

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Hasan GÖK
Anabilim Dalı Başkanı

DİYABETİK OLMAYAN AKUT KORONER
SENDROMLARDA ERKEN DÖNEM YENİ BİR RİSK
ÖNBELİRLEYİCİSİ OLARAK:
“GELİŞ İNSÜLİN REZİSTANS İNDEKSİ (GİRİ)”

118200

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah İÇLİ

118200

TC YÜSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Hasan GÖK

Konya / 2002

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsülin Rezistansının Moleküler Mekanizması	3
2.2. İnsülin Rezistansinin Epidemiyolojisi ve KAH İle İlişkisi	12
2.3. İnsülin Rezistansı ve Dislipidemi.....	15
2.4. İnsülin Rezistansı, Obezite ve NIDDM.....	17
2.5. İnsülin Rezistansı ve Hipertansiyon.....	19
2.6. İnsülin Rezistansı/İnsülin Duyarlılığı Değerlendirilmesinde Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri	26
2.7. Akut Koroner Sendromlarda Risk Belirlenmesi.....	31
3. MATERYAL ve METOD	39
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	51
6. ÖZET	59
7. SUMMARY	61
8. KAYNAKLAR	63
9. TEŞEKKÜR	77

KISALTMALAR

- ACC/AHA:** Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Birliği
- AF:** Atriyal fibrilasyon
- AMİ:** Akut miyokard infarktüsü
- Apo A:** Apolipoprotein A
- Apo B:** Apolipoprotein B
- ARIC:** Atherosclerosis Risk in Communties Çalışması
- AT-II:** Anjiyotensin-II
- AV blok:** Atriyo-ventriküler blok
- BARI:** Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
- BKİ:** Beden kitle indeksi
- CASS:** Coronary Artery Surgery Study
- CİGMA:** Continuous Infusion et Glucose with Model Assesement
- CK-MB:** Kreatin kinaz-MB
- CPK:**Kreatin fosfokinaz
- CRP:** C-Reaktif Protein
- cTnI:** Kardiyak troponin I
- cTnT:** Kardiyak troponin T
- DHSİ:** Duvar Hareket Skor İndeksi
- DKB:** Diyastolik kan basıncı
- DM:** Diyabetes Mellitus
- ESC:** Avrupa Kardiyoloji Derneği
- FIRI:** Açlık İnsülin Rezistans İndeksi
- GISSI-2:** Gruppo Italiano Per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-2
- GİRİ:** Geliş İnsülin Rezistans İndeksi
- GLUT-1:** Glukoz transporter protein-1
- GLUT-4:** Glukoz Transporter Protein-4
- Grb2:** Growth reseptör binding protein-2
- GUSTO-1:** Global Utilization of Streptokinase and PA for Occluded Coronary Arteries-1
- HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- HOMA:** Homeostatis model assessment
- HT:** Hipertansiyon
- I χ B- α :** Nükleer faktör kappa-B inhibitör
- ICAM-1:** İnterselüler Adezyon Molekülü
- IGF-1:** İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-1
- IRS-1:** İnsülin Reseptör Substratı 1
- IRS-2:** İnsülin Reseptör Substratı 2
- İRAS:** The Insulin Resistance Atherosclerosis Study
- KAH:** Koroner Arter Hastalığı
- KAP:** Kararsız Angina Pektoris
- KH:** Kalp Hızı
- KKH:** Koroner kalp hastalığı
- LDL-K:** Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
- Lp(a):** Lipoprotein (a)
- I-NMMA:** N-Monometil-L-Arginin
- MAP:** Mitojen Aktive Edici Veya Mikrotübülle Bağlantılı Protein
- MAPK:** Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
- MAPKK:** MAP kinaz –kinaz
- MCP-1:** Monosit Kemotaktik Protein-1
- MPS:** Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
- MR:** Mantetik rezonans
- MRFIT:** The Multiple Risk Factor Intervention Trial
- NIDDM:** İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus
- NO:** Nitrik oksid
- OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi
- PAI-1:** Plazminojen Aktivatör-1
- PDGF:** Platelet Derived Growth Factor
- PET:** Pozitron Emisyon Tomografisi
- PI3K:** Protein-fosfatidil inozitol 3' kinaz
- PPAR- γ :** Peroksizomal Proliferatör Etkili Reseptör- γ
- PSP-1:** Fosfoferin fosfataz-1
- SH2:** Src homolog 2
- SHPTP2:** SH2 fosfotirozin fosfataz
- SKB:** Sistolik kan basıncı
- SOS:** son-of-seveless
- SSPG:** Kararlı Plazma Glukoz Konsantrasyonları
- SVDHSİ:** Sol Ventrikül Duvar Harket Skor İndeksi
- SVEF:** Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
- TG:** Trigliserid
- TIMI IIIB:** Trombolysis In Myocardial Infarction-IIIB
- TIMI-II:** Trombolysis In Myocardial Infarction-II
- T-Kol:** Total kolesterol
- TNF- α :** Tümör Nekrozis Faktör- α
- tPA:** Doku Plazminojen Aktivatörü
- üPA:** Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü
- VCAM-1:** Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
- VF:** Ventriküler Fibrilasyon
- VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
- VT:** Ventriküler Taşikardi

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığına bağlı ölümlerin sayısı tüm diğer hastalıklar ve kanser ölümlerinin toplamından daha fazladır. Bu nedenle, koroner arter hastalığı gelişiminde etken risk faktörlerini belirlemek amacıyla yoğun epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara paralel olarak sürdürülen gerek klinik, gerek laboratuvar çalışmaları ile aterosklerozun patogenezi aydınlatılmış, koroner kalp hastalığına yol açan endojen ve çevresel faktörler net olarak belirlenmiştir (1). Yıllar boyu genel kabul gören artık klasikleşmiş risk faktörlerinin koroner aterosklerozun gelişimindeki yerleri değişmemekle birlikte bugün fizyopatoloji ile ilgili bilgilerimizde derinleşme bu risk faktörlerinin niçin ve ne yolla etkili olabileceği konusunda fikir edinmemizi sağlamış ve ayrıca yeni bazı faktörlerin risk oluşturmada etkili olabileceği izlenimi alınmıştır. Bütün bunlara karşın aterosklerotik sürecin başlatıcısı, ilerleyişi ve dağılımındaki farklılıkların yanısıra niçin yalnızca bazı kişilerde akut koroner olayların geliştiği sorusunun yanıtı da henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır.

Koroner kalp hastalığının epidemiyolojik özelliklerinin ülkeden ülkeye toplumdaki topluma farklılık göstermesini beklemek doğaldır. Günümüzde ülkeler arasında gelişen iletişim, etkileşim, göçler gibi etkenler esasında koroner kalp hastalığı epidemiyolojisini daha karmaşık hale getirmiştir. Genetik yapı özelliklerinin zamanla kazanılan beslenme alışkanlığı vb gibi yaşam biçimi değişiklikleri ile koroner kalp hastalığı açısından olumlu ya da olumsuz dönmeye olasılığı yanında belki de infeksiyon ve diğer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyonun da çevresel nedenlerden kaynaklandığını hatırlamak gerekir. Dolayısıyla her toplumun kendi epidemiyolojik gerçeklerini ortaya koymak koroner kalp hastalığından korunma stratejileri geliştirmek ve uygulayabilmek açısından son derece önemlidir. Bu temel düşüncelere dayalı olarak toplumumuz için koroner kalp hastalığı açısından önemli risk faktörleri belirlenmeli ve risk faktörlerini ortadan kaldırmaya yönelik girişimler gerçekleştirilmelidir (2).

Artan plazma açlık ya da tokluk insülin düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkları riskinde yükselme ile birlikte gittiği gösterilmiştir (3). Ancak bu konu

hala tartışmalı kalmıştır (4). Nisbeten yeni bir metaanalizde insülin düzeyinin kardiyovasküler hastalık gelişimi için zayıf bir risk göstergesi olduğu sonucuna (5) varılmıştır. Kadınlarda ve yaşlılarda risk öngörüsüne ilişkin değeri belirsizliğini korumaktadır (6). Gelişmekte olan ve özellikle kanda kolesterol düzeyleri genelde normal olan, buna karşılık insülin rezistansına sık rastlanan toplumlarda, hiperinsülinemi ile koroner risk arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. Anılan nitelikleri gösteren Türk yetişkinlerinde (7) TEKHARF 2001 yılı taramasında bu konuda elde ettiğimiz bulgular insülin rezistansının sık rastlandığı toplumumuzda, hiperinsülinemi KKH riskini anlamlı olarak ve bunu insülin rezistansının klasik öğeleri olan risk faktörlerinden bağımsız biçimde yükseltmektedir (8). Bu gözlem ilgili koruyucu hekimlik önlemlerinin kritikliği konusunun altını çizmektedir.

İnsülin rezistansı, bir çok kardiyovasküler hastalık için riskin göstergesidir ancak bazılarının etyoloji ve prognozu üzerinde etkisi tam olarak açığa kavuşmamıştır. İn vivo insülin rezistansını ölçen testlerin kompleks oluşu bu konudaki ilerlemeleri kısıtlamıştır (9). Akut koroner sendrom ile gelen hastalar heterojen bir topluluk oluştururlar. Bu hastalarda farklı ciddiyette ve yaygınlıkta koroner ateroskleroz, farklı yaygınlıkta miyokard nekrozu ve değişken prognozlu alt gruplar saptanmıştır. Bu riskli alt grupların erken olarak belirlenmesi ve tedavi stratejisinin öncelikli olarak planlanması hastaların sağkalımını olumlu yönde etkilemektedir (10). Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda insülin rezistansının belirlenmesi ve bunun prognoz üzerine etkisiyle ilgili farklı metodlar kullanılarak bir çok klinik çalışma yapılmıştır.

Bu prospektif klinik çalışmamızda, akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda, referans insülin rezistans yöntemlerle korele olduğu gösterilen, pratik ve kolay hesaplanabilen “geliş insülin rezistans indeksi (GİRİ)’ inin erken dönem yeni bir risk ön belirleyicisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNSÜLİN REZİSTANSININ MOLEKÜLER MEKANİZMASI

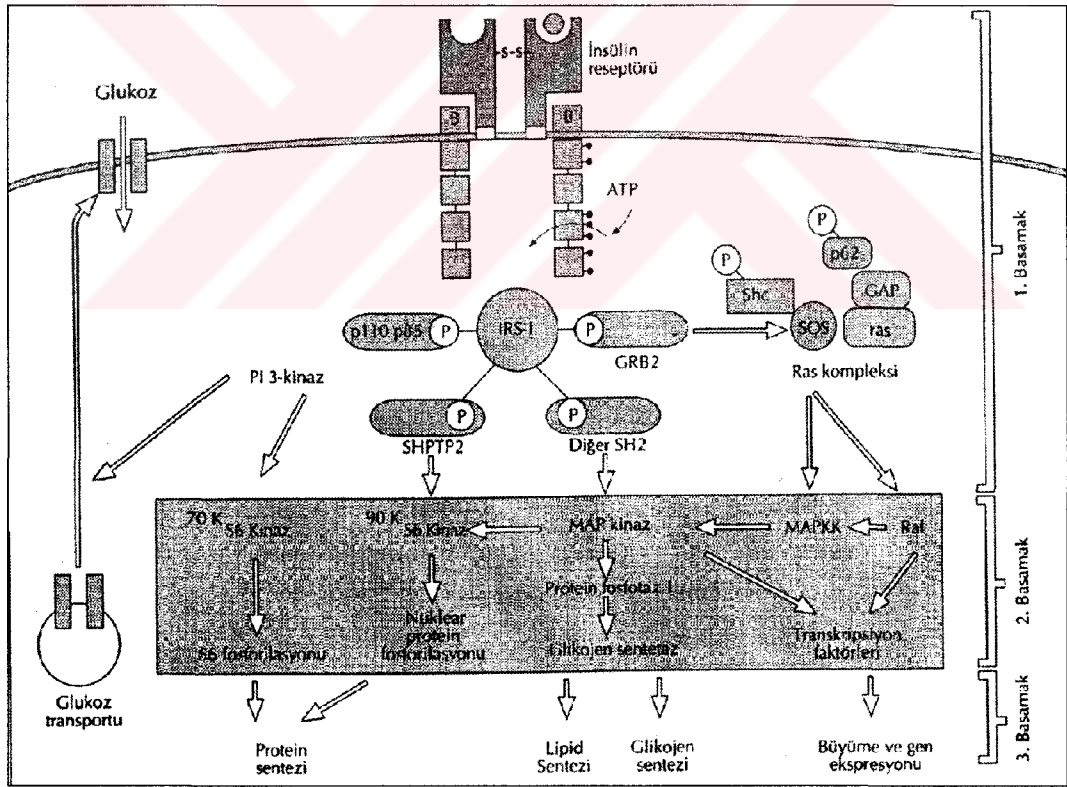
İnsülin rezistansı belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal biyolojik bir cevap olarak tanımlanabilir (11). Bu durum insülin duyarlılığında veya insüline maksimum cevapta azalma veya her ikisinin birlikte görülmesiyle karakterizedir (12).

İnsülinin hedef hücrede yeterli derecede etkin olamamasının patogenezi bugün için henüz kesin aydınlatılamamıştır. Son yapılan araştırmalar; patogeneizde temel kusurun, başta kas ve yağ dokusu olmak üzere, hedef hücre insülin reseptörleri ve reseptör sonrası sinyal zincirinde olduğunu vurgulamaktadır. Ancak bunun tam ayrıntısı açık değildir. Glukoz transporterlerinin (GLUT-4) hücre membranına ekspresyonunun olabilmesi için, reseptöre insülin bağlanması ve bunu takiben de sinyal zincirinde sinyalin düzenli akışı gerekir. Bu sinyal zincirindeki duraklama sonucu GLUT-4'lerin membrana göçü azalacak ve sonuç olarak da hücreye glukoz girişi azalacaktır. Bunu normalize edilebilmek için birim zamanda daha fazla insülin molekülünün reseptöre bağlanması gerekmektedir. Bu da insülin salgısını uyararak hiperinsülinizme yol açacaktır (13).

İnsülinin Glukoz Transportunu Düzenleme Mekanizmaları

İnsülin reseptörü 2α ve 2β subünitten oluşmaktadır. İnsülin, insülin reseptörünün α -subünitesine bağlandığında, reseptörde yapısal değişiklik olur ve insülin reseptörünün β subünitesindeki kinaz aktivitesi uyarılır (14, 15). β subünitesine insülin bağlanmasıyla β subünite fosforilasyona uğrar. Üç tirozin rezidüsünün fosforilasyonu ile β subünite tirozin kinaz aktivitesi kazanır ve fosforilasyon olaylarını stimüle eder. Aktif hale gelen tirozin kinaz aktivitesiyle insülin reseptör substratı 1 ve 2 (IRS-1, IRS-2) aktive olur. IRS'nin kendisi ve etkiye girdiği en azından 2 protein- fosfatidil inozitol 3' kinaz (PI3K) ve Growth reseptör binding protein (Grb2)- dokudaki insülin etkisine yani glukoz transportuna neden olur (Şekil 1). Glukoz transportu, glukoz transport proteinleri (GLUT) denen proteinlerle sağlanır ve bilinen 5 tipi vardır. Bunlardan GLUT-4, kas ve adipoz dokusunda bulunan ve insüline duyarlı olan transport proteinidir. Her iki nedenle de insülin rezistansına neden olabilecek bir transport proteinidir. PI3K, Grb2, IRS

proteinleriyle ve özellikle kinaz aktivitesi olan başka enzimlerle oluşan fosforilasyon olayları ile gelişen bir dizi olay, GLUT-4'ü içeren intraselüler veziküllerin membrana doğru translokasyonuna neden olur. Vezikül hücre membranıyla birleşince GLUT-4 hücre dışıyla temas eder hale gelir ve glukozun alımına neden olur. Bir bakıma hücre dışından hücre içine glukozu taşıyan açık bir kapı rolünü üstlenir. Daha sonra tekrar endositoza benzer bir mekanizmayla hücre içine girer. İnsülin ayrıca fosforilasyon fosfataz-1 (PSP-1) denen enzimi aktive eder (yani bir taraftan fosforilasyon olaylarını aktive ederken diğer taraftan defosforilasyon olaylarını da aktive eder). PSP-1 enzimi ile oluşan defosforilasyon olayının, GLUT-4 içeren veziküllerin aktive olup membrana doğru translokasyonunda rolü vardır. Bu enzimin aktivitesinde bozukluk GLUT-4'ün membrana translokasyonunu önleyerek glukoz alımını önlediği gibi glukojen sentetaz enzimi de aktive olamayacağı için bu metabolik yolda).



Şekil 2.1.1. İnsülin faaliyetinin üç basamağı. Birinci basamak insülin reseptörü ve insülin reseptörü substratı (IRS)-1, ikinci basamak MAP kinaz ve üçüncü basamak insülinin biyolojik etkileri etrafına toplanmıştır. GAP, GTP-az aktive edici proteinler; GRB2, adaptör molekül; MAP, mitojen aktive edici veya mikrotübülle bağlantılı protein; MAPKK, MAP kinaz kinaz; PI 3-kinaz, fosfotidil inositol 3-kinaz; SH2, src homolog 2; SHPTP2, SH2 fosfotirozin fosfataz; SOS, son-of-seveless

bloke olur yani sonuçta insülin rezistansı oluşur. Yapılan çalışmalarda bu enzimin aktivitesinde azalma insülin rezistansı olan bireylerde ve farelerde in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (14, 15).

Metabolik sendrom içerisinde incelenen ve fizyopatolojik olayların esasını oluşturduğu düşünülen insülin rezistansı; prereseptör, reseptör, postreseptör düzeylerinde olabilir (16).

1. Prereseptör, düzeyde insülin rezistansı (dokuya insülin ve glukoz sunumunun bozulmasını ifade eder)

- Vasküler yapıda fonksiyonel değişiklikler (yetersiz vazodilatasyon, vazokonstriktör stimüluslara hiperreaktif cevap)
- Vasküler yapıda anatomik değişiklikler (medial hiperplazi, duvar kalınlaşması, lümen daralma, küçük damarlarda kapanma)
- Vasküler seyrekleşme
- Tip 2b kas lifi oranında artış

2. Reseptör düzeyinde rezistans

- İnsülin reseptör antikorları
- Primer reseptör anormallığı

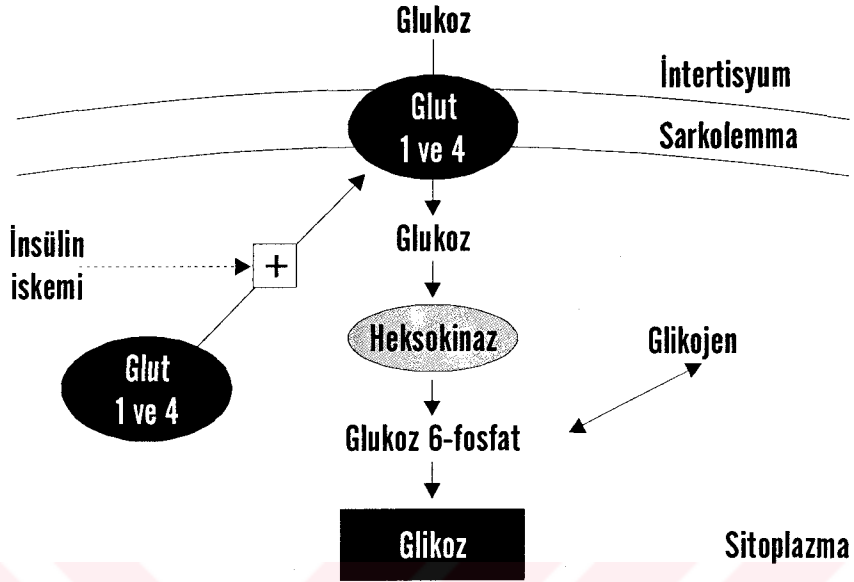
3. Postreseptör rezistans

- Sitolitik Ca artışı
- Hücre içi diğer elektrolit değişiklikleri
- PSP-1 enziminin aktive olamaması
- GLUT-4 transport proteininin aktivasyonun, translokasyonun ve hücre membranı ile etkileşiminin bozulması

Kalpte Glukoz Alımının Düzenlenmesi

Ekstrasellüler glukozun hücre içine alınması membranın her iki tarafı arasındaki glukoz gradyanı ve plazma membranındaki glukoz taşıyıcılarının aktivite ve konsantrasyonu ile düzenlenir. Miyokarda glukoz transport proteinlerinin iki izoformu tanımlanmıştır: GLUT-1 ve GLUT-4. GLUT-4 predominanttır. Her iki taşıyıcı protein de intrasellüler mikrozomal veziküller ve sarkolemma membranında yerleşmiştir (Şekil 2). Hücrenin glukoz alım kapasitesi* plazma membranında bulunan glukoz taşıyıcı fraksiyonun miktarına bağlıdır. İnsülin, GLUT-1 ve

GLUT-4'ün intrasellüler alandan sarkolemma membranına translokasyonunu sağlar, bu da membranın glukoz transport kapasitesini artırır (17, 18).



Şekil 2.1.2. Kalpte glukoz alımının insülin ile kontrolü

Kalp tarafından glukozun tutulum hızı, kardiyomiyositlerin dışındaki interstisyel sıvıdaki glukoz konsantrasyonuna da bağlıdır. İnterstisyel sıvıdaki glukoz konsantrasyonu, transmembran glukoz gradyanının ve buna bağlı olarak da glukozun plazma membranını geçebilmesi için gerekli olan gücün majör belirleyicisidir. Hücre içinde serbest glukoz çok az bulunur. İnterstisyel alandaki glukoz konsantrasyonu arteriyel glukoz konsantrasyonuna ve kan akımına bağlıdır. Miyokard iskemisi süresince dokuya glukoz ulaşımının azalmasıyla orantılı olarak interstisyel glukoz konsantrasyonunda da bir azalma olur (19). Böylece koroner kan akımındaki azalma, hücre zarının glukoz transport yeteneğini artırır fakat aynı zamanda hücre içine girebilecek olan hücre dışındaki glukoz miktarını azaltır. Eğer miyokard iskemisi çok şiddetliyse kan akımı tamamen durmuştur ve böylece hücre içine alınacak hiç glukoz yoktur. Akut miyokard infarktüsü de dahil insanlarda gelişen iskemide, arter tıkanmasının tam olmaması ve/veya kollateral koronerlerden sağlanan kan akımı sayesinde, miyokardda rezidüel bir akım vardır.

Aterosklerozda İnsülin Reseptörü ve Arteriyel Duvarda İnsülin Sinyalinin Etkisi

İnsülin hücre tipine bağlı olarak vasküler koruma veya hasara katkıda bulunan birçok direkt vasküler etkiye sahiptir. İnsülinin vasküler koruyucu etkisi endotel hücrelerinin vazodilatör etkili nitrik oksid (NO) üretimini uyarmasını kapsar. NO trombosit adhezyon ve agregasyonunu azaltarak trombozu inhibe eder, damar duvarına inflamatuvar hücrelerin yapışmasını zayıflatır ve vasküler düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonuna bağlı olan lezyonların oluşumunu inhibe eder. Bununla birlikte insülin, mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) sinyal yolunu kullanarak etki yapan çeşitli büyüme faktörlerinin aktivitelerini uyararak yıkıcı vasküler etkilerin artırılmasını da destekler. MAPK; vasküler düz kas hücresi tarafından sentezlenen fibrinolizi zayıflatan, plazminojen aktivatör-1 (PAI-1) üretimi üzerine insülinin ve anjiyotensin-II'nin etkilerine aracılık eder. İnsülinin etkili olduğu 2 major yoldan birincisi, endotelial NO üretimi ve insülin aracılı vazodilatasyon ile birlikte, iskelet kasında glukoz transportu için önemli olan fosfotidil inozitol 3-kinaz yoludur. İkinci yol ise, insülin, trombin, anjiyotensin-II, ve PDGF ile indüklenen migrasyonu ve vasküler düz kas hücrelerin büyüme faktörlerini artıran MAPK yoludur. Bu büyüme faktörleri vasküler düz kas hücrelerinde, peroksizomal proliferatör etkili reseptör- γ (PPAR- γ) ekspresyonundaki artışla ilişkili görünmektedir. Eğer bu ligandlar erken olarak aktive edilirse, MAPK'nin kendi aktivitesinin inhibisyonu olmadan, muhtemelen transkripsiyon faktörlerinden bir türün inhibisyonu yoluyla MAPK yolunun etkileri inhibe olur. Transkripsiyon faktörleri; ateroskleroza veya en sonunda restenozu artırıyor gibi görünen, vasküler düz kas hücrelerinin önemli fonksiyonuna aracılık edebilir. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi vasküler duvar içinde damarlanmada değişikliklere sebep olan ve ateroskleroza yol açan, bu sinyali değiştirir. Çeşitli faktörlerin kompleks karşılıklı etkileşimi ve ateroskleroz patogenezinin anlaşılması; yüksek riskli hastalar için uygun tedavi yaklaşımının seçilmesi için esastır (19, 20).

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi, ateroskleroza yolaçan vasküler yapı değişikliklerini artırır. Ayrıca hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, sigara içimi ve homosistein, endotelde vazokonstrüktörlere karşı vazodilatör üretim dengesinin bozulmasına yol açarak endotel hasarı oluşturur. Bu sonuçlar daha düşük seviyede

vazodilatör NO seviyesine yol açabilir (21). İnflamatuar reaksiyonu başlatmak için sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayan trombositler, hasarlı endotel alanlarında toplanır. LDL-K özellikle okside-LDL-K, köpük hücre şeklinde veya direkt olarak damar duvarında depolanır. Bu süreç yağlı çizgilenme oluşumuyla sonuçlanır. Sonuç olarak vasküler düz kas hücreleri media tabakasından intimaya göç eder ve çoğalır, ekstraselüler matriks proteinlerinin üretimi artar. Diyabetik hastalarda düz kas hücre göçü ve çoğalması artmıştır (22). Bu değişiklikler organize aterosklerotik plak oluşumuyla sonuçlanır (23).

İnsülin, endotel hücre hasarını izleyen aterosklerozla ilişkili süreçlerin birçoğunu inhibe eden (24) NO üretimini stimüle eder. Ratlar üzerindeki invitro çalışmalar NO'nin vasküler düz kas hücre migrasyonu ve çoğalmasını inhibe ettiğini göstermektedir (25). Tavşanlarda NO'yi ortaya çıkaran bir proteinin lokal uygulanması (26) ya da ratlarda NO sentezleyen genin gen terapiyle verilmesi yoluyla (27) NO sunulduğu zaman, düz kas hücresinin hem migrasyonu hem de proliferasyonu ile oluşan intimal hiperplazi inhibe edilmiştir. Bu bulgular, NO'nin vasküler düz kas hücre migrasyonu ve çoğalmasına bağlı olan lezyon formasyonunu önlediğini desteklemektedir. NO, VCAM-1, E-selektin ve ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu önleyerek inflammatuar reaksiyonu zayıflatır (28). NO, TNF- α gibi inflammatuar sitokinlerin aktivitelerini ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin üretimini de inhibe eder (29). Böylece NO vasküler duvara monosit ve makrofaj gibi inflammatuar hücrelerin yapışmasını azaltır. Bu etkiler transkripsiyonel aktivatör nükleer faktör kappa-B'nin azalmış aktivitesinden kaynaklanır (30). NO, nükleer faktör kappa-B inhibitör I κ B- α 'yi indükler ve stabilize eder, böylece nükleer faktör kappa-B aktiviteleri inhibe olur. NO, trombositlerin damar duvarıyla etkileşmesini ve yapışmasını önleyerek trombozisi de inhibe edebilir (31) ve prostasiklinlerin trombosit agregasyonunu inhibe etme yeteneğini artırır (32).

İnsülin aracılı faydalı etkilerle birlikte NO üretimi yıkıcı etkiler de oluşturabilir. İnsülin, ateroskleroz ve restenoza katkıda bulunan vasküler düz kas hücre aktivitelerini destekler. İnsülinin kendisi düz kas hücrelerinin büyümesini etkileyen orta derecede etkiye sahipken, vasküler düz kas hücreleri üzerinde diğer büyüme faktörleri ve PDGF'nin etkilerini belirgin olarak potansiyelize eder (33).

İnsülin, fibrinolizi zayıflatan plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in (PAI-1) vasküler düz kas hücresi tarafından üretimini de uyarır (34). İnsülin ve anjiyotensin-II; vasküler düz kas hücresiyle ilişkili mezengiyal hücre kültürlerinde MAPK aktivitesinin indüklenmesinde aditif etkilidir. MAPK düz kas hücrelerinde PAI-1 üretimi üzerine bu iki faktörün etkilerine aracılık edebilir. İnsülin vasküler düz kas hücresi tarafından ekstraselüler matriks üretimi de uyarır (35).

İnsülin, kendi reseptörlerini aktifleştirdiği zaman 2 major yol çalışır. Birincisi iskelet kasında glukoz transportu için önemli olan fosfatidil inozitol-3 kinaz yoludur. Son olarak bu yolun endotelial NO üretimi için önemli olduğu ve insülin aracılı vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir. N-monometil-L-arginin (L-NMMA) ile NO üretimi inhibe edilirse, NO'in vazodilatör etkileride inhibe olur. İkinci olarak; insülinin aktive ettiği yol, yalnızca insülin aracılı vasküler düz kas hücresi büyümesini artırmakla kalmayıp, vasküler düz kas hücresindeki bir çok büyüme faktörlerine ilaveten aynı zamanda insülin, trombin, anjiyotensin-II ve PDGF ile indüklenen göçü de stimüle eder (36-39). Bu yol yalnızca vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonu için kullanılan yaygın bir yol olması yanında aynı zamanda kanser hücrelerinin göçü için de kullanılan bir yoldur (40).

Obez, diyabetik olmayan kişilerde insüline bozulmuş endotelial cevapların, tip 2 diyabetlilerdeki bozulmuş cevaplara benzer boyutta olduğu gösterilmiştir (41, 42). Baron'a göre bu; endotel disfonksiyonunu indüklemek için hipergliseminin yalnızca orta derecede etkili olduğunu destekler (24). İnsüline cevaben bozulmuş kan akımı, insüline cevap olarak körelmiş doku glukoz alımıyla uyumludur (43). L-NMMA ile NO inhibisyonu insülin aracılı bacak kan akımını elimine eder (44) ve insülin aracılı glukoz alımına katkıda bulunan NO aracılı vazodilatasyonu destekler tarzda kas glukoz alımı %30 azalır (45).

İnsülin Rezistansı ve Trombozis

Fibrinoliz plazmin tarafından indüklenir. Plazmin, plazminojenden doku plazminojen aktivatörü (endotelden üretilir) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (dokularda üretilir ve proürokinazdan sentezlenir) aracılığıyla oluşur. tPA intravasküler fibrinoliz mediatörüdür. Ürokinaz plazminojen aktivatörü (üPA) vasküler düz kas hücreleri ve diğer hücrelerin migrasyon ve inflamasyonunu içeren

hastalıklarda ekstravasküler proteolizis mediatörüdür. PAI-1, karaciğer ve endotel hücreleri tarafından üretilen bir serin proteazdır, tPA ve üPA'nun her ikisini de aktif bölgelerine bağlanarak aktivitelerini inhibe eder (46). tPA ve PAI-1 arasında damarların lümenal yüzeyinde dinamik bir denge vardır ve bu denge net olarak fibrinolitik aktiviteyi belirler. Artmış PAI-1 ekspresyonu, azalmış tPA ekspresyonu veya her ikisinin birden azalması fibrinolitik aktiviteyi azaltır ve trombozise yatkınlığa neden olur. Trombin ve diğer prokoagülan proteinler gibi koagülasyon sistem komponentlerinin ekspresyonu, platelet derived growth faktör (PDGF) ve transforming growth faktör- β uyarılmasına, trombüs oluşumuna, kemotaksise, makrofaj aktivasyonuna ve vasküler düz kasların proliferasyonuna ve en sonunda akselere aterogenezise neden olabilir (47).

İnsülin veya proinsülinin, PAI-1' in seviyesi üzerine etkisi olup olmadığını belirlemek için yapılan bir çalışmada insan hepatoma hücrelerinin in vitro olarak insüline cevabı kullanıldı. Ortamda glukoz olmamasına rağmen hepatoma hücreleri 24 saatin üzerinde insüline maruz kaldığında PAI-1 seviyesinin arttığı gözlemlendi. Aterogenezisde en önemli unsurlardan biri olan endotel hücrelerinde aynı etkinin oluşup oluşmadığını belirlemek için kültürde üretilen domuz endotel hücrelerinde insülinin PAI-1 üzerindeki etkisi incelenmiş ve diyabetik hastaların plazma konsantrasyonundaki insülin düzeylerinde PAI-1 seviyelerinde artış gözlenmiştir (48). Sonuçlar öglisemik - hiperinsülinemik veya hiperproinsülinemik sağlıklı tavşanlardakilerle benzer bulunmuştur (48). Normal bireylerde artmış insülin tek başına karşılaştırılabilir bir etkiye sahip değildir. Bununla beraber yüksek insülin düzeyleri glukoz ve trigliseridlerin yüksek olduğu bir ortamda (tipik olarak tip 2 diyabetli hastalarda olduğu gibi) dolaşımdaki PAI-1 seviyelerinde insülin bağımlı bir artışa neden olur (49).

İnsülin rezistansı kompensatuvar hiperinsülinemiye yol açar. Plazmada artan insülin konsantrasyonları plazma PAI-1 seviyesini artırır. İnsülin ve proinsülinin PAI-1'in plazma aktivitesini artırmasının mekanizmasının açıklanması, insülin tarafından indüklenen fibrinolitik bozukluğu azaltabilecek terapötik müdahaleleri belirlemeye yardımcı olabilir. Yükselmiş PAI-1 üzerine kalori kısıtlanmasının yararlı etkisi buna açık bir örnektir (50).

İnsülin Rezistansı ve Fibrinolizis Bozukluğunun Mekanizması

Fibrinolitik aktivitenin bozulması damar duvarının lüminal yüzeyine persistan ve rekürren trombüs ve pıhtılaşmayla ilgili mitojenlere maruz bırakarak ateroskleroza hızlandırabilir. Bu hipotezi araştırmak için Mc Gill ve ark. obez olmayan ve obez diyabetik olmayan bireyler (kontrol grubu) ile obez olmayan ve obez tip 2 diyabetik hastalarda fibrinolizi araştırarak obez kontrol grubundaki bireylerde ve obez diyabetik bireylerde PAI-1'in plazma konsantrasyonları obez olmayan diyabetik olmayanlara göre 3 kat daha yüksek bulmuşlardır. 4 grupta tPA plazma konsantrasyonlarında anlamlı farklılık olmamasına rağmen obez ve obez olmayan diyabetik bireylerde bazal ve stimüle endojen fibrinolitik aktivite azalmıştı. Bu azalma, artmış plazma insülin ve C- peptid düzeyleriyle korele olarak artmış plazma PAI-1 aktivitesiyle ilişkiliydi. Bu sonuçlar daha önceki çalışmalarla kanıtlanan insülinin ve prekürsörlerinin in vitro olarak PAI-1'in hücrel ekspresyonunda ve tip 2 diyabetlilerdeki bozulmuş bazal fibrinolitik aktivitedeki direkt stimülatör etkisiyle uyumlu bulunmuştur (51).

İnsülin Rezistansı ve Damar Duvarında Yaptığı Bozukluklar

BARI çalışmasının bir subgrup analizinde, araştırmacılar, diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda, başarılı bir koroner anjiyoplasti sonrası anjiyografik prognozu karşılaştırdı. BARI çalışmasının başlangıcında anjiyoplasti yapılan diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre 4-5 kat daha fazla mortalite riski gözlemişlerdir (52).

BARI araştırmacıları, 448 hastadan (55 diyabetik, 193 nondiyabetik) elde edilen 353 koroner anjiyogramı incelediler. Bazal anjiyogramlar her iki grupta da benzerdi ve sadece diyabetik hastaların dilate edilmiş darlıklarında anlamlı olmayan daha fazla restenoz eğilimi vardı. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda dilate edilmemiş darlıkların progresyon ve regresyon oranlarında anlamlı bir değişiklik yoktu. Bununla beraber diyabetik hastalarda yeni stenoz görülme oranı %22 daha yüksekti. Böylece, diyabet ve anjiyoplastinin kombinasyonu, etkilenen arterde restenoz oluşma riskini artırdığı ortaya çıkmıştır (53).

Diğer bir çalışmada ise tip 2 diyabetiklerden elde edilen atarektomi örneklerinde PAI-1 içeriği çalışıldı. Örnekler 25 tip 2 diyabetik ve 18 diyabetik

olmayan hastadan direkt koroner atektomiyle elde edilerek, üPA ve PAI-1 yönünden çalışıldı. Diyabetik hastaların örneklerinde PAI-1 önemli miktarda daha çok ve üPA önemli miktarda daha düşük bulundu. Bu bulgu muhtemelen hem kan hem de damarda artmış gen ekspresyonuna bağlı olarak artmış PAI-1 sentezini göstermektedir. Bu insülin rezistansını azaltmaya yönelik müdahaleler ve glisemik kontrolün yapılmasının fibrinolitik cevabı düzeltebileceğini düşündürmektedir (54).

2.2. İNSÜLİN REZİSTANSININ EPİDEMİYOLOJİSİ VE KAH İLE İLİŞKİSİ

Çok sayıda prospektif klinik çalışmada, hiperinsülineminin (açlık veya tokluk) diyabetik olmayan bireylerde koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (55-58). Bu birliktelik; obezite, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, fiziki inaktivite, hipertansiyon ve sigara içimi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığından bağımsızdır (58).

Hiperinsülineminin, KAH için bir risk faktörü olup olmadığı asıl olarak 3 büyük epidemiyolojik çalışma olan; Helsinki Polisler Çalışması, Paris Prospektif Çalışması ve Busselton Çalışması'nda incelenmiştir. Helsinki Polisler Çalışması'nda 35-64 yaşlarındaki kardiyovasküler hastalığı olmayan diyabetik olmayan, 982 polis üzerinde yapılmış ve 9,5 yıllık takip sonuçları yayınlanarak, yüksek plazma insülinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH riskini artırdığı bulunmuştur (58). Paris Prospektif Çalışması, 43-54 yaşları arasındaki KAH, DM ve hipertansiyonu olmayan 6903 erkek olgu üzerinde yapılmış, 11 yıllık takip sonucunda, açlık hiperinsülineminin, KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmesine rağmen, 15 yıllık sonuçları insülin rezistansı ile KAH'a bağlı mortalite arasında ilişki olduğunu fakat bu etkiyi dolaşımdaki insülinin direkt etkiyle mi yoksa indirekt olarak başka faktörler aracılığıyla mı yaptığı ortaya konulamamıştır (57). Busselton Çalışması'n da ise 12 yıllık takip sonunda 60-69 yaşlarındaki erkeklerde KAH mortalitesi ile insülin seviyeleri arasında tek değişkenli doğrusal ilişki olduğu belirlenmiştir (55).

Çapraz karşılaştırmalı çalışmalar gerek diyabetik hastalarda (59, 63) gerekse diyabetik olmayan bireylerde (64) artmış plazma insülin düzeyleri ile KAH bağlantısını ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte D'Agostino ve ark. (65) diyabetik

olmayanlarda insülinin muhtemelen klinik ateroskleroza hızlandırmadığını benzer şekilde Welin ve ark'nın, 60 yaş üzerinde olan 600 erkek hastanın üzerinde yaptığı çalışmada, açlık serum insülin ile KAH arasında bağımsız bir risk olmadığını bildirmiştir (66). Bunun tersine The Quebec Kardiyovasküler Çalışması'nda hiperinsülinemi ile KAH gelişimi arasındaki ilişkide en güçlü kanıt ortaya konulmuştur (67). Despres J-P ve ark. (68) diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, açlık insülin düzeyinin erkeklerde iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu ve KAH için prediktif gücünün azalmadığını bildirmişlerdir. MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) Çalışması'nda (69) açlık insülin düzeyinin koroner arter hastalığı için sadece Apolipoprotein E 3/2 fenotipli erkeklerde bir risk faktörü olduğu gösterildi. Diğer bir çalışmada ise hiperinsülinemin fatal ve nonfatal iskemik kalp hastalığı ile ilişkisinin trigliserid ve beden kitle indeksi ile açıklanabileceği belirtilmektedir (70). Başka bir çalışmada ise insülin düzeyinin orta yaşlı erkeklerde koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu halde, daha yaşlı popülasyonda bu ilişkinin olmadığı ortaya konulmuştur (71). ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Çalışması hariç, kadınlarda hiperinsülinemi ve koroner arter hastalığı arasında çok zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır (72). İRAS Çalışması'nda insülin rezistansı ile B Mod USG ile belirlenen karotis arter ateroskleroza arasındaki ilişki incelenmiş, insülin rezistansı ile karotis arter intimal kalınlaşması arasında pozitif bir risk ilişkisi bulunmuştur (73). Jeppenes ve ark. ise hiperinsülineminin postprandiyal lipemisinin prediktörü olduğunu göstermişlerdir. TEKHARF 2001 yılı taramasında bu konuda elde ettiğimiz en son veriler Onat ve ark yaptığı çalışmada hiperinsülinemi koroner kalp hastalığı (KKH) riskini anlamlı olarak ve bunu insülin rezistansının klasik öğeleri olan diğer risk faktörlerinden bağımsız biçimde yükseltmektedir (8). Bundan dolayı hiperinsülineminin belli yaş, etnik grup ve bazı risk faktörü anormalliği bulunanlarda koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olması daha olası görünmektedir (74).

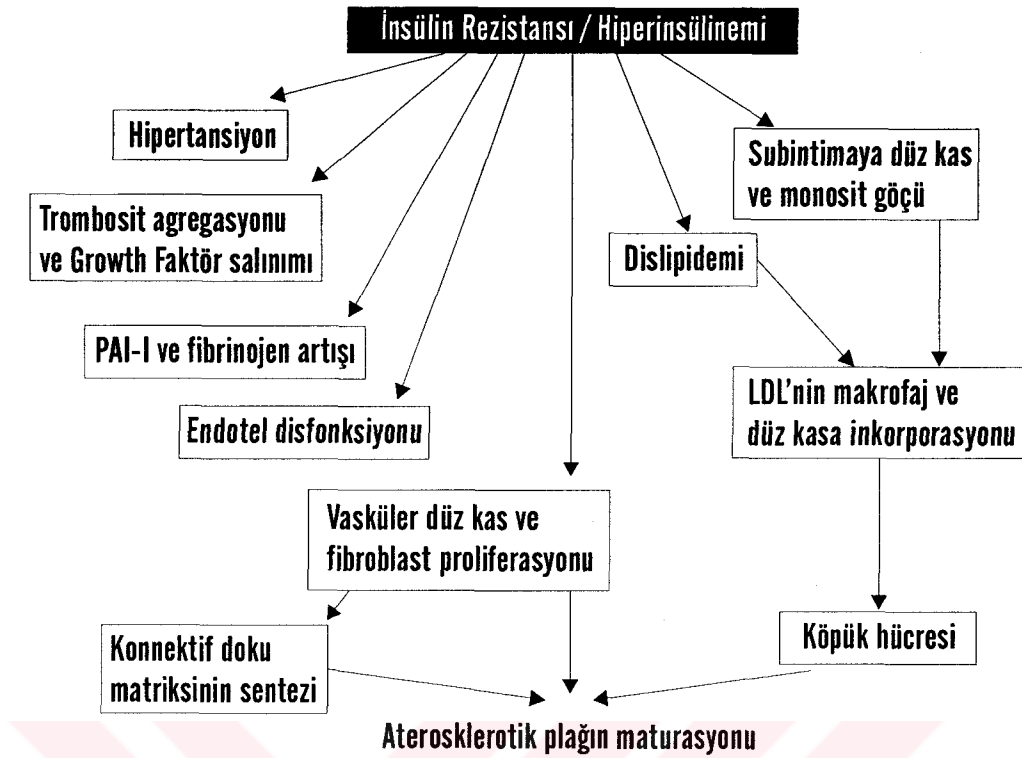
Yukarıda sayılan birçok epidemiyolojik kanıt plazma insülin düzeyi ile KAH arasında bir bağlantıyı kabul ettirmiştir. Birçok in vivo ve in vitro çalışmada insülinin aterojenik bir hormon olduğu ortaya konulmuştur. Stout'un çalışmasında bu durum en iyi şekilde sunulmuştur (75) (Tablo 2.2.1).

Tablo 2.2.1. İnsülinin arterler üzerindeki etkileri

- Lipid plakların oluşumu artar ve gerilemeleri azalır
- Düz kas hücrelerinin çoğalması artar
- Bağ dokusu sentezini uyarır
- Kolesterol sentezi ve düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerinin etkinliği artar
- Büyüme faktörleri uyarılır

Kararsız aterosklerotik plak: plağın toplam hacminin %40'ından daha büyük olan lipid çekirdek, artmış inflamasyon hücreleri (makrofaj ve T-lenfosit), düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık, fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artış komponentlerinden oluşur (76). Plazma insülin konsantrasyonu bütün bu içeriği etkiler (77). Kültür ortamına insülin eklenmesi kültürdeki düz kas hücrelerinin çoğalmasına yol açar. İnsülinin; düz kas hücreleri, fibroblastlar ve mononükleuslu hücrelerde LDL reseptör etkinliğini, ekzojen kolesterol alımını ve arteriyel endojen kolesterol ve trigliserid sentezini –in vivo ve in vitro arttırdığı- gösterilmiştir. Aterosklerotik plak gelişimini sağlayan etkisine ek olarak, hiperinsülinemi oluşan plakların emilimini de engeller. Kollajen aterosklerotik lezyonun bir bileşenidir ve sentezi insülin ve insülin benzeri büyüme hormonları tarafından artırılır. İnsülin aynı zamanda, hücrelerin çoğalmasına neden olarak aterosklerotik süreçleri kolaylaştıran insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi birçok değişik insülin benzeri büyüme hormonlarını da uyarır (78)(Şekil 2.2.1).

İnsülinin aterojenik süreçlerdeki rolüne ilişkin birçok kanıt bulunmaktadır. Ama, hiperinsülinemiyenin yalnız başına, izole olarak oluşmadığının ve sıklıkla alta yatan insülin rezistansının bir göstergesi olduğunun bilinmesi önemlidir (79). Bu nedenle, bütün bu çalışmalarda aterojenik süreçlerin patogeneğinde hiperinsülinemi ve insülin rezistansının oynadığı rollerin birbirlerinden ayırt edilebilmesi zordur. Laakso ve arkadaşları femoral ve/veya karotis arterlerinde semptomsuz ateroskleroza bulunan, orta yaşlı, obez olmayan 31 kişide insülin duyarlılığını araştırmışlardır. Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, periferde veya karotiste ateroskleroza bulunan bireylerde insülinin aracılık ettiği glukoz düzenlemesi belirgin olarak azalmıştır. Açlıkta da, insülinle uyarıldığında da plazma insülin düzeyleri artmadığından, ateroskleroz gelişiminde birincil rolü hiperinsülinemiyenin değil, insülin rezistansının oynadığına karar vermişlerdir (80).



Şekil 2.2.1. İnsülin rezistansı ve ateroskleroz ilişkisi

Shinozaki ve ark. normotansif ve diyabetik olmayan olgularda yaptığı bir çalışmada KAH olan olgularda insülinin aracılık ettiği glukoz metabolizmasının anlamlı şekilde bozulduğunu ve insülin rezistansı ile KAH şiddeti arasında önemli bir korelasyon olduğunu saptamışlardır (81). Tsuchihashi ve ark' da semi-kantitatif bir koroner anjiyografik metod ile yaptığı başka bir çalışmada hiperinsülineminin KAH için bir risk faktörü olduğunu aynı zamanda normal glukoz toleransı olan olgularda koroner aterosklerozun şiddeti ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir (82). Yine Takezako ve ark. insülin rezistansı ile koroner aterosklerozun anjiyografik özellikleri arasındaki ilişki semi-kantitatif bir koroner anjiyografik metod olan Gensini skor indeksi ile yaptığı çalışmada da koroner aterosklerozun şiddeti ile insülin rezistansı arasında güçlü ilişki saptamışlardır (83).

2.3. İNSÜLİN REZİSTANSI VE DİSLİPİDEMI

Hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düşüklüğü, hem diyabeti olanlarda hem de olmayanlarda insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile birlikte bulunur (84-87). Hiperinsülinemi ve hiperkolesterolemi arasında daha zayıf bir ilişki de bildirilmiştir (88). İzole Tip IIa hiperkolesterolemisi bulunan hastalarda yapılan

çalışmalar insülin duyarlılığın bu hastalarda normal olduğunu göstermiştir (89). Ama, hiperkolesterolemisine ek olarak trigliserid düzeyleri hafif veya orta dereceli artmış olan (Tip IIb) hastalarda insülin rezistansı olduğu bulunmuştur (90). Bu sonuçlar, VLDL bozukluklarının insülin işlev bozuklukları ile birlikte olduğunu göstermektedir. NIDDM'lu bireylerde tipik olarak lipid profilinde şunlar bulunur: 1. Serum HDL-kolesterolü azalmıştır. 2. Serum VLDL artmıştır. 3. Daha ender olarak, LDL-kolesterol artmıştır (91, 92). HDL-kolesterolün azalması ve LDL-kolesterolün artması, hem diyabetik olanlar hem de olmayanlar için, iyi tanımlanmış risk faktörleridir (93).

LDL'nin 3 subfraksiyonu vardır ve bu fraksiyonlar 2 patern gösterir. Tip A paterninde LDL-I ve LDL-II hakimdir. Tip B paterni ise LDL III'ten oluşur, yapıcı daha küçük ve LDL reseptörüne afinitesi daha azdır yani plazmadan temizlenmesi daha güçtür (94). Bu nedenle aterojenitesi daha fazladır.

Reaven ve ark. yaptığı çalışmada, subfenotip B LDL bulunan obez olmayan ve diyabeti olmayan bireylerde hem açlıkta hem de glukozla uyarıldığında plazma insülin düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. İnsülin supresyon testi kullanıldığında; küçük, yoğun LDL'li bireylerde insüline rezistansı gösteren kararlı plazma glukoz (SSPG) konsantrasyonları subfenotip A'lı bireylerden daha yüksek bulunmuştur (95).

Hem diyabeti bulunmayan hem de NIDDM'lu bireylerde yüksek VLDL düzeylerinin de KAH gelişimi için risk faktörü olduğu açıktır (96, 97). VLDL artışı ve HDL azalmasının birlikteliği özellikle aterojeniktir (98). LDL; lipid ve apolipoproteinlerin (apo A I ve apo A II) eliminasyonu ile karaciğerde değişime uğrayan VLDL'den ve apo C ile apo E'nin toplanması ile sentez edilir (99). VLDL LDL'ye dönüştürülürken oluşan IDL özellikle aterojeniktir. VLDL sentezini ve/veya salınımını artıran faktör veya faktörler IDL ve LDL oluşumuna da artırır ve aterogenez hızının artmasına neden olurlar. VLDL sentezini ayarlayan temel etmenler plazma insülin konsantrasyonu ve substrat (serbest yağ asitleri ve glukoz) bulunmasıdır. Orta ve ileri derecede insülin rezistans bozukluğu sıklıkla; obez, diyabeti bulunmayan; glukoz toleransı bozuk ve az-orta derecede açlık hiperglisemisi olan NIDDM'lu bireylerde görülür (100). İnsülinin aracılık ettiği glukoz düzenlemesinin azalması insülin rezistansı sendromunun belirleyici özelliğidir (101).

Pankreas insülin salımındaki göreceli artış ve sonucunda hiperinsülinemi ile birlikte plazma serbest yağ asitleri ve plazma glukoz düzeyindeki yükselme, karaciğerde VLDL sentezini artırır. Etkinliği temel olarak plazma insülin konsantrasyonu tarafından düzenlenen lipoprotein lipaz, plazmayı dolaşımdaki VLDL'den temizler. Obezite, diyabetes mellitus ve muhtemelen insülin rezistansı sendromunda, insülinin, lipoprotein lipazı uyarma yeteneği bozulmuştur (102, 103). Hiperinsülinemiye ikincil olarak VLDL sentezinin artması ve insülinin lipoprotein lipaz üzerindeki etkinliğinin bozulmasına ikincil olarak VLDL düzenlenmesinin azalması, kısa sürede IDL ve LDL-kolesterole dönüştürülecek olan, plazma VLDL konsantrasyonunu artırır. Plazma LDL konsantrasyonu normal olmasına rağmen partikül içeriğinin anormal olabileceği (subfenotip B) ve bunun yüksek aterosjen özellik anlamına geldiği unutulmamalıdır. Plazma HDL kolesterol düzeyinin azalması, VLDL metabolizmasının ve lipoprotein lipaz etkinliğinin bozulması ile yakından ilişkilidir. İnsanlarda obezite, diyabet, birincil hipertrigliseridemi ve insülin rezistansı sendromu gibi çeşitli metabolik bozukluklarda plazma VLDL ve HDL düzeyleri birbirlerine ters olarak değişir (104). Bu ters ilişki şu şekilde oluşur: Dolaşımdaki VLDL'den, lipid ve apoproteinlerin lipoprotein lipaz etkisi ile bir HDL prekürsörüne taşınması sonucu, uygun HDL parçacıkları oluşur. Sonuç olarak, lipoprotein lipazın VLDL üzerindeki etkisini bozan herhangi bir faktör HDL oluşum hızının azalmasına neden olur. Üstelik, karaciğerde HDL katabolizma hızı plazma insülin konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. İnsülinin HDL metabolizmasına etkilerinin hücrel mekanizmaları yeterince bilinmemektedir ve daha fazla araştırmaya gereksinim vardır ama buna rağmen, hiperinsülinemi ile plazma HDL konsantrasyonunun azalması ve KAH riskinin artması arasındaki ilişki açıktır (105).

2.4. İNSÜLİN REZİSTANSI, OBEZİTE VE NIDDM

Obezite ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır. Framingham Çalışması'ndaki çok değişkenli değerlendirmeler, gerek erkeklerde, gerekse kadınlarda, Metropolitan Göreceli Vücut Ağırlığına göre belirlenen obezitenin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (106). Obezite ve glukoz intoleransı ile hipertansiyon ve dislipidemiği birbirine bağlayan anahtar faktörün insülin rezistansı

olduğu düşünülmektedir (107, 108). Hem NIDDM, hem de obezite kardiyovasküler hastalıklar için iyi tanımlanmış, bağımsız risk faktörleridir. Ayrıca, yaygın olarak görülen bu metabolik bozukluklar hipertansiyon ve yüksek dansiteli lipoproteinlerde (HDL) azalma, hipertrigliseridemi ve az olarak da hiperkolesterolemi benzeri lipid bozukluklarında artış ile birlikte dirler. Hipertansiyon ve dislipidemilere benzer şekilde, NIDDM ve obezitenin belirleyici görüntüleri de insülin rezistansı ve hiperinsülinemidir (109). Çok sayıda prospektif çalışmada, NIDDM'de ana metabolik bozukluğun kalıtımla geçen insülin bozukluğu olduğu ve hiperinsülineminin pankreas β hücreleri tarafından insülin rezistansını engellemek için kompanse edilebilir cevap olarak olduğu ortaya konulmuştur (110, 111).

Glukoz toleransı bozuk olan hastalarda glikojen sentezinde veya non-oksidatif glukoz kullanımında bozukluk tipiktir ve NIDDM ortaya çıkar. Bu durum glikojen sentetaz etkinliğinde bozukluk ile yakından ilişkilidir (112, 113). Glikojen sentetaz aktivasyonundan önce insülin sinyal iletisi, glukoz taşınması (GLUT-4) ve glukozun fosforilasyonu gibi önemli düzenleyici aşamaların bulunduğu unutulmamalıdır. Son veriler, hem GLUT-4 taşıyıcısının intrinsek etkinliğinin bozulduğunu hem de insülinin GLUT-4'ün yer değiştirmesini uyarıcı yeteneğinin azaldığını göstermektedir. NIDDM'li bireylerin önkol kaslarındaki glukoz fosforilasyonunun insüline dirençli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, kas glukoz fosforilasyonundaki bozukluk glukoz taşınmasındaki bozukluktan fazla olduğu için, hücre içi serbest glukoz konsantrasyonu arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, glukoz kullanımında pek çok hücre içi bozukluğun varlığını ortaya koymaktadır ve NIDDM da insülin rezistansında heksokinaz II'nin önemli rolünü vurgulamaktadır (114, 115).

Glukoz toleransı normal olan obez bireylerde esas olarak glikojen sentez yolunu etkileyen insülin rezistansı karakteristiktir. Kilosu fazla olan birçok bireyde obezite ve insülin rezistansı / kompanse edilebilir hiperinsülinemi aşırı kalori alımı ile ilişkilidir ama diğerlerinde, termogenez ve ara metabolizmalarda kalıtsal bir bozukluğa ikincil olarak obezite oluşabilir (116, 117). Glukoz toleransı normal olan obez bireylerdeki temel hücresel bozuklukların NIDDM da gözlenen bozukluklara benzemektedir. Obez bireylerde insülinin kas glikojen sentezini uyarma yeteneği bozulmuştur ve bozukluğun derecesi glikojen sentetazın etkinliğinin azalması ile orantılıdır (118, 119). Son çalışmalarda obez bireylerin ön kol kaslarında hem

insülinin aracılık ettiği glukoz taşınmasının hem de glukozun fosforilasyonunun bozulduğu gösterilmiştir (120). Glukozun fosforilasyonundaki bozukluk glukoz taşınmasındaki bozukluktan fazla olduğunda, insülin infüzyonu yapılırsa hücre içi serbest glukoz konsantrasyonu artar. Bunlar, obezitede gözlenen temel metabolik bozuklukların tip 2 diyabetli hastalarda gözlenen değişikliklere yakından benzediğini ortaya koymaktadır. Bu durum, uzun süredir bilinmekte olan, kilo almanın diyabetik hastaların glukozunda bozulmaya neden olacağı şeklindeki klinik gözlemlerin açıklanmasına yardım eder. Kilo alımı, insülin rezistansının derecesini artırırken, kilo kaybı insülin rezistansını azaltır (121).

2.5. İNSÜLİN REZİSTANSI VE HİPERTANSİYON

Prospektif, çapraz birçok çalışma insülin rezistansı/hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıştır. Gothenburg'da yaşayan ve 12 yıl süreyle izlenen 50 yaşındaki kadınlar (122) ile San Antonio'da yaşayan ve 8 yıl süreyle izlenen beyaz ırktan ve Meksikalı-Amerikalı 1440 hastada (123), yüksek açlık insülin düzeylerinin hipertansiyon gelişeceğini gösteren bir tahmin etmeni olduğu belirlenmiştir. Liese ve ark'ın yaptığı bir çalışmada, çok değişkene göre yapılan analizde muhtemel karıştırıcı etmenler için düzeltmeler yapıldıktan sonra da, hiperinsülinemi ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin anlamlılığını koruduğunu bulmuşlardır (124). Reaven ve ark. yaptığı çalışmada da obez olmayan hipertansiflerin üçte birle yarısı arasındaki bir bölümünde, periferde insülin tarafından düzenlenen glukoz kullanımına direnç saptamışlardır. Bu bulgular, hipertansif ebebeylerin normotansif çocuklarında insülin rezistansı bulunmasıyla (125) ve çocuklarda plazma insülin düzeyleri ile kan basıncı arasında pozitif enine kesitsel ve ileriye yönelik ilişkiler bulunmasıyla da desteklenmiştir.

Bir çalışmada Manicardi ve arkadaşları hipertansiyonu olan ve olmayan obez bireylerde sistemik kan basıncı, oral glukoz toleransı ve plazma insülin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırarak, glukoz toleransı; obez normotansif bireylerde normal iken obez hipertansif bireylerde hafif bozulmuş olarak bulmuşlardır (126). Obez hipertansif bireylerde oral glukoz verilmesine plazma insülin cevabı obez normotansif bireylere oranla üç kat artmış ve bunun obez hipertansif bireylerde insülin rezistansının daha ciddi boyutlarda olduğu kanaatine varmışlardır. Ayrıca

obez hipertansif bireylerde, oral glukoz tolerans testi sırasında plazma insülin konsantrasyonu ile yüksek kan basıncı arasında güçlü bir bağlantıdan hareketle insülin rezistansı veya hiperinsülineminin sistolik/diyastolik kan basıncı artışından sorumlu olduğu sonucuna ulaşmışlardır (127). İnsülin rezistansına ek olarak, hipertansiflerde görülen hiperinsülinemi de, bu hormonun metabolik klirens hızında bir azalmayı yansıtmaktadır. Feranni ve arkadaşları insülin klemp tekniğini kullanarak esansiyel hipertansiyonlu, kilosu normal, diyabeti bulunmayan bireylerde insülin duyarlılığının niceliğini belirlemişlerdiği bir çalışmada insülinin aracılık ettiği tüm vücut glukoz kullanımının esansiyel hipertansiyonlu bireylerde yaklaşık olarak %30-40 azaldığı ve insülin rezistansının ağırlığı kan basıncı yüksekliği ile yakından ilişkili olduğunu saptamışlardır (128). Natali ve arkadaşları, esansiyel hipertansiyonlu bireylerde, insülin rezistansından primer sorumlu dokunun kas dokusu olduğunu önkol kateterizasyon tekniğini kullanarak göstermişlerdir (129). Bu açılardan hipertansiyondaki insülin rezistansı, NIDDM ve obezlerde insülin etkinliğinde gözlenen bozukluğu (örneğin kas dokusunda glikojen oluşumunun bozulması) anımsatmaktadır. Daha geniş toplumlarda yapılan araştırmalarda, hem Pollare ve arkadaşları hem de Laasko ve arkadaşları insülin rezistansı ve hipertansiyon arasındaki bağlantıyı doğrulayan ek kanıtlar elde etmişlerdir (130).

İnsülin Rezistansı ve Hipertansiyon Arasındaki Metabolik

Mekanizmalar

Tablo 2.5.1 İnsülin rezistansı/hiperinsülineminin hipertansiyona yol açtığı ileri sürülen mekanizmalar

- Böbrekten sodyum ve su geri emilinde artma
- Diyetle tuz alımına kan basıncı duyarlılığında artma
- A II'ye karşı pressör ve aldesteron cevabında artış
- Transmembran elektrolit taşınmasında değişiklikler
- Hücre içi sodyumunda artma
 - Na⁺/K⁺-ATP'az aktivitesinde azalma
 - Na⁺/H⁺ pompası aktivitesinde artma
 - Hücre içi Ca²⁺ birikiminde artma
- Başta damar düz kasları olmak üzere, büyüme faktörlerinin uyarılması
- Sempatoadrenajik aktivasyon
- Vazodilatör prostaglandinlerin üretimindeki azalma
- Vazodilatasyonun bozulması
- Endotelin salgısında artma

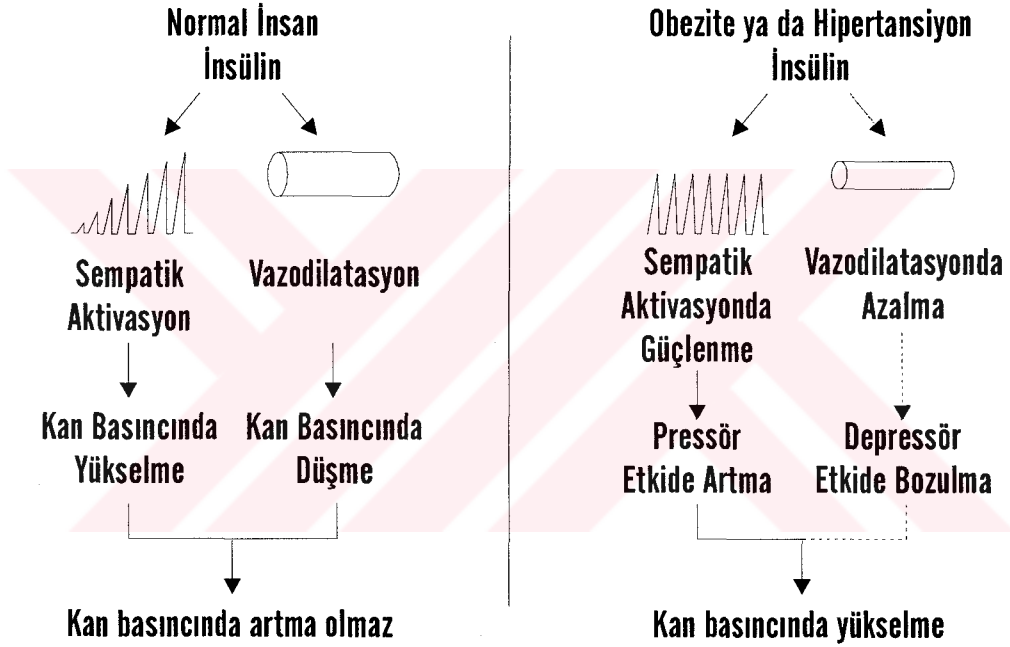
İnsülinin Su-Tuz Retansiyonu ve Tuza Sensiviteyi Artırıcı Etkisi

Obez diyabeti olmayan bireylerde ve kilosu normal tip II diyabetli bireylerde tüm vücut sodyum içeriği belirgin olarak arttığı, diüretik tedavi ile vücut sodyum içeriğinin ve kan basıncını azaldığı belirlenmiştir (131). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, gerek böbrekte gerekse böbrek dışı dokularda sodyum taşınmasında bozukluklar tanımlanmıştır (132). Kilo kaybı ve uzun süreli fiziksel egzersizin insülin duyarlılığını artıran ve gerek açlık gerekse toklukla uyarılan insülin düzeylerini azaltan, kan basıncını düşüren ve idrarla sodyum atılımını artıran etki yaptığı bulunmuştur. Bu çalışmalarda, kan basıncındaki azalma ile açlık plazma insülin konsantrasyonundaki azalma birbirleriyle doğrudan ilişkilidir (133). Bu, De-Fronzo ve ark. tarafından insülin klemp tekniği kullanılarak doğrulanmıştır. Öglisemi sağlamak için, 30-40 U/mL'lik düşük oranda bir fizyolojik hiperinsülinemi ile böbrekten sodyum atılımında %31-41 oranında ani bir azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Çalışmalarda, insülinin antinatriüretik etkisini hem proksimal hem de distal bölümlerde gösterdiği ortaya çıkartılmıştır. İnsülinin antinatriüretik etkisi tüm vücudun sodyum içeriğini ve hücre içi sodyum konsantrasyonunu yükseltir. Bu, damar düz kas hücrelerinin anjiyotensin II ve norepinefrine duyarlılığını artırır ve vazokonstrüksiyona neden olur. Olayların bu sırası hipertansif diyabetik bireylerde iyi tanımlanmıştır ve insülin rezistansı sendromu bulunan bireylerde hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur (133).

Sempatoadrenerjik Sistem Aktivasyonu

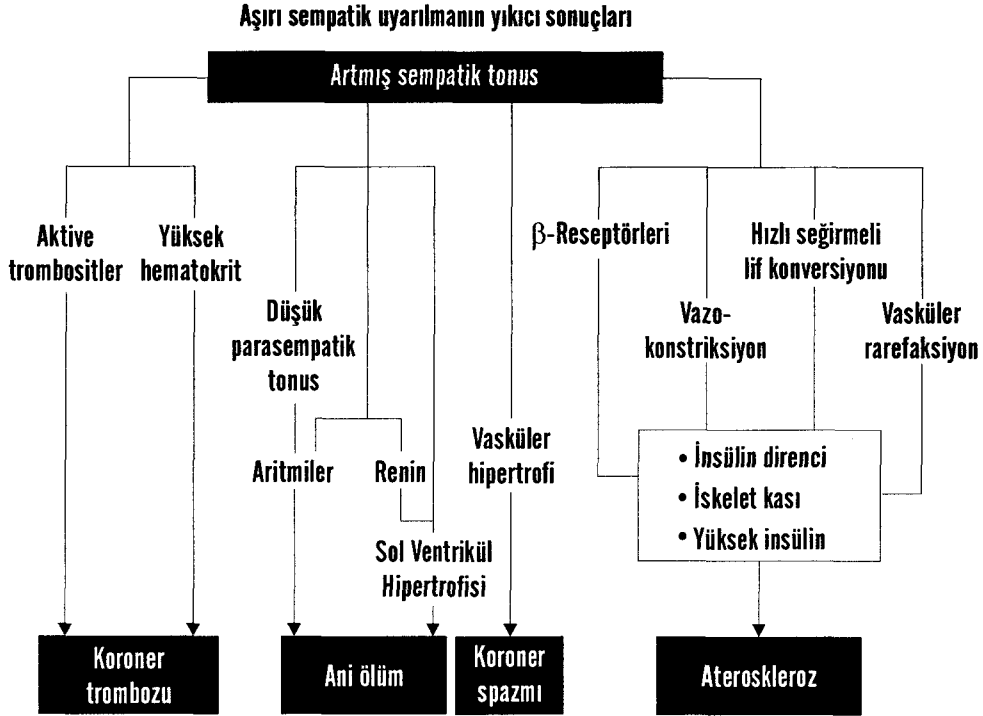
Diyetle karbonhidrat alımındaki değişiklikler veya insülin infüzyonu ile plazma insülin konsantrasyonunda oluşan fizyolojik artışlar kas, karaciğer ve yağ dokusunda norepinefrin tüketiminde artışa neden olur, tersine karbonhidrat alımının kısıtlanması norepinefrin tüketimini azaltır. Sağlıklı obez olmayan bireylerde 100g D-glukoz verilmesiyle mikronörografi yöntemiyle değerlendirilen kas sempatik aktivitesinde ve insülin düzeyi ile kas sempatik aktivitesi arasında paralellik bulunduğu gözlenmiştir (134). Normotansif bireylerde farmakolojik dozlarda insülin kullanarak yapılan bir çalışmada ekzojen insülinin plazma noradrenalin düzeyini, kalp hızı ve sistolik kan basıncını artırdığı görülmüştür. (134). Buna rağmen fizyolojik dozlarda insülinin normal bireylerde plazma noradrenalinini ve kas sempatik

aktivitesini artırmadığını gösteren çalışmalar da vardır. İnsanlarda, plazmada insülin konsantrasyonu artışı ile plazmada norepinefrin konsantrasyonu arasındaki ilişki doza bağımlı bir ilişkidir. Son çalışmalar, insülinin sistemik kan basıncı üzerindeki temel etkisinin, hormonun arteriyoller üzerindeki doğrudan vazodilatör etkisi ile sempatik sinir sistemini uyarmasına bağlı olarak gelişen dolaylı vazokonstrüktör etkisi arasındaki dengeyi gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Şayet insülinin arteriyel direnci üzerindeki doğrudan vazodilatör etkisi bozulursa veya insülinin sempatik sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkisi artarsa, net sonuç kan basıncının artması olacaktır (135) (Şekil 2.5.1)



Şekil 2.5.1. İnsülin normal bireylerde kan basıncını artırmazken insülin rezistan bireylerde yetersiz vazodilatör cevap nedeniyle sempatik aktivite artışına bağlı olarak kan basıncında artışa neden olur.

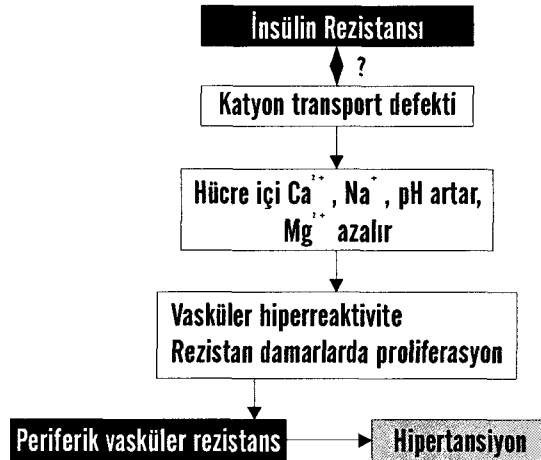
Sempatik sinir sisteminin uyarılması kan basıncını birkaç mekanizma ile artırır: kalp debisinin artması, kardiyopulmoner kan hacminin artması, arteriyoller damarların vazokonstrüksiyonu ve böbrek sodyum tutulumunun artması. Sempatik sinir sisteminin uyarılması insülin etkinliğinin antagonistidir ve insülin rezistansının artmasına ve sonunda hiperinsülinemiye yol açar (136) (Şekil 2.5.2).



Şekil 2.5.2. İnsülin rezistansı ve artmış sempatik tonus arasındaki ilişki

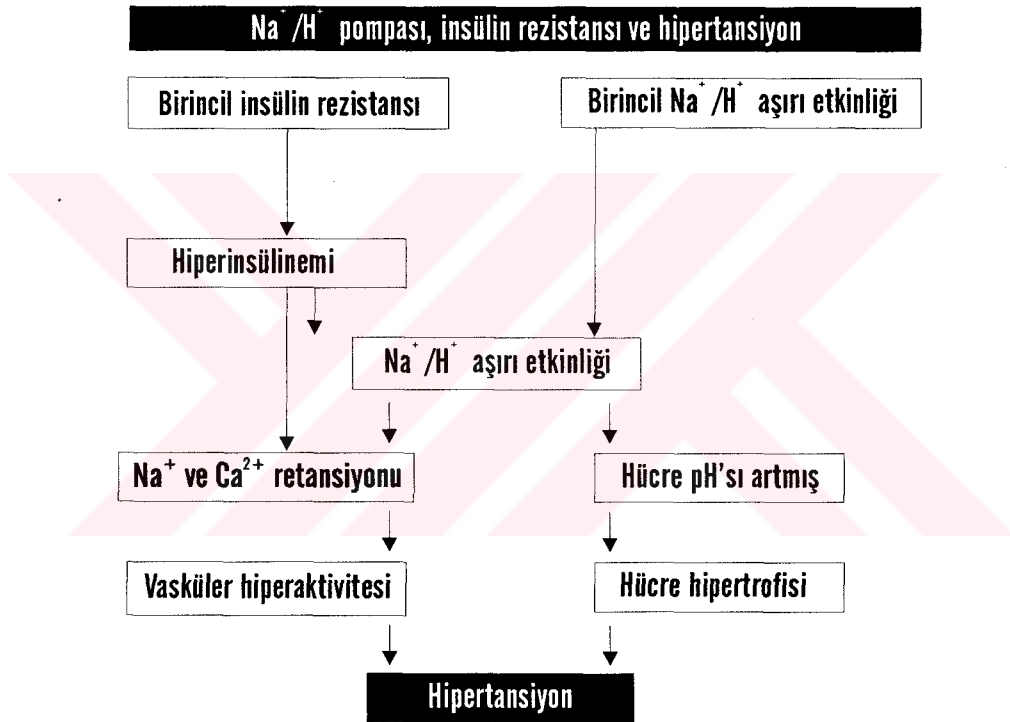
Transmembran İyon Transport Bozukluğu

İnsülin normalde Na-K ATP'az, Ca ATP'az, Na⁺-H⁺ countertransportu, voltaj ve reseptör bağımlı Ca²⁺ kanallarını aktive eder. Sonuçta intrasellüler Na⁺, Ca²⁺ ve hidrojen azalır, Mg²⁺ da artar (137). Bu etkiyle vasküler hiperreaktiviteyi azaltarak vasküler düz kas kontraktilitesini modüle eder. Ayrıca hücre içi iyonların bu dengesi insülinin aynı etkileri devam etmesi için gereklidir. İnsülin rezistansı/hiperinsülinemi durumunda tam tersi olaylar gelişir (Şekil 2.5.3).



Şekil 2.5.3. İnsülin rezistansı-kasyon transport defekti-hipertansiyon ilişkisi

İnsülin birçok hücre tipinde Na^+/H^+ pompasını uyarır. Bu pompanın uyarılması hücre içi Na^+ iyonunun artmasına ve H^+ iyonunun azalmasına neden olur. Na^+/H^+ pompası, dolaylı olarak kalsiyum değişimi ve hücre büyümesi ile ilişkilidir. Hücre içi sodyum ve kalsiyum konsantrasyonlarının artması, damar düz kaslarının norepinefrin, anjiyotensin II ve sodyum klorür yüklenmesinin baskılayıcı etkilerine karşı duyarlılığını artırır. Bu bulgularla uyumlu olarak, Na^+/H^+ pompası bilinen tek esansiyel hipertansiyon genetik belirleyicisidir. Esansiyel hipertansiyonda ve insüline bağımlı diyabeti bulunan hipertansiflerde ve bunların akrabalarında sodyum proton pompasının etkinliğinin arttığı gösterilmiştir (138).



Şekil 2.5.4. İnsülin rezistansı, Na^+/H^+ pompası ve hipertansiyon arasındaki ilişki

İnsülin, aynı zamanda, hücre içi potasyum konsantrasyonunun birincil düzenleyicisi olan Na^+/K^+ -ATPaz pompasını da uyarır. Şayet bu pompa insülin etkinliğine dirençli ise hücre içi sodyum konsantrasyonu artar, hücre içi potasyum konsantrasyonu ise azalır. Bütün bu elektrolit bozukluklarının esansiyel hipertansiyonlu hastalarda karakteristik olduğu gösterilmiştir. Hücre içi potasyum konsantrasyonundaki azalma arteriyel kan basıncı ile uyumludur. Dahası, hipertansif

hastalarda potasyum yüklemesinin hücre içi potasyum konsantrasyonunu artırdığı ve bunun kan basıncında azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir (139).

İnsülin, damar düz kas hücrelerinin de aralarında bulunduğu bir grup dokuda Ca^{2+} -ATPaz pompasını da uyarır ve bu pompanın etkisi sonucu dışarı çıkan sodyum hormonun vazodilatör etkisinden sorumludur. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu insülin glukoz metabolizması üzerindeki etkisinde de önemli bir rol oynar, hormonun maksimal etkisini gösterebilmesi için hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun belirli sınırlar arasında olması gereklidir. Şayet Ca^{2+} -ATPaz pompası insülinin etkisine dirençli olursa, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu aşırı derecede yükselecek ve bu arteriyoller üzerindeki vazodilatör etkisini bozacak, arter düz kas hücrelerini anjiyotensin II ve norepinefrinin baskılayıcı etkilerine duyarlı duruma geçirecektir. Sonuç, kan basıncının yükselmesi olacaktır. Ek olarak, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması insülinin glukoz kullanımına olan etkilerini de bozacak ve insülin rezistansına yol açacaktır. Tersine, Ca^{2+} -ATPaz pompasındaki bir bozukluk hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak hipertansiyon ve insülin rezistansı gelişimine neden olacaktır (140).

Diğer bir transport sistemi Na^+ -Li countertransport pompasıdır. Hipertansif bireylerde ve familial kombine hiperlipidemisi olanlarda bu pompanın aktivitesinde artma saptanmıştır. Esansiyel hipertansiyon ile beraber artmış Na^+ -Li countertransport aktivitesi olanlarda insülin rezistansı saptanmışken, bu pompanın aktivitesi normal olanlarda insülin sensitivitesi normal bulunmuştur (141).

İnsülinin Büyüme Faktörü Etkisi

İnsülin büyüme üzerindeki etkileri de hipertansiyon gelişimine yol açabilecek başka bir mekanizmadır. İnsülinin kendisi kuvvetli bir büyüme faktörüdür. Hormon doğrudan veya dolaylı olarak, insülin benzeri büyüme faktörü I gibi diğer büyüme faktörlerini uyararak damarların hipertrofisine, kan basıncının düzenlenmesinde etkili damarların lümeninin daralmasına ve sonuçta hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olur (142).

2.6. İNSÜLİN REZİSTANSI/ İNSÜLİN DUYARLILIĞI DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Bazal İnsülin Düzeyinin Ölçülmesi

Açlık hipoglisemisi olan hastaların beta hücre aktivitesinin değerlendirilmesinde ve insülin tedavisi gerektiren hastaları tanımlamakta kullanılır. Açlık insülin değerleri 5-15 $\mu\text{U/mL}$ ünitedir. İnsülin rezistansında 15 $\mu\text{U/mL}$ ünitenin üzerinde değerler görülür. Genel olarak insülin tayini için özel bir numune hazırlanmasına gerek olmadan serum veya plazmada ölçülebilir (143).

Bazal C-Peptid Düzeyinin Ölçülmesi

Açlık C-peptid değerleri 0.9-4.0 ng/ml'dir. Dolaşımdaki C-peptidin %6-8'i karaciğerde, %50'si böbrekte metabolize edilir. %10 kadarı ise değişmeden idrarla atılır. Yarılanma ömrü yaklaşık 35 dakikadır ve bu süre insülin yarılanma ömründen (yaklaşık 5 dakika) oldukça uzundur. C-peptid ölçülmesi, hepatic metabolizması çok az olması ve yarılanma ömrünün daha uzun olması nedeniyle beta hücre fonksiyonu için insülin ölçülmesinden daha avantajlıdır. Ayrıca C-peptid tayini ekzojen insülinde ve insülin antikolarından etkilenmez. Başlıca kullanım alanları, beta hücre aktivitesinin değerlendirilmesi, diyabetin sınıflandırılması ve tedavinin takibidir. İnsülinle eşit konsantrasyonlarda salgılandığından, hipoglisemi olmadan dolaşımdaki C-peptid düzeylerinin yüksek olması insülin rezistansını işaret eder. C-peptidin bir kısmı idrarla değişmeden atıldığı için 24 saatlik idrardaki miktarı, kan insülin düzeyleri hakkında fikir verir. İnsülin rezistansında, C-peptid idrarla atılımı artar (144).

OGTT Esnasında İnsülin ve C-Peptid Düzeylerinin Ölçülmesi

Standart OGTT esnasında insülin ve C-peptid miktarlarının tayin edilmesi insülin rezistansı hakkında bilgi verir. Bu testi etkileyen faktörler; glukozun barsaktan emiliminin değişken olması insülin salgılanmasını yeteri kadar uyarmayabilir ve maksimum insülin salgılanmasını sağlayacak glukoz miktarı, bireysel farklılık gösterir. Ayrıca uzun süren hiperglisemi düşük insülin ve C-peptid

cevabına neden olabilir. Bozuk bir glukoz toleransı testine eşlik eden insülin ve C-peptid değerleri insülin rezistansına işaret eder (143).

“İnsülinemi / Glisemi” Oranı

İnsülin duyarlılığındaki her türlü azalma kompensatuvar olarak insülin salınımının artmasına yol açar, böylece glisemi homeostazisini sürdürmek için plazma insülin yoğunluğu da artar (144). Eğer langerhans β hücre fonksiyonu bozulmamışsa, açlıkta insülinemi/glisemi oranının incelenmesi insülin duyarlılığının basit olarak değerlendirilmesini sağlar. Açlık glisemi değeri normalse, bu orantı ilk yaklaşım olarak kullanılabilir. Ancak, en azından göreceli de olsa insülin salınım cevabında yetersizliğin olduğu düşünülen bazal hiperglisemi durumunda kullanılmamalıdır. Aksi halde, insülin direnci fazlaca düşük bulunabilir. Diğer taraftan, insülin rezistansının artmış olarak bulunmasına neden olan, proinsülin ve fragmanlarının etkisini bertaraf edilerek, güvenilir bir radyo – immünolojik insülin ölçümü yapılması önemlidir. Kullanılan yöntemler arasındaki değişkenliği göz önüne alarak her laboratuvarın kendi normallerinin sınırlarını belirlemesi gerekir. Bu yöntem insülin rezistansında kantitatif değil, kalitatif bir fikir verir (145).

Matematik Örneklemeye Yöntemi (HOMA)

Beta hücresinde işlevsel bir defisit olması halinde; glukoz metabolizmasına katılan belli başlı organların vereceği kantitatif bilinen cevabı üzerine kurulan bir matematik örnekleme yöntemine başvurmak zorunluluğu ortaya çıkmıştır. “HOMA” kısaltılmasıyla söylenen “Homeostatis model assessment” denilen yöntem, belirlenmiş bir nomogram üzerinde plazma bazal glukoz ve insülin yoğunluklarından hareketle karşılıklı olarak insülin duyarlılık ve salınımındaki defisit belirlenmesini sağlar. Yöntemin doğruluk derecesini artırmak amacıyla birçok değer çiftinin ölçülmesi önerilmekte olup, dolaşımdaki insülinin en doğru ölçümü yapıldığı bir yöntemin kullanılması zorunludur. Bütün bunlara rağmen HOMA yöntemi ile insülin duyarlılığını belirleme değişkenliği, yaklaşık %30 civarındadır. Bu değişkenlik, gerçekten kantitatif olma özelliğini sınırlar. Bununla beraber, azalmış glukoz toleransı veya NIDDM durumunda hipergliseminin özellikle bir insülin rezistansı mı,

yoksa insülin salınımı defektine mi bağlı olduğunu kolayca belirlenmesine imkan verir (146, 147).

İntravenöz İnsülin Toleransı Testi

Intravenöz insülin toleransı testi, kilogram başına 0.1 ünite insülin verilerek, glisemi düzeyinin 0. ve 30. dakikalar arasındaki azalmasına uyan dakikada yüzde olarak belirtilen ve KiTT dedikleri bir indeksin hesabını sağlar. Bu test denekler için rahatsız edici potansiyel hipoglisemi riskinin olması ve bizzat kendisinin insülin duyarlılığını azalttığı hormonal kontregülasyon sistemini devreye sokabilmesi nedeniyle eleştirilmektedir. Hipoglisemi riskine bağlı olumsuzluklardan kaçınmak için, testin ilk 15 dakikası esnasındaki verilerin yorumlanması önerilmektedir. Bu testin pek fazla fizyolojik olmamasına rağmen, hesaplanan indeks sonuçları referans metodu olan “öglisemik hiperinsülinemik klemp” metoduyla elde edilenlerle uyumlu olduğu gösterilmiştir (148).

İnsülin Süpresyon Testi

Gerek insülin tolerans testindeki kan şekeri düşmesi ve gerekse de OGTT'deki değişken insülin salınımı cevabına bağlı olumsuzluklardan kaçınmak için, daha karmaşık bir test önerilmiştir. Burada, aynı zamanda intravenöz yoldan ve sabit hızda, endojen insülin sekresyonu baskılanacak şekilde glukoz ve insülin perfüzyonu yapılır. Ekzojen insülinle endojen insülin salımının inhibisyonu daha fizyolojik, daha basit ve daha ucuz olarak seçilen uygun bir debide verilen insülin (50 ila 150 mU/kg/saat) ve glukoz (6 ila 8 mg/kg/dakika) ile yapılabilir. Testin sonunda ulaşılan plazma glukozunun steady-state (SSPG) düzeyi dokuların insülin duyarlılık derecesiyle ters orantılıdır ve glukozun metabolik klirens indeksi SSPG'nin perfüze edilen glukoz debisine bölünerek kolaylıkla hesap edilebilir (149).

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Metodu

Öglisemik hiperinsülinemik klemp metodu, halen in vivo olarak insandaki insülin rezistansını ve duyarlılığını ölçmede referans metod olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem glukoz ve insülin feed-back kontrol prensibi üzerine kurulmuştur. Literatürde en sık kullanılan protokol; glukozun endojen üretimini (hepatik) tam

olarak durdurabilen, insülinemi 100 mU/L'ye yakın bir plato düzeyinde tutan, 120 dakika boyunca insülinin 100 mU/kg debisinde verilmesinden ibarettir. Bu arada gliseminin normal düzeyde sabit tutulması amacıyla değişik debilerde ekzojen glukoz perfüzyonu yapılmaktadır. Verilen glukoz miktarı, suni pankreas cihazı aracılığıyla otomatik olarak ya da basit olarak önceden düzenlenmiş bir algoritme göre, 5 dakikadan 5 dakikaya ölçülen plazma glukoz yoğunluğuna göre debisi manuel olarak ayarlanan bir pompa yardımıyla ayarlanabilir. Bu koşullarda, dengede olarak perfüze edilen glukozun debisi (M: testin son 30-60 dakikasında ölçülen), dokular tarafından kullanılan glukozun debisine eşittir. Ve doğrudan, esas olarak iskelet kası olmak üzere bu dokulardaki insülinin etkisine olan duyarlılıkla orantılıdır. Farklı glisemilerdeki deneklerden elde edilen sonuçları karşılaştırmak için M değerinin karşılığı olan glisemi gerekir. Literatürdeki klemp tetkiklerinin yaygın bildirimi, birçok popülasyonda farklı ekiplerce elde edilmiş sonuçların karşılaştırılmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, klinik araştırmalarda “doz-cevap” eğrisinin gerçekleştirilmesi insülin duyarlılığı (reseptör etkisi) ile hormonunun etkisine verilen en büyük cevabın (post-reseptör etkisi) ayırt edilmesine imkan tanır. Ayrıca bu teknik in vivo glukoz metabolizmasının değerlendirilmesinde ilave diğer metodlarda kolaylıkla kombine edilerek araştırma protokollerinde de kullanılabilir (150).

Buna karşın, klemp tekniğinin dezavantajı bu konuda göreceli olarak deneyimi olmayan servislere gerçekleştirilmesi güç ve zor olmasıdır. Ayrıca öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği insülin salınım fonksiyonu üzerine hiçbir bilgi vermemektedir. Eğer bu gerekliyse bu olumsuzluğu gidermek için, langerhans adacıklarının Beta hücrelerinin insülin salınımı kinetiği ve kapasitesinin iyi bir şekilde incelenmesini sağlayan “hiperglisemik” klemp esnasında insülin duyarlılığının ölçülmesi önerilmektedir.

İntravenöz Glukoz Yüklenmesiyle Yapılan Hipergliseminin Matematik Örnekleme

Bergman ve ark. intravenöz glukoz tolerans testinin prensibini alarak ona matematik bir örnekleme uyguladılar. Örnekleme minimal düzeyde karmaşıklık göstermesi nedeniyle “minimal model” adını almıştır. Bergman; insülinemilerin

kinetiğini sisteme giriş ve glisemilerin kinetiğini de sistemden çıkış olarak kullanıp iki indeks çıkarır. Si indeksi; insülin etkisine hepatik ve periferik dokuların duyarlılığını gösterirken, Sg ise, dokuların Bergman'ın "glucose effectiveness indeks" dediği, tüm insülinemi yükselmelerinden bağımsız olarak, glukozun kendi kullanımını üzerine etkisini gösterir (145).

Bergman tarafından ilk önceleri ve sağlaması yapılan protokol basit İVGTT (vücut kilosu başına 0.3 g/kg) olup 180 dakikaya dağılmış 28 kan örneğinden oluşmaktaydı. Daha sonraları Bergman ve ark. insülin cevabını arttırmak ve uzatmak, ayrıca örnekleme sistemine giriş yükseltme amacıyla, glukoz enjeksiyonunda 20 dakika sonra İV tolbutamid (300 ila 500 mg) veya insülin (0.025 ila 0.08 U/kg) verilmesini önerdiler. Bu değişim Si indeksi ile öglisemik hiperinsülinemik klemp esnasında ölçülen "M" insülin duyarlılık indeksi arasında en iyi korelasyonun elde edilmesini sağlar. Yapılan çalışmaların yaklaşık yarısı, diyabetik olmayan deneklerde, basit İVGTT ile yapılmışken, diğer yarısında modifiye bir test uygulanmıştır. Basit İV yükleme testi, eğer önemli bir insülin salınım defekti yoksa (pratik olarak, diyabet dışında) insülin duyarlılığını doğru olarak ölçmek için yeterlidir. Klinisyenlerin deneysel verilerinin işlenmesini sağlayacak bilgisayar desteğinin sağlayabileceği kolaylıklar yöntemin pratikte kullanılmasını özendirilmektedir. Dinamik bir test olmasına rağmen literatürde bildirilen denekler arası değişim katsayıları %15'e yakın olup, reproduktibilitesi kabul edilebilir düzeydedir. Bu değerler öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğinden elde edilenlerle benzer bulunmuştur (151).

Sürekli İntravenöz Glukoz Perfüzyonuyla Matematik Örnekleme

İV yolla sürekli glukoz perfüzyonu (60 dakika boyunca ideal kilo başına 5 mg) sonucu glisemi ve insülinemi platosuna ait değerlerin strüktürel bir matematik model üzerinden geliştirilmiş bir nomogram üzerine geçirilmesi ile insülin salınım ve duyarlılığındaki defisitinin derecesinin belirlenmesini sağlar. "CİGMA: Continuous Infusion et Glucose with Model Assesement" denilen bu yöntem bazal koşullarda uygulanan HOMA yönteminden esinlenilmiştir. HOMA yöntemine göre CİGMA, bazal değerlere göre; insülinemi ve glisemi plato değerlerinin en aza inen değişkenliği nedeniyle, sistemin sensibilize edilme avantajı ve daha reproduktibl

olma (değişim katsayısı %20 civarında) avantajına sahiptir, “CİGMA”nın metodolojisi, iyi bir tarama testi için oldukça basit görünse bile şimdiye kadar sadece Oxford’taki bir ekibin üyelerine bağlı kalmıştır. Bu da uluslararası düzeyde karşılaştırmalara imkan vermemektedir. Başta insüline bağımlı olmayan diyabet hastalarında olmak üzere, insülin salınım cevabında defisit olan bireylerde; “minimal modele” göre bazı avantajları olması muhtemeldir (147).

“Açlık İnsülin Rezistans İndeksi (FİRİ)”

Son zamanlarda önerilen ve kabul edilen basit bir indeks ise Duncan ve ark.’nın, iskemik kalp hastalığının Caerphilly prospektif çalışmasını kullanarak önerdiği “açlık insülin rezistans indeksi” (FİRİ)’dir. $FİRİ = \text{açlık glukoz düzeyi} \times \text{insülin düzeyi} / 25$ (normal glukoz düzeyi (5mU/L) x insülin düzeyi (5mmol/L)) olarak tarif edilmiş olup, referans aralığı 1 civarında belirlendi. İnsülin duyarlılığını ölçen hassas tekniklerinden olan Bergman ve ark.’nın önerdiği “minimal modeli”ne göre yapılan bir çalışmada, FİRİ ile insülin duyarlılığı arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Yine Mattheus ve ark.’nın homestaz modelinin parametresi olan HOMA-R ile tayin edilen insülin rezistansı ile FİRİ arasında mükemmel yakın lineer bir korelasyon gözlenmiştir (152, 153).

“Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (GİRİ)”

Literatürde ilk olarak, Stubbs ve ark. tarafından FİRİ’den hareketle, akut koroner sendromla gelen, diyabetik olmayan hastaların, geliş kan örneklerinden elde edilen “geliş insülin rezistans indeksi (GİRİ)” tarif edilmiştir. $GİRİ = \text{geliş insülin ve glukoz değerlerinin çarpımının, normal glukoz düzeyi (5 mmol/L) ve insülin düzeyi (5 mU/L) çarpımına bölünmesiyle elde edilmiş ve } GİRİ = \text{geliş glukoz düzeyi} \times \text{geliş insülin düzeyi} / 25$ şeklinde formülize edilmiştir. Bu indeksin, referans insülin rezistansını ölçen yöntemler ile uyumlu sonuçları olduğu bildirilmiştir (154).

2.7. AKUT KORONER SENDROMLARDA RİSK BELİRLENMESİ

Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Risk Belirlenmesi

Akut miyokard infarktüsü sonrasında morbidite ve mortalitenin belirgin şekilde artış gösterdiği ve bu artışın büyük ölçüde kardiyovasküler mortalite ve

morbidite artışı tarafından oluşturulduğu bilinmektedir. Özellikle reinfarktüs ve kardiyak ölüm riski açısından yüksek riskli ve düşük riskli hastaları ayırmak bu noktada önem taşımaktadır. Bu ayırım noninvaziv incelemelerden koroner arteriyografiye kadar uzanan bir spekturumu içerebilir (155).

Trombolitik öncesi dönemde komplikasyonsuz klinik seyir izleyen ve egzersiz EKG'si negatif bulunan hastalarda mortalitenin düşük olduğu gösterilmiştir (156). Trombolitik tedavi gören hastalarda risk azaldığından egzersiz testinin prognostik değeri düşmüştür. Trombolitik dönemde yapılan ve Mİ sonrası riskte klinik ve noninvazif parametreleri değerlendiren üç çalışma (TIMI-II, GUSTO-1 ve GISSI-2) (157) bu konuda aydınlatıcı olmuştur. Trombolitik tedavi sonrası agresif ve konservatif yaklaşımı karşılaştıran TIMI-II çalışmasında trombolitik tedavi gören hastalarda yüksek riske işaret eden klinik parametreler; yaşın 70 üzerinde olması, kadın cinsiyet, DM, geçirilmiş Mİ bulunması, anterior lokalizasyon, akciğerlerde rallerin saptanması, hipotansiyon, sinüs taşikardisi ve atriyal fibrilasyon gelişimi olarak sıralanabilir. TIMI II çalışmasında 6 haftalık mortalite bu faktörlerden hiçbirinin bulunmadığı grupta %1.5, 1'inin bulunduğu grupta %2.3 olarak bulunmuş, buna karşılık 2 risk faktörü olması bu riski %13'e yükseltmiştir (158) (Tablo 2.7.1).

Tablo 2.7.1. Hastaneye gelişte 6 haftalık ölüm oranının klinik önbelirleyicileri (TIMI II'den adapte edilmiştir)

Risk faktörleri	Risk faktörlü hastalar (%)	6 haftalık ölüm
• Yaş>70	11.5	11.2
• Geçirilmiş Mİ	13.7	7.9
• Anterior Mİ	51.5	5.6
• Atriyal fibrilasyon	2.0	10.6
• Akciğer alanlarınının 1/3'den fazlasında raller	3.2	12.4
• Hipotansiyon ve sinüs taşikardisi	4.8	10.1
• Kadın cinsiyet	17.7	7.1
• Diyabetes mellitus	13.0	8.5

Akut miyokard infarktüsü sonrasında kısa ve uzun dönem prognoz başlıca üç faktör tarafından belirlenir. Bunlar sırasıyla istirahatteki sol ventrikül fonksiyonu, kalan iskemik miyokard miktarı ve ventrikülün aritmojenik potansiyelidir (159). Risk sınıflamasının üç saçıyağı olan sol ventrikül fonksiyonu, rezidüel iskemi ve

elektriksel instabilite tartışılmaz yerlerini korusa da, hasta demografisinin değişimi, yeni tanı yöntemleri ve girişimlerin ortaya çıkması, hastalarda optimum yararı sağlayan yarar maliyet oranı yüksek yöntem ve tedavilerin seçilmesinde zorluk oluşturmayı sürdürmektedir.

Bunlar arasında en önemlisi sol ventrikül fonksiyonunun durumudur, bunu miyokarda iskemik tehdit altındaki alanın büyüklüğü izler (160). Dolayısıyla, prognozun büyük ölçüde nekrotik olan ve nekroz tehlikesi altında bulunan miyokard alanı ile büyük ölçüde ilişkili olduğu söylenebilir. Üçüncü büyük riski teşkil eden ventrikülün aritmojenik potansiyeli de büyük ölçüde nekrotik veya tehdit altındaki miyokard ile ilişkilidir ve eğer kendisini ciddi ventriküler aritmiler şeklinde göstermiyorsa, bu yöndeki tehdit azalmış kalp hızı değişkenliği, azalmış barorefleks duyarlılığı veya anormal sinyal ortalamalı EKG şeklinde saptanabilir (161).

Tüm bunlara ek olarak, infarktüstten 1-2 hafta kadar sonra infarktüs nedeni olan arterin tıkalı olduğu kişilerde geç dönemde prognoz infarktüs nedeni olan arterin açık olduğu kişilere oranla daha kötüdür (162).

Sol Ventrikül Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

AMİ sonrası prognozun en güçlü göstergeleri sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve kalp yetersizliğinin varlığıdır. Sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan parametre olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) prognoz açısından da oldukça iyi bir göstergedir (163). Trombolitik tedavi öncesi yapılan bir çalışmada, SVEF %40'ın altına düştükçe 1 yıllık mortalitenin giderek arttığı ve %30'un altına inerse ilk yılda ölüm riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir. Trombolitik tedavinin kullanıma girmesiyle yapılan GISSI çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (163). Buna ilaveten, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük olmasına karşılık egzersiz kapasitesi iyi olan hastalarda uzun süreli prognoz egzersiz kapasitesi zayıf olan hastalarda daha iyidir (164).

AMİ sonrası prognozun önemli belirleyicilerinden biri de infarktüs alanıdır. İnfarktüs alanının ekokardiyografi ile belirlenmesi için bölgesel duvar hareketi değerlendirilmesi yapılır. Bu amaçla en sık Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin öngördüğü 16 segmentlik model kullanılır (165). Duvar hareketi değerlendirilmesi

sonrası duvar hareket skor indeksi (DHSİ) hesaplanır. Bölgesel infarktüs alanının, DHSİ ile iyi bir uyum gösterdiği saptanmıştır. DHSİ risk belirlenmesi amacıyla kullanılabilir. Nishumura ve ark. komplikasyon gelişen AMİ hastalarının DHSİ'lerinin diğerlerine göre daha büyük olduğunu, ayrıca, hastaneye yatışta ölçülen DHSİ 2.0'den fazla olduğunu göstermişlerdir (166). AMİ sonrası yatırılıştan hemen sonraki olayları öngörmede Killip sınıflandırmasından daha üstün bulunduğu da bildirilmiştir.

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun derecesini belirleyen iki ana faktör sırasıyla neden nekrotik miyokard alanının genişliği (infarktüs boyutu) ve canlı olduğu halde iskemi nedeniyle fonksiyon dışı kalmış (hibernating) miyokard alanının genişliğidir. Disfonksiyone miyokard alanını tesbit eden ekokardiyografi, radyonüklid miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), ventrikülografi gibi yöntemler nekrotik ve iskemik alanları ayırma imkanı vermezler. Nekrotik miyokard alanına herhangi bir müdahale yapmak söz konusu olmadığı için, böyle bir durumda fonksiyon dışı kalmış miyokard alanının ne kadarının nekrotik olduğunu ve ne kadarının da iskemik disfonksiyon gösterdiğinin ayrılması gerekir. Bu amaçla egzersiz ve farmakolojik stress ekokardiyografisi, egzersiz veya farmakolojik stress perfüzyon sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi gibi teknikler kullanılabilir ve önemli ölçüde iskemik disfonksiyon bulunan hastalarda yapılacak revaskülarizasyon prognoz üzerine son derece olumlu etki yapar (167).

Miyokard İskemisinin Değerlendirilmesi

Miyokard infarktüsü sonrasında başka iskemik olayların gelişmesi olasılığı yüksek olduğu için, kişinin gelecekteki iskemi ve infarktüs riskini ortaya koymak ve takip ve tedavi prosedürlerini bu risk ışığında kararlaştırmak önemlidir (168). Koroner anjiyografi ile saptanan sol ventrikül fonksiyonunun ve hasta damar sayısı ve darlık lokalizasyonunu risk belirlemedeki değeri 1980'li yıllardan beri yapılmış olan çok sayıdaki çalışmada gösterilmiştir. Bunlardan CASS çalışmasında hasta damar sayısı ve EF'ye göre 4 yıllık sağkalım süresi ortaya konulmuştur (169) Semptomlu hastalarda üç majör koroner arterden birinde %50'den fazla darlık bulunanlarda yıllık mortalitenin %2 olduğu bulunmuştur. Risk altındaki miyokard miktarının da prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlk septal dal öncesindeki

lezyonlarda 5 yıllık sağkalım %90, daha distal lezyonlarda ise %98 olarak bulunmuştur. İzole sağ koroner arter darlıklarında 5 yıllık sağkalım izole sol ön inen dal hastalığından daha iyidir. (%96'ya karşı %92). İki damar hastalığı bulunan semptomatik hastalarda 5 yıllık sağ kalım %91, üç damar hastalarında ise %85 olarak saptanmıştır (170).

Bu konuda koroner anjiyografi önemli koroner darlıkları haber vermek ve gereğinde bunlara müdahale etmek imkanını verse de, yeni bir infarktüs veya akut koroner olaya yol açacak olan aterosklerotik plaklar genellikle lipidden zengin ve %75'den daha az darlık derecesine sahip oldukları için bu plakların fonksiyonel değerlendirmesini yapmak için koroner arteriyografi yetersiz kalır (171). Her ne kadar bu konuda electron beam bilgisayarlı tomografi (172) ve MR koroner arteriyografi (173) gibi yöntemler ümit vaad etmekteyse de, henüz iskemik risk belirlemede bu yöntemlerin değeri belirsizdir. Bu konuda hala değerini koruyan yaklaşım, hastayı hastaneden çıkartmadan önce egzersiz testi ile değerlendirmek ve tedavi yaklaşımını ve günlük aktivite planlamasını buna göre yapmaktır (174). Egzersiz EKG'nin negatif prediktif değeri yüksek, ancak pozitif prediktif değeri düşüktür. Egzersiz testi pozitif bulunan hastaların 6 ayda Mİ geçirmeme olasılığı %98.3 bulunmuştur (175). Kalp dışı nedenlere bağlı olarak egzersiz yapamayan hastalarda dipiridamol, adenozin veya dobutamin ile farmakolojik stres uygulayarak yapılan MPS veya ekokardiyografinin yüksek riskli hastaların belirlenmesinde yararını gösteren çalışmalar vardır. Egzersiz veya farmakolojik stress protokollerinin talyum veya sestamibi miyokard perfüzyon sintigrafisi ya da stress ekokardiyografisi ile birlikte yapılması, risk belirlemedeki prediktif değerini artırır (176, 177).

Ventrikülün Aritmojenik Potansiyelinin (Elektriksel İnstabilitenin)

Değerlendirilmesi

Miyokard infarktüsünü takip eden ilk bir veya iki yılda malign ventriküler aritmilere bağlı ani kardiyak ölüm riski belirgin olarak artmış bulunur (178). Ani, aritmiye bağlı kardiyak ölüm AMİ sonrası ilk yıldaki ölümlerin %50'sinden sorumludur. Bunların üçte ikisi de ventrikül taşikardisi veya fibrilasyonuna bağlıdır. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, kalp yetersizliği, anteriyor veya Q dalgalı Mİ

geçirme ve çok damar hastalığının ani ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu riski öngörme amacıyla çeşitli yöntemlerin değeri araştırılmıştır.

Bu riski değerlendirmek için QT dispersiyonu, holter monitor takibi, sinyal ortalamalı EKG'de geç potansiyeller, kalp hızı değişkenliği, baroreflaks duyarlılığı ve invaziv elektrofizyolojik inceleme gibi yöntemler kullanılabilir (179). Bu testlerin herbiri farklı pozitif ve negatif prediktif değere sahiptir ve infarktüs sonrasında özel bir neden olmadıkça rutin kullanımları önerilmemektedir.

Kararsız Angina Pectoriste Risk Belirlemesi

Kararsız angina pektorisli (KAP) hastada risk belirlemesinin amacı hastanın izleneceği bölümün belirlenmesi, tedavi yaklaşımının ve ileri tanı yöntemlerinin gerekliliği ve seçimi için karar verilmesidir. Bu konuda yayınlanmış olan kılavuzlar hastaların yüksek, orta ve risk gruplarına ayrılarak tedavisini benimsemiştir. Tablo 2.7.2-3'de ACC/AHA (Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği) ve ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) tarafından yayınlanan kılavuzdaki yüksek risk kriterleri görülmektedir.

Klinik Faktörler

Kardiyojenik şok veya akciğer ödeminin bulunması, 20 dakikadan uzun süren istirahat anginasının olması, ileri yaş, S3 duyulması, yaş rallerin varlığı, hipotansiyon, yeni veya şiddetlenen mitral yetersizliği üfürümü yüksek riske işaret eden klinik bulgulardır.

EKG

Akut koroner sendromların sınıflandırılmasındaki önemli yerinin yanısıra prognozu belirleyen önemli bir araçtır. GUSTO IIb çalışmasında geçici ST yükselmesi, ST çökmesi veya ikisinin birlikte olmasının, izole T dalga tersleşmesine göre 30 gün ve 6 aylık mortalite veya reinfarktüsü öngörmede daha üstün olduğu gösterilmiştir (180). TIMI IIIB çalışmasında ST yükselmesi olmayan grupta ST çökmesi veya sol dal bloku olanların 1. yıl sonundaki ölüm veya reinfarktüs oranı T dalga değişikliği olan veya EKG değişikliği olmayanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır (181). Aynı çalışmada EKG değişikliği bulunmamasına rağmen 42

günlük mortalitenin %4 civarında olması daha üstün risk göstergelerine ihtiyacı vurgulamaktadır.

Laboratuvar Bulguları

Son yıllarda akut koroner sendromlarda serum kardiyak troponin düzeylerinin prognoz hakkında önemli bilgiler verdiğine dair veriler artmaktadır; bu proteinlerin

Tablo 2.7.2. ESC Kılavuzu yüksek risk özellikleri

Trombotik risk göstergeleri (Akut risk)

- Tekrarlayan göğüs ağrısı
- ST segment depresyonu
- Dinamik ST segment değişiklikleri
- Kardiyak troponin düzeylerinde artış
- Anjiyografide trombüs

Altta yatan hastalık göstergeleri (Uzun dönem risk)

Klinik gösregeler

- Yaş
- Geçirilmiş Mİ öyküsü
- Şiddetli angina öyküsü
- Diyabetes mellitus

Biyolojik göstergeler

- C-reaktif protein düzeyi

Anjiyografik göstergeler

- Sol ventrikül disfonksiyonu
- Koroner arter hastalığının yaygınlığı

Tablo 2.7.3. ACC/AHA kılavuzu yüksek risk özellikleri

Öykü

- Uzun süren iskemik rahatsızlık (>20 dakika), sürmekte olan göğüs ağrısı, iskemi temposunun hızlanması

Klinik bulgular

- Pulmoner ödem; S3 ya da yeni raller
- Yeni Mitral yetersizliği üfürümü
- Hipotansiyon, bradikardi, taşikardi
- Yaş>75

EKG

- Geçici ST segment değişiklikleriyle birlikte istirahat ağrısı >0.05 mV; yeni dal bloğu, yeni ve uzun süren ventriküler taşikardi

Kardiyak enzimler

- Kardiyak Troponin T veya Troponin I>0.1 ng/mL

artışı akut koroner sendromlarda ölüm, miyokard infarktüsü ve revaskülarizasyon gerekliliği gibi klinik sonuçları belirlemede yararlı olmaktadır. Kararsız anjinal hastalarda serumda belirlenebilir cTnl ya da cTnT artışı gözlenenlerde, troponinlerin tespit edilemediği hastalara göre kardiyak ölüm ve AMİ oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (182). C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin saptanmasının da troponin düzeyi tayinine katkısı olduğu son çalışmalarda bildirilmektedir. TIMI IIA çalışmasında troponin T ve CRP düzeyi yüksek olanlardaki 14 günlük mortalite riskinin (%9.1) sadece troponini yüksek olanlara (%4.7) ve her ikisi de normal olanlara (%0.36) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Troponini negatif olanlarda, CRP yüksekliği bulunanların mortalitesi, CRP'si normal olanlardan daha yüksekti (%5.8-%0.36). CRP düzeyinin hastaneden çıktıktan sonra 3 ay kadar yüksek kalabildiği ve yüksekliğin sürdüğü hastalarda tekrarlayan iskemi ve miyokard infarktüsü riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (183).

Egzersiz EKG, MPS, Ambulatuvar Holter İzleme

Egzersiz veya farmakolojik stresle yapılan MPS'nin egzersiz EKG'ye göre yüksek risklilerin belirlenmesinde tanı değerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. EKG'si normal veya nondiagnostik olan hastalarda ağrı sırasında perfüzyonu gösteren ve 6 saat içinde görüntüleme olanağı veren Tc-99m sestamibinin İV verilmesi iskemik kökenli ağrının tanınmasını sağlar. İstirahat perfüzyon sintigrafisi normal bulunduğunda, hastalara stres perfüzyon sintigrafisi yapılarak KAH dışlanabilir. Ancak maliyet ve lojistik sorunlar nedeniyle uygulama yaygınlık kazanmamıştır. Agresif tedavi ile asemptomatik ST çökmelerinin azalması veya saptanan iskemik bulguların egzersiz EKG gibi testlerle de ortaya konulabilmesi nedeniyle ambulatuvar EKG risk belirlemesi amacıyla önerilmemektedir (184).

Ekokardiyografi

EKG değişikliği olmayan hastalarda iskemiye bağlı duvar hareket bozukluğu saptayarak tanıda yararlı olur. Sol ventrikül fonksiyonu prognoz için çok önemli olduğundan risk belirlemede yer almalıdır.

3. MATERYAL ve METOD

Bu prospektif klinik çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü Koroner Bakım Ünitesine, Ekim 2000 ile Haziran 2001 tarihleri arasında, ilk kez AMİ (n=72) ve KAP (n=88) tanısı ile peşpeşe yatırılan, yaş ortalaması 58 ± 10 olan 121 erkek, 39 kadın toplam 160 diyabetik olmayan hasta alındı. Hastaneye kabulde: 1-Tipik infarktüsü düşündürülen göğüs ağrısı, 2-Spesifik elektrokardiyografik değişiklikler, 3-Akut infarktüsle uyumlu CPK, CK-MB enzim değerlerinde artış gibi en az iki bulgusu pozitifse Q dalgalı AMİ, ayrıca ardışık en az iki derivasyonda J noktasından 1 mm veya daha fazla ST çökmesi ile birlikte kardiyak enzimlerde yükselme olan ve Q dalgası olmayan hastalar Q dalgasız AMİ olarak tanımlanmıştır.

AMİ grubuna giren 50 hastaya trombolitik tedavi uygulandı. Geri kalan 22 hastanın 6'si Q dalgasız miyokard infarktüsü olduğu için diğerleri ise merkezimize geç ulaştıkları ya da kontrendike olduğu için trombolitik tedavi uygulanamadı (trombolitik tedavi olarak 45 hastaya Streptokinaz, 5 hastaya ise hızlandırılmış t-PA uygulandı).

KAP'in tanımlanmasında Braunwald sınıflaması kullanılarak, göğüs ağrısının şiddetine ve klinik durumuna göre Klas IIIB grubuna giren hastalar alınmıştır (185).

Önceden β -bloker, Ca antagonisti, ACE inhibitörü, nitrat, asetil salisilik asit, statin, α -bloker kullanan hastaların tedavilerine uygun dozlarda devam edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındı.

Daha önceden diyabetes mellitus tanısı alan, kronik karaciğer parankim hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendromu, malignitesi, hipotiroidisi, hipertiroidisi ile geliş glukoz konsantrasyonu 11 mmol/ L üzerinde olan ve koroner anjiyografileri yapılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar Değerlendirmesi

Biyokimyasal parametreler, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında, göğüs ağrısı esnasında, trombolitik ve antitrombotik ilaç verilmeden önce alınan periferik venöz kandan çalışıldı. Kan örnekleri Olympus 5200 cihazı ile Olympus marka ticari kiti kullanılarak çalışıldı. Plazma glukoz düzeyi ve ürik asit enzimatik kolorimetrik metod, TG konsantrasyonu enzimatik GPO-PAP metodu kullanılarak çalışıldı. Total kolesterol ve HDL kolesterol CHOD-PAP

metodu ile ölçüldü. HDL ölçümünden önce prepsitanta ile çöktürme işlemi yapıldı (Phosphotungstic asit + Mg Cl₂). Plazma LDL kolesterol konsantrasyonu Friedwald denkleminde hesaplandı. Lp(a), apo A, apo B turbidimetrik immunopresipitasyon yöntemi, insülin düzeyi ve troponin I ise Immulite 1000 cihazı ile Immunometrik assay metoduyla Immulite marka ticari kiti ile çalışıldı.

Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin Hesaplanması

Göğüs ağrısıyla gelen hastaların trombolitik ilaç ve heparin tedavisi almadan önce alınan venöz kan örneklerinden elde edilen glukoz ve insülin düzeylerinden GİRİ hesaplandı. GİRİ; geliş insülin ve glukoz değerlerinin çarpımının, normal glukoz düzeyi (5 mmol/L) ve insülin düzeyi (5 mU/L) çarpımına bölünmesiyle elde edildi.

$$\text{GİRİ} = \text{Geliş Glukoz Düzeyi} \times \text{Geliş İnsülin Düzeyi} / 25$$

Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalara ilk 24 saat içinde koroner anjiyografi ya da revaskülarizasyon işlemi yapılmadan önce hastaların klinik bulgularından habersiz bir araştırmacı tarafından transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı. TTE incelemeleri ATL 1500 ve 5000 cihazları ile 2.5-3.5 Mhz transduser kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (SVEF), sol ventrikül sistol sonu, diyastol sonu volümleri ve apikal iki boşluk ve dört boşluk görüntüleri kullanılarak Simpson'ın biplan formülüyle hesaplandı (165). Sol ventrikül segmental duvar hareket analizi için Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerdiği 16 segment modeli kullanıldı (165). Görüntülenen segmentler aşağıdaki puanlamaya tabi tutuldu:

1 puan; Normokinetik (sistolik kalınlaşma >5 mm veya duvar kalınlığında >%50 artış)

2 puan; Hipokinetik (sistolik kalınlaşma < 5 mm veya duvar kalınlığında < %40 artış)

3 puan; Akinetik (sistolik kalınlaşma yok veya duvar kalınlığında < %10 artış)

4 puan, Diskinetik (sistolde paradoks hareket ve miyokarda incelme)

5 puan; Anevrizmatik (miyokarda incelme ve dışarı doğru hareket)

Hastalarda görüntülenen her segmente yukarıdaki skorumaya göre puan verilip daha sonra görüntülenen segment sayısına bölünerek “**sol ventrikül duvar hareket skor indeksi**” hesaplandı.

$$\text{SVDHSİ} = \frac{\text{(Görüntülenen Segmentlerin Puan Toplamı)}}{\text{Görüntülenen Segment sayısı}}$$

Anjiyografik Değerlendirme

Hastalara endikasyonlarına göre ortalama olarak 2.-7. günlerde, Judkins tekniğiyle koroner anjiyografi yapıldı. Standart pozlar çekilerek koroner arterler görüntüledi. Koroner anjiyografiler hastalar hakkında klinik bilgisi olmayan iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. KAH'ın varlığı, büyük epikardiyal koroner arterlerin lümen çaplarında %50'den fazla daralma olarak tanımlandı. Buna göre olgular dört gruba ayrıldı:

- 1.Önemsiz damar hastalığı grubu: Koroner anjiyogramları normal ya da büyük koroner arterlerinde %50'den daha az daralma gösteren olgular kabul edildi.
- 2.Bir damar hastalığı grubu: Büyük koroner arterlerden sadece birisinde %50'den daha fazla daralma gösteren olgulardan oluşuyordu.
- 3.İki damar hastalığı grubu: Büyük koroner arterlerden sadece ikisinde %50'den daha fazla daralma gösteren olgulardan oluşuyordu.
- 4.Üç damar hastalığı grubu: Üç büyük koroner arterinde %50'den daha fazla daralma gösteren olgulardan oluşuyordu.

Koroner arter hastalığının yaygınlığını saptamak amacıyla Gensini skorumaya yöntemiyle skorumaya işlemi yapıldı (186). Tıkanmanın derecesine göre 1-32 skorumaya yapıldıktan sonra lezyonun lokalizasyonuna göre (proksimal, orta ve distal) puanlama işlemi yapıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Gensini skorlama sistemi

Lümen darlığı	Skor	Çarpım Faktörü
≤%25	1	
%26-50	2	
%51-75	4	
%76-90	8	
%91-99	16	
%100	32	
Sol koroner arter		
Sol ana koroner arter		5
Sol anterior inen arter		
Proksimal segment		2,5
Orta segment		1,5
Apikal segment		1
1. Diyagonal		1
2. Diyagonal		0,5
Sirkümfleks arter		
Proksimal segment		2,5 (3,5)*
Orta segment		1 (2) *
Distal segment		1 (2) *
Obtus marginal dal		1
Posterolateral dal		0,5
Sağ koroner arter		
Proksimal segment		1
Orta segment		1
Distal segment		1
Posteriyor inen arter		1

* Sirkümfleks arter dominant ise çarpım faktörü olarak parantez içi değer kullanıldı.

Koroner anjiyografi ve klinik takip neticesine göre hastalara medikal tedavi ya da revaskülarizasyon stratejisi kararı alındı. Hastaların medikal tedavi, PTKA ve KABGO olma yüzdeleri hesaplandı.

Hastaların hastane içi gelişen komplikasyonları kaydedildi. AMİ grubundaki hastalar Killips sınıflandırmasına göre **Killips I** olanlarda kalp yetersizliği yok, **Killips II-IV** olanlarda kalp yetersizliği var olarak kabul edildi. Hastalar yatışından itibaren ortalama 30 gün boyunca telefon ve hastane kayıtlarından takip edildi. Belirlenebilen major kardiyak olaylar; ölüm, reinfarktüs, kalp yetersizliği, ciddi ventriküler (VT,VF) ya da atriyal aritmiler (AF, AV-blok) revaskülarizasyon gereksinimi olarak kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenlere ilişkin değerler ortalama \pm standart sapma; nitelik değişkenlere ilişkin değerler yüzde olarak verildi. İki bağımsız grup ortalama değerinin karşılaştırılması “student-t testi” kullanılarak yapıldı. İki bağımsız grup oranlarının farkı “Ki-kare testi” ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki iki yönlü korelasyon “Spearman korelasyon katsayısı” kullanılarak incelendi. Koroner arter hastalığının yaygınlığına bağımsız risk faktörlerinin etkisini değerlendirmek için Enter metodu ile çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Tüm istatistiksel işlemleri “SSPS 8.0 for windows” yazılımı ile yapıldı ve $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastalar, AMİ (Grup I; yaş ortalaması 58±12 olan 62 erkek, 10 kadın toplam 72) ve KAP (Grup II; yaş ortalaması 58.4±9 olan 59 erkek 29 kadın toplam 88) olarak ikiye ayrıldı. İki grup arasında yaş, BKİ, HT, sigara, heredite, SKB, DKB, T-K, TG, HDL-K, LDL-K, apo A, apo B, ürik asit, Lp(a) arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark yoktu (Tablo I). Grup II'de kadın cinsiyet daha fazla idi (%33'e karşın %14, $p<0.005$). Grup I'de, geliş cTnI (15.4±14.8 karşın 0.5±0.6, $p<0.0001$), SVDHSİ (1.7±0.3 karşın 1.3±1.2, $p<0.002$) ve Gensini skor indeksi (45.5±30.7 karşın 35.9±32.3, $p<0.05$) yüksek, SVEF daha düşük (44.7±8.4 karşın 60.6±11.8, $p<0.0001$), anjiyografik lezyonlu damar sayısı (1.8±0.8'e karşın 1.4±1.0, $p<0.002$) ve KH (80.5±20.6'e karşın 74.1±13.5, $p<0.02$) Grup I'de daha yüksek saptandı. Ayrıca grupların önceden aldıkları tedaviler karşılaştırıldığında istatistiksel düzeyde anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Grup I (n=72)	Grup II (n=88)	p
Yaş (yıl)	58±12.1	58.4±9.5	AD
Cins (% E)	62 (%86)	59 (%67)	0.005
BKİ (kg/m ²)	27.6±2.2	26.9±2.6	AD
Sigara içiciliği (%)	47(65)	56 (66)	AD
Hipertansiyon (%)	38 (52.8)	48 (54)	AD
Heredite (%)	23(32)	26 (29)	AD
SKB (mmHg)	128.8±20.8	130.0±16.4	AD
DKB (mmHg)	82.5±65.0	80.4±7.7	AD
KH (vuru/dk)	80.5±20.6	74.8±13.5	0.02
T-Kol (mg/dl)	196.8±50.1	196.6±44.7	AD
TG (mg/dl)	149.5±99.4	132.6±96.8	AD
HDL-K (mg/dl)	32.6±9.2	32.7±8.6	AD
LDL-K (mg/dl)	136±7	151.5±14.7	AD
Apo A (mg/dl)	135.0±25.9	140.0±27.7	AD
Apo B (mg/dl)	116.4±31.2	108.3±26.6	AD
Ürik asit (mg/dl)	6.7±1.9	6.3±1.6	AD
Lp (a) (mg/dl)	17.8±4.5	18.5±5.3	AD
Geliş cTnI (ng/mL)	15.4±14.8	0.5±0.6	0.0001
SVEF (%)	44.7±8.4	60.6±11.8	0.0001
SVDHSİ	1.7±1.3	1.3±1.2	0.002
Bir damar hastalığı (%)	27(37)	33(38)	AD
İki damar hastalığı (%)	24(33)	16(16)	0.02
Üç damar hastalığı (%)	22(30)	20(23)	0.02
Lezyonlu Damar sayısı	1.8±0.8	1.4±1.0	0.002
Gensini skor indeksi	45.5±30.7	35.9±32.3	0.05

Grupların GİRİ değerleri karşılaştırıldığında; GİRİ; Grup I'de Grup II'ye göre daha yüksek bulundu (7.1 ± 5.3 karşın 5.1 ± 4.3 , $p < 0.01$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların GİRİ değerlerinin karşılaştırılması

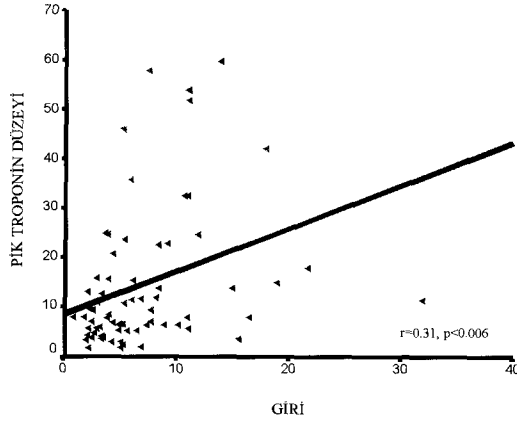
	Grup I (n)	Grup II (n)	p
GİRİ	7.1 ± 5.3	5.1 ± 4.3	0.01

Grup I'de GİRİ ile diğer koroner arter hastalığı risk faktörleri arasındaki korelasyon karşılaştırıldığında, KH ($r=0.30$, $p=0.01$), ürik asit ($r=0.25$, $p=0.03$), BKİ ($r=0.28$, $p=0.01$) arasında pozitif korelasyon saptanırken diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı. Grup II'de ise GİRİ ile sadece BKİ ($r=0.26$, $p=0.01$), ürik asit ($r=0.20$, $p=0.05$) ve yaş ($r=0.20$, $p=0.05$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. GİRİ ile diğer koroner arter hastalığı risk faktörleri ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki

	Grup I		Grup II	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0.15	0.18	0.20	0.05
Cins (%E)	-0.06	0.60	0.05	0.58
BKİ (kg/m^2)	0.28	0.01	0.26	0.01
HT (%)	0.12	0.32	0.08	0.74
Sigara içiciliği (%)	0.01	0.99	0.05	0.60
Heredité (%)	0.13	0.26	0.05	0.62
SKB (mmHg)	0.11	0.33	-0.06	0.52
DKB (mmHg)	0.02	0.85	0.47	0.66
KH (vuru/dk)	0.30	0.01	-0.03	0.77
T-Kol (mg/dl)	-0.06	0.56	-0.01	0.10
TG (mg/dl)	-0.07	0.54	-0.01	0.27
HDL-K (mg/dl)	0.15	0.18	-0.01	0.31
LDL-K (mg/dl)	-0.07	0.55	0.02	0.78
Apo A (mg/dl)	0.12	0.30	-0.05	0.60
Apo B (mg/dl)	0.03	0.97	-0.01	0.14
Ürik asit (mg/dl)	0.25	0.03	0.20	0.05
Geliş cTnI (ng/ml)	0.18	0.20	0.07	0.81
Pik cTnI (ng/ml)	0.27	0.01	0.05	0.82
Lp(a) (mg/dl)	0.09	0.44	-0.03	0.71

Grup I'de GİRİ ile pik cTnI değerleri ($r=0.27$, $p=0.01$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Grafik 4.1).



Grafik 4.1: Grup I'de GİRİ ile pik troponin düzeyleri arasındaki ilişki

Grup I'de GİRİ ile trombolitik tedavi karşılaştırıldığında; trombolitik (TLT) tedavi uygulanan ile trombolitik tedavi uygulanmayan arasında GİRİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.4).

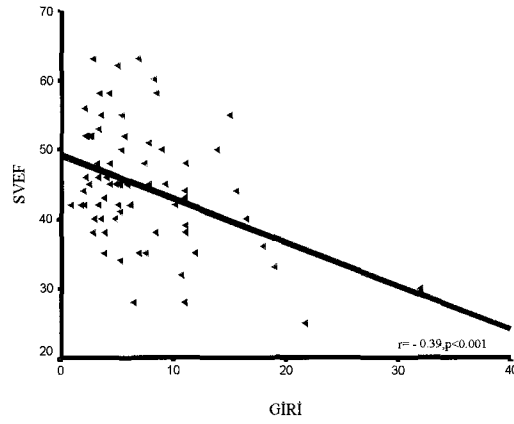
Tablo 4.4. Trombolitik tedavi ile GİRİ arasındaki ilişki

	TLT uygulanan	TLT uygulanamayan	p
Hasta sayısı	50	22	
GİRİ	6.7+5.4	7.8+5.3	AD

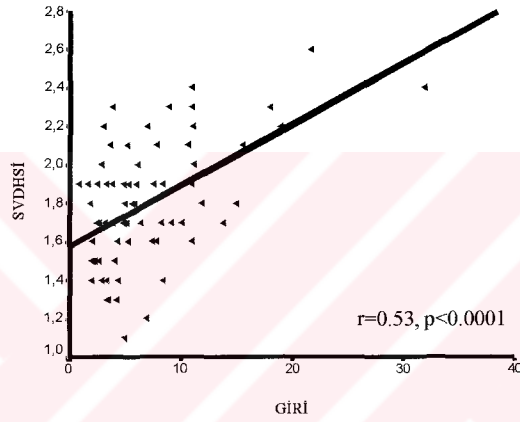
Her iki grupta, GİRİ ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; Grup I'de, GİRİ ile SVDHSİ arasında pozitif korelasyon ($r=0.53$, $p<0.0001$), SVEF ile negatif korelasyon ($r=-0.39$, $p=0.001$) saptanırken, Grup II'de GİRİ ile SVEF ve SVDHSİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.5 ve Grafik 4.2-3).

Tablo 4.5. GİRİ ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasındaki ilişki

	Grup I		Grup II	
	r	p	r	p
SVEF	-0.39	0.001	-0.06	0.54
SVDHSİ	0.53	0.0001	-0.06	0.57



Grafik 4.2: Grup I'de GİRİ ile SVEF arasındaki ilişki

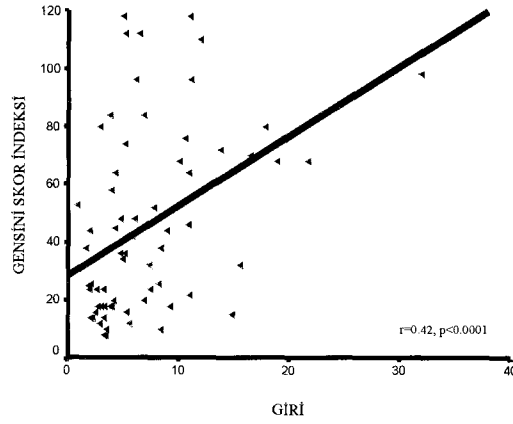


Grafik 4.3: Grup I'de GİRİ ile SVDHSİ arasındaki ilişki

Her iki grupta, GİRİ ile lezyonlu damar sayısı ve koroner arter hastalığı yaygınlığı karşılaştırıldığında; Grup I'de GİRİ ile lezyonlu damar sayısı ($r=0.30$, $p=0,01$) ve Gensini skor indeksi ($r=0,42$, $p<0,0001$) arasında anlamlı korelasyon saptanırken, Grup II'de anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.6 ve Grafik 4.4).

Tablo 4.6. GİRİ ile lezyonlu damar sayısı ve KAH yaygınlığı arasındaki ilişki

	Grup I		Grup II	
	r	p	r	p
Lezyonlu damar sayısı	0.30	0.01	-0.41	0.70
Gensini skor indeksi	0.42	0.0001	0.11	0.29



Grafik 4.4: Grup I'de GİRİ ile Gensini Skor İndeksi arasındaki ilişki

Grup II'de koroner anjiyografi sonucuna göre 19 hastada önemsiz damar hastalığı bulunmuş olup, GİRİ bakımından grup içi karşılaştırıldığında, bu grupta GİRİ daha düşük olmasına rağmen (4,3+1,8'e karşın 5,1+4,9), istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.7).

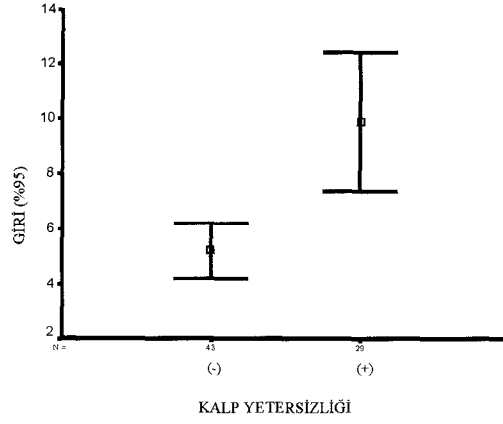
Tablo 4.7. Grup II'de önemsiz damar hastalığı ile GİRİ arasındaki ilişki

	Önemli Damar Hast.	Önemsiz Damar Hast.	p
Hasta sayısı	69	19	
GİRİ	5.1+4.9	4.3+1.8	AD

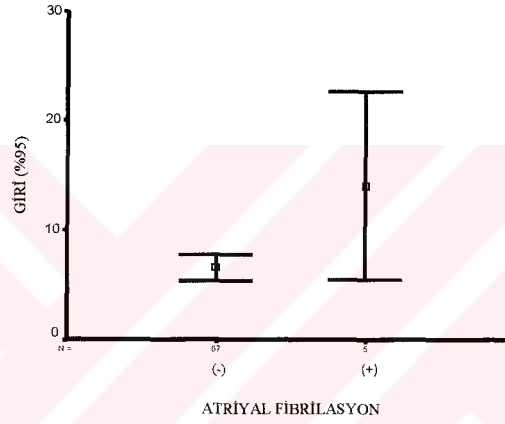
GİRİ ile 30 günlük major kardiyak olaylar arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, Grup I'de kalp yetersizliği ($r=0,42$, $p<0,0001$), AF ($r=0,35$, $p=0,002$) ve reinfarktüs ($r=0,23$, $p=0,04$) arasında anlamlı korelasyon saptanırken, ciddi ventriküler aritmiler, AV blok, revaskülarizasyon ve mortalite arasında anlamlı korelasyon bulundu. Grup II'de ise hiçbir parametre arasında korelasyon bulunmadı. (Tablo 4.8 ve Grafik 4.5-7).

Tablo 4.8. GİRİ ile 30 günlük major kardiyak olaylar arasındaki ilişki

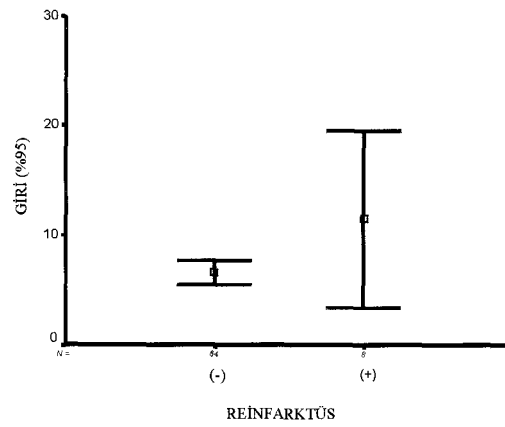
	Grup I			Grup II		
	n	r	p	n	r	p
Kalp yetersizliği	29	0.42	0.0001	8	-0.02	0.78
Atriyal fibrilasyon	5	0.35	0.002	3	0.05	0.64
Ventrikül aritmisi	23	0.17	0.13	3	0.19	0.77
Reinfarktüs	8	0.23	0.04	1	0.15	0.16
AV blok	9	-0.02	0.84	1	-0.06	0.52
Revaskülarizasyon	48	0.004	0.97	60	-0.033	0.76
Mortalite	7	0.11	0.32	2	0.15	0.14



Grafik 4.5: Grup I'de GİRİ ile kalp yetersizliği arasındaki ilişki



Grafik 4.6: Grup I'de GİRİ ile atriyal fibrilasyon arasındaki ilişki



Grafik 4.7: Grup I'de GİRİ ile reinfarktüs arasındaki ilişki

Regresyon Analizleri

Grup I'de çok değişkenli regresyon analizinde ise GİRİ ile 30 günlük major kardiyak olaylar incelendiğinde; kalp yetersizliği ($r=0.21$, $p=0.007$), atriyal fibrilasyon ($r=0.18$, $p=0.01$) ve reinfarktüs ($r=0.19$, $p=0.01$) ile anlamlı pozitif korelasyonun devam ettiği görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Grup I'de çok değişkenli regresyon analizinde GİRİ ile 30 günlük major kardiyak olaylar arasındaki ilişki

	Grup I		
	n	r	p
Kalp yetersizliği	29	0.21	0.007
Atriyal fibrilasyon	5	0.18	0.01
Ventrikül aritmisi	23	0.13	0.10
Reinfarktüs	8	0.19	0.01
AV blok	9	-0.02	0.84
Revaskülarizasyon	48	0.003	0.77
Mortalite	7	-0.002	0.97

Grup I'de çok değişkenli regresyon analizinde; GİRİ ile koroner arter hastalığının yaygınlığı ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasındaki ilişki incelendiğinde; GİRİ ile Gensini skor indeksi ($r=0.23$, $p=0.01$) ve SVDHSİ ($r=0.43$, $p=0.0001$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Grup I'de çok değişkenli regresyon analizinde GİRİ ile KAH yaygınlığı ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasındaki ilişki

	Grup I	
	r	p
Gensini skor indeksi	0.23	0.01
SVDHSİ	0.43	0.0001

5. TARTIŞMA

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi, ateroskleroza yolaçan vasküler yapı değişikliklerini artırır. Hiperinsülinemi; damar düz kası hücrelerinin proliferasyonu ve hücre migrasyonunu ve insüline benzer büyüme faktörü-1'i (IGF-1) artırarak intimal hiperplaziyi, küçük ve yoğun LDL partiküllerinin (subfenotip B) endotel hücreleri içerisinde birikimini sağlamak suretiyle endotel disfonksiyonunu artırarak koroner arter hastalığına katkıda bulunmaktadır (31). İnsülin, EDRF ve prostasiklin üzerinden endotele bağımlı vazodilatasyonda rol oynamaktadır. Ancak hiperinsülinemi durumunda periferik insülin cevabı da bozulmakta ve endotele bağımlı vazodilatasyon azalmakta, endotel disfonksiyonu hızlanmaktadır (187). Proinsülin düzey yüksekliğinin koroner arter hastalarında daha sık bulunduğu gösterilmiş ve bu durum, proinsülinin hepatositlerde PAI-1 sentezini artırarak, endojen fibrinolitik aktiviteyi azaltması ile açıklanmıştır (48). Başka bir görüşe göre de; insülin, lipoliz sırasında yağ hücrelerinin yağ asidi alım hızını belirleyen (yeni tanımlanan) acylation uyarıcı proteini yanısıra, yağ asidi alımı ve retansiyonu süreçlerinin etkinliğinin başlıca belirleyicisidir; bu süreci Alderman ve ark. (188) yağ asidi tuzaklaması olarak adlandırmıştır. Bu, kaslara ve karaciğere aşırı miktarda yağ asidinin sunumuna yol açmaktadır. Kasların aşırı yağ asidi tuzaklaması, kas trigliserid içeriğini artırması aracılığıyla insülin duyarlılığında azalma ve karaciğer tarafından insülin bertaraf edilmesinde azalma ortaya çıkar. Bu süreç insülin rezistansını ve hiperinsülinemi kolaylaştırır.

Artan plazma açlık ya da tokluk insülin düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskinde yükselme ile birlikte gittiği gösterilmiştir (3). Ancak bu konu hala tartışmalı kalmıştır (4). Nisbeten yeni bir metaanalizde insülin düzeyinin kardiyovasküler hastalık gelişimi için zayıf bir risk göstergesi olduğu sonucuna (5) varılmıştır. Kadınlarda ve yaşlılarda risk öngörüsüne ilişkin değeri belirsizliğini korumaktadır (6). Gelişmekte olan ve özellikle kanda kolesterol düzeyleri genelde normal olan, buna karşılık insülin rezistansına sık rastlanan toplumlarda, hiperinsülinemi ile koroner risk arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. Anılan nitelikleri gösteren Türk yetişkinlerinde (7) TEKHARF 2001 yılı taramasında bu konuda Onat ve ark.'ın orta yaşlı ve yaşlı erkek ve kadınları kapsayan çalışmasında, hiperinsülinemi, KKH'nın anlamlı ve bağımsız bir belirleyicisi olarak ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak bu

çalışma: a) Türk erişkinlerinin genelinde açlık insülin düzeylerini ilk kez belirlemiştir; hiperinsülineminin b) KKH olasılığı hakkında, HDL-kolesterol dahil, diğer risk faktörlerinin dışında bilgi verebildiğini, ve c) insülin rezistansı çerçevesinde, KKH riskine klasik risk faktörlerinden bağımsız biçimde katkıda bulunabileceğini açıklığa kavuşturmuştur (8).

İn vivo insülin rezistansını ölçen testlerin kompleks oluşu, akut koroner sendrom ile gelen hastalarda insülin rezistansının belirlenmesi ve bunun prognoz üzerine etkisiyle ilgili klinik çalışmaları kısıtlamıştır. Akut koroner sendromlarda insülin rezistansı ölçümlerinin birbirleriyle kıyaslanması tartışmalara neden olmuştur (9). Bu hastalarda, insülin rezistansının saptanması ve kantitatif ölçümü amacıyla açlık plazma insülin konsantrasyonu, insülin/glukoz oranı, oral veya intravenöz glukoz tolerans testine insülin cevabı, kararlı durum plazma glukoz konsantrasyonu, hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp tekniği, Matematik Örneklemme Tekniği (HOMA) ve Minimal Model Analizi gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır.

Koroner arter hastalarında oral ve intravenöz glukoz tolerans testine artmış insülin cevabı ile birlikte açlık insülin düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. AMİ geçiren tümü erkek 10 hasta ve 10 kontrol hastasına oral 50g glukoz uygulanarak yapılan bir çalışmada glukoz tolerans testi, kontrol grubunda normal bulunmuş, fakat hasta grubunda açlık insülini ve oral glukoz insülin cevabı daha yüksek olduğu saptanmıştır (189). Lichtenstein ve arkadaşları Galler'de 45-59 yaşları arasındaki 2512 erkekte insülin ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve diğer etkenlerden bağımsız olarak açlık insülin düzeyleri ve KAH arasında bir ilişki saptamışlardır (190).

Bu çalışmaların yanı sıra koroner arter hastalarında açlık plazma insülin düzeyi normal olup, oral ve intravenöz glukoz insülin cevabının yüksek olduğu bulunan çalışmalar da vardır. 25 AMİ'lü hastada yapılan bir çalışmada açlık insülin düzeyleri normal olarak bulunmuş, fakat 75g glukoz oral yolla verildikten 1-2 saat sonra glukoz insülin cevabının hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (75).

Bazı çalışmalarda ise açlık insülinemi/glisemi oranı tespiti önerilmiş ancak bu test, insülin ve glukozun simultane yükseldiği vakaları dikkate almamasından dolayı kısıtlılıklara sahiptir. Eğer langerhans β hücre fonksiyonu bozulmamışsa, açlıkta

insülinemi/glisemi oranının incelenmesi insülin duyarlılığının basit olarak değerlendirilmesini sağlar. Açlık glisemi değeri normalse, bu orantı ilk yaklaşım olarak kullanılabilir. Ancak, en azından göreceli de olsa insülin salınım cevabında yetersizliğin olduğu düşünülen bazal hiperglisemi durumunda kullanılmamalıdır. Aksi halde, insülin direnci olduğundan fazlaca düşük bulunabilir (144).

Son zamanlarda önerilen ve kabul edilen basit bir indeks ise Duncan ve ark.'nın, iskemik kalp hastalığının Caerphilly prospektif çalışmasını kullanarak önerdiği "açlık insülin rezistans indeksi" (FIRI)'dir (152, 153). İnsülin duyarlılığını ölçen hassas tekniklerinden olan Bergman ve ark.'nın önerdiği Minimal Modeline göre yapılan bir çalışmada, FIRI ile insülin duyarlılığı arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Ancak bu çalışma incelendiğinde, diyabetik olmayan hastalarda, 10 yıllık takipte görülen ölüm ve major kardiyak olaylar için FIRI'deki 2 kat artışla ilişkili rölatif oranlar, potansiyel karıştırıcı değişkenlere göre ayarlandığında, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu durum araştırmacıları, akut koroner sendromlarda, pratik bir insülin rezistans indeksini belirlemeye yönlendirmiştir. FIRI'den hareketle benzer bir insülin rezistans indeksi de bizim de çalışmamızda referans olarak kullandığımız, literatürde ilk olarak Stubbs ve ark. tarafından tarif edilen akut koroner sendromla gelen, diyabetik olmayan hastaların, geliş kan örneklerinden elde edilen "Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (GİRİ)'dir" (154).

Stubbs ve ark. tek merkezli 195 AMİ ve 246 kararsız angina pektoris grubundan oluşan toplam 441 akut koroner sendromla gelen, diyabetik olmayan hastalar üzerinde, GİRİ ile yaptıkları çalışmada; GİRİ'ni AMİ grubunda daha yüksek bulmuşlar (5.1+0.3'e karşın 4.6+0.5, $p<0.0001$) ve uzun dönem prognoz yönünden, geliş glukoz değerlerinden daha üstün olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da AMİ grubunda GİRİ, kararsız angina pektoris grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (7.1+5.3'e karşın 5.1+4.3, $p<0.01$). Bu durum literatürle uyumluluk göstermektedir.

AMİ, metabolik ve psikolojik stres ile birlikte. Bu streslerin etkisi ile artan katekolaminler, miyokard infarktüsünün seyrini etkilemekte ve prognoz üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (191-193). Artmış sempatik aktivite, insülin rezistansındaki metabolik olaylarla endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki

bağlantıyı kuran faktörlerden birisi gibi görünmektedir (194, 195). Adrenerjik vazokonstrüksiyonun insülin rezistansına yol açabildiği görüşü ileri atılmış ve deneysel koşullarda doğrulanmıştır. İnsülin tarafından düzenlenen glukoz tutulmasının büyük bir bölümü iskelet kasında olur. α -adrenerjik vazokonstrüksiyon, iskelet kaslarına besinlerle gelen kan akışını azaltır ve böylece metabolik açıdan aktif miyositlerce glukoz tutulmasını engeller. Kandan daha az glukoz temizlendiğinden, glukoz klirensini artırma amacıyla pankreastan daha fazla insülin salgılanır. Bu kavram için destekleyici veriler, şu gözlemlere dayandırılmıştır: a) hipertansiyon, obezite ve tip 2 DM gibi insülin rezistansı bulunan durumlarda, iskelet kası kapiller yoğunluğu azalır; b) vazokonstriksiyona neden olan antihipertansif ilaçlar insülin rezistansını ağırlaştırır ve vazodilatasyona yol açanlar da insülin duyarlılığını olumlu yönde etkiler; c) sürekli egzersiz yapmak insülin duyarlılığını olumlu yönde etkiler ve iskelet kası kapiller yoğunluğunu artırır (196). Stubbs ve ark. akut koroner sendrom ile gelen hastalarda insülin rezistansı ile stres hormonu konsantrasyonlarını karşılaştırdığı başka bir çalışmada, geliş kortizol düzeylerinin pik kardiyak enzim düzeyleriyle uyumlu olduğu ve infarkt boyutu ile orantılı olarak arttığını saptayarak kortizol düzeyleri ile GİRİ'nin korele olduğunu göstermişlerdir (197). Kan glukoz ve insülin düzeylerindeki kısmi artışın muhtemel sebebinin de stres hormonlarındaki artışa bağlamışlardır. Çalışmamızda stres hormonları ile GİRİ arasındaki ilişki çalışılmamışsa da AMİ grubundaki GİRİ değerlerinin kararsız angina pectoris olan gruba göre daha yüksek bulunması, AMİ grubunda sempatik aktivitenin de daha fazla arttığı düşünülürse, artmış sempatik aktivitenin, GİRİ artışına neden olan faktörlerden birisi olabileceğini düşündürmektedir. AMİ grubunda saptanan GİRİ ile KH arasındaki pozitif korelasyonda ($r=0,30$, $p=0,01$) bu düşüncüyü desteklemektedir. Mİ geçiren hastalarda GİRİ ve stres hormonları arasındaki ilişkiyi değerlendirecek çalışmalar bu konuya daha fazla ışık tutacaktır.

Akut koroner sendrom ile gelen hastalar heterojen bir topluluk oluştururlar. Bu hastalarda farklı ciddiyette ve yaygınlıkta koroner ateroskleroz, farklı yaygınlıkta miyokard nekrozu ve değişken prognozlu alt gruplar saptanmıştır. Bu riskli alt grupların erken olarak belirlenmesi ve tedavi stratejisinin öncelikli olarak planlanması hastaların sağkalımını olumlu yönde etkilemektedir (10). Akut koroner

sendrom ile başvuran hastalarda insülin rezistansının belirlenmesi ve bunun prognoz üzerine etkisiyle ilgili farklı metodlar kullanılarak birçok klinik çalışma yapılmıştır.

Norhammar ve ark. yaptığı bir çalışmada AMİ ile gelen diyabetik olmayan hastalarda, geliş plazma glukoz düzeylerinin, uzun dönem prognozun bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptamışlardır (198). Gerstein ve ark'nun yaptığı başka bir çalışmada, glukoz intoleransı olan veya olmayan AMİ hastalarında, orta şiddette yükselmiş glukoz düzeyi, Mİ için sürekli bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (199). Simons ve ark'nun yaptığı bir çalışmada ise açlık plazma glukoz düzeyinin, diyabetik olmayan yaşlı kadınlarda, koroner kalp hastalığı riski için prediktör olduğu gösterilmiştir (200). Yine Feskens ve ark yaptığı çalışmada açlık insülin düzeyinin yaşlı erkeklerde koroner arter hastalığının önemli bir göstergesi olduğu bulunmuştur (201). 15 klinik çalışmanın meta-analizi sonucuna göre diyabetik olmayan AMİ hastalarında stres hiperglisemisinin ölüm ve kalp yetersizliği riskini artırdığı ortaya konulmuştur (202). Avustralya'da 21-70 yaşları arasındaki 3390 erişkinde, 12 yıllık takip sonucu tek değişkenli regresyon analizinde, KAH görülme sıklığı ve koroner mortalite oranları ile insülin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (203).

Stubbs ve ark'nun yaptığı çalışmada, ortalama 1053 günlük takip sonucu; AMİ grubunda, kardiyak ölüm için GİRİ değerleri ile yaş, geçirilmiş miyokard infarktüsü, Killip's skoru, trombolizis, infarkt alanı ve revaskülarizasyon ile "one stop multivariate Cox regresyon analizi" yapıldığında, bu sonlanım noktası için, GİRİ, anlamlı bağımsız bir risk prediktörü ve geçirilmiş miyokard infarktüsü ve infarkt alanı yanında bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (154).

Çalışmamızda GİRİ ile 30 günlük major kardiyak olaylar arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, AMİ grubunda kalp yetersizliği ($r=0,42$, $p<0,0001$), AF ($r=0,35$, $p=0,002$) ve reinfarktüs ($r=0,23$, $p=0,04$) arasında anlamlı korelasyon saptandı ve çok değişkenli regresyon analizinde GİRİ ile kalp yetersizliği ($r=0.21$, $p=0.007$), atriyal fibrilasyon ($r=0.18$, $p=0.01$) ve reinfarktüs ($r=0.20$, $p=0.05$) ile anlamlı pozitif korelasyonun devam ettiği görüldü. Bunun sonucu olarak GİRİ, AMİ sonrası erken dönem prognoz hakkında fikir verebilecek bir parametre olarak düşünülebilir.

AMİ sonrası prognozun en güçlü göstergeleri sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve kalp yetersizliğinin varlığıdır. Ekokardiyografi, ventrikül fonksiyonunu gösterebilen çeşitli parametreler

kullanarak prognoz belirlemede kullanılabilir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, sol ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren, semikantitatif ekokardiyografik parametrelerle GİRİ arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada, sol ventrikül fonksiyonunu değerlendiren ekokardiyografik parametrelerle GİRİ karşılaştırıldığında, AMİ grubunda, GİRİ ile SVDHSİ arasında pozitif korelasyon ($r=0,53$, $p<0,0001$), SVEF ile negatif korelasyon ($r= -0,39$, $p= 0,001$) bulunması ve çok değişkenli regresyon analizinde GİRİ ile SVDHSİ arasındaki pozitif korelasyonun ($r=0.43$, $p=0.0001$) devam etmesi, GİRİ'nin sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda akut koroner sendromlarda serum kardiyak troponin düzeylerinin prognoz hakkında önemli bilgiler verdiği dair veriler artmaktadır; bu proteinlerin artışı akut koroner sendromlarda ölüm, miyokard infarktüsü ve revaskülarizasyon gerekliliği gibi klinik sonuçları belirlemede yararlı olmaktadır (182). Stubbs ve ark yaptığı çalışmada, geliş troponin değerleriyle GİRİ arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır. Çalışmamızda da benzer şekilde geliş troponin değerleriyle GİRİ arasında anlamlı korelasyon bulunmamış ancak pik troponin değerleri ile anlamlı korelasyon saptanması ($r=0.27$, $p=0.01$) sadece başvuru sırasında troponin tayinin yeterli olmadığını ortaya çıkarmaktadır. Troponin düzeylerinin seriler halinde saptanması, tek bir değere göre prognozu belirlemede daha etkin olabilir (204). Ayrıca bu durum infarkt genişliğinin GİRİ ile ilişkisini göstermesi bakımından anlamlı olabilir.

Shinozaki ve ark normotansif ve diyabetik olmayan olgularda yaptığı bir çalışmada KAH olan olgularda insülinin aracılık ettiği glukoz metabolizmasının anlamlı şekilde bozulduğunu ve insülin rezistansı ile KAH şiddeti arasında önemli bir korelasyon olduğunu saptamışlardır (81). Tsuchihashi ve ark da semi-kantitatif bir koroner anjiyografik metod ile yaptığı başka bir çalışmada hiperinsülineminin KAH için bir risk faktörü olduğunu aynı zamanda normal glukoz toleransı olan olgularda koroner aterosklerozun şiddeti ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir (82). Yine Takezako ve ark insülin rezistansı ile koroner aterosklerozun anjiyografik özellikleri arasındaki ilişki semi-kantitatif bir koroner anjiyografik metod olan Gensini skor indeksi ile yaptığı çalışmada lezyon lokalizasyonu hakkında bilgi

vermemesine rağmen koroner aterosklerozun şiddeti ile insülin rezistansı arasında güçlü ilişki saptamışlardır (83).

Çalışmamızda da GİRİ ile anjiyografik lezyon ağırlığı arasındaki ilişki araştırıldı. Koroner arter lezyon ağırlıkları, Gensini skorlama indeksi ve lezyonlu damar sayısı ile değerlendirildi. AMİ grubunda GİRİ ile lezyonlu damar sayısı ($r=0.30$, $p=0,01$) ve Gensini skor indeksi ($r=0,42$, $p<0,0001$) arasında anlamlı korelasyon saptanırken, çok değişkenli regresyon analizinde, Gensini skor indeksi ile GİRİ arasındaki pozitif korelasyonun ($r=0.23$, $p=0.01$) devam etmesi, GİRİ'nin koroner arter hastalığının yaygınlığı belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermekle birlikte bu indeksin güvenilirliğini artırmaktadır.

Son zamanlarda iskemik miyokarda metabolik destek sağlanması konusu önem kazanmıştır (154). İskemi temelde metabolik bir olaydır ve yapılan araştırmalar farklı metabolik yolların, canlı miyokardı bekleyen nihai durumunu etkileyebildiğini göstermiştir (205). İskemik miyokardın kardiyak enerji metabolizmasının düzeltilmesi ve optimizasyonu doğrultusundaki yaklaşım, kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde umut verici yeni bir yaklaşım olabilir. Hiç kuşkusuz insülin rezistansı olan hastalar bu tedaviden en fazla fayda görecektir. Glukoz, infarkte olmuş miyokardın temel substratıdır. PET ve klemp çalışmalarında, KAH olanlarda kardiak miyositlerde insüline bağlı glukoz alımında rezistans olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden insülin rezistansı olan ve infarktüs geçiren hastalar iki yönden mağdur olurlar: a. İntramiyosit glikojen depoları düşüktür ve çabuk tükenir, b. İskemik miyokardın glukoz alımı insülin rezistansı sebebiyle bozulmuştur. Bu hipotezi son zamanlardaki DIGAMI çalışması desteklemiştir (154). İskemik miyokarda metabolik destek tedavisi ile ilgili yeni çalışmalar başlatılmıştır. Pratik olarak hesaplanabilen ve geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda kolaylıkla kullanılacak olan GİRİ, diyabetik olmayan olgularda insülin rezistansını belirlenmesinde büyük yarar sağlayacaktır.

Sonuç olarak, GİRİ, AMİ ile gelen, diyabetik olmayan hastalarda, erken dönem bir risk önbelirleyicisi olarak yüksek riskli alt grupların erken belirlenmesinde kullanılabilir. Aynı zamanda GİRİ, AMİ'lü hastalarda sol ventrikül disfonksiyonunun ve koroner arter hastalığının yaygınlığını belirleyen bağımsız bir risk faktörü olarak, pratik olarak hesaplanabilmesi ve geniş ölçekli klinik

Çalışmalarda kolaylıkla kullanılabilir bir parametre olması sebebiyle, alternatif tedavi stratejilerden yararlanabilecek hastaların belirlenmesinde de yol gösterici olabileceği kanaatine ulaşıldı.



6. ÖZET

DİYABETİK OLMAYAN AKUT KORONER SENDROMLARDA ERKEN DÖNEM YENİ BİR RİSK ÖNBELİRLEYİCİSİ OLARAK: “GELİŞ İNSÜLİN REZİSTANS İNDEKSİ (GİRİ)”

Amaç

İnsülin rezistansı, birçok kardiyovasküler hastalık için bir risk göstergesidir ancak bazılarının etyoloji ve prognozu üzerinde etkisi tam olarak açığa kavuşmamıştır. Bu çalışmamızda, insülin rezistansının pratik olarak belirlenmesinde yeni sunulmuş olan “Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (GİRİ)’nin”, diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken dönem yeni bir risk önbelirleyicisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmamıza akut miyokard infarktüsü (AMİ) (Grup I, yaş ortalaması 58 ± 12 olan 72 hasta) ve kararsız angina pectoris (KAP), (Grup II, yaş ortalaması 58 ± 10 olan 88 hasta) tanılılarıyla koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan ve koroner anjiyografi (KAG) yapılan 160 diyabetik olmayan hasta dahil edildi. Tüm hastalarda geliş insülin ve glukoz değerlerinin çarpımının, normal glukoz düzeyi (5mmol/L) ve insülin düzeyinin (5mU/L) çarpımına bölünmesiyle GİRİ hesaplandı. Hastaların ekokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), duvar hareket skor indeksi (SVDHSİ) ve KAG’lerinden Gensini skor indeksi belirlenerek, 30 gün boyunca, major kardiyak olaylar (kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, reinfarktüs, ciddi ventriküler aritmiler, AV blok, revaskülarizasyon gereksinimi ve mortalite) bakımından takip edildi.

Bulgular

Grup I’de GİRİ daha yüksek bulundu. (7.2 ± 5.3 ’e karşı, 5.2 ± 4.4 , $p=0.01$). Grup I’de GİRİ ile Gensini skoru ve SVDHSİ arasında pozitif (sıra ile; $r=0.41$, $p=0.01$; $r=0.48$, $p<0.001$), SVEF arasında ise negatif korelasyon ($r=-0.37$, $p<0.001$) saptandı. Ayrıca Grup I’de çok değişkenli regresyon analizinde, GİRİ ile Gensini skor indeksi ($r=0.23$, $p=0.01$) ve SVDHSİ ($r=0.43$, $p<0.0001$) arasındaki pozitif korelasyonun devam ettiği görüldü. Yine Grup I’de kalp yetersizliği ($r=0.42$,

$p < 0.0001$), atriyal fibrilasyon ($r=0.35$, $p=0,002$) ve reinfarktüs ($r=0.23$, $p=0.04$) arasında anlamlı korelasyon saptanırken, çok değişkenli regresyon analizinde de, kalp yetersizliği ($r=0.21$, $p=0.007$), atriyal fibrilasyon ($r=0.18$, $p=0.01$) ve reinfarktüs ($r=0.18$, $p=0.01$) ile anlamlı pozitif korelasyonun devam ettiği görüldü. Buna karşın KAP grubunda, GİRİ ile bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç

GİRİ, AMİ ile gelen, diyabetik olmayan hastalarda, erken dönem bir risk prediktörü olarak yüksek riskli alt grupların erken belirlenmesinde kullanılabilir. Aynı zamanda GİRİ, AMİ'li hastalarda sol ventrikül disfonksiyonunun ve koroner arter hastalığının yaygınlığını belirleyen bağımsız bir risk faktörü olarak, alternatif tedavi stratejilerden yararlanabilecek hastaların belirlenmesinde de yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüsü; kararsız angina pectoris; insülin rezistansı

7. SUMMARY

EVALUATION OF “ADMISSION INDEX OF INSULIN RESISTANCE (AIRI)” AS AN EARLY STAGE RISK PREDICTOR IN NONDIABETIC ACUTE CORONARY SYNDROMES

Aim

Insulin resistance is a risk predictor for many cardiovascular diseases, but its effect on etiology and prognosis diseases has not been clearly identified. In this study, we aimed to investigate if AIRI (admission index of insulin resistance), recently and practically presented for determination of insulin resistance, is a new risk predictor of early prognosis in nondiabetic acute coronary syndromes or not.

Method

One hundred and sixty nondiabetic patients admitted to the intensive coronary care unit and undergoing coronary angiography with the diagnoses of acute myocardial infarction (AMI) (Group I; 72 patients; mean age 58 ± 12) and unstable angina pectoris (UAP) (Group II; 88 patients; mean age 58 ± 10) were included in the study. In all patients blood glucose and insulin levels were measured on admission and AIRI was calculated by the formula of admission glucose level x insulin level / normal blood glucose level (5mmol / L) x normal insulin level (5 mU / L) for each patient. After determining the left ventricular ejection fraction (LVEF) and wall motion score index (LVWMSI) echocardiographically and calculating the Gensini score index from coronary angiography, the patients were followed for major cardiac events (heart failure, atrial fibrillation, reinfarction, life-threatening ventricular arrhythmias, atrio-ventricular block, need for revascularisation and mortality) for 30 days.

Results

AIRI was found higher in group I (7.2 ± 5.3 versus 5.2 ± 4.4 , $p = 0.01$) AIRI was positively correlated with Gensini score and LVWMSI ($r = 0.41$, $p = 0.01$; $r = 0.48$, $p < 0.001$, respectively) and negatively correlated with LVEF ($r = -0.37$, $p = 0.001$) in group I. In addition, it was seen that positive correlation of AIRI with Gensini score ($r = 0.23$, $p = 0.01$) and LVWMSI ($r = 0.43$, $p < 0.0001$) in group I persisted on multivariate regression analysis. (Again, AIRI was significantly correlated with heart failure ($r = 0.42$, $p < 0.0001$) atrial fibrillation ($r = 0.35$, $p = 0.002$))

and reinfarction ($r= 0.23$, $p= 0.04$) in group I. Along with this, in multivariate regression analysis, it was correlated with heart failure ($r= 0.21$, $p < 0.007$), atrial fibrillation ($r= 0.18$, $p=0.01$) and reinfarction ($r= 0.18$, $p= 0.01$). On the other hand, there was no significant correlation between AIRI and these parameters in group II.

Conclusion

AIRI can be used as in early stage, risk predictor to determine high risk subgroups of nondiabetic patients applying with AMI. Also AIRI, as an independent risk factor detecting the wideness of coronary artery disease and left ventricular dysfunction in patients with AMI, is a parameter which can be practically calculated and easily used. Also AIRI may guide for determination of the patients in whom alternative treatment strategies may be useful in patients with AMI.

Key words: Myocardial infarction; unstable angina; insulin resistance



8. KAYNAKLAR

1. Tokgözoğlu L, Türk Erişkinlerinde Lipid, Lipoprotein ve Apolipoproteinler. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Ohan Matbaacılık Ltd. Şti. 2000:35.
2. Oto A. Koroner Kalp Hastalığı: Geleceğimiz için önemli bir tehdit. Türk Kardiyol Arş 2001; 29:985-95.
3. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al: Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population; the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. Diabetologia 1991; 34:356-61
4. Wingard DL, Ferrara A, Barrett-Connor E: Is insulin really a heart disease risk factor? Diabetes Care 1995; 18:1299-304 Jarrett RJ.
5. Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM: Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Circulation 1998; 97:996-1001
6. Ferrara A, Barrett-Connor EL, Edelstein SL: Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984-1991. Am J Epidemiol 1994; 140:857-69
7. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö: Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. Türk Kardiyol Arş 2001; 29:272-83
8. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Başar Ö, Erer B, Uysal Ö, Hergenç G: Diyabeti Bulunmayan Yetişkinlerimizde Açlık Hiperinsülinemisi Koroner Hastalığın Bağımsız Belirleyicisi. Türk Kardiyol Arş 2001; 29:869-78
9. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come. Lancet 1994; 344: 521-24.
10. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1328-1428.
11. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988, 37:1595-1607.
12. Howard G., O'Leary D.H., Zaccaro D., Haffner S., Rewers M., Hamman R., Selby J.V., Saad M.F., Savage P. and Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. Circulation 1996, 93:1809-1817.
13. Goetze S., Xi X.P., Kawano H., Kawano H., Fleck E., Hsueh W.A. and Law R.E. TNF-induced migration of vascular smooth muscle cells is MAPK dependent. Hypertension 1999, 33:183-189.
14. Pedersen O. Bak JF, Andersen PH, et al.: Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. Diabetes 1990, 39: 865-870.
15. Groop L, C. Salaranta, Shank M. Et al.: The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and non-

- insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72:96-107.
16. Reaven G.M., Lithell H. and Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996, 334:374-381.
 17. Young LH, Renfu Y, Russell R et al. Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. *Circulation* 1997; 95: 415-422.
 18. Russell RR 3rd, Yin R, Caplan MJ et al. Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT 1 and GLUT 4 translocation in vivo. *Circulation* 1998; 98: 2180-2186.
 19. Hall JL, Hernandez LA, Henderson J et al. Effects of ischemia and reperfusion on microdialysate glucose and lactate levels in swine. *Basic Res Cardiol* 1994; 89: 468-486.
 20. Ginsberg HN. Epidemiology of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Cardiol* 1999; 84 (supp): 1-2.
 21. Hsueh W.A., Quinones M.J. and Creager M.A. Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Rev* 1997, 5:343-352.
 22. Kornowski R., Mintz G.S., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Bucher T.A., Hong M.K., Popma J.J. and Leon M.B. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997, 95:1366-1369.
 23. Schwartz S.M., deBlois D. and O'Brien E.R.M. The intima: soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995, 77:445-465.
 24. Baron A.D. Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 1999, 84:25J-27J.
 25. Sarkar R., Meinberg E.G., Stanley J.C., Gordon D. and Webb R.C. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1996, 78:225-230.
 26. Von der Leyen H.E., Gibbons G.H., Morishita R., Lewis N.P., Zhang L., Nakajima M., Kaneda Y., Cooke J.P. and Dzau V. Gene therapy inhibiting neointimal vascular lesion: in vivo transfer of endothelial cell nitric oxide synthase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:1137-1141.
 27. Marks D.S., Vita J.A., Folts J.D., Keaney J.F. Jr, Welch G.N. and Loscalzo J. Inhibition of neointimal proliferation in rabbits after vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide. *J Clin Invest* 1995, 96:2630-2638.
 28. De Caterina R., Libby P., Peng H.-B., Thannickal V.J., Rajavashisth T.B., Gimbrone M.A. Jr, Shin W.S. and Liao J.K. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995, 96:60-68.
 29. Zeiher A.M., Fisslthaler B., Schray-Utz B. and Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res* 1995, 76:980-986.
 30. Peng H.-B., Libby P. and Liao J.K. Induction and stabilization of IB. *J Biol Chem* 1995, 270:14214-14219.

31. Loscalzo J. Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am J Cardiol* 1992, 70:suppl:18B-22B.
32. Radomski M.W. and Moncada S. The biological and pharmacological role of nitric oxide in platelet function. *Adv Exp Med Biol* 1993, 344:251-264.
33. Banskota N.K., Taub R., Zellner K. and King G.L. Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol* 1989, 3:1183-1190.
34. Anderson P.W., Zhang X.Y., Tian J., Correale J.D., Xi X.P., Yang D., Graf K., Law R.E. and Hsueh W.A. Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF-1 and matrix mRNAs in mesangial cells. *Kidney Int* 1996, 50:745-753.
35. Tamaroglio T.A. and Lo C.S. Regulation of fibronectin by insulin-like growth factor-1 in cultured rat thoracic aortic smooth muscle cells and glomerular mesangial cells. *Exp Cell Res* 1994, 215:338-346.
36. Goetze S., Xi X.-P., Kawano H., Kawano H., Fleck E., Hsueh W.A. and Law R.E. PPAR-ligands inhibit migration mediated by multiple chemoattractants in vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharm* 1999, 33:798-806.
37. Graf K., Xi X.-P., Yang D., Fleck E., Hsueh W.A. and Law R.E. Mitogen-activated protein kinase activation is involved in platelet-derived growth factor-directed migration by vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1997, 29:334-339.
38. Xi X.-P., Graf K., Goetze S., Fleck E., Hsueh W.A. and Law R.E. Central role of the MAPK pathway in Ang II-mediated DNA synthesis and migration in rat vascular smooth muscle cells. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:73-82.
39. Klemke R.L., Cai S., Giannini A.L., Gallagher P.J., de Lanerolle P. and Cheresch D.A. Regulation of cell motility by mitogen-activated protein kinase. *J Cell Biol* 1997, 137:481-492.
40. Laakso M., Edelman S.V., Brechtel G. and Baron A.D. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men: a novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990, 85:1844-1852.
41. Laakso M., Edelman S.V., Brechtel G. and Baron A.D. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1992, 41:1076-1083.
42. Steinberg H.O., Brechtel G., Johnson A., Fineberg N. and Baron A.D. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994, 94:1172-1179.
43. Baron A.D., Brechtel-Hook G., Johnson A., Cronin J., Leaming R. and Steinberg H.O. Effect of perfusion rate on the time course of insulin-mediated skeletal muscle glucose uptake. *Am J Physiol* 1996, 271:E1067-E1072.
44. Mukherjee R., Davies P.J.A., Crombie D.L., Bischoff E.D., Cesario R.M., Jow L., Hamann L.G., Boehm M.F., Mondon C.E., Nadzan Am, Paterniti

- J.R. Jr and Heyman R.A. Sensitization of diabetic and obese mice to insulin by retinoid X receptor agonists. *Nature* 1997, 386:407-410.
45. Ciaraldi T.P., Huber-Knudsen K., Hickman M. and Olefsky J.M. Regulation of glucose transport in cultured muscle cells by novel hypoglycemic agents. *Metabolism* 1995, 44:976-982.
 46. Schneider D.J., Nordt T.K. and Sobel B.E. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes* 1993, 42:1-7.
 47. Schneider D.J., Ricci M.A., Taatjes D.J., Baumann P.Q., Reese J.C., Leavitt B.J., Absher P.M. and Sobel B.E. Changes in arterial expression of fibrinolytic system proteins in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:3294-3301.
 48. Nordt T.K., Sawa H., Fujii S. and Sobel B.E. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation* 1995, 91:764-770.
 49. Calles-Escandon J., Mirza S.A., Sobel B.E. and Schneider D.J. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998, 47:290-293.
 50. Calles-Escandon J., Ballor D., Harvey-Berino J., Ades P., Tracy R. and Sobel B. Amelioration of the inhibition of fibrinolysis in elderly, obese subjects by moderate energy intake restriction. *Am J Clin Nutr* 1996, 64:7-11.
 51. McGill J.B., Schneider D.J., Arfken C.L., Lucore C.L. and Sobel B.E. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994, 43:104-109.
 52. Rozenman Y., Sapoznikov D., Mosseri M., Gilon D., Lotan C., Nassar H., Weiss A.T., Hasin Y. and Gotsman M.S. Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus: a clue to the explanation of the results of the BARI study. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:1420-1425.
 53. Ferguson J.J. NHLBI BARI clinical alert on diabetics treated with angioplasty. *Circulation* 1995, 92:3371.
 54. Sobel B.E., Woodcock-Mitchell J., Schneider D.J., Holt R.E., Marutsuka K. and Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998, 97:2213-2221.
 55. Cullen K, Stenhouse NS; Wearne KL, et al.: Multiple regression analysis of risk factors for cardiovascular disease and cancer mortality in Busselton, Western Australia-13 year study. *J Chronic Dis* 1983, 36:371-377.
 56. Eschwege E, Richard JL, Thibult N. Et al.: Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: The Paris prospective study, ten years later. *Horm Metab Res* 1985. 15 (suppl): 41-46.
 57. Fontbonne A, Charles MA, Thibult N, et al.: Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The

- Paris Prospective Study, 15-year follow up, *Diabetologia* 1991. 34:356-361.
58. Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S. et al.: Plasma insulin and coronary heart disease risk factor relationship to other risk factors and predictive value during 9 ½ year follow-up of the Helsinki Pollcemen Study population. *Acta Med Scand* 1985, 701 (suppl): 38-52.
 59. Pyörälä K, Ulusitupa M, Laakso M, et al.: Macrovascular complications in relation to hyperinsulinaemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1987, 13:345-349.
 60. Hillson RM, Hockaday TDR, Mann JL, et al.: Hyperinsulinaemia is associated with development of electrocardiographic abnormalities in diabetics. *Diabetes Res* 1984, 1:143-149.
 61. Standl E, Janka HU: High serum insulin concentrations in relation to other cardiovascular risk factors in macrovascular disease of type 2 diabetes. *Horn Metab Res* 15 1985, (suppl): 46-51.
 62. Ronnema T, Laakso M, Pyörälä K, et al.: High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb* 1991, 11:80-90.
 63. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M: Diabetes and atherosclerosis: An epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987, 3:463-524.
 64. Pyörälä K, Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: Results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979, 2:131-141.
 65. D'Agostino R, Nwasokwa ON, Moschetto A, Spivak J, Schneider BS: Lack of association of higher insulin levels with diffuse atherosclerotic coronary artery disease in nondiabetics. *Chest* 1995; 108: 1514-9.
 66. Welin L., Eriksson H., Larsson B., Ohlson L.-O., Svärdsudd K. and Tibblin G. Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men: the Study of Men Born in 1913. *Diabetologia* 1992, 35:766-770.
 67. Lamarche B., Tchernof A., Moorjani S., Cantin B., Dagenais G.R., Lupien P.J. and Després J.-P. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997, 95:69-75.
 68. Després J.-P., Lamarche B., Mauriège P., Cantin B., Dagenais G.R., Moorjani S. and Lupien P.-J. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996, 334:952-957.
 69. Orchard T.J., Eichner J., Kuller L.H., Becker D.J., McCallum L.M. and Grandits G.A. Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype: a report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol* 1994, 4:40-45.
 70. Yarnell JW, Sweetnam PM, Marks V, Teale JD, Bolton CH. Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations? The Caerphilly prospective study. *Br Heart J* 1994;71:293-296.
 71. Pyörälä M., Miettinen H., Laakso M. and Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-

- year follow-up results of the Helsinki Policemen study. *Circulation* 1998, 98:398-404.
72. Pyörälä M., Miettinen H., Laakso M. and Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen study. *Circulation* 1998, 98:398-404.
 73. Nabulsi AA, Folsom AR, Heiss G, et al: Fasting hyperinsulinemia and cardiovascular disease risk factors in nondiabetic adults: stronger associations in lean versus obese subjects. *Metabolism* 1995; 44:914-22.
 74. Jeppesen J., Hollenbeck C.B., Zhou M.-Y., Coulston A.M., Jones C., Chen Y.-D.I. and Reaven G.M. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15:320-324.
 75. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-yr perspective. *Diabetes Care*. 1990;13:631-654.
 76. Davies MJ, Pathology of Coronary atherosclerosis. *The Heart*. Alexander RW, Schlant RJ, Fuster V. 9. Edt. Mc Graw Hills 1998:1161-1174
 77. Stout RW: Insulin as a mitogenic factor: Role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1991, 90:625-655.
 78. Taegtmeier H. Insulin resistance and atherosclerosis: common roots for two common diseases? *Circulation*. 1996;93:1777-1779.
 79. DeFronzo RA: Lilly Lecture. The triumvirate: Beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988, 37; 667-687.
 80. Laakso M, Sarlund H, Salonen R, et al.: Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler Thromb* 1991. 11:1068-1076.
 81. Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Hara Y, Harano Y. Demonstration of insulin resistance in coronary artery diseases documented with angiography. *Diabetes Care* 1996 Jan; 19 (1): 1-7.
 82. Tsuchihashi K, Hikita N, Hase M, Agata J, Saitoh S, Nakata T. Role of hyperinsulinemia in atherosclerotic coronary arterial disease: studies of semi-quantitative coronary angiography. *Intern Med* 1999 Sep; 38 (9): 691-7.
 83. Takezako T, Saku K, Zhang B, Shirai K. Insulin resistance and angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Jpn Circ J* 1999 Sep; 63 (9): 666-73.
 84. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al.: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989. 320:702-706.
 85. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al.: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989, 320:702-706
 86. Julius S. Jamerson K. Mejia A, et al.: The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. *Tecumseh Blood Pressure Study*. *JAMA* 1990, 264:354-358.
 87. Modan M, Halkin H, Almog S, et al.: Hyperinsulinemia, a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985, 75:809-817.

88. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP. et al.: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes. *JAMA* 1990. 263:2893-2898.
89. Reaven GM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension: Parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991, 14:195-202.
90. Galvan AQ, Santoro D, Natali A. et al.: Insulin sensitivity in familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1993, 42:1359-1364.
91. Paolisso G, Ferrannini E, Sgambato S. et al.: Hyperinsulinemia in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75:1409-1412
92. Kissebah AH: Low density lipoprotein metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1987, 3:619-651.
93. Jarrett RJ: Cardiovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1990. 5:547-558.
94. DJ Betteridge, *Lipids and lipoproteins*. 1996: 1.
95. La Belle M, Krauss RM: Differences in carbohydrate content of low density lipoproteins associated with low density lipoprotein subclass patterns.
96. Reaven GM, Ida hen Y-D, Jeppesen J, et al.: Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles, *J Clin Invest* 1993, 92:141-146.
97. Aberg H, Lithell H, Selinius I, et al.: Serum triglycerides are a risk factor for myocardial infarction but not for angina pectoris: Results from a 10-year follow-up of Uppsala primary prevention study. *Atherosclerosis* 1985, 54:89-97.
98. Castelli WP: The triglyceride issue: A view from Framingham. *Am Heart J* 1986, 112:432-437.
99. Brewer HB, Gregg RE, Hoeg JM, et al.: Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: An overview. *Clin Chem* 1988. 33:B4-B8.
100. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E: Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992, 15:318-368.
101. Ferrannini E, Natali A: Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance. *Am Heart J* 1991, 121:1247-1282.
102. Taskinen MR: Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1987, 3:551-570.
103. Brunzell JD, Porte D, Bierman EL: Abnormal lipoprotein lipase mediated plasma triglyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1979, 28:901-907.
104. Chen Y-DI, Jeng C.Y, Reaven GM: HDL metabolism in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1987, 3:653-668.
105. Golay A, Zech L, Shi MZ, et al.: High density lipoprotein (HDL) metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: Measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab* 1987. 65:512-518.
106. Huberts HB, Feinleib M, McNamara PM et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-

- up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
107. Roccini AP. Insulin resistance, obesity and hypertension. *J Nutr* 1995; 125: 1718S-1724S.
 108. Weidmann P, de Courten M, Böhlen L. Insulin resistance, hyperinsulinaemia and hypertension. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl 5): S27-S38.
 109. DeFronzo RA: Lilly Lecture. The triumvirate: Beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988, 37; 667-687.
 110. Haffner SM, Stern MP, Hazula HP, et al.: Increased insulin concentrations in non-diabetic offspring of diabetic parents. *New Engl J Med* 1988, 319:1297-1301.
 111. Gulli G, E Ferrannini, M Stern, et al.: The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992, 41:1575-1586.
 112. Thorburn AW, Bumbiner B, Bulacan F, et al.: Multiple defects in muscle glycogen synthase activity contribute to reduced glycogen synthesis in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1991, 87:489-495.
 113. Thorburn AW, Bumbiner B, Bulacan F, et al.: Intracellular glucose oxidation and glycogen synthase activity are reduced in non-insulin-dependent (type II) diabetes independent of impaired glucose uptake, *J Clin Invest* 1990, 85: 522-529.
 114. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, et al.: Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990, 39: 865-870.
 115. Eriksson J, Koranyi L, Bourey R, et al.: Insulin resistance in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients and their relatives is not associated with a defect in the expression of the insulin-responsive glucose transporter (GLUT-4) gene in human skeletal muscle. *Diabetologia* 1994 (in press).
 116. Golay A, Y Schutz, JP Felber, et al.: Lack of thermogenic response to glucose-Insulin infusion in obese diabetic subjects. *Int J Obes* 1986, 10:107-116.
 117. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, et al.: Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med*. 318:467-472.
 118. Evans DJ, Murry R, Kissebah AH: Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin-mediated glucose disposal, and insulin binding: Effect of obesity and body fat topography. *J Clin Invest* 1984. 74:1515-1525.
 119. Damsbo P, Vaag A, Hother-Nielsen O, et al.: Reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese patients with and without type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991, 34:239-245.
 120. Pendergrass M, Gulli Saccomani MP, et al.: In vivo glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle is impaired in obese and diabetic patients (abstract). *Diabetes* 1994, 43 (suppl J): 72A.

121. Sims EA, Danforth E, Horton ES et al. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Rec Prog Horm Res* 1973; 29: 457-496.
122. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 1992; 20: 797-801.
123. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites, *Diabetes* 1996; 45: 742-748.
124. Liese AD, Mayer EJ, Brancati FL, Heiss G. Elevated fasting insulin predicts incident hypertension in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 1996; 94:1214
125. Reaven G.M. and Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994, 37:948-952.
126. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, et al.: Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986. 62:1302-1304.
127. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: The glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 6:214-23.
128. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al.: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987, 317:350-357.
129. Natali A, Sontoro D, Palombo C, et al.: Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 1991, 17:170-178.
130. Laakso M, Sarlund H, Mykkänen L: Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Invest* 1989, 19: 518-526.
131. Laakso M, Sarlund H, Mykkänen L: Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Invest* 1989, 19: 518-526.
132. Hilton PJ: Na⁺ transport in hypertension, *Diabetes Care* 1991, 14:233-239
133. Krotkiewski M, Mandroukas K, Sjöström L. et al.: Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity, *Metabolism* 1979, 28: 650-658.
134. Reaven G.M., Lithell H. and Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996, 334:374-381.
135. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W., Sinkey C.A. and Mark A.L. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991, 87:2246-2252.
136. Dieben DC, DeFronzo RA: Epinephrine-induced insulin resistance in man—a beta receptor mediated phenomenon. *J Clin Invest* 1980, 65:717-721

137. K Rett, M Wickmayr, H Mehnert. New aspects of insulin resistance in hypertension. *Europ Heart J* 1994; 15:74
138. Mahnensmith RL, Aronson PS: The plasma membrane sodium – hydrogen exchanger and its role in physiological and pathophysiological process. *Cin Res* 1985. 56: 773-788.
139. Beretta-Piccoli C, Davies DL, Boddy K, et al.: Relation of arterial pressure with body sodium, body potassium and plasma potassium in essential hypertension. *Clin Sci* 1987, 63:257-270
140. Sowers JR: At the cutting edge: Insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Endocrinol* 1990, 74:C87-C89.
141. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W., Sinkey C.A. and Mark A.L. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991, 87:2246-2252.
142. Schneider D.J. and Sobel B.E. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 by insulin and insulin-like growth factor type I: implications for vascular disease in hyperinsulinemic states. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88:9959-9963.
143. Moller DE. Insulin resistance. John Wiley and Sons, Chichester, 425 p, 1993
144. Korkut B, Gök H, Altınbaş A. İnsülin ve C-peptidin Atheroskleroza Etkisi 1995.
145. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assesment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*, 6: 45-86, 1985.
146. Phillips DIW, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding orla glucose tolerance test with specifec measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabetic Med*, 11: 286-292, 1994.
147. Turner RC, Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC, O’Rahilly SP, Hosker JP. Application of structural model of glucose – insulin relations to assess beta-cell function and insulin sensitivity. *Horm Metabol Res*, 24 (Suppl): 66-71, 1990.
148. Akinmokun A, Selby PL, Ramaiya K, Alberti KGMM. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensivity: a comparison with the euglycemic and hyperinsulinemic glucose clamp. *Diabetic Med*, 9: 432-437, 1992.
149. De Fronzo RA, Tobin JD, Anders R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and restance. *Am J Physiol*, 232 214-223, 1979.
150. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperinsulinemic glucose clamps. *J Clin Endocrinol Metab*, 68: 374-378, 1989.
151. Scheen AJ, Castillo MJ, Paquot N, Lefebvre PJ. How to measure insulin action in vivo *Diabetes Metab Rev*, 10: 151-188, 1994.
152. Yarnell JWG, Patterson CC, Sweetnam PM. Simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1996; 346:1108-9
153. Del Prato S, Pozzilli P. FIRI: fasting of false insulin resistance index? *Lancet* 1996; 347:132

154. Stubbs PJ, Alaghband-Zadeh J, Laycock J F, Collinson P O, Carter G D, Noble M I M. Significance of an index of insulin resistance on admission in non-diabetic patients with acute coronary syndromes. *Heart* 1999;82:443-447.
155. Johnston TS and Wenger NK. Risk stratification after myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 1993; 8:621.
156. Hennekens CH, Albert CM, Goldfried SL et al. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction-evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996; 335:1660-67.
157. Alderman MH, Cohen H, Roquè R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997; 349:594-8.
158. Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH et al., for the Secondary Prevention Panel. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:292-4.
159. Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309:331.
160. Jereczek M, Andresen D, Schroder J et al. Prognostic value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72:8.
161. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043.
162. Lamas GV, Flaker GC, Mitchell G et al. Effects of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1101.
163. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: Results of the GISSI-2 data base: The Ad Hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993; 88:416.
164. Pilote L, Silberberg J, Lisbona R et al. Prognosis in patients with low left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80:1636.
165. Schiller N, Shah PM, Crawford M et al. Recommendation for quantitation of the left ventricle two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358
166. Nishumura RA, Tajik AJ, Shub C, Miller FA, Ilstrup DM, Harrison CE. Role of two dimensional echocardiography in the prediction of in-hospital complications after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:1080-1087
167. Dilsizian V and Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993; 87:1.
168. Mueller HS, Forman SA, Menegus MA et al. Prognostic significance of nonfatal reinfarction during 3-year follow-up: Results of the

- Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:900.
169. Bittl JA, Levin DC,; Coronary arteriography. In *heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. Ed: E. Braunwald 5th edition. WB Saunders Company, 1997. P. 268
 170. Emond M, Mark MB, Davis KB, et al: Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1994; 90:2645
 171. Mark WI, Webster MB, Chesebro JH et al. Myocardial infarction and coronary artery occlusion: A prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:218.
 172. Rensing BJ, Bongaerts A, van Geuns RJ, Peter van Ooijen P, Oudkerk M, de Feyter PJ. Intravenous Coronary Angiography by Electron Beam Computed Tomography. *A Clinical Evaluation Circulation* 1998; 98:2509-12.
 173. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute National High Blood Pressure Program. NIH Publication 1997 Nov.; 98-4080.
 174. Jereczek M, Andresen D, Schroder J et al. Prognostic value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72:8.
 175. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326-31.
 176. Gibson RS and Beller GA. Value of pre-discharge myocardial perfusion scintigraphy. In: Fuster V, Ross R and Topol EJ eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 1167-92.
 177. Picano E, Pingitore A, Sicari R et al. Stress echocardiographic results predict risk reinfarction early after uncomplicated acute myocardial infarction: Large-scale multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:908.
 178. Kostis JB, Byington R, Friedman LM et al. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:231.
 179. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687.
 180. Armstrong PW, Fu Y, Chang We, et al. Acute coronary syndromes in the GOSTO IIB Trial. Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 1998; 98:1860-1868.
 181. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Eng J Med* 1992; 327: 146-50.

182. Gök H. Akut Koroner Sendromlar, "Tanıda Yeni Biyokimyasal Markerlar". Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi, 2001, s.4.
183. Madsen JK, Stubgaard M, Utne HE, et al: Prognosis and Thallium-201 scintigraphy in patients admitted with chest pain without confirmed acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988; 59:184-189.
184. Gibson RS and Beller GA. Value of predischage myocardial perfusion scintigraphy. In: Fuster V, Ross R and Topol EJ eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 1167-
185. Calvin JE, Kein LW, Vanden Burg, BJ: Risk stratification in unstable angina: Prospective valiation of the Braunwald Classification. *JAMA* 1995;273:136.
186. Gensini GG. More meaninigful scoring syatem for determining the severity of coronary heart disease. *Am J cardiol* 1983;51:6
187. Baron A.D. Insulin and the vasculature—old actors, new roles. *J Invest Med* 1996, 44:406-412.
188. Sniderman AD, Cianflone K, Arner P, Summers L, Frayn K: The adipocyte, fatty acid trapping, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:147-
189. Arsen S, Lauritsen KB, Christiansen I: Oral glucose tolarence, insulin and gastric inhibitory polypeptide secretion in patients recovered from acute myocardial infarction. *Diabetologia* 1981; 21:335-336
190. Lichtenstein MJ, Yarnell JWG, Elwood PC, et al: Sex hormones, insulin, lipids and prevalant ishemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1987; 126:647-657.
191. Lee KL, Wooddlieg LM, Topol EJ, et al. Predictors of 30 day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from the international trial of 41021 patients. *Circulation* 1995;91:1659-1663.
192. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolysis strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;29:673-682.
193. Barron HV, Bowlby LJ, Breen T, et al. Use of reperusion theraby for acute myocardial infarction in the United States. Data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation* 1998;97:1150-1156.
194. Facchini FS, Sroohs RA, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity. The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia, and heart rate. *Am J Hypertens*. 1996;9:1013-1017.
195. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension*. 1993;5:618-623.
196. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Shahab ST, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens*. 1991; 9:983-986.
197. Stubbs PJ, Laycock J, Alaghand-Zadeh J, Carter G, Noble MI. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute

- coronary syndromes: Identification of insulin resistance on admission. *Clin Sci* 1999; 96:589-595.
198. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22:1827-31.
 199. Gerstein HC, Pais P, Gogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk myocardial infarction : a case-control study. *J Am Coll Cardio* 1999; 33:612-9.
 200. Simons LA, Friedlander Y, McCallum J, Simons J. Fasting plasma glucose in non-diabetic elderly women predicts increased all-causes mortality and coronary heart disease risk. *Aust N Z J Med* 2000; 30:41-7.
 201. Feskens EJ, Kromhout D. Hyperinsulinemia risk factors, and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1641-7.
 202. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stres hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and diabetes: a systematic overview. *The Lancet* 2000; 355:773-8.
 203. Cullen K; Stenhouse NS, Wearre KL, Welborn TA: Multiple Regression analysis of Australia 13 years study. *J Chronic Dis* 1983; 36:371-377.
 204. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L, TRIM Study Group. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary disease. *Circulation* 1997; 96: 2578-85.
 205. Lopaschuk GD. Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism. *AM j CARDIOL* 1998; 82:14K-17K.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen başta S.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD Başkanı ve tez danışmanım, Hocam **Prof. Dr. Hasan GÖK** olmak üzere yetişmemde emeği geçen kliniğimizdeki tüm değerli hocalarım; **Doç. Dr. H. Hüseyin TELLİ**'ye, **Yrd. Doç. Dr. Mehmet TOKAÇ**'a, **Yrd. Doç. Dr. Ahmet TEMİZHAN**'a ve **Yrd. Doç. Dr. Bülent B. ALTUNKESER**'e, rotasyona gittiğim İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm değerli hocalarıma ve klinikteki çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen başta değerli dost **Yrd. Doç. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR**'e, **Yrd. Doç. Dr. Bülent B. ALTUNKESER**'e, **Yrd. Doç. Dr. Mehmet TOKAÇ**'a ve maddi manevi desteğiyle her zaman yanımda olan eşim **Sabire İÇLİ**'ye ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca ani vefatı ile bizi üzüntüye boğan, ilkeli kişiliği ve üstün özellikleri ile her zaman örnek aldığım ve üzerimdeki emeğini hiçbir zaman unutamayacağım dostum; Hocam; Merhum **Doç. Dr. Bayram KORKUT**'u saygı ile anarım.

Dr. Abdullah İÇLİ

**İC. TÜSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**