu olarak adlandırılan klinik tabloların sanıldığından daha ciddi birer risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (5). Tip 2 diyabetes mellitus patogeneğinde insülin rezistansının önemli bir yeri vardır. Aşikâr diyabet gelişiminden önce insülin rezistansında artışla karakterize prediyabetik bir dönem olduğu günümüzde bilinmektedir. Obezite, dislipidemi, hipertansiyon v.b. geleneksel risk faktörlerinin de genelde eşlik ettiği bu prediyabetik dönemde dahi kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı rapor edilmiştir. Eşlik eden risk faktörlerinden bağımsız olarak, insülin rezistansının ve hiperinsülineminin artan bu kardiyovasküler riske olan katkısı halen tartışmalı bir konudur(6).

İnsülin rezistansı; hiperinsülinemiden başlayarak metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı ve tip-2 diyabete kadar gidebilen geniş spekturumlu bir klinik antitedir. Aterosklerozun, bu klinik antitenin hangi aşamasında başladığı bilinmemektedir (7).

Aşikâr diyabet öncesinde kompensatuar hiperinsülinemi sayesinde kan glukozunun normal sınırlarda tutulduğu, uzun süren bir insülin rezistansı dönemi vardır (8). Bu nedendir ki; dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi olan aterosklerozun ne zaman başladığı, ateroskleroza ne zaman, hangi düzeyde, nasıl ve ne derece müdahale edilmesi gerektiği oldukça önemlidir. Dolayısıyla aterosklerotik hastaları erken dönemde saptamada ve bu hastaların risk faktörlerinin belirlenmesinde, insülin rezistansı bir parametre olarak kullanılabilir. Bu açıdan KAH için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalı olan insülin rezistansının saptanması ve KAH ile olan ilişkisini değerlendirmek önem kazanmaktadır.

Adiponektin adipositlerden salınan bir plazma proteindir. Adiponektin yağ asidi oksidasyonunu stimüle eder, plazma trigliserid seviyelerini azaltır. Adiponektin adipositlerden salınan bir mediyatördür. İnsülin rezistansı ve aterosklerozda rol oynadığı bilinmektedir (9,10). Bunun yanı sıra insülin reseptör sensitivitesini arttırdığı, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilerinin olduğu saptanmıştır.(9,10,11). KAH' da adiponektin düzeylerinin rölatif olarak daha düşük olduğu, glukoz intoleransı prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (9).

Adiponektin seviyelerinin normal kan glukoz düzeyi olanlara oranla prediyabetik ve diyabetik hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (10,11). Ayrıca prediyabetik KAH' da plazma adiponektin seviyelerinin prediyabetik olup KAH bulunmayan hastalara göre daha düşük olduğu da saptanmıştır(10,11). Prediyabetik, diyabetik ve aterosklerotik hastalarda düşük plazma adiponektin düzeyleri ile insülin rezistansı birlikteliğini gösteren klinik çalışmalar vardır(10,11). Adiponektin düzey artışı ile obezite, dislipidemi, KAH ve insülin rezistansı negatif korelasyon göstermektedir(10).

Çalışmamızda insülin rezistansı ve adiponektin düzeylerinin KAH gelişimine katkısının olup olmadığını ve KAH şiddeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

1. ATEROSKLEROZ

1a. Tanım

Ateroskleroz (AS), arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikime karşı gelişen kompleks inflamatuvar, fibroproliferatif bir cevaptır (12). Damar duvarında bu birikim plak oluşumuna, vasküler remodelinge, akut ve kronik kan akımı azalmalarına ve hedef organa oksijen taşınmasında zorluklara yol açmaktadır. Endotelial hasarın muhtemel nedenleri; okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), infeksiyöz ajanlar, toksinler, sigara, hiperglisemi ve hiperhomosisteinemidir. Dolaşımdaki monositler damar duvarına göç etmekte ve endotelial hasara yol açabilecek çok sayıda sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açmaktadır.

Ateroskleroz elastik arterlerin (aorta ve popliteal arterler) ve büyük- orta büyüklükteki müsküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığıdır. Nadiren daha küçük arterler etkilenirler. Ateroskleroz nedenleri saptanıp tedavi edilirse durdurulabilen veya geriletilebilen çok faktörlü, morbit ve mortal, sadece koroner arterleri değil tüm arteriyel ağacı tutabilen ve etkileyen sistemik bir hastalıktır (13).

Bazı kişiler AS' ye diğer insanlardan daha yatkındır. Bu durum aynı kişide farklı arter segmentleri için de geçerlidir. Kişinin proaterojenik faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını genellikle genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını belirgin olarak etkiler ve KAH gelişip gelişmeyeceğini belirlerler (14).

1b. Epidemiyoloji

Aterosklerozun temel yerleşim yerleri koroner arterler, aorta ve dalları, servikal ve iliyak arterlerdir (15). Anatomik yer neresi olursa olsun tüm bölgelerdeki

patofizyoloji benzerdir. Bu nedenledir ki; vasküler bir yatakta AS görülmesi diğer vasküler yataklarda da benzer olayların görülme riskini arttırır.

Son zamanlarda yapılan ve önemli bir veri kaynağı olan CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic events) çalışmasının sonuçlarına göre; periferik arter hastalığı olanların %6.4' ünde serebrovasküler olay öyküsü ve yaklaşık üçte birinde (% 30.4) KAH öyküsü saptanmıştır. Benzer örtüşmeler diğer 2 grup olan iskemik inme ve akut miyokard infarktüsü (AMI) gruplarında da görülmüştür. Tüm çalışma hastalarının dörtte birinde (% 26) en az 2 vasküler yatağın semptomatik tutulumu gözlenmiştir (16).

Ülkemizde de AS ve neden olduğu hastalıklar tüm dünyada olan durumdan hiçte farklı değildir. TEKHARF çalışması KAH' nın ülkemizdeki durumu hakkında bilgiler sunmaktadır (17). Bu çalışmaya göre; erişkin nüfusta KAH prevalansı % 3,8' dir. Yıllık insidans erkeklerde 840/100.000, kadınlarda ise 620/100.000 olarak saptanmıştır. Ülke genelinde tüm nedenlere bağlı ölümlerin %42' si KAH' a bağlıdır. KAH mortalitesi erişkin erkeklerde yüzbinde 510, kadınlarda ise 530 olarak saptanmıştır. Bu rakamlar Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında koroner ölüm olaylarının ülkemizde her iki cinsde de yüksek düzeylerde olduğunu göstermektedir (18).

1c. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Ateroskleroz primer olarak elastik arterlerin intimasını etkiler. Aterosklerotik lezyonlar uzun yıllar içinde gelişir ve pek çok safhadan geçerler. Süreç temelde, bilinen risk faktörlerinin etkisiyle gelişen endotel disfonksiyonuyla başlar. Damar içi homeostaz ve homeostazın düzenlenmesinde temel bir fonksiyon gören endotel hücrelerinin disfonksiyonu bu hücrelerin AS' ye karşı koruyucu özellikteki maddeler üretme yeteneğini azaltır. Fakat aterosklerotik süreci tetikleyen adezyon moleküllerinin ve kemoatraktanların salgılanması artar. Aterosklerotik plağın oluşumunda ve komplike olmasında yüzey proteinleri çok önemlidir. Bu sürecin önemli hücreleri olan endotel, lökosit ve trombosit yüzeylerinde beliren inflamasyon ve trombozun ortaya çıkışında katkısı olan bu önemli proteinler başlıca 3 grupta toplanabilirler; selektinler, immünoglobulin üst ailesi ve integrinler

(19). Ayrıca reaktif oksijen türleri de AS' de önemli rol alırlar. Kronik bir süreç olan AS' de plağın oluşumunda, yüksek riskli hale gelişinde ve trombüs oluşumunda da bu reaktif oksijen türleri etkili olurlar.

Devamlı mikro travmaya maruz kalan ostium, bifurkasyon bölgesi ve damarların kıvrılma yerleri, endotel disfonksiyonunun ilk görüldüğü damar kısımlarıdır. Endotel disfonksiyonu ile birlikte intimal kalınlaşma, inflamasyon, immün yanıtlar, lipoprotein oksidasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit aktivasyonu AS patogeneğinde rol oynayan temel mekanizmalardır (20).

Endotel Disfonksiyonu

Aterojenik uyarılar endotel yapı ve fonksiyonunda adaptasyonla ilgisi olmayan değişikliklere yol açabilir; plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artması, kan lökositlerine adhezyon kapasitesinin artması, protrombotik ve antitrombotik faktörler, büyüme uyarıcıları ve inhibitörleri, vazodilatör maddelerin fonksiyonlarında lokal dengesizlikler gibi. Topluca endotel disfonksiyonu olarak adlandırılan bu olaylar AS' nin başlama, ilerleme ve klinik olarak komplike olmasında oldukça önemlidirler (21).

Vasküler endotelyum bir takım vazodilatör maddelerin sentez yeridir. Endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatör sentezinde bozulmanın yanında prokoagulan ve vazokonstriktör madde salınımında da artış olur.

İnsülin endotelden nitrik oksit salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin rezistansı durumunda nitrik oksit salınımındaki azalma endotel fonksiyon bozukluğunun temel nedenini oluşturmaktadır.

Nitrik oksit guanil siklazı aktive ederek vazodilatasyon sağlar. Ayrıca interlökin-1, intrasellüler adezyon molekülü 1, monosit kemoaktif protein gibi sitokinleri baskılayarak lökosit ve trombosit adezyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirini etkileyerek reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını sağlar. Ortaya çıkan bu reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksiti peroksinitrit oluşturmak üzere yıkarak inhibe ederler. Nitrik oksitin bu fonksiyonları bozulduğunda intimaya monosit adezyonu, düz kas hücre migrasyonu ve bunun

sonucunda makrofaj köpük hücreleri oluşumu başlar. Böylelikle ateroskleroz süreci tetiklenmiş olur. Diyabetes mellitusta (DM) görülen hiperglisemi, serbest yağ asit salgılanmasındaki artış ve insülin rezistansı; endotel üzerindeki olumsuz etkilerini nitrik oksitin sentezini baskılayarak yada yıkımını arttırarak yapar (22). Nitrik oksit ayrıca trombosit adezyonunun ve trombositlerin damar duvarıyla olan ilişkilerini inhibe eder ve prostasiklinin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini arttırır.

İnsülin rezistansı ile endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma şeklinde öngörülen endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan bireylerde insülin rezistansı varlığı anormal endotel bağımlı koroner arter cevabı ile korelasyon göstermiştir (23). Bu çalışmalarda insülin rezistansı ve endotel disfonksiyonu arasında saptanan ilişkinin, tabloya eşlik eden hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır. Buna karşın bu risk faktörlerinin endotel disfonksiyonuna katkıları gözardı edilemez.

İnsülin rezistansı, hiperinsülinemi obezite, yüksek trigliserid (TG) ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri, okside düşük LDL, hipertansiyon (HT) ve artmış reaktif oksijen radikalleri üretimini kapsayan metabolik sendrom (MS) komponentleri endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir.

Endotelin 1 endotelden insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Hiperinsülinemi endotel hücresinde endotelin 1 sentezini arttırmakta, artan endotelin 1 düzeyi ile insülin direnci ağırlaşmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır.

Ateroskleroza Yatkın Bölgeler

Aterojenik uyarandan bağımsız olarak özellikle bifurkasyonlarda olmak üzere doğumdan itibaren herkeste belli bölgelerde tıkaçıcı olmayan intimal kalınlaşmalar vardır. Bu intimal kalınlaşmalar zamanla ilerler. Adaptif intimal kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim veya baskı ve shear stres gibi mekanik güçlere yanıt olarak gelişir (24). Azalmış shear stres ve artan basınç adaptif intimal kalınlaşmayı

teşfik ederek basıncı normale çekmeyi hedefler. Ekzantrik intimal kalınlaşma sıklıkla basıncın eşit dağılmadığı bifürkasyonlara yakın ve dallanma bölgelerinde görülür (25). Kanıtlar akım özelliklerinden daha çok damarın şeklinin adaptif intimal kalınlaşma miktarını belirlediğini ve sonunda semptomatik lezyon oluşumu için risk faktörü oluşturduğunu düşündürmektedir (26).

Aterojenik uyarının etkisi altında AS oluşumu için adaptif intimal kalınlaşma iyi bir zemin oluşturur. Mevcut intimal kalınlaşmalarda erken dönemde bulunan düz kas hücrelerinin aterosklerotik lezyon eklenince klonlaşma göstermeleri lezyon oluşumunda klonal genişlemeyi düşündürmektedir. İleri lezyonların adaptif intimal kalınlaşma olan bölgelerle sınırlı olmamalarına karşın özellikle hayvanlarda hiperlipideminin indüklediği AS' de lezyonlar bu AS' ye elverişli alanlarda diğer alanlara göre daha erken ve daha hızlı oluşurlar (27).

Yağlı Çizgiler

Aterosklerozun erken lezyonları özellikle disfonksiyone endotelde, intimal kalınlaşmanın olduğu AS' ye meyilli bölgelerde oluşur. İnflamasyon ve immün yanıtlar aterogenezin daha en başında önemli rol oynarlar. Hiperkolesterolemi endotel geçirgenliğinde ve transsitozda artması lipoproteinlerin intimada birikmesi ve endotel aktivasyonu ile birlikte monosit ve T lenfosit birikimine neden olan vasküler hücre adezyon molekülü 1' in fokal ekspresyonu ile ilişkilidir. İntimada monosit kökenli makrofajlar kandan gelen LDL' leri muhtemelen oksidatif değişimden sonra çöpçü reseptörleri aracılığıyla içeri alırlar ve lipidden zengin köpük hücrelerine dönüşürler. Bu inflamatuvar hücreler erken yağlı çizgi lezyonlarının esas kısmını oluştururlar. Yağlı çizgiler lümen içine uzanmadığından semptomu neden olmazlar (28-29).

Yüzyıllardır etnik kökenden ve toplumda iskemik kalp hastalığı prevalansından bağımsız olarak dünyadaki her yenidoğanda aortta yağlı çizgi olduğu bilinmektedir. Yakın zamanda yağlı çizgilerin insan fetüslerinde de olduğu, fakat geç gebelikte ve erken çocuklukta düşük kan kolesterolüne bağlı olarak fetal aortik yağlı çizgilerin gerileyebileceği ve çocukluk döneminden sonra tekrar ilerleyebileceği gösterilmiştir (30-31).

Plak Gelişimi

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi aterosklerotik lezyonun ilerleme sürecini 8 değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama öne sürmüştür (32). Buna göre:

Tip-I lezyon en erken lezyon olup minör lipid birikimleri ve nadir makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Doğumdan hemen sonra bebeklerin %45' inde tip-I lezyon vardır. Bu lezyon çocukluğun ilk yıllarında azalır ancak 10 yaş civarında tekrar artar.

Tip-II lezyonda ise makrofaj köpük hücreleri daha fazladır ve tipik olarak yağlı çizgilenmeler olarak organize olmuşlardır. Daha az T lenfosit hücreleri, mast hücreleri, lipid ve düz kas hücreleri vardır.

Tip-III lezyon klasik olarak aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanır. Tip-II lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipid depozitlerinin olmasıdır. Bu lipid makrofajlar ve T hücrelerinin altında, lezyonun en derin yerinde birikir. Lipid depozitleri intimanın hücrel organizasyonunu bozar. Tip-III lezyonların varlığının gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğuna inanılmaktadır.

Tip-IV lezyonlarda ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücreden fakir bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden hem de lipoprotein lipidlerin direkt birikiminden kaynaklanabilir. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Adventisyal vazavazorumlardan kaynaklanan kapillerler plağın daha derin kısımlarına doğru büyümeye başlar. Bu lezyonlar genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını arttırmırlar. Artık bu aşamada gerçek lümen hacmini korumak adına arterde yeniden yapılanma başlar. Ancak bu lezyonların koroner anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Tip-IV lezyonlar klinik olarak sessiz olup, bunların intravasküler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya radyoaktif madde ile işaretlenmiş ligandlarla tanımlanması önemlidir. Çünkü bu lezyonların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma potansiyelleri vardır.

Tip-V lezyonlar lipid çekirdeği kaplayan fibröz doku artışıyla karakterizedir. Bu fibrozisi prolifere olan ve kollajen ile proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks proteinleri salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. İnsanlarda tip-V lezyonlarda fibröz dokuyu oluşturan hücrelerin media tabakasından mı yoksa daha önceden var olan intima hücrelerinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Plak hacminin çoğundan kollajen sorumludur ve tip-V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip-V lezyonlar çok büyük olduğundan arterde remodeling ile kompanzasyon gerçekleşemez. Sonunda lümen daralır ve anjiyografik olarak saptanabilir. Tip-V lezyonlar Tip-IV lezyonlara göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen yırtılmaların çoğu bu lezyonlarda gerçekleşir. Yırtılmaya eğilimli Tip-V lezyonlarda tipik olarak plakla çevredeki normal intima arasında ince bir fibröz bir doku tabakası vardır.

Tip-VI lezyonlar trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Tip-VI lezyon gelişmesindeki temel neden plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sıktır. Akut miyokard infarktüsü (AMI) ve kararsız angina gibi klinik olaylar birkaç istisna dışında Tip-VI lezyona bağlıdır.

Tip-VII ve Tip-VIII lezyonlar lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip-VII lezyonlar) veya ön planda kollajenden oluşan (Tip-VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonları hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır.

Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi ve Modifikasyonu

Hiperkolesterolemi gibi proaterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında ilk saptanan değişiklikler, subendotelyal intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada LDL düzeyi arttığında çok miktarda LDL endotelyumdan geçerek intimaya gider. Transendotelyal permeabilitenin artmış olduğu arteryal ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır.

LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikrodamar sistemi eksiktir. Bu nedenle LDL ekstrasellüler matriks içinde tutulur (33). Matriks

proteoglikanlarının LDL' ye afinitesi vardır. Bu sayede LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur.

LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL komponentlerinin degranülasyonunu içeren bir dizi modifikasyona uğrar. Bunlar LDL partikülü üzerine muhtemelen doku makrofajlarınca oluşturulan oksijen radikalleri yoluyla yapılan oksidatif bir saldırı ile açıklanabilir (34). Ancak LDL' yi kanda oksidasyondan koruyan antioksidanların intimada aynı süreci neden önleyemediği bilinmemektedir.

Düz Kas Çoğalması

Lipid çekirdekleri olan plakların başlıkları bağ dokusu matriksini üreten düz kas hücrelerinin lakünlerini içeren kollajen kafesten oluşmuştur. İntimal düz kas hücreleri apoptozisle ölmeye eğilimlidirler ve başlıkların çoğu göreceli olarak asellüler kalır. Kollajen depolanması yanı sıra düz kas hücre göçü ve çoğalması düz kas hücrelerinin kendileri de dahil hemen hemen tüm hücreler tarafından üretilen büyüme faktörlerince sürdürülür (35). Damar duvarında biriktiklerinde trombosit, fibrin ve trombin de düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir. Tüm fibrin-trombin kompleks kalıntıları düz kas hücre çoğalmasının güçlü uyarıcılarıdır.

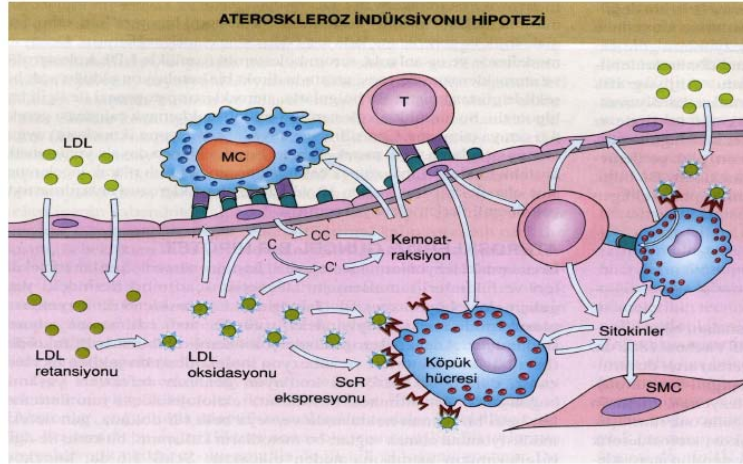
İnflamasyon ve İmmün Mekanizmalar

Ateroskleroz artık günümüzde inflamatuvar bir hastalık ve vasküler yatağın zaman zaman alevlenen inflamasyonu olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla AS' de başta lenfositler ve monosit-makrofajlar olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücreler rol oynar. İnflamasyon hem lokal hem de sistemik olarak tromboz oluşumunu uyarabilir. Yakın zamana kadar sadece homeostazda rolü olduğu düşünülen trombositlerin de inflamatuvar süreçte önemli roller aldığı anlaşılmıştır (36).

Disfonksiyone endotele T-lenfositlerin yapıştığı gösterilmiştir. Burada aktive olan lenfositler büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak diğer hücrelerin de aterosklerotik süreçte yer almalarını sağlar. Primer sitokinler: Tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin 1' dir. Bu maddeler diğer sitokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarırlar. Özellikle interlökin-6' nın uyarılması

önemlidir, çünkü bu sitokin tüm akut faz reaktanlarını birden uyaran tek interlökindir. Monositler ve bunlardan oluşan makrofajlar da disfonksiyone endotele yapışarak intimal alana geçer ve metalloproteinazlar gibi inflamasyonu sürdüren pek çok maddeyi salgırlar (37). Makrofajlar intimaya girip aktive olunca lokal hücre kümelenmesine ve endotel fonksiyonlarına etki eden güçlü sitokinler salgılanmasına neden olurlar. Makrofajlar hem LDL oksidasyonunu hem de okside olmuş LDL'nin spesifik temizleyici reseptörler tarafından alınmasını başlatırlar.

Humoral ve hücrel immün sistem AS gelişimini düzenler. Plak T hücreleri ve ürünleri AS'yi teşvik ederken, plak dışı B hücreleri ve ürünleri ise AS'ye karşı koruyucudur. Ateroskleroz hücrel ve humoral olayların aracılığıyla immün aktivasyon ve takip eden modülasyonla gelişen plakta bazı antijenler oluşur. İmmün modülasyona ait bir başka kanıt ise ileri aterosklerotik lezyonlarda bulunan tüm hücre tiplerinde immün mediyatör CD40 ve ligandı CD154'ün upregüle ekspresyonudur. CD40'ın CD154 ile etkileşimi humoral ve hücrel cevabı harekete geçirir. Bu etkileşimin önlenmesi ile aterosklerotik lezyonların gerilediği gösterilmiştir (38-39).



Şekil 1: Ateroskleroz indüksiyonu hipotezi.

İlerlemiş Plaklar

İlerlemiş plaklar lümen daralmasına yol açarak semptomatik olabilirler. Lipidler hücre dışında birikmeye başladığında aterogenez yağlı çizgi evresini geçmiş demektir. Oksidasyona uğrayan LDL sadece aterosklerotik plaklarda bulunur, normal intimadaysa bulunmaz (28).

Yağlı çizgi evresini geçmek sadece lipid birikimiyle olmaz; düz kas hücrelerinin ürettiği bağ dokusu da birikerek oldukça heterojenik aterosklerotik lezyonların oluşumuna yol açar. Bazı plaklar lipidden zenginken bazıları da lipidden fakirdir ve morfolojileri farklı komşu plaklar oluşabilir (40). Endotel erken dönemde sağlamdır. Ancak daha sonra olgun plaklarda üzerlerine trombositlerin yapıştığı yüzeyel köpük hücre infiltrasyonuna bağlı olan disfonksiyone alanlar görülür (41). Sonrasında endotele yapışan trombositlerden büyüme faktörleri salınır ve mikrotrombüsler plaktaki düz kas hücrelerinin daha çok bağ dokusu matriksi üretmelerini uyarabilir. Disfonksiyone endoteldeki sızıntı nedeniyle sadece lipoproteinler değil kandan kaynaklanan albümin ve fibrinojen gibi birçok bileşen gelişen lezyonda yer alır.

İlerlemiş plakların bir grubu düz kas hücrelerinin aracılık ettiği iyileşme ve tamir işlevleri ve kalsifikasyon ile kararlı hale gelerek yırtılmaya karşı dirençli olur. Bu kararlı plaklar stabil koroner sendromların en sık nedenidir.

Hassas Plak

İleri lezyonların bir grubu ki; hassas plaklar olarak bilinirler, lümen trombozuna neden olabilecekleri için özellikle tehlikelidirler. Hassas plağın yırtılıp üzerine trombüs eklenmesi kararsız angina, AMI ve ani koroner ölüm gibi akut koroner sendromların en sık sebebidir (42-43). Plağın yırtılma riski plak büyüklüğünden çok plak tipine bağlıdır: lipidden zengin ve yumuşak plaklar kollajenden zengin ve sert plaklara göre daha hassas ve yırtılmaya daha yatkındır. Üstelikte doku faktör içeriğinin yüksek olması nedeniyle plaklar yırtıldıktan sonra daha trombojenik olurlar. Plağın hassas olması 3 faktöre bağlıdır: lipidden zengin çekirdeğin büyüklüğü, plak yıkımıyla inflamasyon ve düz kas hücrelerinin eksikliği ile iyileşmenin bozulması. Plak büyüklüğü ve darlığın şiddeti plak hassasiyeti

konusunda hiçbirşey ifade etmez (44). Küçük çap ve kompensatuvar remodeling nedeniyle birçok hassas plak koroner anjiyografide görülmez.

1d. Aterosklerozu Etkileyen Faktörler

Ateroskleroz genlerle çevre arasında çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Kişinin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını belirgin olarak etkileyerek KAH gelişip gelişmeyeceğini belirlerler.

Erkeklerde yapılan otopsi çalışmalarında aterosklerotik lezyonların yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan 3 faktör; yüksek kolesterol, düşük HDL ve yüksek kan basıncı bireysel değişkenliğin ancak %25' ni açıklamaktadır (45). Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır.

Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol, düşük serum HDL kolesterol, sigara, HT, DM ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız major risk faktörleri tanımlanmıştır (46). Tedavi edilmedikleri takdirde bu major risk faktörleri her biri ayrı ayrı klinik bir olaya yol açabilir. Bununla birlikte temelde AS için yüksek serum LDL kolesterol düzeyleri tek başına gerekli ve bağımsız bir etiyolojik ajan olarak tanımlanmıştır (46-47).

Lipoproteinler

Yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol düzeyleri KAH için başlıca bağımsız major risk faktörleridir. Yüksek serum LDL kolesterol düzeyleri primer KAH risk faktörü olarak olarak görülmektedir. Total ve LDL kolesterol düzeyleri ne kadar yüksek ise aterosklerotik olay gelişme riski de o kadar yüksek olmaktadır (46).

Ortalama kolesterol düzeyinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL kolesterol düzeyi KAH' ı öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda HDL düzeyi bir öngördürücü olamayabilir (48). Yani düşük HDL kolesterol ve lipid dışı faktörler LDL kolesterolün etkisini artırır.

Sigara

Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda AS ile ilişkili klinik olaylarda major ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür (48-51). Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerinden ve iskemik inme için major risk faktörlerindedir. Sigara patogenetik olarak kolesterole bağlı bir faktördür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik etki yaparak KAH riskini artırır (48,49). Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağımlı ve geriye dönebilen bir bozulma vardır. Ayrıca sigara koroner arter spazmına da katkıda bulunur (52).

Sigara stabil angina için değil ancak AMI için güçlü bir risk faktörüdür (48). Bu durum sigaranın AS' ye yol açmadığı ancak belli bir koroner AS seviyesine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini arttırdığı anlamına gelebilir. Bu konudaki kanıtlar otopsi takipleri yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir. Sigara içenlerde koroner AS (kabaca intimal yüzeyde plak olmaması olarak değerlendirilmiştir) sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir (45). Bu bulgu PDAY çalışmasında da doğrulanmıştır; koroner AS derecesi ile tiyosiyonat (sigaraya maruz kalma göstergesi olup postmortem ölçülmüştür) arasında bir ilişki saptanmamış ancak mikroskobik düzeyde mevcut plakların daha hızlı ilerleyerek hastalığın ileri evrelerine daha erken geçirdiği gözlenmiştir (53). Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerde sigara içenlerde içmeyenlerden daha sık koroner trombus saptanmıştır. Elimizdeki bilgiler sigaranın doku faktör ekspresyonunu artırarak plağın trombojenitesini arttırabileceğini düşündürmektedir (54). Koroner aterosklerozun aksine aort aterosklerozu özellikle abdominal aorta anevrizması sigara içmeyle yakından ilişkilidir.

Sigaranın aterojen değil de trombojen olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (55,56). 1- Sigara trombüsün aracılık ettiği olgularda (AMI v.b) güçlü bir risk faktörü olmasına karşın AS' nin sadece semptomu neden olduğu durumlarda (angina pectoris) bir risk faktörü değildir. 2- Anjiyografik olarak sigara yavaş plak progresyonundan çok koroner arterlerde hızlı trombozla ilişkilidir. 3- AMI' da tromboliz sonrası sigara içenlerde içmeyenlere oranla damarda daha az rezidüel duvar hastalığı kalır. 4- Sigara sistemik hipertrombotik bir durumla (sistemik

trombin üretimi, aktive plateletler ve yüksek fibrinojen) ilişkilidir (57,58). 5- Patofizyolojik olarak sigara ile koroner tromboz arasında güçlü bir bağlantı varken altta yatan AS ile bağlantısı zayıftır. 6- Sigaranın bırakılmasıyla AMI riskinin hızla ciddi ölçüde azalması sorumlu sürecin hızla gerilediğini gösterir (55,59).

Hipertansiyon

Hipertansiyon patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir AS hızlandırıcısı olmakla beraber KAH için bağımsız bir major risk faktörüdür (47).

Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner AS oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir (48). Hipertansiyon normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında AS' yi indüklemeyi; tek başına aterosklerotik değildir. Aterosklerozu hızlandırması için kan basıncının belli bir değerin üzerinde olması gerekir (60, 61). Framingham çalışmasının son verilerine göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür.

Diyabetes Mellitus

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla beraber istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer major kardiyovasküler risk faktörü insüline bağımlı olmayan Tip-2 DM' dir. Tip-2 DM ve hiperkolesterolemi KAH oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir (48). Total kolesterol düzeylerinin 150mg/dL olduğu toplumlarda DM' si olanlarda bile aterosklerotik olaylar nadirdir (47). Ayrıca Tip-2 DM öncüsü insülin rezistansı (İR) ile glukoz tolerans bozukluğu kardiyovasküler riski oldukça arttırmaktadır. Ancak İR'nin kendisinin hiperinsülinemi, hiperglisemi (ileri glikolizasyon son ürünleri), hemostatik bozukluklar (trombositler, koagülasyon ve fibrinoliz) ve DL gibi geleneksel risk faktörleri (yüksek TG, düşük HDL ve yüksek LDL) ve HT' nin tek başlarına rolü net değildir.

Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırlardaki glukoz değerleri de AS ile ilgili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir (62-64). Yani DM' nin hangi mekanizmalarla AS' yi teşvik ettiği ve/veya klinik sonuçları çok az anlaşılmıştır.

PDAY çalışmasında %8' in üzerindeki glikohemoglobin düzeylerinde 25-34 yaşındaki bireylerin yağlı çizgi yaygınlığında ve sağ koroner arter lezyonlarında

artış saptanmıştır (65). Son zamanlarda diyabetik hastalardaki koroner plakların dış görünüşlerinin diyabetik olmayanlardakine benzediği bilinmektedir. Ancak koroner arterlerin DM' de daha yaygın etkilendiği ve hastalığın daha distale uzanabileceğine dair hem patolojik hem de anjiyografik deliller bulunmaktadır (66).

Diyabetes mellitus eğer AS' yi hızlandırmıyorsa trombotik olayları hızlandırarak AS' ye bağlı olay riskini artırabilir. Diyabetes mellitusta trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri artar. Sıklıkla endotel disfonksiyonu gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir.

Sıkı kan şekeri kontrolünün DM hastalarında aterosklerotik olayları azalttığına dair yapılmış kontrollü bir çalışma yoktur. Tip-2 DM hastalarında yapılan UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)'de mikrovasküler komplikasyonlarda oldukça anlamlı azalma sağlanmasına karşın aterosklerotik olaylarda az ve anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır (67). Diğer yandan statin ile lipid düşürmenin diyabetikler ve sadece bozulmuş açlık glukozu (BAG) olanlar dahil risk altındaki her bireyde faydalı olduğu görülmüştür (68). Akut miyokard infarktüsünden sonra tip-2 DM' lilerde yoğun insülin tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkide bulunduğu gösterilmiştir.

Aile Öyküsü

Otuzbeşin üzerinde vaka kontrollü ve randomize çalışmada KAH ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KAH olması arasında ilişki saptanmıştır (69). Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Koroner kalp hastalığı için en güçlü aile öyküsü, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH öyküsünün varlığıdır. 55 yaş öncesi erkek bir yakınında yada 65 yaş öncesi bir kadın yakınında KAH bulunması pozitif aile öyküsü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca erken yaşta KAH olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça aile öyküsünün KAH' ı tahmin ettirici değeri artmaktadır (70,71).

Cinsiyet

Her iki cinste de major kardiyovasküler risk faktörleri aynı olduğu halde KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır (72). 60 yaş sonrası ise hem erkek hem de kadınlarda ölümün en önde gelen nedeni KAH olmakta ve erkekler kadar kadınlar da KAH' tan ölmektedir (72). Cinsiyetin KAH riski üzerindeki belirgin etkisi kolesterole bağımlıdır. Kolesterol seviyesi ne kadar fazlaysa kardiyovasküler olay riski de o kadar fazladır ve cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar daha erken ortaya çıkmaktadır.

Premenopozal döneme uygun olarak KAH' tan koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menapozla beraber LDL düzeyleri artmaya başlar, HDL' de ise artma durur yada biraz düşer (73). Hormon replasman tedavisinin lipid profilini düzeltmesine karşın östrojenin yararlı etkileri serum lipidi üzerine sınırlı kalmayabilir. Özellikle östrojen tedavisiyle endotel disfonksiyonunun düzelmesi östrojenin damar duvarında direkt AS' ye karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Çünkü vasküler hücrelerde östrojen reseptörleri vardır (74). Ancak son yapılan çalışmalarda östrojenin yararlı olmadığı gösterilmiştir.

Yaşlanma

Yaş KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız olarak AS oluşumu giderek yaşla birlikte artar (75). Ateroskleroz ve stabil anginanın 65 yaş sonrası daha az belirgin olarak artmasına karşın AMI' nin pekçoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaş sonrası görülür. KAH mortalitesi yaşla birlikte giderek artar. Yaşa bağlı artan nabız basıncı ve sistolik kan basıncı miyokard infarktüsü ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir.

Her ne kadar yaş güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine olan bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum total kolesterol değerlerinin 150 mg/dL ve altında olduğu toplumlarda aterosklerotik olay yaşlılarda bile nadirdir (47).

İnflamasyon ve İnfeksiyon

İnflamasyon AS' nin başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynar (75). C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve fibrinojen gibi inflamasyonun sistemik belirteçleri asemptomatik erkeklerde ve kadınlarda kararlı ve kararsız anginası olan hastalarda ve AMI sonrası koroner olayları öngörmeye güçlü parametreler olarak ortaya çıkmaktadırlar (76,77). Düşük derece inflamasyonun bu duyarlı ama özgül olmayan belirteçleri sitokinleri uyarmasıyla karaciğerde üretilirler. Ancak proinflamatuvar sitokinlerin damar duvarının kendisinden mi kaynaklandığı (makrofajlar ?), ateroskleroz yaygınlığı veya aktivitesini yansıtır yansıtmadığı veya kronik infeksiyon gibi inflamatuvar süreci yansıtan damar dışı durumlardan mı kaynaklandığı belli değildir. Kaynakları ve aracılık ettikleri işlev ne olursa olsun proinflamatuvar sitokinler aterogenezi ve/veya sonuçlarını hızlandırabilirler. Ancak inflamasyonun değiştirilebilir risk faktörü olup olmadığı halen bilinmemektedir(78).

İnfeksiyonun AS' ye yol açması olası olmakla beraber kanıtlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle seroepidemiolojik olmak üzere ortaya konan delillerin çoğu Klamidya Pnömonia, Helikobakter Piloni ve bazı Herpes virüslerine (özellikle sitomegalovirüs) yöneliktir (79,80).

Hemostatik Faktörler

Fibrinojen, faktör VII, plazminejen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve trombositler gibi bazı sistemik hemostatik faktörlerin gelecek KAH olaylarını öngörebileceği bildirilmektedir (81,82). Aterosklerozun aracılık ettiği lümen trombozu ve büyük ihtimalle aterosklerotik lezyonların yavaş yavaş ilerlemelerinde trombin üretimi ve trombosit aktivasyonu nedensel bir rol almaktadır.

Hemostatik faktörler arasında KAH ile ilişkisi en güçlü ve tutarlı olan fibrinojen; sigara, diyabet ve CRP ile yakından ilişkilidir (82). Ciddi AS' si olmayan özellikle genç kişilerde AMI' yı tetiklemede protrombotik genetik risk faktörleri önemli görünmektedir ve sigara ile aralarında güçlü ters bir etkileşim vardır (83).

2. İNSÜLİN REZİSTANSI

2a. Giriş ve Tanım

İnsülin rezistansı endojen ve / veya ekzojen insülin etkisinin azalması olarak tanımlanır. Bir diğer deyişle belirli dozda insülin ile beklenenin altında cevap alınması halidir (84). Benzer şekilde invivo ortamda, plazma insülin düzeyi belirli bir kan şekeri düzeyine göre, bulunması gereken konsantrasyonun üzerinde (hiperinsülinemi) ise, insülin direncinden söz edilir (85). Metabolik açıdan insülin rezistansı, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin veya insüline karşı hücre düzeyinde normalde olması beklenen duyarlılığının azalması olarak da tanımlanabilir (86).

Himsworth ve Kerr 1936 yılında, insülin “insensitivitesi” terimini kullanmışlardır. Bu tanımlamayı, obez diyabetik vakalarda oral glukoz verilmesinden sonra uygulanan ekzojen insüline göreceli olarak zayıf glukoz cevabını elde etmeleri üzerine yapmışlardır. Ayrıca DM’ nin, insülin sensitif ve insensitif olarak ikiye ayrılabilceği tezini ileri sürmüşlerdir. Bu tanımlama, bugün için insülin rezistansına eşdeğer yapılan ilk tanımlamadır.

Radyoimmünoassey yönteminin 1960 yılında geliştirilmesi ile , insülin düzeyi ölçülmeye başlanmıştır. Bu sayede, tip-2 DM’ de insülin düzeylerinin artabileceği ve obezitenin hiperinsülinemi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Modan ve arkadaşları 1980 yılında, insülin rezistansı ve hiperinsülineminin santral obezite ile birlikteliğinden söz etmişlerdir (87). Yine bu yıllarda yapılan çalışmalar; plazma insülin düzeyinin, kardiyovasküler hastalık (KVH) için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunu ortaya koymuştur (84,88,89). Daha sonra Reaven 1988 yılında obezite, DM, HT, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften de öte bir sıklıkta, aynı hastalarda bulunmalarını gözlemleyerek, bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür (84). Buradan yola çıkarak insülin rezistansı, hiperinsülinemi, obezite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, HT ve KAH’ tan oluşan “İnsülin Rezistansı Sendromu” (Sendrom X)’ nu tarif etmiştir (84). Sözü edilen patolojiler arasında özellikle insüline bağımlı olmayan tip-2 DM, esansiyel HT ve KAH morbidite ve mortaliteden önemli ölçüde sorumlu tutulmaktadır (84). Ancak bugün için , insülin rezistansı ile

bu patolojiler arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Örneğin, relatif hiperinsülinemi ve insülin rezistansı sendromuna ilişkin diğer özellikler, sağlıklı bireylerin bazılarında belirlenebilirken, insülin rezistansının prevalansı bilinmemektedir (90). İnsüline karşı duyarlılık, normal glukoz toleranslı ve görünürde sağlıklı insanlarda bile, çok geniş bir aralıkta dalgalanmaktadır (89). Ayrıca, insülin rezistansının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı, olguların ancak üçte birinde insülin rezistansı ile ilişkili bulunurken, intraabdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda insülin rezistansı ile ilişkili bulunmuştur. Bir çok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin rezistansını etkileyebilmektedir (91).

Örneğin bu faktörler arasında önemli bir yer tutan cinsiyet kaçınılmazdır. Bunun yanında bölgesel obezite, iskelet kası kütlesi ve fizik aktivite durumu ile bağlantılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilebilecek özelliklerdendir. Puberte ve gebelik (özellikle ikinci ve üçüncü trimestir) ile ilgili hormonal değişimler insülin ihtiyacında sıklıkla artışa neden olur. Yaşlılığın insülin duyarlılığı üzerine etkisi ise tartışmalıdır (92).

İnsülin rezistansının sınıflamasına bakacak olursak, klinikte sık görülen hafif-orta derecedeki insülin rezistansının sonuçları: Bozulmuş glukoz toleransı, Tip-2 DM, HT ve erken aterosklerozdur (Tablo-1) (93). İnsüline cevabın ileri derece azaldığı durum, aşırı insülin rezistansı olarak tanımlanır. Klinik olarak lipoatrofi, anovulasyon, akantozis nigrikans ve overyal tekal hiperandrojenizmle kendini belli eder (94).

Tip B sendromunda insülin reseptörüne karşı direkt antikolar oluşur. Tip A sendromlu bazı hastalarda, Rabson-Menderhall sendromunda ve Leprechaunizm' de ise insülin reseptöründe insülin-reseptör bağlanmasını ve / veya tirozin kinaz aktivasyonunu engelleyen genetik defektler bulunur. Yine Tip A sendromlu hastalarda ve lipoatrofik diyabette reseptörler normaldir. Fakat postreseptör sinyal ileti yolunu engelleyen genetik veya edinsel tanımlanamayan faktörler tarafından dokularda insülin cevabı azalmıştır.

Aşırı insülin rezistansı kalıtsal ve kazanılmış olmak üzere, iki gruba ayrılır (Tablo-2).

Tablo 1. Hafif- Orta Derecedeki ve Normal Fenotipteki İnsülin Rezistansı Sendromlarının Klinik Sınıflaması

A) Primer

- 1) İnsüline bağımlı olmayan tip-2 DM
- 2) Obezite
- 3) Polikistik Over Sendromu
- 4) Hipertansiyon
- 5) Sendrom X
- 6) Beta hücrelerinin anormal insülin sekresyonu (proinsülin-İnsülin inkomplet konversiyonu)
- 7) İnsülin reseptör ve postreseptör düzeydeki bilinmeyen defektler

B) Sekonder

- 1) Kalp yetmezliği
- 2) Böbrek yetmezliği
- 3) Siroz
- 4) Otoimmün insülin direnci
- 5) Tip-1 diyabetes mellitus
- 6) Tip-2 diyabetes mellitus
- 7) Fizyolojik durumlar (Puberte, gebelik, yaşlılık)
- 8) Endokrinopatiler (Cushing sendromu, Akromegali, Feokromasitoma, tirotoksikoz)
- 9) İnsülin non- hormonal antagonistlerinin artışı (tümör nekrozis faktör-alfa, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikor (Ab), anti-reseptör Ab, amilin, leptin, rezistin)
- 10) Diğerleri (sepsis, asidoz, üremi)

Tablo 2. Aşırı İnsülin Rezistansı Sendromlarının Sınıflandırılması

A) Kalıtımsal

- 1) Tip A sendromu ve variantları
- 2) Leprechaunism
- 3) Rabson-Mendenhall Sendromu
- 4) Lipodistrofi
 - a) Yaygın lipodistrofi (Berardinelli-Seip; Otozomal resesif)
 - b) Kısmi lipodistrofi
 - b.1. Yüzü tutmayan (Kobberling-Dunnigan Sendromu)
 - b.2. Mandibulo akral displazi

B) Kazanılmış

- 1) Lipodistrofiler
- 2) Yaygın distrofi (Lawrance Sendromu)
- 3) Yaygın ve diensefalik tümörler ile ilişkili olanlar
- 4) Sefalotorasik Lipodistrofi (C 3 nefritik faktör ile ilişkili)
- 5) İmmünolojik (İnsülin Reseptör Antikorları)
 - a) Tip B Sendromu
 - b) Ataxi-Telenjektazi (Ig G antikoru)

2b. İnsülin rezistansının hücresel sınıflaması

İnsülin rezistansı; hücresel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere 3 düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin rezistansının oluşmasında reseptör, özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar. İnsülin rezistansı patofizyolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılmaktadır.

A- Preresseptör Düzeyde İnsülin Rezistansı

Anormal beta hücre salgı ürünleri, dolaşan insülin antagonistleri ve iskelet kası kan akımı ile kapiller endotel hücrelerde bozukluklar olarak üç başlık altında toplanabilir.

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

Dolaşan insülin antagonistleri: Bunlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler; serbet yağ asitleri, antiinsülin antikorları ve insülin reseptör antikorları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir. İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar: Burada üç farklı bozukluk; hedef dokulara yetersiz kan akımının olması (kapiller dansite azalması), hedef dokuların fonksiyonel kan gereksiniminin sağlanamaması, insülinin endotelyal hücrelere transportunda bozukluk sözkonusudur. Hedef dokulara yetersiz kan sağlanması, bu dokulardaki kapiller dansitenin azalması ile belirlenir. Yapılan son çalışmalar, iskelet kası kapiller dansitesi ve fiber tipinin, insülin sentivitesi ile çok yakın ilişki göstererek, insülin rezistansına katkıda bulunduğunu göstermektedir (95).

İnsülinin, vasküler endotelyal hücrelere taşınmasındaki bozukluklar da, preresseptör düzeydeki insülin rezistansına katkıda bulunurlar (96). Bu bozukluklar; vasküler endotelyal hücresel defekt ve insülinin difüzyonundaki bozukluklar olmak üzere iki şekilde olmaktadır (97). Fakat insülin rezistansının oluşmasında endotelyal hücresel defektin katkısı daha belirgindir.

B- Reseptör düzeyinde insülin rezistansı

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Reseptör düzeyindeki insülin rezistansı; insülinin bağlanma defekti ile ilgili olup, reseptör sayısının azalması ve reseptördeki mutasyonlara bağlı iki tip bozukluk söz konusudur. İnsülin reseptör sayısının azalması: Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, insülin reseptör sayısında azalma mevcuttur (98,99,100,101,102). Ayrıca insülinin, reseptöre internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda defektler tanımlanmıştır (103). İnsülin reseptör geninin klonlanması ile, çok sayıda nokta mutasyonları tanımlanmıştır (104). Bu mutasyonların çoğu, insülin reseptör fonksiyonlarındaki spesifik defekt ile ilişkili, birkaçı ise bozulmuş insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile karakterizedir (105). Fakat yine de tip 2 diyabetiklerde, insülin bağlanmasındaki azalma tek başına insülin rezistansını açıklayamamaktadır (106,107,108,109).

C- Postreseptör düzeyinde insülin rezistansı

Son yıllarda insülin rezistansının oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin oluşturduğu ileri sürülmektedir. Bunlar: insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler, glukoz transportunda azalma, glukoz fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma, glikolizis / glikoz oksidasyonunda defektler olarak sayılabilir. İnsülin, reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkan sinyalleri iletiminde, reseptördeki tirozin kinazın önemli rolü vardır. Tip 2 diyabetiklerde reseptör tirozin kinazın, reseptöre bağlanılma ve reseptör sayısının azalmasından ayrı olarak, aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (102,110,111,112).

Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin rezistansında sağlanan düzelmenin, tirozin kinaz aktivitesini normaleştirdiği gözlemlenmiştir. Bu durum da, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığı ve insülin rezistansının bir nedeni değil de, sonucu olabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda insülin sinyal ileti yolundaki önemli substratlardan insülin reseptör substrat-1 geninde mutasyonlar saptanmakla beraber, bu durumun insülin rezistansını açıklamadığı düşünülmektedir (113).

Hem insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonu ve hem de insülin ile uyarılmış fosfatidilinositol 3- Kinaz (PI 3kinaz) aktivasyonlarının azalması, insülin sinyal ileti yolundaki majör anomaliler sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının, insülin rezistansına katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Hedef hücrelere glukoz transportu da bozulmuştur. Bu; ya insülin sinyal ileti uyarısının, yada glukozu hücre içine taşıyan spesifik taşıyıcı proteinlerin azalmasına bağlıdır (114). Yapılan çok sayıda çalışmada, hem yağ dokusunda , hem de kas dokusunda glukoz transport aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (115,116). Kas ve yağ dokusunda majör taşıyıcı olan GLUT 4 ekspresyonunun azalması, insülin rezistansına yol açmaktadır (117). Tip 2 diyabetiklerde hücre içi glukoz fosforilasyonu bozulmuştur. Bu erken bir defekt olarak göze çarpar. Heksokinaz II' nin aracılık ettiği bu bozulmuş glukoz fosforilasyonu, insülin etkisi için hız kısıtlayıcı bir adımdır (114).

Hem obezitede, hemde tip 2 diyabetiklerde insülinin; glukoz depolanmasını (glikojen sentezlenmesini) stimüle etmesi bozulmuştur. Yapılan birçok çalışmada ileride diyabet gelişecek normal glukoz toleranslı bireylerde, insülin rezistansından sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin, bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (118,119).

İnsülin aracılığı ile olan glukoz kullanımındaki diğer majör yol, glikolizis/glukoz oksidasyonu olup; bu, diyabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber, bir kısım diyabetiklerde sağlam kalmıştır (120). Fakat bozukluk olanların da insülin rezistansına katkısı azdır. Bu defekt gözleendiğinde bunun, artmış serbest yağ asidi / lipid oksidasyonuna sekonder olarak edinilmiş olduğu düşünülmektedir.

2c. İnsülin rezistansının görüldüğü durumlar

İnsülin rezistansı bir seri fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite, yüksek yağlı diyet), bazı metabolik bozukluklarda (tip 2 DM, kontrolsüz tip 1 DM, diyabetik ketoasidoz, ağır malnütrisyon, obezite, dislipidemi, over disfonksiyonu, esansiyel HT, hiperürisemi, insülin tedavisi sonucu gelişen

hipoglisemi, aşırı alkol kullanımı), bazı endokrin hastalıklarda (tirotoksikoz, hipotroidi, Cushing sendromu, feokroasitoma, akromegali) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, β blokerler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (121,122,123,124,125,126).

Ayrıca insülinin etkisi, aynı kişide bile; diyet, egzersiz gibi faktörlerin etkisiyle günden güne, hatta aynı gün içinde bile değişebilir (127,128,129,130).

Sedanter yaşam; vücut kas kitlesinde, kapiller kan dansitesinde (hedef dokulara kan akımı) ve glukozun intrasellüler transportunda azalmaya yol açar. Beta blokerler HDL' yi azaltıp, trigliseridleri artırırken, diüretikler; LDL düzeyini yükseltirler. Sigara ise HDL' yi düşürür, LDL' yi artırır. İnsülin rezistansı, tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmektedir. İdeal kilonun % 35-40' nın üzerine çıktığında insülin rezistansı oluşmaktadır (131). Buna karşın kilo kaybının sağlanması durumunda, insülinin etkisinde artma saptanmıştır (132).

Obez hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandığında; glukoz yüklemesini takiben, hiperinsülineminin geliştiği gösterilmiştir. Hiperinsülinemi, insülin rezistansının bir işareti olarak kabul edilebilir. Sürekli var olan hiperinsülinemi koruyucu bir mekanizma ile insülin rezistansına yol açar. Obezlerde ve tip 2 diyabetlilerde saptanan en karakteristik bulgu; fizyolojik plazma insülin düzeylerinde, tüm vücut glukoz uptake'inin azalmasıdır. İskelet kası ve insüline bağımlı organlar glukozun, yaklaşık % 70-80' ini metabolize etmektedir. Obez hastalarda; beraberinde tip 2 diyabet olsun olmasın, iskelet kasına glukoz transportunda belirgin bir direncin bulunduğu gösterilmiştir (133,134). Yine obezlerde, artmış serbest yağ asidi ve VLDL kolesterol düzeyleri nedeni ile periferik insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, dolayısıyla ateroskleroz meydana gelir (135). Obezlerde, tip 2 diyabette ve glukoz tolerans bozukluğu olanlarda insülin rezistansının bulunduğu kesindir (79,80). Ancak, obez olmayan ve OGTT' si normal bulunan sağlıklı bireylerin % 25' inde insülin rezistansı saptanmıştır (136).

Sigara içimi, alkol alınması, çeşitli tipte stres, depresyon gibi her bir etki, kan kortizolünü artırır. Kesin olmamakla beraber, sık karşılaşılan bu durumların insülin rezistansına yol açabilecekleri varsayılmaktadır.

Kadınlardaki çeşitli nedenlere bağlı artmış androjen miktarı, insülin rezistansına yol açar. Örneğin, obez olmayan polikistik over sendromlu kadınlarda, artmış androjen yapımının yanında, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi görülebilir. Anabolik steroid verilen kadınlarda insülin rezistansı, sıklıkla görülen bir belirtidir. Abdominal obezitesi olan kadınlarda serbet testosteron miktarında artış ve insülin rezistansının tespiti anlamlıdır (133,137).

Neden ne olursa olsun, hiperinsülinemi patolojik olaylara yol açar. Tip 2 diyabetli hastalarda; hiperinsülinemi, HT, hiperlipidemi, obezite birbirleri ile ilişkili aterosklerotik risk faktörü olup, büyük oranda birlikte bulunurlar. Birçok diyabetik hastada, daha diyabet ortaya çıkmadan çok daha uzun süre önce, insülin rezistansı olduğu bilinmektedir. Hiperinsülineminin oluşturduğu vasküler patolojiler ve HT gelişimi, aterosklerozdan nefropatiye ve anormal renin-anjiyotensin uyarısına ve sonunda HT'a yol açmaktadır. Esansiyel HT' lu hastaların %25'inde insülin rezistansı mevcuttur (112).

Diyabetes Mellitus, obezite ve HT gibi nedenlerle insülin rezistansı oluşan organlarda sodyum-potasyum ATP' az ile kalsiyum ATP' az aktivitesi azalmıştır. Bu enzimler direkt olarak insülin tarafından regüle edilir. İnsülin rezistansı nedeniyle oluşan hiperinsülineminin bu enzimlere etkisi sonucunda, hücre içine sodyum ve kalsiyum birikmeye başlar. Arteriyollerdeki düz kas hücrelerinin içinde artan kalsiyum sonucunda, bu hücreler norepinefrin ve angiotensinin vazopresör etkilerine karşı daha hassas hale gelirler. Böylece hiperinsülinemi nedeniyle; renal sodyum ve su reabsorpsiyonu artar, büyüme faktörleri stimüle edilir, sempatik sinir sistemi aktive olur, Na-K ATP' az ile Na-H pompa aktivitesinde artma ve sellüler kalsiyum birikiminde yükselme olur. Sonuçta hiperinsülinemili hastada HT olur. Hipertansiyonda varolan insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, lipid profilini bozarak ateroskleroz gelişimini hızlandırır. Hiperinsülinemi, hem adipozitlelerden serbest yağ salınımını artırır, hem de karaciğer VLDL kolesterol sentez hızını yükseltir. Kanda artan serbest yağ asitleri, VLDL kolesterol yapımını uyarır. Lipoprotein lipaz enzimi VLDL'yi yikan en önemli enzimdir. İnsülin lipoprotein lipazın aktivitesini düzenler. Bu enzim en çok kas ve yağ dokusunda bulunur. Periferik dokularda gelişen insülin rezistansı bu enzimi etkiler ve VLDL kolesterol yıkımı azalır. Bozulmuş

glukoz toleransının kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Fakat son yıllarda hiperinsülineminin; tip 2 diyabet, obezite, HT ve hiperlipidemi gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak KAH için majör bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Glukoz toleransı normal olan, fakat hiperinsülinemi saptanan kişilerde KAH' a daha sık rastlanıldığı gösterilmiştir.

Ateroskleroz gelişiminin insülin düzeyleri ile ilişkisi bir çok çalışmalarla gösterilmiştir. İnsülinin lipoprotein metabolizmasını bozması ve HT gelişimine katkısı yanında, arter duvarına da direkt etkisi vardır. Yüksek insülin düzeyleri, arter duvarındaki düz kas hücrelerinde proliferasyona ve konnektif doku sentezinin artmasına neden olur.

İnsülinin, insulin benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) benzer etkisi aterom plağının gelişimini hızlandırır. Glukoz toleransı bozuk saptananlar, normal glukoz toleransı olanlarla kıyaslandığında; daha yüksek insülin ve kan basıncına sahiptir. Bunun altında yatan sebep ise, bozuk glukoz toleransı olanlardaki glukoz uptake'ine karşı olan direnç ve bunun sonucu gelişen hiperinsülinemidir. İnsülin rezistansı olan bireylerde de, OGTT sırasında, insülin düzeylerinin normalin üzerinde bulunduğu 1960 yıllarından beri bilinmektedir. Özellikle, glisemileri normal veya hafif glukoz intoleransı olan bireylerde, 75 gr glukoz sonrası 2 saat içinde alınan değerlerde insulin değerlerinin 100 mU/ml'nin üzerinde bulunması insulin rezistansı varlığını düşündürmelidir (138). Bu hiperinsulinemik yanıt, insulin sekresyonu bozulmaya başlayıp, hiperglisemi ön plana geçince kaybolur. Oral glukoz tolerans testi normal hiperinsülinemik kişilerde lipid ve kan basıncı düzeyleri, normoinsülinemik kişilere kıyasla daha yüksek saptanmıştır (102,139).

Diabetes mellitus, KAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabet; aterosklerotik damar hastalığı, KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı riskini artırır (134).

Kardiyovasküler hastalıklar; diyabetik hastalarda, diyabeti olmayanlara göre yüksek sıklıkta görülmektedir. Diyabetik hastalarda, ölümlerin %80'i kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır. Kardiyovasküler ölümler; erişkin diyabetlilerde, diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazladır.

Koroner arter hastalığı gelişme riski 3-4 kat artmakta, AMI bu hastalarda daha sık gelişmektedir. Koroner arter hastalığı morbidite ve mortalite hızı; diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat yüksektir. Akut koroner sendromlu hastaların da % 20'si diyabetiktir. Glukoz düzeyi yüksek olan AMI' lı hastalarda, hastane içi mortalite 4 kat daha fazladır. Akut miyokard infarktüsü diyabetik hastalarda mortalite, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha yüksektir (140).

2d. Hiperinsülinemi ve ateroskleroz

Geniş popülasyon çalışmalarında, çoğunluğu diyabetik olmayan kişilerde; serum insülin konsantrasyonu ile KVH arasında ilişki bulunmuş olması; invitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde ise insülinin aterojenik potansiyelinin görülmesi hiperinsülineminin, ateroskleroz için bir risk faktörü olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Ancak insülin konsantrasyonu ile obezite, HT ve hiperglisemi arasındaki beraberlik dikkate alındığında insülin ateroskleroz ilişkisini görebilmek zorlaşmakta ve konu tartışmalı bir boyut kazanmaktadır.

İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF-1 ve IGF-2), aterosklerozun oluşumu üzerine etkileri vardır. Arteriyel hasar; düz kas hücrelerinde, hızla gelişen uzun süreli bir IGF-1 mRNA ekspresyonuna neden olur. Trombositler hem IGF-1 hem IGF-2 eksprese ederler. Aynı zamanda trombositlerde, IGF-1 reseptörü de vardır ve trombosit aktivasyonu ile IGF-1 salınımı olur. Makrofaj prekürsörlerinde de IGF-1 reseptörü vardır. IGF bu hücrelerin stimülasyonu ve proliferasyonunda uyarıcı rol oynar. Damar düz kas hücreleri de; IGF-1, IGF-2 ve insülin reseptörlerini eksprese eder. İnsülin benzeri büyüme faktörleri, endotel hücrelerinin proliferasyonunu da stimüle eder.

Mikrovasküler ve makrovasküler yataktaki hücrelerin IGF'lere mitojenik cevapları farklıdır. Örneğin, retinadaki endotel hücreleri IGF'ye, aortik endotel hücrelerinden daha fazla cevap verirler. Endotel hücreleri IGF'leri üretir. Endotel disfonksiyonu, daha fazla IGF salınmasına yol açarak damar düz kas hücrelerinin proliferasyonuna yol açar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve IGF-1 birlikte hareket ederek damar düz kas hücrelerinde, c-myc proonkojeninin

ekspresyonunu ve hücre büyümesini uyarır. Gerçi insülin, IGF-1'in mitojenik etkisini arttırmaz ama insülinin mitojenik etkileri kısmen de olsa IGF-1 üzerinden olur. İnsülinin; aort düz kas hücrelerinde, IGF-1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. İnsülin eksikliği olan diyabetik sıçanlarda aortik IGF-1 mRNA, diyabetik olmayan sıçanlara göre daha düşüktür. Aortaya insülin infüzyonu, aortadaki IGF-1 mRNA'yı iki kat artırır. Bu bulgular insülinin aterogeneze rolünün olduğunu ve bunu kısmen, damar duvarında IGF-1 ekspresyonunu artırarak yaptığını göstermektedir.

İnsülin; endotel hücrelerinin nitrik oksit (NO) üretimini uyararak, endotel hasarı sonucu gelişen birçok aterosklerotik olayı inhibe eder. İn vitro olarak NO, damar düz kasının büyümesini inhibe eder, intimal hiperplaziyi engeller. Bu bulgular; NO'nun, damar düz kası proliferasyonu ve migrasyonuna bağlı olarak gelişen lezyonların oluşumunu engellediğini göstermektedir. İnsülin; bir taraftan NO üretimini arttırarak faydalı etki gösterirken, diğer yandan damar düz kas hücreleri üzerinden aterogenezi hızlandırıcı etkisi vardır. İnsülinin; damar düz kas hücresinde büyüme etkisi yanında, PAI-1 üretimini de stimüle eder. İnsülin aynı zamanda damar düz kas hücresinin ekstrasellüler matriks üretimini de stimüle eder.

Sonuç olarak insülinin arteriyel doku üzerine etkisi; damar düz kas hücrelerinde proliferasyon, lipid plaklarının oluşumunda artma, regresyonunda azalma, bağ dokusu sentezi ve büyüme faktörlerinin stimülasyonunun artması olarak özetlenebilir. Hiperinsülinemi, tip 2 diyabette ve glukoz tolerans bozukluğundaki insülin rezistansına bağlı olabildiği gibi, tip 1 diyabetteki yoğun insülin tedavisine bağlı olarak da gelişebilir. Bu iki durum da aterojenik etki yapabilir. Hiperinsülinemi ve makrovasküler hastalık arasında direkt bir sebep sonuç ilişkisi olduğunu gösteren net bir çalışma sonucu mevcut değildir. İnsülin tedavisi, hiperinsülinemi oluşturmasına rağmen, glisemik kontrolü sağlayarak ve lipoprotein lipazı aktive ederek anti-aterojen etki gösterir. Yoğun insülin tedavisi LDL miktarını ve lipoprotein glikolizasyonunu azaltarak olumlu etkiler gösterir. Ancak glisemik kontrol ile lipid düzeylerindeki iyileşme, hiçbir zaman tamamen normale dönüşü sağlayamaz.

Quebec çalışması (141), açlık insülin düzeyleri ile iskemik kalp hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) çalışmasında ise; açlık hiperinsülinemisinin, yalnızca apolipoprotein E 3/2 fenotipindeki erkeklerde KAH risk faktörü olduğu, daha sık rastlanılan apolipoprotein E 3/3 fenotipine böyle bir etkisinin olmadığı görülmüştür (142). Bir başka çalışmada hiperinsülineminin etkisi, yalnızca hipertrigliseridemi varlığında görülmüştür. Cinsiyetin, insülin düzeyi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiye de etkisi belirgin değildir. Veriler, östrojenin vasküler sistemde insülinin aterosklerotik etkilerini değiştirdiğini göstermektedir. Jinekoid obesitesi olan kadınlarda da insülin ile KAH arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bu durumda hiperinsülinemi; ya sadece belirli risk faktörlerini taşıyan gruplarda ya da belli etnik gruplarda ateroskleroz için risk faktörüdür yada insülin rezistansının göstergesi olmaktan başka bir rolü yoktur.

2e. İnsülin rezistansı ve ateroskleroz

Ateroskleroz gelişimi, hiperinsülinemiden çok insülin rezistansı ile ilişkilidir. İnsülin direncinin ateroskleroz etyolojisindeki rolü, son zamanlarda özellikle Reaven' nin, 1988 yılında Sendrom X' i tanımlamasından sonra, giderek artan bir şekilde dikkatleri çekmektedir. İnsülin rezistans sendromu, metabolik sendrom gibi isimlerle de bilinen bu tablonun başlıca elemanları; insülin rezistansı, hiperinsülinemi, yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol düzeyleri, bozulmuş glukoz toleransı, HT ve abdominal obezitedir.

Bu hastalarda diyabet gelişme riski artmıştır ama, diyabet çıkmadan dahi KAH ve diğer aterosklerotik hastalıkların riski yüksektir. Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) çalışmasında insülin rezistansı ile karotis intima-media kalınlığı arasında korelasyon bulunması; insülin rezistansının, aterosklerozda bağımsız etken olduğunun bir işareti olarak kabul edilmiştir. Ancak bu ilişki, yalnızca beyazlarda bulunabilmiştir. Ne açlık ne de oral glukozdan iki saat sonraki insülin düzeylerinin, intima–media duvar kalınlığı ile hiçbir ilişkisi bulunamamıştır.

Obezlerde, insülin rezistansı olan kişilerde ve tip 2 diyabetiklerde; insülinin, endotel hücresinden NO üretimini uyarmasında rolü olan PI-3 kinaz yolunda defektler olduğu gözlenmiştir. Nitrik oksit sentezinin N-nitro-L-Arginin metil ester ile inhibiyonu, hem insülinin barsaktaki kan akımına etkisini, hem de kasın glukoz alımını engellemektedir. Bu; NO bağımlı vazodilatasyonun, insülinle oluşan glukoz alımını önlemektedir. İnsülin rezistansı; muhtemelen insülinin, NO üzerinden koruyucu ve damar düz kas hücresi üzerinden aterojenik olan etkileri arasındaki dengeyi bozmaktadır. Şu halde hiperinsülinemik, insülin rezistanslı bir durum; damar düz kas hücresinin fonksiyonlarını artırırken, NO üretimini azaltmakta ve böylece aterosklerozun oluşumunu ve ilerlemesini kolaylaştırmaktadır.

2f. İnsülin Rezistansının Ölçüm Yöntemleri

Bugün, insülin rezistansını ölçmek amacıyla, birçok araştırmacılar tarafından, doğrudan yada dolaylı olarak birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlarını kısaca şöyle özetleyebiliriz:

1- İNDİREKT METODLAR:

İnsülin rezistansının kalitatif değerlendirilmesi:

- Açlık insülin düzeyi
- Açlık insülin/glisemi oranı
- Açlık insülin/C-peptid oranı
- OGTT de, 1. saat insülin düzeyi
- OGTT de, 1. saat insülin/glisemi oranı

2- DİREKT METODLAR:

İnsülin rezistansının kantitatif değerlendirilmesi:

A - İnsülin rezistansını ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:

- Homeostasis model assesment (HOMA)
- Continuous infusion of glucose with model assesment (CIGMA)
- Minimal model (sık aralıklı intravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT)
- Hiperglisemik klempe

B- Sadece insülin rezistansını ölçen metodlar:

- Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi (HECT)
- İnsülin tolerans testi.

1.İNSÜLİN REZİSTANSININ İNDİREKT ÖLÇÜMÜ

Açlık insülin düzeyleri:

Son yıllarda yapılan çalışmalar açlık insülin düzeyinin de, tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir (143, 144). Normal glukoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi >13 mU/ml olanların %74 ünde; >18 mU/ml olanların da tümünde, insülin rezistansı saptanmıştır.

İnsülin, glukoz ve C-peptid oranlarına göre insülin rezistansı:

Klinikte, pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren populasyon çalışmalarında, hastalardan elde edilen, açlık insülin, C-peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin rezistansı varlığı hakkında fikir edinilebilir (145). Oranlar, periferik insülin rezistansı ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ($p<0.01$).

İnsülin (pM) / glisemi oranı (pM) >22

Glisemi (mg/dL) / insülin (mU/ml) oranı <6

İnsülin (pM) / C-peptid (pM) oranı >0.1 bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir.

OGTT'de 1.saat insülin düzeyi:

Normal bireylerde OGTT'de, glukoz verilmesinden 1 saat sonra, insülin düzeyi 150 mU/ml'nin altındadır. Bunun üzerindeki insülin değerleri, insülin rezistansını gösterir (147).

İnsülin tolerans testi:

İnsülinin, İV verilmesini izleyerek, lineer olarak azalan glisemi düzeyi, insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası, bazal kan örneği alınıp, 0.05 – 0.1 IU/kg dozunda, kısa etkili İnsülin intravenöz verildikten sonra, 0., 3., 6., 9., 12., ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden, glukoz yarılanma zamanı ($t_{1/2}$), Least Square Analysis yöntemi ile bulunur (143,146).

2.İNSÜLİN REZİSTANSININ DİREKT ÖLÇÜMÜ

HOMA

Bireyden alınan, glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile, Beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin rezistansını değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. On saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan üçer kan örneğinin ortalaması, glukoz mmol/litre, insülin mU/mL, c- peptid mmol/litre birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda, Beta hücre fonksiyonlarında (%B), ve insülin direnci (R) hakkında bir bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde (r:0.83, p<0.0001) ve diyabetik hastalarda (r: 0.92, p<0.0001) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur. (%B için 32; R için %31) (147).

$$\text{HOMA} = \frac{\text{İnsülin(mU/mL)} \times \text{Plazma glukoz (mmol/l)}}{22,5} \quad (\text{Normal} = 1.4 - 2.7)$$

HOMA > 2.7 İnsülin rezistansı olarak değerlendirilir.

CIGMA

Hem glukoz intoleransı, insülin rezistansı, hem de Beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı, arteriyelize edilir (60°C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek). Diğer koldan, 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50., 55., ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değer ortalamasından elde edilen rakamlar, (glukoz mmol/L, İnsülin mU/mL, C-peptid mmol/L birimlerine dönüştürülerek), hastanın Beta hücre fonksiyonunu, insülin rezistansını değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır. (Normal bireylerde r:0.79, p<0.0002 ; diyabetik hastalarda r:0.91, p<0.0002) (148).

Minimal Model (Sık aralıklı İVGT):

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen, glukoz ve insülin (veya Cpeptid) değerlerinden, glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Teste sabah, 10 saatlik açlık sonrası başlanır ve 5 dakika aralıklarla, 4 kez kan alındıktan sonra, 0.5 mg/kg glukoz İV olarak hızlıca verilir. Sonraki üç saat içinde, 26 kez kan alınır ve bir bilgisayar programı yardımı ile hesaplama yapılır. Pratik hayatta yaygın değildir fakat bilimsel araştırmalarda kullanılan bir testtir (148).

Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp (HECT):

Periferik insülin rezistansını belirlemede, altın standart olarak kabul edilen bir testtir. Testin temel prensibi, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun, kullanım hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa, 24 saat öncesinde orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi kısa etkili insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat önce infüzyona son verilir. Testin süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. Periferik insülin rezistansı olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli personel gerektiğinden, bu test de rutinde pek kullanılmaz fakat araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (148).

Hiperglisemik Klemp:

Hasta, HECT' de olduğu gibi teste hazırlanır. Glisemi düzeyini, 210 mg/dL düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla, testin ilk 14 dakikasında, 9.622 mg/m³ dozunda hızlı glukoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5–10 dakika aralarla alınan, arteriyelize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan glisemi değerini, bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek glukoz infüzyon dozları, yeniden belirlenir. Bu test de nisbeten invaziv ve pahalı bir testtir. Bu konuda deneyimli eleman gerektirmesi, pahalı ve invaziv bir yöntem olması nedeniyle rutin kullanımda yeri kısıtlı olup, araştırma amacıyla kullanılır (148).

3. ADİPONEKTİN

Adipoz doku tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin; (GBP28, adipoQ ya da ACRP30 olarak da bilinir) kollagen benzeri bir plazma proteindir.

1988' de Reaven obezite, DM, dislipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüfen de öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyip, bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürerek insülin rezistansı, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, artmış TG, azalmış HDL, HT ve KAH' tan oluşan insülin rezistansı sendromunu tanımlamıştır. Bunlar arasından özellikle tip-2 DM, HT ve KAH önemi giderek artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olmakla beraber, yine de bunlar arasındaki bağı ilişkin pek çok konu henüz açıklığa kavuşmamıştır (149).

Adiponektinin endotelial hücrelere direkt etki göstererek anti-aterojenik olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip 2 DM ve KAH' ta düşük olduğu tespit edilmiştir. Serum konsantrasyonu düşük olan obez kişilerde kilo kaybını takiben tekrar yükselmeye başlamaması adiponektinin yağ depolanması üzerinde negatif feedback etkisi olduğunu göstermektedir. Adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan, obezite, tip 2 DM ve koroner arter hastalarında da sağlıklı bireylerden daha düşüktür. Adiponektin konsantrasyonu insülin sensitivitesi ile koreledir ve insüline cevap olarak yükselir. Bu protein bir insülin uyarıcısı değildir, bununla birlikte iskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu arttırarak insülin etkisinden koruma sağlar. Serum adiponektin düşüklüğü lipoatrofik hayvanlarda insülin rezistansına katkıda bulunabilir.

Adiponektin adiposit diferansiasyonu sırasında yüksek derecede regüle edilir ve thiazolidinedione' nin (TZD) insülin duyarlılaştırıcı etkilerden bazısına peroxisome proliferation activated receptor (PPAR)' a bağlanarak aracılık edebilir. Klinik olarak insülin resistansı olan deneklerin TZD ile tedavisi, vücut ağırlığını etkilemeden plazma adiponektin konsantrasyonunu anlamlı olarak arttırmaktadır (150). Ek olarak adiponektin fagositoz aktivitesini, makrofajlardan TNF- alfa salınımını ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü

baskılayabilmektedir. Ayrıca vasküler düz kaslarda depolanmıştır ve damar duvarını koruyarak KAH riskinde azalma sağlar.

III. GEREÇ YÖNTEM

1. Hasta Grubu

Etik kurul onayı sonrası Ekim 2007- Nisan 2008 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğinde yapılan invaziv olmayan testlerde (elektrokardiyografi, egzersiz stres test, ekokardiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi) KAH bulguları olan ve koroner anjiyografi planlanan semptomatik 160 hasta onamları alındıktan sonra çalışmaya alındı. Anamnezde kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, aile öyküsü, dislipidemi) sorgulandı. Fizik muayenede bel çevresi, boy ve kiloları ölçüldü. Bel çevresi normal değerleri erkekler için <102 cm, kadınlar için <88 cm, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) normal değeri 18,5-25 kg/m² kabul edildi. On saat açlık sonrası supin pozisyonda beş dakika aralarla üç kez venöz kan örneği alındı. Açlık kan glukozu ve insülin değerleri ölçülüp ortalamaları kullanılarak HOMA-IR hesaplandı. İnsülin rezistansı ;

$$\text{HOMA} = \frac{\text{İnsülin(mU/ml)} \times \text{Plazma glukoz (mmol/l)}}{22,5} \quad (\text{Normal} = 1.4 - 2.7)$$

formülü kullanılarak hesaplandı. HOMA 1.4-2.7 normal, HOMA > 2.7 İnsülin rezistansı olarak değerlendirildi. Hastalar 2005 American Diabetes Association (ADA) kriterlerine göre 1) Normal Glisemi (NG), 2) Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG), 3) DM şeklinde üç gruba ayrıldı (Tablo-3). Adiponektin, total kolesterol, LDL, HDL kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin, serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT) ölçüldü. Son bir ay içerisinde akut koroner sendrom öyküsü, koroner By-Pass operasyonu öyküsü, karaciğer veya böbrek yetmezliği, malignite, sistemik inflamatuvar hastalık dışlama kriterlerini oluşturdu.

Tablo-3 Glukoz Toleransının Sınıflaması (ADA)

Açlık plazma glikozu GLUKOZU	
< 100 mg/dL (5.6 mmol/L).....	Normal glisemi
100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L).....	Bozulmuş açlık glukozu
≥126 mg/dL (7.0 mmol/L).....	Diyabetes Mellitus

2.Biyokimyasal Analizler

Venöz kan örneklerinin 3500 devirde beş dakika süreyle santrifüje edilmesiyle elde edilen serum örnekleri –80 derecede saklandı. Örnekler oda ısısında çözüldükten sonra biyokimyasal analizler yapıldı.

Serum adiponektin düzeyleri Human Adiponectin Elisa (LINCO Research , Missouri, Mo, USA) kitleri kullanılarak enzim immünoasey yöntemiyle çalışıldı. Kitin hassasiyeti 0,78 ng/mL' dir.

Serum İnsülin düzeyleri IMMULITE 2000 İnsülin (Siemens Medical Solutions Diagnostics, United Kingdom) kitleri kullanılarak analizörde (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, USA) kemiluminesan immunometrik yöntemiyle çalışıldı. Referans değerler 2,6-24,9 µIU/mL kabul edildi. Kitin sensitivitesi 2µIU/MI'dir.

GLUKOZ:

Serum Glukoz düzeyleri SYNCRON ® Systems Glucose (Reagent, Beckman Coulter Ireland, Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) kitleri kullanılarak analizörde (BECKMAN COULTER Unicel® D×C 800 USA) enzimatik endpoint spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 5 mg/dL ile 700 mg/dL' dir.

HDL VE TOTAL KOLESTEROL:

Serum HDL VE total kolesterol düzeyleri (SYNCRON ® Systems HDL VE total Cholesterol (Cholesterol Esterase) Reagent (Beckman Coulter Ireland,Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) kitleri kullanılarak analizörde (BECKMAN COULTER Unicel® D×C 800 USA) enzimatik endpoint

spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı (Kitin sensitivitesi HDL Kolesterol için 26-127 mg/dL, Total kolesterol için 5-750 mg/dL).

TRİGLİSERİD:

Serum trigliserid düzeyleri (SYNCRON ® Systems Triglycerides GPO (Horseradish Peroxidase) Reagent (Beckman Coulter Ireland,Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) kitleri kullanılarak analizörde (BECKMAN COULTER Unicel® D×C 800 USA) enzimatik endpoint spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı (Kitin sensitivitesi 10-1000 mg/dL).

Kreatinin:

Serum kreatinin düzeyleri SYNCRON ® Systems Creatinine (Jaffé method) Reagent (Beckman Coulter Ireland, Inc. Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) kitleri kullanılarak analizörde (BECKMAN COULTER Unicel ® D×C 800 USA) enzimatik endpoint spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı (Kitin sensitivitesi 0,3-25 mg/dL).

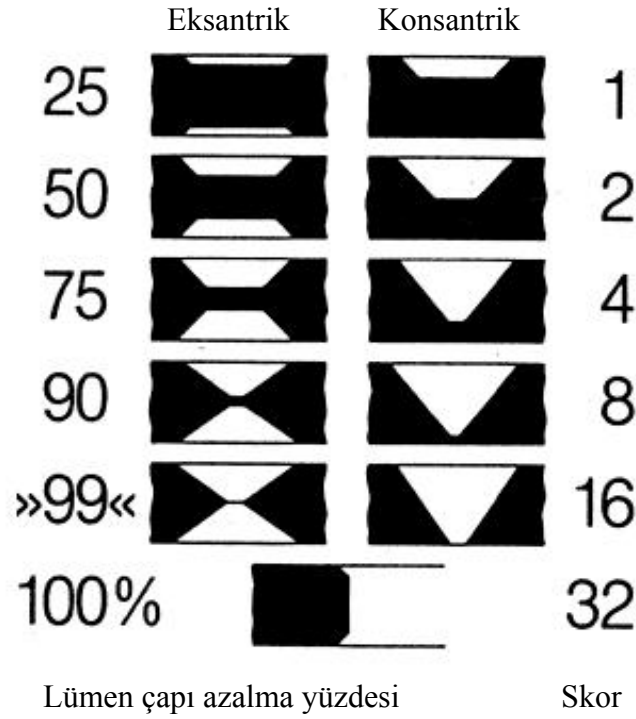
3. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi femoral arter girişim bölgesinden Judkins tekniği kullanılarak yapıldı. Analizler, hastaların demografik ve klinik bilgilerinden yoksun iki uzman kardiyolog tarafından yapıldı. Koroner arterlerde (yan dallar dahil) stenoz, plak, kenar düzensizliği, ektazi, anevrizma ve yavaş akım varlığı olarak değerlendirildi.

Stenotik KAH tanısı alan hastalarda, en az bir majör koroner arterde en az %50 darlık saptanması obstrüktif KAH olarak değerlendirildi. En az bir major koroner arterinde %50' den daha az darlık saptananlar ise non-obstrüktif KAH olarak değerlendirildi.

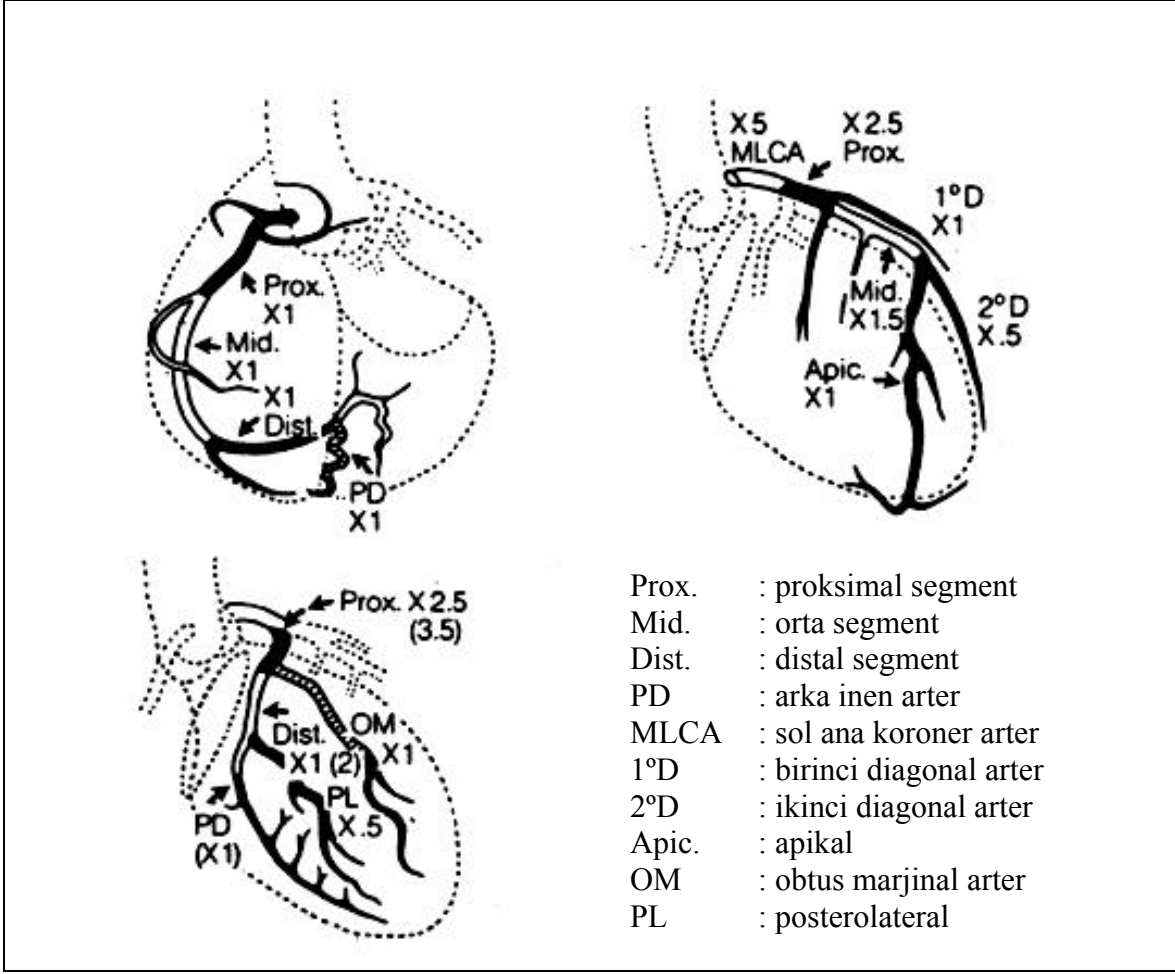
Gensini Skorumasına göre koroner stenoz derecesi ve yaygınlığı dikkate alınarak KAH ciddiyeti değerlendirildi (151). Stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan,

%75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verildi (Şekil 2).



Şekil 2. Gensini skorlamasında kullanılan koroner stenoz derecesine göre puanlama (151).

Daha sonra stenoz derecesi karşılığına denk gelen puan ile her bir koroner segment için tanımlanmış katsayı çarpıldı (Şekil 3). Her bir koroner segmenti için elde edilen sonuçlar toplanarak hastanın Gensini Skoru elde edildi.



Şekil 3. Gensini skorlamasında kullanılan koroner segmentine göre çarpım faktörleri (151).

4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatiksel analizler için SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Anova testi ve farklılığa neden olan grubun saptanmasında Tukey HSD testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan diyabetik 53 olgunun yaş ortalaması 59.3 ± 8.18 yıl, BAG grubundaki 53 olgunun yaş ortalaması 59.6 ± 11.4 yıl ve NG grubundaki 54 olgunun yaş ortalaması 58.07 ± 11.7 yıl olup gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,71$). Gruplar arasında cinsiyet oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Diyabetik grupta 27 kadın (%50,9), 26 erkek (%49,1); BAG grubunda 26 kadın (%49,1), 27 erkek (%50,9) ve NG grubunda 25 kadın (%46,3), 29 erkek (%53,7) hasta çalışmaya alındı. Gruplar arasında; ailede KAH öyküsü, sigara içme, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay öyküsü ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak AMI, dislipidemi, HT öyküleri ve abdominal obezite diyabetik grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların Demografik Özellikleri

	DM n:53	BAG n:53	NG n:54	p
Yaş ortalaması (yıl)	59.3 ± 8.18	59.6 ± 11.4	58.07 ± 11.7	0.71
Erkek (%)	49.1	50.9	53.7	0.63
Kadın (%)	50.9	49.1	46.3	0.89
VKİ (kg/m^2)	28.5 ± 0.57	27 ± 0.57	27.1 ± 0.58	0.13
Abdominal Obezite (%)	45.3	24.5	24.1	0.019
HT öyküsü (%)	77.4	43.4	53.7	0.014
Sigara içme (%)	28.3	32.1	35.2	0.44
DL (%)	83	45.3	37	0.00
Aile öyküsü (%)	18.9	20.8	13	0.42
PAH öyküsü (%)	1.9	1.9	3.7	0.54
SVO öyküsü (%)	5.7	3.8	0	0.09
MI öyküsü	15.1	11.3	3.7	0.05

NG: Normal Glisemi, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, DL: Dislipidemi, PAH: Periferik Arter Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay, MI: Milyokard İnfarktüsü,

Obstrüktif KAH diyabetik hasta grubunda %50.9 , BAG grubunda %43.4 ve normal glisemi grubunda %27.8 saptandı. Oneway Anova ve Tukey HSD testleriyle yapılan değerlendirmede diyabetik gruptaki obstrüktif KAH sıklığının hem BAG hem de normal glukoz grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı (p=0.026) (Tablo-5) .

Tablo 5. Diyabetik, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Normal Glisemi Grubunda Koroner Anjiyografi Sonuçlarına Göre KAH Ciddiyeti

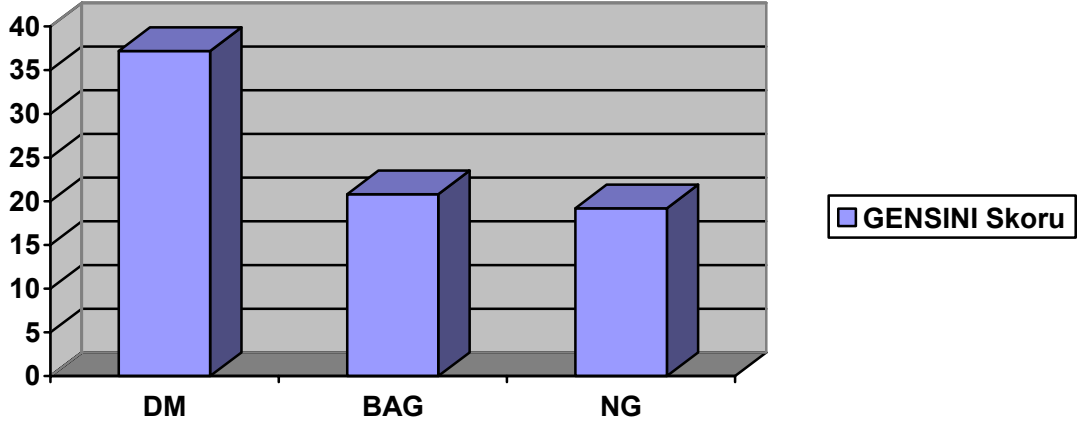
	DM n:53	BAG n:53	NG n:54	p
Obstrüktif KAH (%)	50.9	43.4	27.8	0.03
Nonobstrüktif KAH(%)	34.0	30.2	44.4	0.098
Normal Koroner Arterler (%)	15.1	26.4	27.8	0.11

DM: Diyabetes Mellitus, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, NG: Normal glisemi

Gensini skorları diyabetik hasta grubunda 37,2±40,8, BAG grubunda 20,8±24,6 ve normal glisemi grubunda 19,2±28,0 saptandı.DM grubunda Gensini skoru diğer iki gruptan daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Yapılan ileri testlerde (Oneway, Tukey HSD) bu farklılığın DM grubundan kaynaklandığı saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Diyabetik, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Normal Glisemi Gruplarının GENSINI Skoru Karşılaştırması

	DM n:53 Ortalama±SD	BAG n:53 Ortalama±SD	NG n:54 Ortalama±SD	p
GENSINI Skoru	37.2±40,84	20.8±24,62	19.2±28,0	0.006



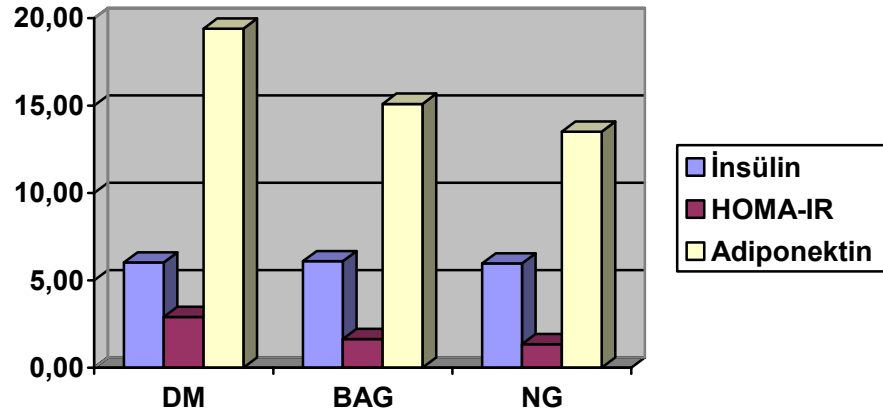
Şekil 4. Çalışma Grupları Gensini Skoru Karşılaştırması

Ayrıca bizim çalışmamızda; insülin rezistansını saptamak için kullandığımız HOMA- IR değerleri DM grubunda $2,9\pm 2,33$, BAG grubunda $1,64\pm 1,39$ ve normal glisemi grubunda $1,35\pm 1,35$ saptandı ve DM grubundaki bu yüksek HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlılığa ulaştı ($p<0.05$). Yapılan ileri testlerde bu farklılığın DM grubundan kaynaklandığı görüldü.

Adiponektin seviyesi DM grubunda $19,45\pm 9,34$, BAG grubunda $15,19\pm 9,78$ ve normal glisemi grubunda $13,55\pm 7,16$ olarak saptandı. Diyabetik gruptaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İnsülin seviyeleri DM grubunda $6.02\pm 3,75$, BAG grubunda $6.09\pm 5,05$ ve NG grubunda $5.96\pm 6,01$ olarak saptandı. İnsülin seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo-7).

Tablo 7. Diyabetik, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Normal Glisemi Grubunun İnsülin, Adiponektin ve HOMA-IR Değerlerinin Karşılaştırılması

	DM n: 53 Ortalama±SD	BAG n: 53 Ortalama±SD	NG n: 54 Ortalama±SD	p
İnsülin	$6.02\pm 3,75$	$6.09\pm 5,05$	$5.96\pm 6,01$	0.99
HOMA-IR	$2.90\pm 2,33$	$1.64\pm 1,39$	$1.35\pm 1,35$	0.00
Adiponektin	$19.4\pm 9,34$	$15.1\pm 9,78$	$13.5\pm 7,16$	0.002



Şekil 5. Çalışma Grupları Arasındaki İnsülin, HOMA-IR ve Adiponektin Düzeyleri Karşılaştırılması

Hastalarda T.Kol, LDL, HDL VE TG' yi içeren lipid paneli çalışıldı. Trigliserid düzeyi DM grubunda $150,33 \pm 64,43$, BAG grubunda $126,60 \pm 53,01$ ve NG grubunda $112,09 \pm 53,01$ olarak saptandı. DM grubundaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ve yapılan ileri testlerde bu farkın DM grubundan kaynaklandığı saptandı ($p < 0,05$). Çalışma grupları arasında LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Lipid Profili, İnsülin, HOMA-IR, Adiponektin, Gensini Skoru Sonuçları

		Ortalama ± SD	p	Posthoc analizler (Tukey HSD)
Glukoz (mg/dL)	DM	199.32 ±74.45	0.000	DM>BAG>NG
	BAG	109.11 ±6.36		
	NG	91.23 ±5.98		
İNSÜLİN(µIU/mL)	DM	6.02 ± 3.75	0.992	
	BAG	6.09 ± 5.05		
	NG	5.96 ± 6.01		
HOMA- IR	DM	2.90 ±2.33	0.000	DM>BAG>NG
	BAG	1.64 ± 1.39		
	NG	1.35 ± 1.35		
ADİPONEKTİN (µmol/mL)	DM	19.45 ± 9.34	0.002	DM>BAG>NG
	BAG	15.19 ± 9.78		
	NG	13.55 ± 7.16		
T.Kolesterol (mg/dL)	DM	196.20 ± 43.18	0.248	
	BAG	195.32 ± 44.69		
	NG	183.61 ± 42.34		
TRİGLİSERİD (mg/dL)	DM	150.33 ± 67.43	0.006	DM>BAG>NG
	BAG	126.60 ± 53.01		
	NG	112.09 ± 62.10		
HDL (mg/dL)	DM	36.77 ± 9.40	0.625	
	BAG	37.90 ± 9.16		
	NG	38.59 ± 10.67		
LDL (mg/dL)	DM	129.94 ± 37.47	0.359	
	BAG	129.81 ± 37.99		
	NG	121.22 ± 32.44		
GENSINI Skoru	DM	37.25 ± 40.84	0.006	DM>BAG>NG
	BAG	20.82 ± 24.62		
	NG	19.23 ± 28.00		

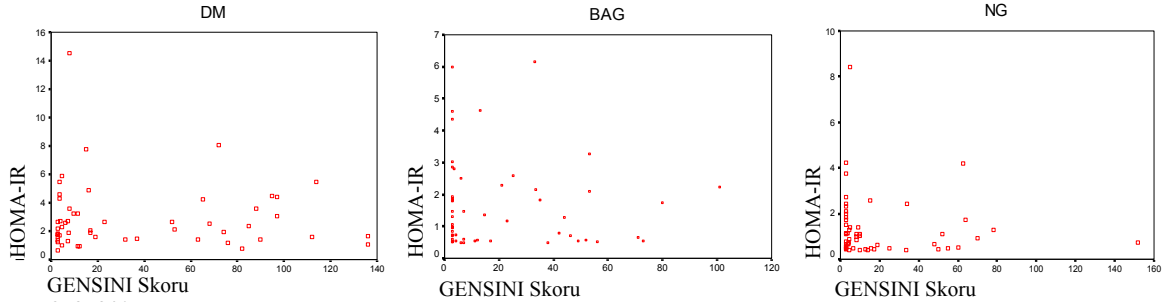
DM: Diyabetes Mellitus, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, NG: Normal glisemi

Çalışmamızda koroner anjiyografi sonuçlarına göre verilen tedavi kararları açısından da gruplar arasında farklılıklar olduğunu saptadık. Gensini skorunun en yüksek olduğu ve dolayısıyla koroner aterosklerozun en yaygın olduğu DM grubunda koroner arter by-pass greft kararı diğer iki çalışma grubuna oranla daha fazlaydı ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Perkutan koroner girişim kararı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla beraber BAG diğer iki gruptan

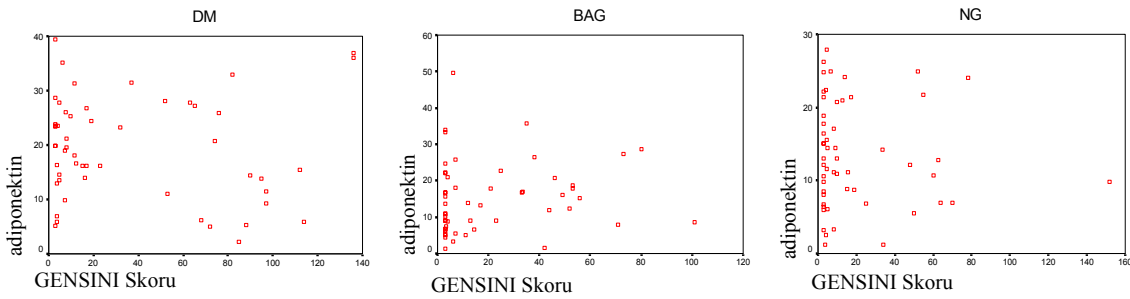
daha yüksek olarak bulundu. Medikal tedavi kararı ise koroner aterosklerozun en az olduğu normal glisemi grubunda verilmişti.

Çalışmamızda numerik parametrelerin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Pearson korelasyon analizine göre; HOMA-İR ile Gensini skoru arasında her üç çalışma grubunda da zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı. Diyabetik grupta $r:-0,043$ ve $p:0,76$, BAG grubunda $r:-0,063$ ve $p: 0,65$, NG grubunda $r:-0,091$ ve $p:0,51$ saptandı(Şekil 6). Ayrıca adiponektin ile Gensini skoru arasında da aynı şekilde her üç çalışma grubunda da zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon olduğu saptandı. Diyabetik grupta $r:-0,067$ ve $p:0,63$, BAG grubunda $r:-0,012$ ve $p:0,36$, NG grubunda ise $r:-0,060$ ve $p:0,66$ saptandı (Şekil 7).

Şekil 6. HOMA-İR ile GENSINI Skoru Arasındaki Korelasyon



Şekil 7. Adiponektin ile GENSINI Skoru Arasındaki Korelasyon



V. TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında gelen iskemik kalp hastalıklarının altında yatan patoloji ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombüstür. Oluşum mekanizmaları her ne kadar farklı gibi görünse de birbiri ile sürekli etkileşim içinde olan aterogenez ve trombogenez güncel bir kavram olan aterotromboz olarak adlandırılmaktadır. Endotel disfonksiyonu ile başlayan aterotrombotik süreç ateroskleroz plağının oluşması, komplike olması ve üzerine trombüs oturmasıyla akut koroner sendromlar olarak klinikte ortaya çıkarlar. Bu aterosklerotik süreç; (hiperlipidemi, HT, DM, yaşlanma, sigara, genetik faktörler v.b) bilinen risk faktörlerinin endotel fonksiyonlarını bozmasıyla başlar. Tüm dünyada kabul edilen bu geleneksel risk faktörleri dışında aterosklerotik süreçte katkıda bulunabilecek başka risk faktörleri de olmalıdır. Bu yeni risk faktörlerinden biri de insülin rezistansıdır. Hiperinsülineminin tek başına endotel disfonksiyonuna katkısı kesinlik kazanmamıştır. Sağlıklı insanlarda hiperinsülineminin endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiş, diyabetik hastalarda uygulanan insülin tedavisinin de endotel fonksiyonlarını düzelttiği saptanmıştır (152,153). Büyük çaplı prospektif çalışmalarda insülinin KAH ile bağımsız ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Metaanalizler; açlık insülin değerleri ve KAH gelişimi arasında zayıf bir korelasyon olduğunu ve açlık insülin değerlerinin insülin rezistansını yeterince yansıtmadığını göstermiştir (154).

Günümüzde Tip 2 DM KAH eşdeğeri klinik durum olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda DM' nin öncüsü sayılan metabolik sendrom, insülin rezistansı ve bozulmuş açlık glukozu olarak bilinen klinik durumların düşünüldüğünden daha ciddi risk faktörleri olduğu anlaşılmıştır (155). Tip 2 DM patogenezinde insülin rezistansının önemli bir yeri vardır. Aşırı diyabet gelişiminden önce insülin rezistansında artışla karakterize prediyabetik dönem bulunmaktadır. Obezite, hipertansiyon, dislipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin de sıklıkla eşlik ettiği prediyabetik dönemde de kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bildirilmiştir. Bu hastalardaki yüksek kardiyovasküler riske, eşlik eden risk faktörlerinden bağımsız olarak insülin rezistansının ve ona yanıt olarak gelişen hiperinsülineminin katkısı ise halen tartışmalıdır (156).

Çalışmamızda KAH' ın anjiyografik kanıtları progresif olarak artan plazma açlık glukoz seviyeleri ile birliktelik gösteriyordu. Ayrıca glukoz düzeyi arttıkça HOMA-IR değeri de artış gösteriyordu. Önemli metaanalizlerde gliseminin kardiyovasküler hastalık ve mortalite açısından süreklilik gösteren bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim verilerimiz de bu metaanaliz sonuçları ile uyumluydu.

Artan glisemi ve insülin rezistansı ile beraber KAH sıklığı ve şiddeti artış gösterdi. Benzer sonuçlar Alexandre S. Quadros ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da tespit edilmiştir (157). Bizim çalışmamızda glukoz düzeyleri arttıkça HOMA-IR ile saptanan insülin rezistansı durumu ve Gensini skoru ile değerlendirilen KAH yaygınlığı artış gösteriyordu. Çalışma grupları arasında insülin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. Son Antonia Heart çalışması sonuçlarına göre; yüksek insülin rezistansı düzeyleri kardiyovasküler riskte 2,5 kat artışla birliktelik gösteriyordu (158). Ayrıca bu çalışmada; artan kardiyovasküler riski olan bireylerde daha yüksek insülin seviyeleri olduğu saptanmıştır. İnsülin rezistansı durumunda vasküler endotelial disfonksiyon gelişmekte olup bu da ateroskleroz gelişiminde ve onu izleyen kardiyovasküler olay riski artışında anahtar rol oynayabilir. Endotel disfonksiyonu gelişiminde 3 temel mekanizma vardır: 1- Glukotoksisite, 2- Lipotoksisite, 3-İnflamasyon (158). Shinozaki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, insülin rezistansı olan bireylerde daha yüksek Gensini skorları bulunduğu bildirilmiştir (161). Ayrıca Takezako ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da insülin rezistansı ile Gensini skoru pozitif korelasyon göstermiştir (162). Gensini skorunun yüksek olması hem proksimal lezyonların distal lezyonlara oranla daha fazla olduğunu hem de koroner arter lezyonunun stenoz yüzdesinin daha fazla olduğunu ve daha fazla sayıda koroner damarın tutulumunu gösterir. Bizim çalışmamızda da en yüksek Gensini skorları DM hasta grubunda, sonra bozulmuş açlık glukozu grubunda ve en az skorlar da normal glisemi grubunda saptandı. Çalışmamızda insülin rezistansını yansıtan HOMA-IR ile koroner aterosklerozun şiddeti ve yaygınlığını belirleyen Gensini skoru arasında negatif yönde, ancak zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptandı.

Hiperinsülinemi ve artmış insülin rezistansının ateroskleroz patofizyolojisi üzerine olan etki mekanizmaları net değildir. Ancak bununla ilgili pek çok teori ortaya atılmaktadır. Bunlar; nitrik oksit üretiminin azalması, inflamasyonun artması, oksidatif stres, vasküler düz kas hücre proliferasyonunun artması, endotelin-1 sentezinin artması, PAI-1 seviyesinin artması ve renin- angiotensin sistem aktivasyonu olarak sayılabilir (156). Tüm bunlar en sonunda endotel disfonksiyonuna neden olarak aterosklerotik sürece katkıda buldukları düşünülmektedir.

Kronik inflamasyonun ateroskleroz gelişimi üzerine olan etkisi artık hemen hemen tüm dünyada kabul edilmektedir. İnsülin rezistansının da inflamasyonu başlatabileceği yada hızlandırabileceği bunun tersinin de mümkün olduğu düşünülmektedir. Yani inflamasyon ve insülin rezistansı birbirinin etkisini artırıyor gibi görünmektedir. Andreas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, primer beta hücre defekti olmayan ancak insülin rezistansı olan hastalarda proinflamatuvar durumun arttığı ve buna paralel olarak kardiyovasküler kalp hastalığı riskinin de artabileceği iddia edilmiştir (159). Benzer bilgiler Paresh Dandona ve Ahmad Aljada' nın bir makalesinde de dile getirilmiştir (160).

Endotel hücrelerinde vasküler tonusun devamı için çok sayıda vazodilatör ve vazokonstriktör madde sentezlenir. Nitrik oksit ve endotelin-1 bu maddelerin en önde gelenleridir ve bu iki madde arasındaki dengenin korunması sayesinde vasküler tonus idamesi sağlanmaktadır. Ancak insülin rezistansı durumunda bu denge nitrik oksit aleyhine bozulmuştur. Bu konuyla ilgili olarak Manuel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; düşük kardiyovasküler hastalık riski olan genç erişkinlerde, insülin rezistansı varlığı ile koroner vazomotor anormalliğin ilişkisi araştırılmış. İnsülin rezistansının koroner vazomotor fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği gösterilmiş ve yine aynı çalışmada, insülin duyarlılığını arttıran tiyazolidinedion grubu ilaçlarla insülin duyarlılığının arttığı ve koroner vazomotor fonksiyonların düzeldiği gösterilmiştir (163).

Tüm bu bilgilerle beraber ateroskleroz patogenezinde en fazla rolü olan durum endotel disfonksiyonudur. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda DM ve metabolik sendrom yokken insülin rezistansı varlığında endotel disfonksiyonu

geliştiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Aynı zamanda bu çalışmalarda İnsülin duyarlılığını arttıran tiyazolidinedion grubu ilaçların da endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (164).

İnsülin rezistansının KAH ile olabilecek bağımsız ilişkisi dışında DM, metabolik sendrom ve obezite ile olan ilişkisi insülin rezistansının önemini daha da arttırmaktadır. DM, metabolik sendrom ve KAH henüz klinik olarak ortaya çıkmadan önce insülin rezistansının varlığının saptanabilmesi ve buna müdahale edilebilirse insülin rezistansının önemi daha da artacaktır.

İnsülin rezistansı; hiperinsülinemiden başlayıp metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı ve DM' ye kadar gidebilen metabolik bir sendromdur. Aslında aterosklerozun bu spektrumun neresinde başladığı tam olarak belli değildir (162). İnsülin rezistansının tip-2 DM' ye ilerleyişi ile endotel disfonksiyonundan ateroskleroza kadar ilerleyen sürecin paralel seyrettiğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (155). Aşıkar diyabet öncesinde kompensatuar hiperinsülinemi sayesinde kan glukoz seviyelerinin normal seviyelerde tutulduğu uzun bir insülin rezistansı dönemi vardır. Dolayısıyla aterosklerozu klinik olarak ortaya çıkmadan önce erken dönemde saptamak ve bu grup hastaların KAH riskinin belirlenebilmesi açısından gelecekte daha yararlı olabilir.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer parametre de adiponektindi. Adiponektin; gen transkript-1 bölgesinden kodlanan, 244 aminoasitli, kollajen VIII, X ve C1q ile yüksek derecede homoloji gösteren bir glukoproteindir. Aterosklerozu gerileten antiinflamatuvar bir sitokindir ve ateroskleroz üzerine protektif etkisi vardır. Adiponektin TNF-alfa tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder. Makrofajdan TNF-alfa ve benzeri sitokin üretimini baskılar. Ayrıca aterosklerotik endotelden, inflamatuvar stimulus sonucu üretilen E-selektin, intrasellüler adezyon molekülü-1 ve vasküler adezyon molekülü-1 benzeri adezyon moleküllerinin düzeyini azaltır ve monositlerin endotelial alana göçünü önler.

Adiponektin, insülin etkisi ve rezistansı üzerinde modülatör bir moleküldür ve Tip-2 DM gelişimini önlemede etkindir. Ayrıca antiinflamatuvar etkileri de vardır. Kısmen yüksek HDL ve düşük TG düzeyleri ile bağlantılıdır.

Selçuk ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada; plazma adiponektin konsantrasyonları KAH ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösteriyordu. Bu çalışmada; metabolik sendromlu hastalarda yüksek adiponektin düzeylerinin azalmış KAH riskiyle birlikte olabileceği saptanmış. Ayrıca bu çalışmaya göre plazma adiponektin seviyeleri ile Gensini skoru arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunuyordu. Gensini skoru arttıkça plazma adiponektin seviyeleri azalıyordu. Bu çalışmanın ana bulgusu; metabolik sendromlu KAH olan hastalarda metabolik sendromlu fakat KAH olmayanlara göre plazma adiponektin konsantrasyonlarının anlamlı olarak düşük olduğudur. Böylece; yazarlar plazma adiponektin ölçümlerinin KAH'ı saptamada kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (165). Bizim çalışmamızda ise tüm çalışma gruplarında plazma adiponektin düzeyleri ile Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir negatif korelasyon saptandı.

Birçok çalışmada düşük adiponektin düzeyleri ile KAH arasındaki ilişki gösterilmesine rağmen 3 prospektif çalışmada (Strong Heart Study, British Women's Heart Healty Study, British men with coronary heart disease study) plazma adiponektin düzeyleri ile KAH riski arasındaki ilişki gösterilememiştir (166, 167 , 168). Bu nedenle plazma adiponektin seviyelerinin KAH gelişimi üzerindeki etkileri tartışmalıdır ve düşük adiponektin düzeyleri KAH için bir belirleyici gibi görünmemektedir (169). Ancak diğer çalışmalarla uyumsuz olan bu verinin bir açıklaması böbrek fonksiyon bozukluklarının bu analiz sonuçlarına katkısı olabileceği yönündedir. Bilindiği gibi adiponektin böbrekler yoluyla atılmaktadır (166).

Yapılmış çalışma sonuçlarından farklı olarak adiponektin düzeyleri diyabetik grupta; BAG ve normal glukoz gruplarına göre daha yüksek düzeydeydi. Diyabetik hastalarımız TZD, metformin ve insülin gibi çeşitli diyabet tedavilerini almakta olan eski DM tanılı hastalardı. Yapılan çeşitli çalışmalarda TZD, metformin gibi insülin duyarlaştırıcı ajanların adiponektin düzeylerini arttırdığı saptanmıştır (150, 170). Bundan dolayı diyabetik grubumuzdaki adiponektin yüksekliği antidiyabetik tedaviye bağlı gelişmiş olabilir.

Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve daha da ilginç olanı adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusu tarafından yapılmaktadır (150). Bu da visseral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin rezistansı ile olan bağlantısıyla uyumlu bir mekanizmadır.

Adiponektin kan düzeyinin azalması metabolik sendrom ve insülin rezistansının bir sebebi değil de daha çok metabolik sendrom ve insülin rezistansını hazırlayan sürecin bir sonucudur.

Dolayısıyla ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar açısından düşündüğümüzde serumda saptanan serum adiponektin düzeylerinin düşük olması olabilecek bir riski değil de, gerçekleşmiş bir riski ortaya koymaktadır.

Adiponektinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileriyle ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen metabolik sendrom, DM ve KAH gibi yüksek riskli gruplarda yapılan çalışmaların sonuçları genel olarak birbiriyle uyumludur ve bu gruplarda plazma adiponektin düzeyleri düşük olarak saptanmıştır. Ancak yine de adiponektinin rutin kullanıma girebilmesi için maliyet/fayda açısından daha geniş ölçekli ve daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde pek çok prospektif çalışmada insülin rezistansı ile KAH arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla gelecekte yapılacak çalışmalar artık insülin rezistansının KAH prognozu üzerindeki etkisinin araştırılması yönünde olacaktır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsülin rezistansının tip-2 diyabete ilerleyişi ile endotel disfonksiyonundan ateroskleroza kadar ilerleyen sürecin paralel seyrettiğine dair kanıtlar mevcuttur. Henüz aşikar diyabet ortaya çıkmadan önce tek başına insülin rezistansının KAH ile olan ilişkisi net değildir. Çalışmamızda; artan glukoz düzeyleri ve HOMA-IR değerleriyle koroner aterosklerozun yaygınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. HOMA-IR>2,7 insülin rezistansı olarak değerlendirildi. Beklenildiği üzere glukoz düzeyleri arttıkça insülin rezistansı ve koroner aterosklerozun yaygınlığı artış gösterdi. Ancak çalışma grupları arasında insülin seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptamadık. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamız da; insülin rezistansı ve glukotoksisitenin KAH patogenezinde ve yaygınlığında önemli olduğunu göstermektedir.

Seçilmiş hastalarda insülin rezistansının ölçülmesi yüksek riskli olarak kabul edilen olgularda henüz prediyabetik dönemdeyken ve prematür KAH varken daha agresif koruma ve tedavi yaklaşımları gündeme gelebilir. Bu noktada insülin duyarlaştırıcı ajanlar (TZD, metformin v.b) hem diyabete giden süreci uzatmak hem de KAH riskini azaltmak açısından oldukça önemli olabilir. Ayrıca daha farklı tedavi rejimlerinin ortaya çıkması sağlanabilir. Diğer taraftan; gelecekte yapılacak çalışmalarda belki de insülin rezistansının KAH prognozuna etkisi araştırılmalıdır.

Antiinflamatuvar olduğu ve kardiyovasküler hastalıklara karşı protektif olduğu bilinen adiponektinle ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda tüm çalışma gruplarında plazma adiponektin düzeyleri ile Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir negatif korelasyon saptandı. Yapılmış çalışma sonuçlarından farklı olarak adiponektin düzeyleri diyabetik grupta; BAG ve normal glukoz gruplarına göre daha yüksek düzeydeydi. Bu yüksekliğin antidiyabetik tedaviye sekonder gelişmiş olabileceğini düşündük. Dolayısıyla halen etki mekanizması tam olarak açıklanamamış olan bu adipositokinin tanısal yaklaşımda rutin kullanıma girebilmesi için daha fazla hastayı kapsayan geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Koroner arter hastalığı için tanımlanmış pek çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi ve belirlenmiş hastalığı olan bireylerde de tekrarlayan istenmeyen kardiyovasküler olayların önlenmesi için gereklidir. Hipertansiyon, aile öyküsü, sigara, diyabetes mellitus, dislipidemi gibi koroner arter hastalığı için major risk faktörleri olarak kabul edilen durumlar dışında insülin rezistansının koroner arter hastalığı gelişim sürecine olan katkısı net değildir. İnsülin rezistansı hiperinsülinemiden başlayıp metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı ve en sonunda tip-2 diyabetes mellitusa kadar ilerleyebilen metabolik bir spektrumdur. Aşkar diyabetes mellitus gelişiminden önce insülin rezistansında artışla karakterize prediyabetik bir dönem bulunmaktadır. Obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin de sıklıkla eşlik ettiği prediyabetik dönemde de kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bildirilmiştir. Bu hastalardaki yüksek kardiyovasküler riske eşlik eden risk faktörlerinden bağımsız olarak insülin rezistansının ve yanıt olarak gelişen hiperinsülineminin katkısı tartışmalıdır.

Adipoz doku tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin kollagen benzeri bir plazma proteindir. 1988'de Reaven obezite, diyabetes mellitus, dislipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften de öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyip, bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürerek insülin rezistansı, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, artmış trigliserid, azalmış düşük dansiteli lipoprotein, hipertansiyon ve koroner arter hastalığından oluşan insülin rezistansı sendromunu tanımlamıştır. Bunlar arasından özellikle tip-2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı önemi giderek artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olmakla beraber, yine de bunlar arasındaki bağı ilişkin pek çok konu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Adiponektinin endotelial hücrelere doğrudan etki göstererek anti-aterojenik olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Yine

yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip 2 diyabetes mellitus ve koroner arter hastalıklarında düşük olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda; açlık glukozunun progresif artan düzeyleri ile koroner anjiyografi ile saptanan koroner arter hastalığının, insülin rezistansının ve adiponektin düzeylerinin ilişkisi değerlendirildi. Bunun için yaşları 30-75 (yaş ortalaması = 59.6 ± 11.4) arasında olan, açlık kan şekeri göre normal glisemi (Açlık kan şekeri < 100mg/dL, n=54), bozulmuş açlık glukozu (Açlık kan şekeri= 100-126mg/dL, n=53) ve diyabetes mellitus (açlık kan şekeri > 126mg/dL, n=53) olarak 3 gruba ayrılan 160 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların başvuru anında bel çevresi ölçüldü, boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi hesaplandı. Ayrıca kardiyovasküler risk açısından ilişkilendirmek üzere hastaların yaş ve cinsiyetleri, hipertansiyon ve obezite varlığı, sigara içme öyküsü, aile öyküsü, bir aydan daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler olay öyküsü öğrenilerek kaydedildi. Hastaların insülin değeri, açlık kan şekeri, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, trigliserid ve adiponektin değerleri ölçüldü. Hastaların insülin rezistansı; "homeostasis model assesment insülin resistance" (HOMA-IR) = bazal insülin (mU) x Plazma glukoz (mmol/l) /22.5 formülüne göre hesaplandı ve HOMA-IR > 2.7 İnsülin rezistansı olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner Anjiyografi sonuçları normal koroner anjiyografi, nonobstruktif koroner arter hastalığı ve obstruktif koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi. Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığını değerlendirmek için her hasta için Gensini skorlaması yapıldı. Bu verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için SPSS versiyon 10.0 bilgisayar paket programı kullanıldı.

Karşılaştırılan üç çalışma grubu arasında insülin seviyeleri açısından anlamlı bir fark yoktu. İnsülin direncini temsil eden HOMA-IR değeri anlamlı olarak diyabetes mellitus grubunda diğer iki gruptan daha yüksekti. Bununla beraber obstruktif koroner arter hastalığı anlamlı olarak diyabetes mellitus grubunda en fazlaydı. Aynı şekilde, Gensini skorları da en yüksek olarak diyabetes mellitus grubunda saptandı. Bizim bu bulgularımız günümüzde koroner arter hastalığı eş

değeri olarak kabul edilen diyabetes mellitus için beklenen sonuçlardı. Ancak adiponektin seviyeleri beklenin tersine diyabetes mellitus grubunda en yüksek olarak saptandı ve bu bulgu istatistiksel anlamlılığa ulaşıyordu. Bu bulgu bizim çalışmamıza alınan diyabetes mellitus grubundaki hastaların thiazolidinedione, metformin v.b insülin duyarlaştırıcı ajanlarla tedavi almasından kaynaklanıyor olabileceği şeklinde yorumlandı.

Bizim çalışma sonuçlarımız progresif olarak artan glukoz düzeyleriyle beraber insülin rezistansının arttığı ve koroner ateroskleroz yaygınlığının da paralel olarak arttığı yönündeydi. Ancak adiponektin seviyeleri beklenildiği gibi diyabetes mellitus grubunda düşük çıkmadı. Ayrıca insülin rezistansı ve Gensini skoru arasında yapılan korelasyon testlerinde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı. Sonuç olarak, koroner aterosklerozun klinik olarak ortaya çıkmadan evvel erken dönemde saptanması ve bu hastaların koroner arter hastalığı risklerinin belirlenebilmesi için insülin rezistansının gelecekte kullanılabilir bir yararlı bir parametre olabileceği düşünüldü. Ayrıca yaşam tarzı değişikliğinin, insülin duyarlaştırıcı ajanların veya ortaya çıkabilecek başka tedavi şekillerinin hem diyabete giden süreci uzatmak hem de koroner arter hastalığı riskini azaltmak açısından daha da önem kazanabileceği, insülin rezistansının bu noktada önemli bir rol oynayabileceği ve hatta gelecekte yapılacak çalışmalarla koroner arter hastalığı prognozuna etkisinin araştırılabileceği düşünüldü. Bizim çalışmamızda adiponektin ile Gensini skoru arasında yapılan korelasyon testlerinde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan, negatif bir korelasyon olduğu saptandı. Etki mekanizması ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi halen netleşmemiş olan adiponektinin koroner arter hastalığının nedenimi yoksa sonucumu olduğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bunun için daha fazla hastayı içeren geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

VIII. SUMMARY

Assessment and elimination of risk factors is mandatory to prevent the development of coronary heart disease in healthy individuals and recurrence of coronary accidents in patients with coronary disease. Hypertension, family history of coronary disease, cigarette smoking, Diabetes mellitus, and dyslipidemia are considered as major risk factors. The role of insulin resistance in the onset and development of coronary disease is not elucidated. The syndrome of insulin resistance is a broad clinical spectrum, which includes obesity, glucose intolerance, diabetes, and the metabolic syndrome, as well as an extreme insulin-resistant state. The overt diabetes stage is preceded by a prediabetic state characterized by insulin-resistance. Increase of cardiac mortality and morbidity had been reported in the prediabetic stage usually accompanied with cardiac risk factors such as obesity, hypertension and dyslipidemia. It's not clear whether the insulin resistance and the resulting hyperinsulinemia are independent coronary risk factors.

Adipopectin is a plasma protein synthesized by adipose tissue of 30 kDA. Reaven described in 1988 the syndrome of insulin resistance. He stated a clear relationship between cardiovascular and metabolic risk factors and the development and progression of CVD and diabetes. Obesity, particularly central obesity, is an independent risk factor for the development of CVD and diabetes. Weight gain in adulthood is associated with rising rates of multiple cardiovascular and metabolic risk factors and an increased risk of chronic diseases, including diabetes, CHD, hypertension. The relation between diabetes mellitus hypertension and cardiac mortality deserves more attention. Adiponectin exerts anti-atherogenic effects, by targeting vascular endothelial cells, Clinical studies revealed decline of adenopectin levels in the onset of obesity, diabetes mellitus and coronary heart disease.

In our study we evaluated the relation between the insulin resistance coronary heart disease evaluated by coronary angiography.

160 patients aged 30-75 years (mean age 59.6±11.4) had been enrolled in our study. Patients were allocated in three groups according to blood glucose levels: normoglycemics (fasting glucose levels <100mg/dL, n= 54) Impaired glucose tolerance ((fasting glucose levels 120-126mg/dl, n=53) Diabetes Mellitus (fasting glucose levels >126mg/dL, n=53) All patients had weight height and their belly contour measured at the moment of enrollment. Cardiac risk factors, insulinemia, lipid profile and Adiponectin levels were evaluated .The insulin resistance was evaluated . using the homeostasis model assessment insulin resistance Formula $HOMA-IR = \frac{\text{basal insulin (mU)} \times \text{Plasma glucose (mmol/l)}}{22.5}$ $HOMA > 2.7$ was considered as insulin resistance..

All patients had coronary angiography and had Gensini scoring for the assessment of severity of atherosclerosis. The angiographies were classified as normal, obstructive and non obstructive coronary disease. SPSS 10.0 had been used for statistical analysis.

There was no significant difference on insulin levels between the three groups. The HOMA- IR level representing the insulin resistance was significantly higher in the diabetic group. Similarly the highest Gensini scores were found on diabetics. Our results are in agreement with previous studies as diabetes mellitus is considered as equivalent of coronary disease. But contrary to the previous studies, the adiponectin was significantly higher in diabetic group compared to the two other groups. This may be related to the use of metformin and insulin sensitizing drugs used by our patients.

Our study revealed increased insulin resistance and the significance of coronary atherosclerosis by increasing blood glucose levels. But the adiponectin levels were not lower in diabetics. We found only weak negative correlation between insulin resistance and Gensini scores.

We conclude that the insulin resistance can be used to predict the coronary atherosclerosis before it becomes clinically evident. We think that life style modifications, insulin sensitizing drugs and other new treatment strategies can delay the appearance of diabetes mellitus and be used in prognosis studies of

coronary heart disease.. We could only find a weak negative correlation between adiponectine and Gensini scoring. The mechanism of action of adinopectine and its effect on cardiovascular system is not clear. We don't know whether it's the cause or the end result of coronary disease. Larger scales studies are necessary to elucidate these issues.

IX. KAYNAKLAR

1. Ramachandran S. Vasan, Emelia J. Benjamin. The burden of increasing worldwide cardiovascular disease, İn: Valentin Fuster, R. Wayne Alexander. Hurst's The Heart. 11 . ed. USA, The McGraw-Hill Companies 2004; 15-43
2. Earling Falk, Prediman K. Shah. Atherothrombosis and Thrombosis- Prone Plaques, İn: Valentin Fuster, R. Wayne Alexandre. Hurst's The Heart. 11. ed. USA, The McGraw- Hill Companies 2004; 1123-1139
3. David J. Maron, Paul M. Ridker. Dislipidemi, diğer risk faktörleri ve koroner kalp hastalığının önlenmesi, İn: Valentin Fuster, R. Wayne Alexandre. Hurst's The Heart, Türkçe. 10. ed. USA, The McGraw-Hill Companies 2002; 3: 1131-1160.
4. Gren A, Hirsch HC, et al. The changing world demography of type 2 diabetes. Diabetes Metab res 2003; 19:5-7
5. Cihan T. Diyabet (İnsülin Direnci) ve Hipertansiyon. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2005; 5: 2: 209-223.
6. Ali Oto, Alper Kepez. İnsulin Direncinin Patofizyolojik Temelleri ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi (İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi ve aterogenez), ed: A. Oto, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem-I, Türk Kardiyoloji Seminerleri 2005; 5: 2: 192-208
7. Quinones MJ, Hernandez- Pampaloni M. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. Ann Intern Med. 2004 ; 140(9): 700-8.
8. Zimmet P, Alberti k. The changing face of macrovascular disease in non-insülin dependent diabetes mellitus in different cultures: an epidemic in progress. Lancet 1997; 350: 4S-14S
9. Adiponectin and the development of diabetes in patients with coronary artery disease and impaired fasting glucose. Hilla Knobler, Michal Benderly, Valentina Boyko, Shlomo Behar, Zipora Matas, Ardon Rubinstein, Itamar Raz and Julio Wainstein European Journal of Endocrinology, Vol 154, Issue 1, 87-92
10. Decreased levels of plasma adiponectin in prediabetes, Type 2 Diabetes and coronary artery disease Subhashini Yaturu1ABCDEFGF, Juanita Bridges2B, Dhani Reddy Rama Subba Reddy3CG Med Sci Monit, 2006; 12(1): CR17-20
11. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Nov 1
12. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. Arteriosclero Thrombo Vasc Biol 1999; 19: 847-853.

13. Cem Heper. Ateroskleroz. Cem H, Multidisipliner Kardiyoloji, 1. Baskı. İstanbul: Nobel-Güneş 2002; 105-135.
14. Erling Falk, Valentin Fuster. Aterogenez ve belirleyicileri. İn: Valentin F. Hurst's The Heart, Türkçe. 10. ed. USA 2004 ; 1065- 1093.
15. Warlow CP, Dennis MS, et al. Stroke: A practical guide to management. Oxford, Black – Well Science 1996.
16. Blečić S. Atherothrombotic events often indicate disseminated atherosclerosis: Data from CAPRIE. Cerebrovasc Dis 1998(Suppl 4) :34.
17. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Onat A, TEKHARF, Ohan matbaacılık, İstanbul, TR 2000;16-23.
18. Türk Halkında Kalp Kökenli Ölümler. Türk Kalp Raporu, Yenilik Basımevi 2000; 11-15.
19. Roberg LF, Leopold JA, et al. Atherothrombosis: Plaque instability and thrombogenesis. Progress Cardiovascular Diseases 2002; 44: 381-94.
20. Fuster V, Corti R, Fayad ZA, et al. İntegration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understand of atherothrombosis and acute coronary syndromes. J Thromb Haemost 2003; 1: 1410
21. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. İn: Fuster V, Ross R, Topol EJ, et al. Aterosklerosis and Coronary Artery Disease, vol 1. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1996; 387.
22. King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemiain causing vascular dysfunction in diabetes. Ann Med. 1996;28:427-432
23. Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al. İnsulin resistance affects endothelium-dependent acetyl choline – induced coronary artery response. Eir Heart J 2000;21;895-900.
24. Hughes SD, Verstuyft J, Rubin EM. HDL deficiency in genetically engineered mice requires elevated LDL to accelerate atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1725-1729.
25. Stary HC, Blankenhorn DH, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis –prone- regions: Coincil on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1992;85: 391-405.
26. Weninger WJ, Muller GB, et al. İntimal hyperplasia of the infant parasellar carotid artery: A potential developmental factor in atherosclerosis and SIDS. Circ Res 1999;85:970-975.
27. Schwartz SM. The intima: A new soil(editorial). Circ Res 1999;85:877-879.
28. Ross R. Atherosclerosis. N Engl J Med 1999; 340:115-126.

29. Hansson GK. Immune responses in atherosclerosis. In: GK Hansson, P Libby, et al. Immune functions of the vessel Wall. Harwood Academic , 1996.
30. Napoli C, Armiento FP, et al. Fatty streak formations occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. J Clin Invest 1997; 100: 2680-2690.
31. Napoli C, Witztum JL, et al. Intracranial arteries of human fetuses are more resistant to hypercholesterolemia induced fatty streak formation than extracranial arteries. Circulation 1999; 99: 2003-2010.
32. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995; 92: 1355-1413.
33. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier selective retention of lipoproteins. Curr Opin Lipidol 1996;7:269-273.
34. Steinberg D. Low density Lipoprotein oxidation and its pathobiological significance J Biol Chem. 1997; 272: 20963-6.
35. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. Br Heart J 1993;69: 30-37.
36. Hakan Kültürsay, Oğuz Y. Aterotrombozda anahtar element; trombositler ve İnflamasyonla ilişkileri. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2004; 4:2: 192-203.
37. Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells: molecular Trojan horses and cellular saboteurs. J Biol Chem 1997; 272: 22975-22978.
38. Davies MJ, Thomas AC, et al. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. Circulation 1986; 73: 418-427.
39. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: Dynamic coronary thrombosis leading to infarction/or sudden death. Circulation 1985; 71: 699-708.
40. Davies MJ. Atlas of Coronary Artery Disease. Philadelphia: Lipincott-Raven 1998.
41. Burring KF. The endothelium of advanced arteriosclerosis plaques in humans. Arterioscler Thromb 1991; 11: 1678-1689.
42. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657-671.
43. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: Biology. Lancet 1999; 353 (suppl II): 5-9.
44. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. Circulation 1996; 94: 928-931.

45. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-198.
46. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-1492.
47. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 195;130:580-600.
48. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high risk populations; Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462-471.
49. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force and Risk Reduction *Circulation* 1997; 96: 3243-3247.
50. Chen ZM, Xu Z, Collin R, et al. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China: A 16 years prospective study. *JAMA* 1997; 278: 1500-1504.
51. Jee SH, Suh I, Kim IS, Apel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: The Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999; 282: 2149-2155.
52. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, et al. Genetic risk factors for coronary artery spasm: significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786 C and missense Glu298 Asp variants. *Circulation* 1999; 100: 1-189.
53. Zieske AW, Takei H, Fallon KB, Strong JP. Smoking and atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis* 1999; 144:403-408.
54. Moreno PR, Leon MN, Vyalkov VA, et al. Coronary plaque composition and tissue factor in cigarette smokers. *Circulation* 1998;98: 1-145.
55. Bottcher M, Falk E. Pathology of the Coronary arteries in smokers and non smokers. *J Cardiovascular Risk* 1999;6: 299-302.
56. Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991;44: 871-876.
57. Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombolytic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 617-621.
58. Hung J, Lom JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92:2432-2436.
59. Nyboe V, Jensen G, Appleyard M, Schnohc P. Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122: 438-447.

60. Roberts WC. Frequency of sistemik hypertansion in varios cardiovascular disease. Am J Cardiol 1987; 60:1E-8E.
61. Falk E. Cardiac causes of death in hypertansion. Scand J Clin Lab Invest 1989;49:33-41.
62. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes 1999; 48:937-942.
63. Coutinho M, Gerstein HC, Wong Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care 1999; 22:233-240.
64. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycemia and risk of cardiovascular disease. Lancet 1996; 347:949-950.
65. Mc.Gill HC Jr, McMahan CA, Malcolm GT. Et al. Relation of glycoeamoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth: Pathobiological Determinants of Arteriosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 431-440.
66. American Diabetes Association. Consensus development Conferance on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998. Miami, Florida. Diabetes Care 1998; 21:1551-1559.
67. UKPDS Group. Intensive blood glocose control with Sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment abd risk of complications in patients with Type 2 Diabetes. Lancet 1999; 354:602.
68. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in Simvastatin-treated patients coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Arch Intern Med 1999; 159:2661-2667.
69. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public health perspective. Annu rev Nutr 1989; 9:303.
70. Rissanen AM. Familial aggregasyon of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J 1979;42:294.
71. Wiliams RR, Hopkins PN, Wu LL, et el. Evaulating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. Primer in Preventive Cardiology. Dallas, American Heart Assosiaciton 1994; 93.
72. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham- A statement for healthcare professionals from the AHA Task force on Risk Reduction, AHA Circulation 1998; 97: 1876-1887.
73. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med 1991; 325:1196-1204.

74. Bush DE, Jones CE, Bass KM, et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998; 104:552-558.
75. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
76. Donesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C. Reaktive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. Meta analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
77. Langrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an epiphenomenon ? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
78. Libby R, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: Therory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-1150.
79. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease : Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
80. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assesment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96: 4095-4103.
81. Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al. Task Force 1: Pathogenesis of coronary heart disease. The biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 26:964-976.
82. Maresca G, Blasio AD, Marchioli R, Minno GD. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1368-1377.
83. Ardissino D, Manucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94:46-51.
84. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
85. Sidle K. The insulin receptor . *Insulin: Molecular Biology to Pathology*, FM Ashcroft, SJH Ashcroft, chapter 6, sayfa 191-234, Oxford University Pres, Oxford, 1992.
86. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification. *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*, World Health Organization (Tech Rep Ser No 727), Geneva, 1985.
87. Modan M, Haklin H. Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as links for obesity and hypertension. *Diabetes Care*. 1991; 14: 470-487.
88. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. *Yenigün M: Her yönüyle diabetes mellitus*. Nobel Tıp Kitabevi, 2001, İstanbul;839-853.
89. Kahn R. Insulin resistance insensitivity and insulin unresponsiviness. A necessary distinction. *Metabolism* 1987; 27 (suppl 2): 1893-1902.

90. Zavanori I, Bonora E, Pagliara M, Dall' Aglio E, Luchetti E, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary heart disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320: 702-706.
91. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of Type-2 DM. *Diabetologia* 1995; 38: 1378-1388.
92. Ferrannini E, Vichi S, Beck Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. European group for the study of insulin resistance (EGIR). Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947-953.
93. Bell PM. Clinical significance of insulin resistance. *Diabetic Med* 1996; 13: 504-509.
94. Braimon JC, Moller DE. Hereditary and acquired syndromes of severe insulin resistance. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. Blackwell Science Ltd.
95. Krotkiewski M, Siedell JC, Bjorntorp P. Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese women: role of adipose distribution, muscle fiber characteristics and androgens. *J Intern Med* 1990;228:385-92.
96. King GL, Johnson SM. Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells. *Science* 1985;227:1983-6
97. Prakash S, Moskhagundam L, Peiris AN, Stagner JI, Gingerich RL, Samols E. Interstitial insulin during euglycemic- hyperinsulinemic clamp in obese and lean individuals. *Metabolism* 1996;45:951-6.
98. Olefsky JM. Insulin resistance and action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981;30:990-95.
99. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Mechanism and significance of insulin resistance and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981;30:990-5.
100. Caro JF, Ittroop O, Popries WJ et al. Study on the mechanism of insulin resistance in the liver from humans with non-insulin dependent diabetes. Insulin action and binding in isolated hepatocytes, insulin receptor structure and kinase activity. *J Clin Invest* 1986;78:249-58.
101. Comi RJ, Grunberger G, Gorden P. Relationship of insulin binding and insulin-stimulated tyrosine kinase activity is altered in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1987;79:453-62.
102. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr GR, Olefsky JM. Insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 1990;39:250-58.
103. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insulin-receptor internalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989;38:1579-84.

104. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin receptor gene. *Diabetes* 1990;39:129-33.
105. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM et al. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1990;86:254-62.
106. Olefsky JM, Reaven GM. Insulin binding in diabetes. Relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 1997;26:680-88.
107. Arner P, Einarsson K, Ewerth S, Livingstone J. Studies on the human liver insulin receptors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1986;77:1716-18.
108. Groop LC, Bonnadonna RC, Del Prato S et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989;84:205-15.
109. Firth R, Bell P, Rizza R. Insulin action in non-insulin dependent diabetes mellitus: the relationship between hepatic and extrahepatic and insulin resistance and obesity. *Metabolism* 1987;36:1091-5.
110. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988;82:1398-406
111. Maegwa H, Shigeta Y, Egawa K, Kobayshai M. Impaired autophosphorylation of insulin receptors from abdominal skeletal muscles in non-obese subjects with NIDDM. *Diabetes* 1993;40:813-19
112. Nolan JJ, Freidenberg GR, Henry R, Reichart D, Olefsky JM. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin dependent diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:471-7.
113. DeFronzo RA, Bonadonna RC, ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd. 1997;31:635-89.
114. Karşıdağ K. İntrasellüler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve Klinik önemi. Kitap: *Diabetolojiye giriş*. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinçdağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. Fatih Ofset, İstanbul, 1996;79-86.
115. Kashiwagi A, Verso MA, Andrews J, Vasquez B, Reaven G, Foley JE. In vitro insulin resistance of human adipocytes isolated from subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1983;72:1246-54.
116. Zierath JR, Galuska D, Nolte LA, Thorne A, Kristensen JS, Wallberg-Henrisson H. Effects of glycaemia on glucose transport in isolated skeletal muscle from patients with NIDDM: in vitro reversal of muscular insulin resistance. *Diabetologia* 1994;37:270-77.
117. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev* 6 (1): 45-85 1985.

118. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992; 41:1575-86.
119. Yenigün M. *Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi, Kardiyovasküler Diabet.* s.38-52, İ.Ü.Basımevi ve Film Merkezi 1997, İstanbul
120. Avogaro A, Toffolo G, Miola M et al. Intracellular lactate and pyruvate interconversion rates increased in muscle tissue of non-insulin dependent diabetic individuals. *J Clin Invest* 1996; 98:108-15
121. Rakbin R, Ryan MP and Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984;27:351-7
122. Sonne O. Receptor mediated endocytosis and degradation of insulin. *Physiol Rev* 1998;68:1129-9
123. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products and significance. *Endocrine Rev* 1988;9:319-45
124. Hamel FG, Posner BI, Bergeron JJM, Frank BH and Duckworth WC. Isolation of insulin degradation products from endosomes derived from intact rat liver. *J Biol Chem* 1988;263:6703-8.
125. Bergeron JJM, Cruz JU, Khan MN and Posner BI. Uptake of insulin and other ligands into receptor rich endocytic components of target cells: The endosomal apparatus. *Ann Rev Physiol* 1985;47:383-403.
126. Levy JR and Olefsky JM. Retroendocytosis of insulin in rat adipocytes. *Endocrinology* 1986;119:572-9.
127. Brandenburg D, Diaconescu C, Klotz G, Macke P, Neffe J, Saunders DG and Schuttler A. Biological action and fate of photoaffinity-labelled insulin receptor complexes. *Biochimie* 1985;67:1111-7.
128. Schuttler A, Diaconescu C, Saunders DG, Brandenburg D. Time dependence of biological activity induced by covalent insulin – receptor complexes in rat adipocytes. *Biochem J* 1985;232:49-53.
129. Carpentier JL. The cell biology of the insulin receptor. *Diabetologia* 1989;32:627-35
130. Himsworth HP. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936 1 (part 1) :127.
131. DeFronzo RA: Lilly Lecture 1987. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37: 667-87.
132. Olefsky JM, Reaven GM, Farquhar JW. Effect of weight reduction on obesity :Studies of carbohydrate and lipid metabolism. *J Clin Invest* 1974;53:64-76.

133. Balasse E, Neef M. Operation of the "glucose–fatty acid cycle" during experimental elevations of plasma free fatty acid levels in man. *Eur J Clin Invest* 1974;4:242-52.
134. Yenigün M. Diabetik kardiyovasküler olayların patogenezi . *Kardiyovasküler diabet kitabından*. Yenigün M(ed), İ.Ü Basımevi Film Merkezi 1997, İstanbul s.115-223.
135. Beck-Nielsen H: Clinical disorders of insulin resistance. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Eds: KGMM Alberti, RA DeFronzo, H Keen, P Zimmet, Vol 1, Chap 20, page 531-550, John Wiley and Sons, Chister, New York 1992.
136. Hollenbeck C, Reav GM. Variations in insülin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73.
137. Alessi MC, Juhan–Vague I, Koivisto T et al: Insulin stimulates the synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 by human hepatocellular cell line HepG2. *Thromb Haemost* 1988;60:491.
138. Kidson W: Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *MJA* 1998;169:537-540.
139. Delahaye L, Mothe-Satney I, Myers MG, White MF, Van Obberghen E. Interaction of insulin receptor substrate-1 (insulin receptor S-1) with phosphatidylinositol 3-kinase:effect of substitution of serine for alanine in potential insulin receptor S-1 serine phosphorylation sites. *Endocrinology* 1998; 139:4911-9.
140. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy *J Clin Invest* 1984;74:1143-55.
141. Despres Jp, Lamarche B, Maurique P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischaemic heart disease. *N Eng J Med* 1996; 334: 952-957
142. Stamler J; Wenworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary disease continuous and graded ? Findings in 356222 primary screenees of the Multipl Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2835-8.
143. Caro JF, Insulin resistance in obese and nonobese man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73 (4): 691-695.
144. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assesment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc. Rev.* 1985; 6 (1): 45-85.
145. Matthews DR, Hosker JP, Rudensky AS, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta- cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
146. Hosker JP, Matthews DR, Rudensky AS, et al. Continiuous infusion of glucose with model assesment: measurement of insulin resistance and beta- cell function in man. *Diabetologia.* 1985; 28:401-411.

147. Bergman RN, Ider ZY, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol.* 1979; 26: E667-677.
148. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol* 1979; 237 (3): E214-223.
149. Reaven GM, Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
150. Motoshimo H, Wu XD, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effect of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 5662-7.
151. Gensini GG. Coronary arteriography. Mount Kisco, New York : Futura Publishing Co,1975.
152. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 576-582.
153. Vehkavaara S, Makimattila S, Schlenzka A, et al. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 545-550.
154. Ohnishi H, Saitoh S, Ura N, Takagi S, Obara F, Akasaka H, Oimatsu H and Shimamoto K. Relationship between insulin resistance and accumulation of coronary risk factors. *Diabetes, Obesity and Metabolism.*2002; 4: 388-393.
155. Cihan T. Diyabet (İnsülin Direnci) ve Hipertansiyon. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2005; 5: 2: 209-223.
156. Ali Oto, Alper Kepez. İnsülin Direncinin Patofizyolojik Temelleri ve Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi (İnsülin direnci, Hiperinsülinemi ve Aterogenez), ed: A. Oto, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem-I, *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2005; 5: 2: 192-208.
157. Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Bertoluci M, Duro K, Schmidt A, De Lucca G et al. Angiographic coronary artery disease is associated with progressively higher levels of fasting plasma glucose. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 75: 207-213.
158. Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Insulin resistance in hypertension and cardiovascular disease. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.*2006; 20: 355-367.
159. Andreas F, Anthony J, Pussell P, et al. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 2003; 108:1822.
160. Dandona P and Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation and atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology* 2002; 90: 27-33.

161. Shinozaki K, Suzuki M, Hara Y, Harano Y. Demonstration of insulin resistance in coronary artery disease documented with angiography. *Diabetes Care* 19:1-7, 1996.
162. Takezako T, Saku K, Zhang B, Shirai K, Arakawa K. Insulin Resistance and Angiographical Characteristics of Coronary Arteriosclerosis. *Jpn Circ J* 1999;63: 666-673.
163. Manuel J, Miguel H, Heinrich S et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin resistant individuals. *Ann Intern Med* 2004; 140: 700-708.
164. Hsueh WA, Quinones . Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003; 92 (4A): 10J-17J.
165. Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, Maden O, Saydam GS, Doğan M, Ulupinar H, Aydin C, Topcu DI and Sasmaz A. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Coronary Artery Disease* 2008; 19: 79-84.
166. Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard BV, Zhang Y, et al. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:e15-6.
167. Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, Thompson C, Satar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5667-83.
168. Sattar N, Wannamethee G, Sarvar N, Tchumova J, Cherry L, Wallace A.M. et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* in pres.
169. Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research* 2007; 74: 11-18.
170. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Saccomamo F, Sasso CF, et al. Effect of Rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:1071-1076.