

# DIYABETİ OLMAYAN HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ VE AKIMA BAĞLI DİLATASYONUN KORONER ATEROSKLEROZ ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Türkay Özcan, Dr. Armağan Acele, Dr. Dilek Çiçek, Dr. Ahmet Çamsarı, Dr. Necdet Akkuş, Dr. Ezgi Mert Yaşa, Dr. Sabri Seyis, Dr. Oben Döven, Dr. V. Gökhan Cin

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, MERSİN

Diyabeti olmayan hastalarda insülin direnci ve akıma bağlı dilatasyonun (AUV) birbiri ve koroner ateroskleroz ilişkisi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza bilinen diyabeti olmayan ve koroner ajiyografi endikasyonu alan 130 hasta alındı. İnsülin direncinin tanısı için HOMA-IR indeksi (The homeostasis model assessment insulin resistance index) kullanıldı. Endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla brakial arterde AUV bakıldı. Koroner arter hastalığının yaygınlığının değerlendirilmesi amacıyla Gensini Skoru kullanıldı.

Brakial arter AUV ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında negatif korelasyon izlenirken, endotelden bağımsız vasodilatasyon (EBV) ile anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $r=-0,286$ ,

$p=0,001$ ;  $-0,095$ ,  $p=0,282$ ). HOMA-IR değerleri ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,187$ ). HOMA-IR  $>1,8$  ve HOMA-IR  $>1,8$  olarak hastalar iki gruba ayrıldığında, AUV açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $6,6-4,2$ ,  $p=0,001$ ).

Koroner arter hastalığının yaygınlığının değerlendirilmesi amacıyla HOMA-IR değerlerinin herhangi bir tanısal değeri saptanmamışken, endotel disfonksiyonuna neden olarak akıma bağlı vasodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** HOMA-IR, Akıma bağlı dilatasyon (AUV), Endotel disfonksiyonu

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2008;12:154-161)

## GİRİŞ

Ateroskleroz ve bunun en önemli klinik göstergesi olan koroner arter hastalığı (KAH), günümüzde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Aterosklerozun organ tutulumu olmadan tespit edilmesi ve önlenmesi günümüz dünya sağlık politikalarının birincil amacı olmayı sürdürmektedir.

Diyabetin aterosklerotik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir<sup>1</sup>. Diyabetik hastalarda KAH'na bağlı mortalite ve morbidite normal popülasyona göre yaklaşık 2-3 kat fazladır. Bu nedenle KAH olmayan diyabetik bir kişinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için risk düzeyi, önceden KAH bulunan diyabetik olmayan bir kişi ile eşdeğer olarak kabul edilmektedir<sup>2</sup>. Son yıllarda diyabet için insülin direnci ve bozulmuş açlık glikozu olarak adlandırılan klinik tabloların öngörülenden daha ciddi birer risk faktörü olduğu anlaşılmıştır<sup>3</sup>. Koroner arter hastalığı, diyabetiklerde hem daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta

hem de koroner lezyonlar daha kompleks ve yaygın olma eğilimi göstermektedir. Diyabetik hastalardaki endotel disfonksiyonu; proinflamatuar durum, lipoproteinlerdeki bozukluklar, tromboza eğilim, otonom disfonksiyonu sonucu oluşur ve artmış kardiyovasküler olaylardan sorumlu mekanizmalardır. Yoğun glisemik kontrol makrovasküler komplikasyonları önlemede yeterli değildir<sup>4</sup>. Bunun nedeni olasılıkla aterosklerozun multifaktöryel olması ve hipergliseminin bu risk faktörlerinden sadece biri olmasıdır. Bu risk faktörleri ve kardiyovasküler komplikasyonların varlığı klinik olarak diyabetin başlangıcından önce gösterilmiştir. Bu nedenle erken ve agresif risk faktörü tedavisi hem diyabet komplikasyonlarını önleyebilmekte hem de diyabetin ortaya çıkışını azaltabilmektedir<sup>5</sup>.

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin, normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmasıdır. Başka bir anlatım ile belirli bir konsantrasyondaki insülinin, glukoz alımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direncinin moleküler patogenezi, anlaşıldığı kadarıyla multifaktöryeldir. İnsülin direncinin tip 2 diyabete ilerleyişi ile endotel disfonksiyonundan ateroskleroza kadar ilerleyen sürecin paralel seyrettiğine dair kanıtlar artmaktadır<sup>6</sup>. Yapılan tüm çalışmalarda olmamakla birlikte bazı çalışmalarda insülin rezistansı ile KAH arasında pozitif korelasyon göste-

Yazışma Adresi: Dr. Türkay ÖZCAN

Yenişehir Mah. Eski otogar yanı.  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Kardiyoloji Öğretim Üyesi, PK:33070, MERSİN  
Tel: 0 324 337 43 00  
Fax: 0 324 337 43 05  
e-mail: iozcan@mersin.edu.tr  
Geliş Tarihi:02.09.2008  
Kabul Tarihi:14.10.2008

rılmıştır<sup>7-8</sup>. HOMA-IR (The homeostasis model assessment insulin resistance index) açlık plazma insülin ve glukoz konsantrasyonlarından insülin sensitivitesi ve beta hücre fonksiyonunu hesaplar. HOMA-IR'nin insüline perifer dokuların sensitivitesini makul bir oranda gösterdiği görülmüş olup klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır<sup>9</sup>.

Endotel fonksiyonunu değerlendiren değişik metodlar arasında olan endotel bağımlı vasodilatasyon, yüksek sensitiviteli ultrasound dalgaları temelinde noninvazif, sıklıkla tekrarlanabilen basit bir methodur<sup>10</sup>. Endotel disfonksiyonu ve insülin direnci varlığının gelecekteki kardiyovasküler olayların (AMI, inme ve ölüm) bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiş olmakla birlikte bu metodların olası KAH'nin belirteci olarak değeri net olarak henüz açıklanmamıştır.

Çalışmamızda bilinen diyabeti olmayan olgularda insülin direnci ve brakial arterde akıma bağımlı dilatasyonun (AUV) birbirleriyle ve koroner ateroskleroz ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza koroner anjiyografi endikasyonu alan, diyabeti bulunmayan 130 hasta dahil edilmiştir. Daha önce karotis cerrahisi uygulanmış veya serebrovasküler hastalık geçirmiş olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, açlık kan glukozu (AKG) >100 mg/dl olanlar, oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alanlar, ciddi hepatik ve renal yetmezlikli hastalar, vitB12 veya folik asit eksikliğine bağlı anemisi olan, hipotroidizme ve cushing hastalığına sekonder obezite, ciddi debilizan hastalıklar, malignite, gebe ve laktasyonda olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Hastalardan 10 saatlik açlık sonrası kan glukozu, hemogram, karaciğer enzimleri, kreatinin, total kolesterol, TG, LDL-K, HDL-K ölçümü için kan alındı. Total kolesterol, HDL-K ve TG düzeyleri enzimatik kolorimetrik metodlarla ölçüldü (COBAS Integra 800, Roche, Mannheim-Germany). Hemogram Sysmex XT-2000i cihazında çalışıldı. İnsülin düzeyleri elektrokemiluminesans immün ölçüm yöntemi kullanılarak ölçüldü (Moduler E-170 Roche, Mannheim-Germany).

**HOMA-IR (Homeostaz model insülin rezistans indeksi):** Açlık plazma glukozu (mg/dl) X açlık plazma insülin ( $\mu$ U/dl)/ 405 formülü ile hesaplandı.

**Ultrasonografik inceleme:** Brakial Arter ve Karotis Arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, PHILIPS HD11XE (Hollanda) marka ultrasonografi cihazı ile 5-12 MHz lineer array transduser ile yapıldı. Bütün

ultrasonografi incelemeleri aynı operatör tarafından yapıldı. Brakial arterde endotel disfonksiyonu bakılması amacıyla "Akıma Uyarılan Vazodilatasyon (AUV)" tekniği kullanıldı. Teknik temel olarak Coretti ve arkadaşlarının yayınladığı kılavuz esas alınarak yapıldı<sup>11</sup>. İşlem sessiz ve 21-23°C sıcaklığında bir ortamda 12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Transdüser dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, arter trasesi boyunca tortüyozeninin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntüledi ve ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Net görüntü almak için brakial arterin bulunduğu derinliğe göre transdüserin frekans ayarı yapıldı. Ölçüm yerini standardize etmek için, kursörün omuza bakacak şekilde yönlendirilerek brakial arterden uygun görüntü elde edildi. Transdüser uygun görüntünün elde edildiği yerde sabit şekilde tutularak, kursörün bulunduğu transdüser kenarının izdüşümü, cilt üzerine mürekkepli kalemle işaretlendi. Bu mürekkeple işaretli noktanın el orta parmağına uzaklığı ölçülerek kaydedildi. Brakial arter çapı (intimadan-intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alındı. Bazal brakial arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu kola bağlandı. Ortalama 250 mmHg basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu. Sonra manşon aniden indirildi ve transdüser daha önce kalemle işaretlenmiş cilt üzerine uygun şekilde yerleştirildi ve kan akım hızı 15 sn içinde ölçüldü (hiperemik cevap). Hiperemik cevap sonrası oluşan AUV'u değerlendirmek için 90.sn ve 60.sn'deki arter çapı (endotel bağımlı vazodilatatör yanıt = EBVY) kaydedildi. Akıma bağımlı dilatasyon bazal damar çapına (BÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi. Kısaca endotele bağımlı dilatasyon "AUV=[(BÇ-EBVY)/BÇ]x100" eşitliği ile hesaplandı. Manşonun indirilmesinden 10 dak. sonra hastalara 0,4 mg sublingual nitrogliserin verildi ve 5 dak. sonra ölçüm işlemleri tekrarlandı ve endotelden bağımsız vazodilatasyon (EBV) ölçüldü.

**Koroner anjiyografi ve değerlendirilmesi:** Bütün koroner anjiyografi işlemleri, femoral arter üzerinden standart Judkins yöntemi ile yapıldı. Sineanjiyografi ekipmanı olarak Philips Integris H 3000 (Hollanda) kullanıldı. Bütün koroner anjiyografiler DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve daha sonra "off-line" ve visüel olarak incelendi. Koroner arter hastalığı, herhangi bir koroner damarda %25 ve

**Tablo 1:** Hastaların genel klinik özellikleri

n	130
Yaş	58,42±12,52
Erkek/Kadın	88/42
Vücut kitle indeksi(kg/m <sup>2</sup> )	27,28±2,55
LDL-kolesterol (mg/dl)	128±48
Trigliserid (mg/dl)	166±82
HDL-kolesterol (mg/dl)	49±9,2
Sigara içimi (%)	58
Hipertansiyon (%)	60
Pozitif Aile Öyküsü (%)	78
MI öyküsü (%)	70
insülin (µU/ml)	17±11
Glukoz (mg/dl)	88±12

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek Dansiteli lipoprotein; MI: Miyokard infarktüsü

üzerinde darlık olması değerlendirildi. Herhangi bir damarda % 60 ve altında darlık olması nonkritik darlık, % 60'ın üzerinde darlık ise önemli darlık olarak değerlendirildi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi.

Koroner arter hastalığının ciddiyetinin derecelendirilmesinde Gensini skoru kullanıldı<sup>12</sup>. Damar skoru 0-3 arasında değerlendirildi. Her bir ana koroner arter dalında (sol ön inen arter, sirkümfleks arter ve sağ koroner arter) %70 veya üzerinde 1 veya daha fazla darlık olmasına 1 puan verildi. Ana koroner arter tek bir damar olarak kabul edildi ve beraberinde sol ön inen dal ve/veya sirkümfleks arter etkilenmesi durumunda 2 puan verildi. Darlık skorunu belirlemek için, koroner arteriyel sistem sekiz ayrı segmente ayrılarak; her bir segmentteki en ileri derecedeki darlığa birden dörde kadar değer verildi (1=%1'den %49'a kadar lümen çapında azalma, 2=%50-% 74 darlık, 3=%75-%99 darlık, 4=%100 tıkalı). Toplam değer 0 ile 32 arasında olacak şekilde her hasta değerlendirildi. Koroner arter hastalığının yaygınlığının derecelendirilmesinde "extent (yaygınlık) skoru" kullanıldı. Bu skor, koroner arter yatağının ateroskleroz ile kaplı yüzeyinin oranını vermek için kullanıldı. Ateroskleroz ile kaplı her bir koroner damarın oranı, her damar için ayrı olan bir faktör ile çarpıldı (sol ana koroner damar: 5, sol ön inen arter: 20, ana diagonal: 10, ilk septal perforatör: 5, sol sirkümfleks, obtüs marginalis ve posterolateral dal: 10, sağ koroner: 20, PDA: 10, ana lateral duvar dalı büyük bir obtüs marginalis veya intermediate ise çarpım faktörü olarak 20 kullanıldı). Eğer bir damar tıkalı ise ve distal yatak görülemiyor ise görülemeyen kısmın ortalama skoru verildi. Her damar için skorlar toplanarak (azami 100) sonuç değeri elde edildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Yaş, VKİ, insülin, HOMA-IR, LDL-K, HDL-K ve TG değerlerinin AUV, EBV, Damar, Yaygınlık, Darlık skoru ile ilişkileri ve ayrıca AUV ve EBV değerlerinin Damar, Darlık, Yaygınlık Skoru ile ilişkileri Spearman rho korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. AUV, EBV, Damar, Yaygınlık ve Darlık Skoru değerlerinin cinsiyet, hipertansiyon varlığı sigara içme durumu, aile öyküsü olup olmaması ve MI varlığı bakımından bir farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. AUV, EBV, Damar, Yaygınlık, Darlık Skoru değerlerinin normal koroner, nonkritik darlık ve ciddi darlık hastaları açısından farklılık gösterip göstermediği ise Kruskal -Wallis testi ile incelenmiştir. Önemli koroner arter hastalığında HOMA-IR, AUV ve EBV nin tanısal değeri ROC analizi kullanılmıştır.

İstatiksel analizler SPSS 11,5 ve STATISTICA 6,1 paket programları kullanılarak yapılmıştır. Analiz sonucunda p<0,050 ise anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya koroner anjiyografi endikasyonu konulan ve çalışma kriterlerine uyan 130 hasta (88 erkek; yaş 25-89 yıl; ortalama yaş 58,42±12,58 yıl) alındı. Hastaların genel klinik özellikleri Tablo 1'de verildi.

**Endotel fonksiyonlarının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi:** Yaş, LDL, HDL, TG ile AUV ve EBV arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmezken, VKİ, AKŞ, insülin ve HOMA arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. Vücut kitle indeksi, AKG, insülin, HOMA-IR artışı ile AUV negatif korelasyon gösterirken, VKİ, insülin, HOMA-IR artışı ile EBV pozitif korelasyon göstermektedir (Tablo 2).

**Koroner arter hastalığı yaygınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi:** Cinsiyetler arasında damar skoru, darlık skoru ve yaygınlık skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenirken, aile öyküsü, hipertansiyon ve sigara ile skorlar arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (Tablo 3). Yaş ile damar skoru, darlık skoru ve yaygınlık skoru arasında pozitif korelasyon izlenirken, HDL düzeyleri ile darlık skoru ve yaygınlık skoru arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Vücut kitle indeksi, AKG, insülin, HOMA-IR, LDL-K ve TG düzeyleri ile skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir (Tablo 4).

**Koroner arter yaygınlığı ile endotel disfonksiyonu ilişkisi:** Brakial arter AUV ile KAH'nın yaygınlığı

**Tablo 2:** Endotel fonksiyonlarının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

	AUV		EBV	
	r	p	r	p
Yaş	-0,171	0,051	-0,074	0,404
VKI	-0,280	0,001	-0,179	0,042
AKG	-0,204	0,020	0,022	0,802
İnsülin	-0,178	0,043	0,230	0,008
HOMA-IR	-0,191	0,029	0,208	0,017
LDL-K	-0,059	0,507	0,114	0,195
HDL-K	0,090	0,307	0,069	0,434
TG	-0,046	0,603	-0,150	0,088

AUV: Akımla uyarılan vasodilatasyon, EBV: endotelden bağımsız vasodilatasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKG: Açlık kan glukozu, HOMA-IR: Homeostas model insülin rezistans indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, P<0,05: anlamlı, r: korelasyon katsayısı

**Tablo 3:** Koroner arter hastalığı yaygınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

	Damar skoru		Darlık skoru		Yaygınlık skoru	
	p		p		p	
Erkek (n=88)	1 (0-3)	0,000	6 (0-15)	0,000	11 (0-30)	0,000
Aile öyküsü (n=102)	1(0-3)	AD	5 (0-15)	AD	8,5 (0-30)	AD
Hipertansiyon (n=77)	1 (0-3)	AD	5 (0-15)	AD	10 (0-30)	AD
Sigara kullanımı n=71)	0 (0-3)	0,03	4 (0-15)	0,026	6 (0-30)	0,03

AD: Anlamlı değil

**Tablo 4:** Koroner arter hastalığı yaygınlığının risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

	Damar skoru		Darlık skoru		Yagınlık skoru	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,234	0,007	0,201	0,022	0,211	0,016
VKI	0,078	0,376	0,120	0,174	0,172	0,050
AKG	0,101	0,252	0,153	0,083	0,156	0,076
İnsülin	-0,158	0,072	-0,103	0,245	-0,103	0,245
HOMA-IR	-0,116	0,187	-0,055	0,531	-0,050	0,574
LDL-K	-0,031	0,727	-0,087	0,323	-0,048	0,585
HDL-K	-0,142	0,108	-0,189	0,031	-0,174	0,048
TG	0,135	0,127	0,078	0,378	0,085	0,338

VKI: Vücut kitle indeksi, AKG :Açlık kan glukozu , HOMA-IR: Homeostazis model insülin rezistans indeksi, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, TG:Trigliserid, P<0,05: anlamlı,r :korelasyon katsayısı

arasında negatif korelasyon izlenirken, EBV ile anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 5).

**HOMA-IR değerleri endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı yaygınlığının değerlendirilmesi:** HOMA-IR değeri 1,8'in altında ve üstünde olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldığında, HOMA-IR ile AUV ve EBV arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken KAH yaygınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 6).

Önemli KAH varlığını tespit etmede test olarak AUV için "receiver operating characteristic curve" (ROC) Şekil 1'de verilmiştir ve herhangi bir cut-off değeri için tanı testi olarak AUV anlamlı duyarlılık ve

özgünlük göstermektedir (ROC alanı=0.694, (%95 GA 0,598-0,790), p=0,000). AUV'nın tanı değeri önemli koroner arter hastalığı için anlamlıdır. AUV değeri 6,1'den küçük ve eşit olanlar (=≤6,1) önemli olarak değerlendirilir (P=0,000).

Önemli KAH varlığını tespit etmede test olarak HOMA-IR için "receiver operating characteristic curve" (ROC) Şekil 2'da verilmiştir ve herhangi bir cut-off değeri için tanı testi olarak HOMA-IR anlamlı duyarlılık ve özgünlük göstermemektedir (ROC alanı =0.513(%95 GA 0,414-0,612, p=0,806). HOMA-IR normal ile ciddi koroner arter hastalığını ayırt etmede başarılı değildir (P=0,806).

**Tablo 5:** Koroner arter yaygınlığı ile endotel disfonksiyonu ilişkisi

	Damar Skoru		Yaygınlık skoru		Darlık skoru	
	r	p	r	p	r	p
AUV	-0,286	0,001	-0,360	0,000	-0,318	0,000
EBV	-0,095	0,282	-0,111	0,208	-0,133	0,132

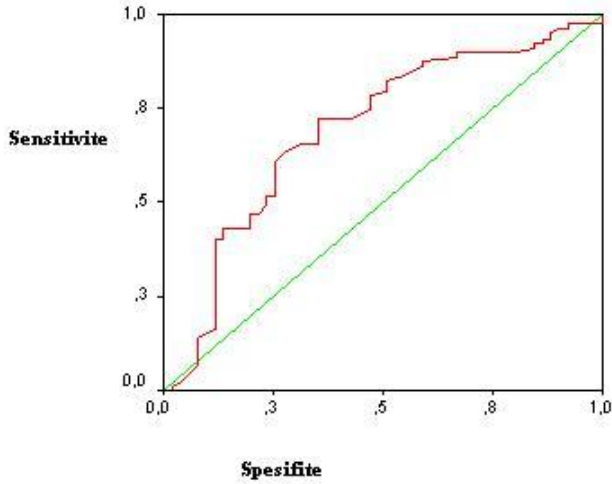
AUV: Akımla uyarılan vasodilatasyon, EBV: Endotelden bağımsız vasodilatasyon, P<0,05 anlamlı; r: korelasyon katsayısı

**Tablo 6:** HOMA-IR değerleri ile endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı yaygınlığının değerlendirilmesi

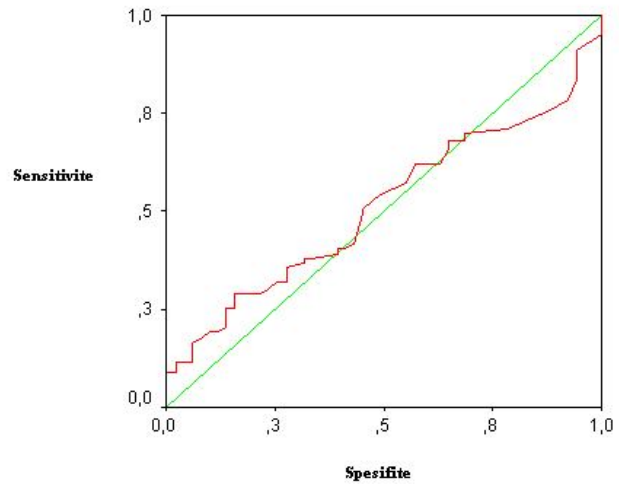
	HOMA-IR <1,8	HOMA-IR >1,8	P
AUV (%)	6,6 ( 1,6-26)	4,2 (1,9-33,3)	0,003
EBV (%)	7,6 (1,6-31)	9,3 (1,9-20,0)	0,005
Damar Skoru	1 (0-3)	1 (0-3)	AD
Yaygınlık Skoru	9 (0-30)	10 (0-29)	AD
Darlık Skoru	5 (0-14)	5 (0-15)	AD

AUV: Akımla uyarılan vasodilatasyon, EBV:Endotelden bağımsız vasodilatasyon, AD: anlamlı değil, p<0,05:Anlamlı

**Şekil 1:** Önemli KAH varlığını tespit etmede test olarak AUV için "receiver operating characteristic curve" (ROC)



**Şekil 2:** Önemli KAH varlığını tespit etmede test olarak HOMA-IR için "receiver operating characteristic curve" (ROC)



## TARTIŞMA

Çalışmamızda koroner arter hastalığı olanlarda akımla uyarılan (endotel bağımlı) vasodilatasyon yanıtının bozulduğu ancak endotelden bağımsız vasodilatör yanıtın bozulmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular beklenen ve daha önceki çalışmalarda da gözlenen bir sonuçtur<sup>12-13</sup>. Dökümanite edilmiş KAH'da endotel disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonu aynı zamanda ateroskleroz gelişiminin erken basamağıdır. Bizim çalışmamızda cinsiyet, AKG, insülin, VKİ, HOMA-IR, HDL-K ile AUV arasında anlamlı ilişki saptanırken TG, LDL, sigara, AÖ, yaş istatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlenmemiştir. Cevat Kırmacı ve ark.nın stabil koroner arter hastalığı olanlarda koroner risk faktörleri ile endotel disfonksiyonun

inceledikleri bir çalışmada AUV ile hiperkolesterolemi, prematür ateroskleroz aile öyküsü, hipertansiyon ve sigara ile anlamlı ilişki bulunmazken yalnızca yaş ve diyabetes mellitus ile anlamlı ilişki bulunmuştur<sup>14</sup>. Herrington ve ark, 4040 kişilik yaptığı çalışmada AUV ile erkek cinsiyet ve yaş arasında güçlü ilişki saptanmış ancak bu çalışmada koroner risk faktörlerini değerlendirmemişlerdir<sup>15</sup>. Endotel fonksiyonlarının yaş ile birlikte bozulduğu birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>16</sup>. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yaşla birlikte artan serbest oksijen radikallerinin endotelyum üzerine direkt toksik etki veya nitrik oksidi inaktive etmeleri olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlıya ulaşmasa da yaşla birlikte endotel disfonksiyonun bozulduğu gözlenmiştir. Alınan hasta sayısının diğer çalış-

malara göre az olması buna neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda AUV ile KAH yaygınlığı arasında anlamlı ilişki bulunurken, EBV anlamlı ilişki bulunmamıştır. Daha önceki çalışmalarda da hasta damar sayısı ile AUV arasında ilişki gösterilmiştir<sup>17</sup>. Neunteufl ve ark. yaptığı çalışmada AUV ile hasta damar sayısı arasında orta derecede korelasyon bulmuşlar, maksimal stenoz ile buldukları korelasyon nedeniyle AUV ile koroner arter hastalığı ve yaygınlığı arasında ilişki olduğu sonucuna varmışlardır<sup>18</sup>. Kaku ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da AUV ile hasta damar sayısı yanında koroner arter stenoz indeksine de bakmışlar ve anlamlı ilişki bulmuşlardır<sup>19</sup>. Bizim çalışmamızda da AUV ve EBV ile hasta damar sayısı skoru, darlık skoru ve yağlılık skoru değerlendirilmiştir. AUV'de "cut off" değeri açısından baktığımızda çalışmamızda AUV nin %6,1 ve altındaki değerlerin normal ve önemli koroner arter hastalığını ayırt etmede başarılı iken nonkritik ve önemli koroner arter hastalığını ayırt etmede böyle bir cutt off değeri elde edilememiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da böyle bir cutt off değeri belirtilmemiştir. Ancak bu değer anlamlı olabilmesi için daha geniş ölçekli çalışmalara gereksinim vardır. Bizim çalışmamızda da uyumlu olan bu sonuçlar endotel disfonksiyonun gösterilmesinde AUV tekniğinin kullanılabilmesini ve endotel bağımlı vasodilatör yanıtın KAH yaygınlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda KAH yaygınlığı ile AKG ile insülin düzeyleri arasında, insülin direnci tanısında kullandığımız HOMA-IR ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Satoh ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da hasta olan koroner arter sayısı ile HOMA-IR arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır<sup>20</sup>. Yakın zamanda yapılan büyük ölçekli IRAS çalışmasında KAH risk faktörü olarak insülin rezistansının insülin konsantrasyonlarından daha güçlü ve bağımsız olduğunu rapor etmişlerdir<sup>21</sup>. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği insülin rezistansının değerlendirilmesinde referans metod olarak değerlendirilmektedir ancak bu teknik çok pahalı ve uygulaması zordur. Bu nedenle günümüzde daha kolay, ucuz ve pratik olması nedeni ile HOMA model kullanılmaktadır. HOMA modelinin insülin klemp tekniği ile ölçüldüğünde insülin sensitivitesi ile orta derecede korele olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte HOMA-IR periferik insülin direncinden daha çok hepatik insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı ile koroner aterosklerozun karakteristiği hakkında birkaç çalışma mevcuttur. Bressler ve ark.nın yaptığı küçük bir çalışmada normal glukoz toleranslı, klemp tekniği ile insülin direnci saptanan 13 kişide insülin direnci ile koroner arter hastalığı şiddeti

arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır<sup>22</sup>. Sasso ve arkadaşlarının normal glukoz toleranslı 234 erkek hastada yaptığı çalışmada HOMA-IR ile daralmış koroner arter sayısı ile arasında korelasyon göstermişlerdir<sup>23</sup>. Bundan başka Yanase ve ark. normal glukoz toleranslı ve KAH öyküsü olanlarda HOMA-IR'nin yeni kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir<sup>24</sup>. M.Granér ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabeti olmayan hastalarda ciddi insülin direnci olanlarda insülin direnci az olanlara göre distal tip KAH'nın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da HOMA-IR değeri 1,8'in altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. HOMA-IR için birçok çalışmada farklı cut-off değerleri kullanılmıştır<sup>25</sup>. Kyeong Ho Yun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yine diyabeti olmayan hastalarda HOMA-IR değeri için 2,6 cut-off olarak kabul edilmiş ve HOMA-IR > 2,6 olan hastalarda perkütan koroner girişim sonrasında hastane içi ve 30 günlük major kardiyak olay daha yüksek bulunmuştur<sup>26</sup>. Tenenbaum ve arkadaşlarının yaptığı 2938 hastalık çalışmada HOMA-IR <0,78; 0,78-1,49 ve >1,49 olmak üzere üç gruba ayrıldığında, HOMA-IR'nin birinci ve üçüncü grup arasında artmış yeni diyabet ve major kardiyovasküler olay açısından bağımsız bir öngörücü olduğunu rapor etmişlerdir<sup>27</sup>. Çalışmamızda HOMA-IR değerleri ile KAH yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen AUV ve EBV ile anlamlı ilişki saptanmıştır. AUV ile de KAH arasında anlamlı ilişkinin bulunması bize daha büyük gruplarda HOMA-IR ile KAH yaygınlığı arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Mizuno T. ve ark. insülin rezistansının brakial arterde AUV'yi azalttığını rapor etmişlerdir<sup>28</sup>. Prior ve ark. geleneksel risk faktörleri yokluğunda bile insülin rezistansı durumlarında sadece nitrik oksid aracılı akıma bağlı dilatasyon kaybının bulunabileceği ve insülin direncinin belirgin olduğu daha da kötüleştiğini göstermişlerdir<sup>29</sup>.

Sonuç olarak aşikar diyabet gelişmeden insülin direncinin erken tespit edilmesi ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisinin incelenmesi kolay ve ucuz olarak ulaşılabilir bir yöntemdir ve gelecekte oluşabilecek KAH ve diyabet gelişimini engellemede hasta ve toplum sağlığı açısından bize önemli katkılar sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Satman I, Yılmaz T, Şengül A ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-56.
2. King H, Aubert AU, Herman WH. Global burden

- of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
3. Gu K, Cowie C, Harris M. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281:1291-97.
  4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-34.
  5. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group, Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-21.
  6. Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ, et al. Insulin resistance and endothelium. *Am J Med* 2004; 117:109-17.
  7. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93:1809-17.
  8. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334:952-57.
  9. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27:1487-95.
  10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-15.
  11. Mary C. Corretti, Todd J. Anderson, Emelia J. Benjamin et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *Journal of the American College of Cardiology* 2002 Vol. 39, No. 2, 257-65.
  12. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990; 119:1262-66.
  13. Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, et al. Usefulness of flow-mediated dilatation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting a coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:1147-51.
  14. Cevat Kirma, MD; Mustafa Akcakoyun, MD; Ali Metin Esen et al. Relationship Between Endothelial Function and Coronary Risk Factors in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circ J* 2007; 71:698-702.
  15. Herrington DM, Fan L, Drum M, et al. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population based research: Methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8:319-28.
  16. Benjamin EJ, Larson MG, Mitchell GF, et al. Circulation Journal Vol.71, May 2007 Lehman BT, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109:613-19.
  17. Barutcu I, Esen AM, Degirmenci B, et al. Acute cigarette smoking-induced hemodynamic alterations in the common carotid artery—a transcranial Doppler study. *Circ J* 2004; 68:1127-31.
  18. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129:111-18.
  19. Kaku B, Mizuno S, Ohsato K et al. The correlation between coronary stenosis index and flow mediated dilatation of the brachial artery. *Jpn Circ J* 1998; 62:425-30.
  20. Satoh H, Terada H, Uehara A, et al. Post-challenge hyperinsulinemia rather than hyperglycemia is associated with the severity of coronary artery disease in patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *Heart*. 2005; 91:731-36.
  21. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, et al. Insulin Resistance Atherosclerosis Study Investigators. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27:781-87.
  22. Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, et al. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia*. 1996; 39:1345-50.
  23. Sasso FC, Carbonara O, Nasti R, et al. Glucose metabolism and coronary heart Insulin resistance, severity and extent of CAD disease in patients with normal glucose tolerance. *JAMA*. 2004; 291:1857-63.
  24. Yanase M, Takatsu F, Tagawa T, et al. Insulin resistance and fasting hyperinsulinemia are risk factors for new cardiovascular events in patients with prior coronary artery disease and normal glucose tolerance. *Circ J* 2004; 68:47-52.
  25. Marit G, Mikko S, et al. Insulin resistance as pre-

- dictor of the angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Annals of Medicine* 2007; 39: 137-44.
26. Kyeong Ho Yun, Myung Ho Jeong, et al. The Effect of Insulin Resistance on Prognosis of Non-Diabetic Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *J Korean Med Sci* 2006; 21:212-16.
27. Alexander Tenenbaum, et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J* 2007;153:559-65.
28. Mizuno T, Matsui H, Imamura A, et al. Insulin resistance increases circulating malondialdehyde-modified LDL and impairs endothelial function in healthy youngmen. *Int J Cardiol* 2004; 97: 455-61.
29. Prior JO, Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 111:2291-98.