TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU OLGULARDA METFORMİN KULLANIMININ KORONER KOLLATERAL ARTER GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Türkan Seda TAN KÜRKLÜ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:
Doç. Dr. Aydan ONGUN

ANKARA
2013

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU OLGULARDA METFORMİN KULLANIMININ KORONER KOLLATERAL ARTER GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Türkan Seda TAN KÜRKLÜ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:
Doç. Dr. Aydan ONGUN

ANKARA
2013

KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Tip 2 Diabetes Mellituslu Olgularda Metformin Kullanımının Koroner Kollateral Arter Gelişimi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi başlıklı, Dr. T.Seda Tan Kürklü' ye ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16/05/2013

Prof.Dr. Çetin Erol
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Doç.Dr. A.Timuçin Altın
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı
Üye

Doç.Dr. Aydan Ongun
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim/Bilim Dalı
Tez Danışmanı

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere bütün öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen asistanlık dönemim boyunca bana hep destek olan değerli hocam Doç. Dr. Aydan Ongun'a sonsuz teşekkür ederim. Eski hocamız sayın Prof. Dr. İrem Dinçer'e asistanlığım boyunca her zaman yanımda olup, desteğini hiç esirgemediği ve büyük bir sabırla bana ekokardiyografi öğrettiği için çok teşekkür ederim. Asistanlık eğitimimde yardımlarını hiç esirgemeyen Uzm. Dr. Cansın Tulunay Kaya'ya, Uzm. Dr. Başar Candemir'e, Uzm. Dr. Menekşe Gerede'ye ve Uzm. Dr. Özgür Ulaş Özcan'a teşekkür ederim.

Tezim için olguların bulunmasında çok büyük emek sarfeden asistan arkadaşlarım Dr. Metin Çoksevim ile Dr. Çiğdem Koca'ya ve hemşiremiz Selda Yıldırım'a teşekkür ediyorum.

Asistanlığım boyunca zor günlerimde hep yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, ablama ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Hayatı birlikte paylaştığım, zor günlerimde desteğini hep hissettiğim canım eşim Alim'e ve tezimi yazarken karnımda attığı tekmelerle ve şimdi de evimizin neşesi olan, gülümsemesini hiçbir şeye değişmeyeceğim canım oğlum Çınarım'a….

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
TABLOLAR DİZİNİ ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Koroner Arter Dolaşımı 3
2.2. Arterler 4
2.3. Koroner Kollateral Dolaşım 5
2.3.1. Vaskülogenez 6
2.3.2. Arteriyogenez 7
2.3.3. Anjiyogenez 9
2.4. Koroner Kollateral Damarların Gelişimini Etkileyen Faktörler 10
2.5. Koroner Kollateral Dolaşımın Belirlenmesi 11
2.6. Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi 13
2.7. Diabetes Mellitus ve Koroner Arter Hastalığı 13
2.7.1. İnsülin Yapımı, Salınması ve Etkisi 14
2.7.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 16
3. GEREÇ ve YÖNTEM 22
3.1. Çalışma Protokolü 22
3.1.1. Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri 22
3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler 22
3.1.3. Ekokardiyografik İnceleme 23
3.1.4. Koroner Anjiyografi Tetkiki 23
3.2. İstatistiksel Analiz 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 29
6. SONUÇLAR 34
ÖZET 35

SUMMARY 37
KAYNAKLAR 39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D	Amerika Birleşik Devletleri
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
ADE-İ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADMA	Asimetrik dimetilarginin
AKŞ	Açlık kan şekeri
AMP	Adenozin monofosfat
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
ATP	Adenozin trifosfat
bFGF	Bazik fibroblast büyüme faktörü
Ca	Kalsiyum
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPP-4	Dipeptidil peptidaz-4
eNOS	Endojen nitrik oksit sentetaz
FMD	Akıma bağlı dilatasyon
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
GLUT	Glikoz taşıyıcı ünite
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
hsCRP	Yüksek duyarlılıkta C reaktif protein
HT	Hipertansiyon
IRS	İnsülin reseptör substratı
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
K	Potasyum
KABC	Koroner arter bypass cerrahisi
KAİ	Kollateral akım indeksi
KAH	Koroner arter hastalığı
KAH	Koroner arter hastalığı
KKB	Kalsiyum kanal blokeri

KVS	Kardiyovasküler sistem
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MAP	Mitojenle aktive olmuş protein
MCP-1	Monosit kemotaktik protein-1
Mİ	Miyokart infarktüsü
MKP-1	Mitojenle aktive protein kinaz fosfataz-1
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NO	Nitrik oksit
PET	Pozitron emisyon tomografi
PPAR	Peroksizom proliferatör aktive edilmiş protein
SağKA	Sağ koroner arter
SAKA	Sol ana koroner arter
SKB	Sistolik kan basıncı
SksA	Sirkumfleks arter
SolV	Sol ventrikül
SÖİA	Sol ön inen arter
SUR	Sülfonilüre reseptörü
TGF-β	Transforme eden büyüme faktörü beta
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
TG	Trigliserit
VEGF	Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Koroner arter dolaşımı: sol ana koroner arter (SAKA), sol ön inen arter (SÖİA), sirkumfleks arter (SksA) ve sağ koroner arter (SağKA) 3

Şekil 2.2. Koroner anjiyografide, başlangıca yakın yerinde tıkalı olan sol ön inen arterin (SÖİA) sağ koroner arterden (SağKA) gelen kollaterallerle doluşu gösterilmektedir..... 6

Şekil 2.3. Gelişen kollateral arterin neointimasındaki endotel hücrelerinin düzensizlikleri ile düz kas hücrelerinin dağınık yapılanmasının elektron mikroskopik görüntüsü..... 8

Şekil 2.4. Büyüyen kollateral damardaki endotel hücrelerinin programlanmış ölümünün elektron mikroskopik görüntüsü 8

Şekil 2.5. Glikoz bağımlı insülin yapım ve salınımı..... 15

Şekil 2.6. İnsülinin yağ ve kas hücrelerindeki etkisi 16

Şekil 4.1. İki grubun iyi ve kötü kollateral gelişimi açısından karşılaştırılması..... 27

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Diyabet tedavisindeki hedef değerler 18

Tablo 2.2. İnsülin salgılatıcıların özellikleri..... 20

Tablo 4.1. Metformin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarının demografik özellikleri..... 26

Tablo 4.2. İki hasta grubunun laboratuvar değerleri 26

Tablo 4.3. Metformin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında koroner kollateral gelişiminin karşılaştırılması 27

Tablo 4.4. Düşük ve yüksek doz metformin kullanan hasta gruplarının iyi ve kötü kollateral gelişimi açısından karşılaştırılması. 28

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kollateral akım, aynı arterin iki segmenti arasında veya farklı iki arter arasında anastomotik bağlantı sağlayan damar ağıdır. Koroner kollateral gelişiminde ana etmen; koroner arterlerde ciddi darlık bulunması veya tıkanmaya bağlı basınç gradiyenti oluşması sonucunda miyokartta iskemi gelişmesidir (1,2). Koroner kollateral oluşumunda endotel fonksiyonun normal olması büyük önem taşımaktadır. Normal fonksiyonlu endotelden salınan büyüme faktörlerinin koroner kollateral gelişimini hızlandırdığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Aynı zamanda, yapılan çalışmalarda endotelden salınan nitrik oksidin (NO) kollateral gelişiminde büyük öneme sahip olduğu belirtilmiştir (3-7).

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar sık görülür ve bu olgularda artmış ölüm hızı ile morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (8,9). Tip 2 diyabetli hastalarda oluşan insülin direnci, kan basıncı ve serbest yağ asidi artışına neden olarak endotelde işlev bozukluğu gelişmesine yol açmaktadır (10). Bu nedenle, kardiyovasküler olay gelişiminde ana nedenlerden biri olan endotel işlev bozukluğu diyabetik hastalarda daha fazla görülmektedir. Ayrıca, diyabetik hastalarda koroner kollateral gelişimi belirgin olarak daha azdır. Bunun ana nedeni ise insülin direnci sonucunda endotelin fonksiyonunun bozulmasıdır (10,11). Şöyle ki, hiperglisemi ve insülin direnci endotelin fonksiyonunu bozmakta, endotelden salınan ve kollateral gelişiminde rol alan büyüme faktörleri ile NO üretimi azalmakta ve kollateral gelişimi engellenmektedir (11-14).

Metformin, Tip 2 diabetes mellituslu (Tip 2 DM) olgularda kullanılan biguanid grubu antihiperglisemik ajandır. Metformin dokularda insülin duyarlılığını artırmaktadır. Artmış insülin duyarlılığı da Tip 2 DM'li hastalarda endotel işlev bozukluğuna yol açtığı düşünülen insülin direncini kırmaktadır (8,15).

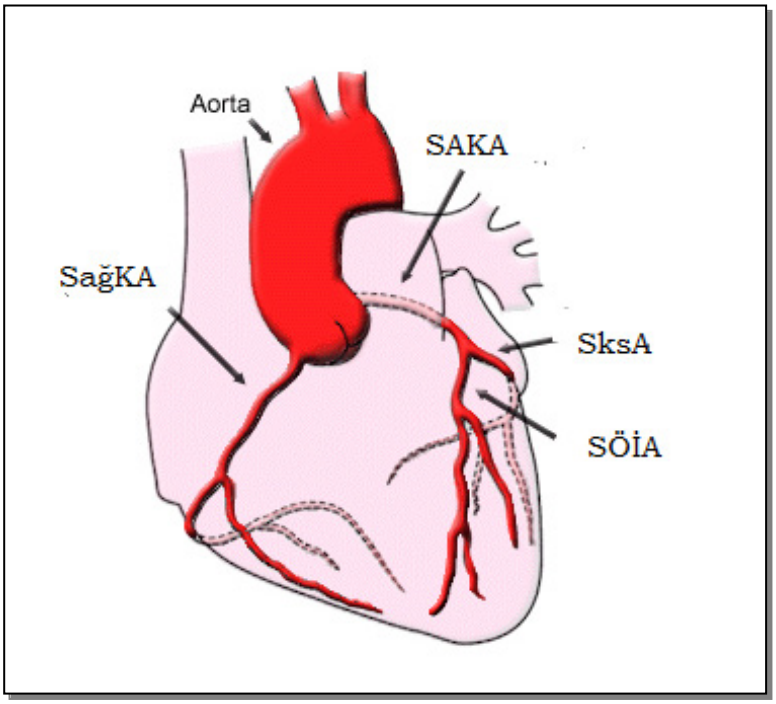
Koroner kollateral varlığının, miyokart infarktüsünde infarkt alanını sınırladığı, ventrikül anevrizması gelişimini azalttığı ve yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir. Bu durum bilim insanlarını koroner kollateral oluşumunu arttırıcı tedaviler aramaya yöneltmiştir (16). Metforminin aşikar diyabet öncesi dönemde (prediyabette) infarkt alanını sınırladığı, ventrikülde anevrizma gelişimini ve yeniden şekillenmeyi azalttığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Ancak, metforminin

koroner kollateral gelişimi üzerine etkisini araştıran bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır (17,18). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, Tip 2 diabetes melllituslu hastalarda metformin kullanımının koroner kollateral gelişimine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Dolaşımı

Çıkan aortanın alt kısmında sinüs valsalva adı verilen daha geniş bölüm bulunmaktadır. Koroner arterler *anterior* (sağ) ve *posterior* (sol) sinüs valsalvalardan çıkmaktadır. Kalbi besleyen üç ana koroner arter mevcuttur. Bunlar; sol ön inen arter (SÖİA), sirkumfleks arter (SksA) ve sağ koroner arter (SağKA) olarak adlandırılmaktadır. Sol ana koroner arter (SAKA) sol sinüs valsalvadan çıktıktan sonra ana pulmoner arter gövdesi ile sol atriyum arasından sol atriyoventriküler oluğa ulaşır ve bu oluk hizasında SÖİA ve SksA dallarını verir. SağKA sağ sinüs valsalvadan çıktıktan sonra atriyoventriküler olukta sağa doğru ilerler. SÖİA, SksA, SağKA'in ana dalları kalbin epikardiyal yüzeyinde seyretmektedir (Şekil 2.1). Epikardiyal koroner arterler 90 derece açı yaparak miyokart içine ilerleyen intramural arter ve arteriyollerle devam etmektedir (19).



Şekil 2.1. Koroner arter dolaşımı: sol ana koroner arter (SAKA), sol ön inen arter (SÖİA), sirkumfleks arter (SksA) ve sağ koroner arter (SağKA)

2.2. Arterler

Dolaşım sistemi; kanı pompalayan kalp, pompalanan kanı organ ve dokulara ileten arterler, kan ile doku arasında toksik maddeler ve besin alışverişini sağlayan kapillerler ve toksik maddeleri kalbe geri taşıyan venöz ve lenfatik sistemlerden oluşmaktadır.

Arterlerde üç katman bulunmakta olup arterlerin özelliklerine göre bu katmanların yapı ve özellikleri değişkenlik göstermektedir.

i) **Tunica İntima:** En içteki tabakadır. Endotel hücreleri ve bazal laminadan oluşur.

ii) **Tunica Media:** Düz kas hücrelerinden oluşup internal elastik membran ile tunica intimadan, eksternal elastik membran ile de adventisya tabakasından ayrılır. Tip 3 kollajen ve proteoglikan, tunica medianın diğer yapı maddeleridir.

iii) **Tunica Adventisya:** Uzunlamasına seyreden tip 1 kollajen ve elastik liflerden meydana gelir.

Arterler boyutlarına ve yapısal özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar:

1- Aorta, aortanın büyük dalları (subklavian, iliak, karotis) ile pulmoner arteri içeren geniş çaplı ‘‘*elastik arterler’’*dir. Geniş çaplı arterlerde her üç katman da mevcuttur.

2- Koroner veya renal arterleri içeren orta çaplı ‘‘*musküler arterler’’*dir. Orta çaplı arterlerde eksternal elastik membran yoktur.

3- Organ ve dokuların arasına yerleşmiş küçük arterler ve ‘‘*arteriyoller’’*dir. Arteriyollerin çapları 20-100 mikron arasında değişmektedir ve arteriyollerde internal elastik membran bulunmamaktadır.

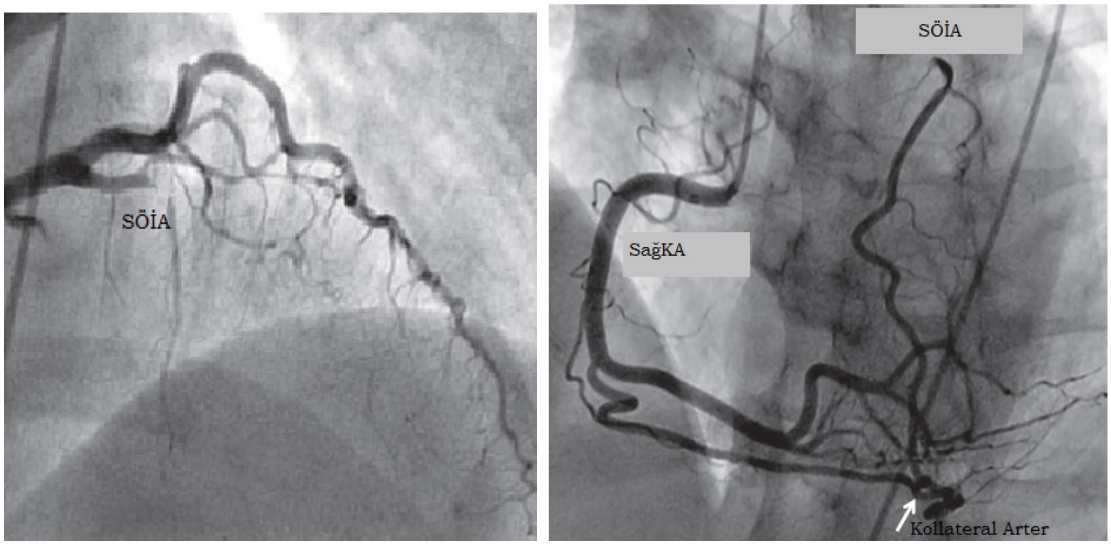
Kapillerler ise 0,1 mm’den küçük yapılardır. Kan ile doku arasında difüzyon ile transfer edilebilecek maddelerin geçişini sağlayan ve sadece bir hücre kalınlığında olan damarlardır. Kapillerlerde düz kas hücrelerinin yerini perisitler, adventisya tabakasının yerini ise ince kollajen lifler alır.

2.3. Koroner Kollateral Dolaşım

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde ölüm ve morbiditenin başta gelen sebeplerindendir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) en sık ölüm nedeni KAH'dır ve her beş kişiden birinin ölümünden sorumlu tutulmaktadır (20).

Koroner arterlerinde ciddi darlık bulunan hastaların çoğunda iskemik semptomlarla birlikte miyokart hasarı saptanmaktadır. Ancak, aynı koroner darlığa sahip olguların bir kısmında semptomlar çok az olabilmekte, hatta bazen olgular tamamen asemptomatik olabilmektedir. Bu olgularda miyokart hasarı da beklenenden az saptanabilmektedir. Hastalar arasındaki bu farklılık yıllarca bilim insanlarının araştırma konusu olmuş ve uzun zaman önce iskemi riski olan miyokart dokusuna alternatif kan akımı sağlayan koroner kollateral dolaşım tanımlanmıştır (21- 23). Koroner arterler arasında bağlantı sağlayan anastomotik bir bağ olabileceği fikri ilk olarak 1869 yılında İngiliz anatomist Richard Lower tarafından ortaya atılmıştır (24). Baroldi ve arkadaşları 1956 yılında yaptıkları çalışmada, doğum sırasında insan kalbinde 20-350 μm lümen çapında ve 1-5 cm uzunluğunda kollateral damarların olduğunu göstermişlerdir (25). Takeshita ve arkadaşları ise aralıklı iskemiye yanıt olarak koroner kollateral damarların geliştiğini, bu damarların istirahat halinde kapalı olmasına karşın talep halinde hızlı bir şekilde fonksiyon kazandığını göstermişlerdir (26).

Koroner kollateral damarların iskemiye adaptasyon olarak geliştiği düşünülmektedir. Koroner kollateraller, daralan damarda iki segment arasında köprü görevi görerek kan akımını sağlayabilmektedir (homo koroner). Benzer şekilde, bir koroner arter ile diğeri arasında arteriyel bağlantı kurarak (inter koroner) iskemik miyokardın kanlanmasını sağlayabilmektedir (27,28).



Şekil 2.2. Koroner anjiyografide, başlangıca yakın yerinde tıkalı olan sol ön inen arterin (SÖİA) sağ koroner arterden (SağKA) gelen kollaterallerle doluşu gösterilmektedir.

İki tip koroner kollateral arter tanımlanmıştır:

1-) Kapiller boyuttaki koroner kollateraller: Düz kas hücresi içermeyen, küçük koroner kollateraller olup genelde subendokardiyumda bulunurlar.

2-) Büyük musküler yapıdaki kollateraller: Epikardiyumda bulunurlar ve önceden var olan arteriyollerden meydana gelirler (29).

Bu iki grup koroner kollateralin oluşum mekanizması ve oluşumunda rol oynayan büyüme faktörleri birbirinden farklıdır. Bu farklılık vücutta yeni damarların gelişim mekanizmaları olan vaskülogenez, arteriyogenez ve anjiyogenez ile açıklanmaktadır.

2.3.1. Vaskülogenez

Embriyo dönemindeki vasküler biçimlenmenin ilk adımıdır. Mezodermal hücreler anjiyoblastlara dönüşür, anjiyoblastlar da ilkel kan damarlarını biçimlendirecek endotel hücrelerini meydana getirirler. Koroner kollateral gelişiminde vaskülogenezin doğrudan rolü olmamakla birlikte, embriyonik dönemde

oluşan bu primitif damarlardan erişkin yaşlarda anjiyogenez yoluyla yeni koroner arterler meydana gelebilmektedir (30,31).

2.3.2. Arteriyogenez

1996 yılında Schaper ve Ito tarafından tanımlanan yinelenen vaskülogenez ya da ‘‘adaptif arteriyogenez’’ karışık bir süreç olup müsküler arter gelişim aşamalarını içermektedir. Arteriyogenez, var olan arteriyollerin (interatriyal bağlantılar) yeniden şekillenmesidir. Bu süreçte endotelin mitozla büyümesi ile düz kas oluşumu ve birçok büyüme faktörü rol oynamaktadır. En önemli büyüme faktörü ise ‘‘genel mitojen’’ olarak da bilinen endotel hücrelerine özgül bazik fibroblast büyüme faktörüdür (bFGF) (28).

Önceden var olan interarteriyal bağlantıların olgun kollaterallere dönüşüm süreci üç aşamada gerçekleşmektedir:

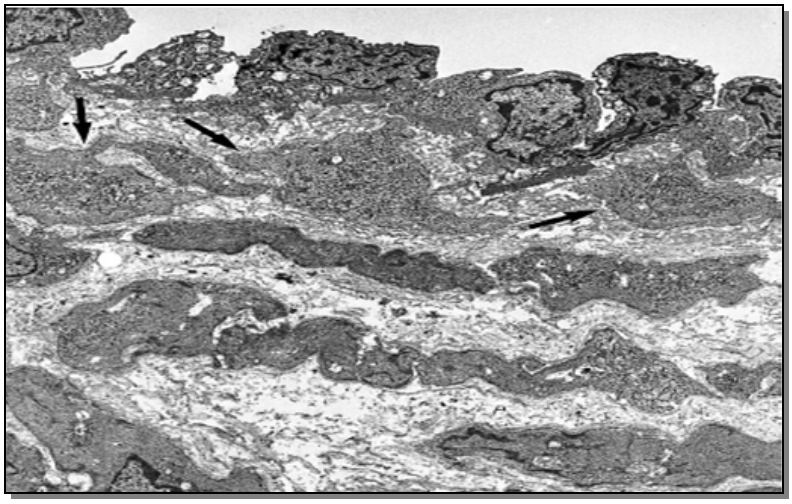
1. Basamak (ilk 24 saat): Var olan damarlarda pasif genişleme sonucu kan akımında artış sağlanmakta, artmış kan akımı ve kan akımının damarlara uyguladığı mekanik kayma kuvveti de (shear stres) endotel hücrelerini aktif hale getirmektedir. Aktif endotel hücreleri de, endotel hücre göçü için gerekli bazal membranı ve hücre dışı matriksi parçalayacak proteolitik enzimleri salgılarlar. Ayrıca, kan akımının damarlara uyguladığı mekanik kayma kuvveti sonucunda bir çok gen ekspresyonu da (lökosit adezyon molekülü ve proinflamatuar sitokinler) gerçekleşmektedir .

2. Basamak (1gün - 3 hafta): Bu aşamadaki en önemli hücre monositlerdir. Monositlerin vasküler duvara göç etmesi ile inflamasyon ve hücresel proliferasyonla karakterize süreç tetiklenir.

İlk iki aşama sonucunda koroner kollateral damarların lüminal çapı 10 kat kadar artış gösterir. Bu dönemdeki kollateral damarların ana özelliği, çoğalan düz kas ve endotel hücrelerinin dikey tabakalar halinde organize olmasıdır.

3. Basamak (3 hafta - 6 ay): Hücresel çoğalmanın devam ettiği ve hücre dışı matriks artışına bağlı olarak damarın kalınlaştığı evredir. Bu süreç, anjiyostatin, trombospondin ve endostatin gibi inhibitör faktörlerce dengelenir. Olgunlaşan kollateral damarın lümen içi çapı 1 mm’ye yaklaşır ve neredeyse normal koroner damarla aynı boyutlara ulaşır (32).

Yeniden şekillenme (remodeling) olarak da adlandırabileceğimiz arteriyogenez süreci programlanmış hücre ölümü, mitoz ve büyüme dönemlerini içerir. Sonuçta, arteriyogenez erken yıkım ve geç yapım dönemlerinin bütünüdür (33). Arteriyogenez sırasında damar yapısında oluşan değişikliklerin elektron mikroskopisindeki görüntüleri şekil 2.3 ve 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Gelişen kollateral arterin neointimasındaki endotel hücrelerinin düzensizlikleri ile düz kas hücrelerinin dağınık yapılanmasının elektron mikroskopik görüntüsü



Şekil 2.4. Büyüyen kollateral damardaki endotel hücrelerinin programlanmış ölümünün elektron mikroskopik görüntüsü

Koroner arterlerde belirgin daralma olmadığında kan akımı nativ damarlar tarafından devam ettirilir. Bu durumda koroner kollateral kanallar işlevsizdir, yani bir nevi istirahat halindedir. Koroner arterlerde tıkanma ya da ciddi darlık geliştiğinde arterlerdeki direnç artışı kan akımını koroner kollateral kanallara yönlendirir (24,34-36).

2.3.3. Anjiyogenez

Anjiyogenez, mevcut damarlardan yeni damarların tomurcuklanması ile kapiller benzeri yapıların oluşmasıdır (37). Yeniden damarlanım olarak da adlandırılan anjiyogenezde dört basamak bulunmaktadır:

1- Anjiyogenik uyarı sonucunda (doku hipoksisi) kapiller ve kapiller sonrası venüller aktifleşir. Bunun sonucunda lokal vazodilatasyon gelişir, geçirgenlik artar ve bazal membran yıkımı meydana gelir.

2- Endotel hücreleri anjiyogenik uyarıya doğru göç eder.

3- Göç eden endotel hücreleri çoğalır.

4- Endotel hücreleri kapiller tüp içinde olgunlaşır, oluşan yeni damarlar tam olmayan interendoteliyal bileşkeler yaparak transitozu artırırlar (38).

Anjiyogenezde, endotel hücre proliferasyonu önemli role sahiptir. Vasküler düz kas hücreleri (kapiller damarlar için perisitler) yeni oluşan damarların dayanıklılığını artırırken hücre dışı matriksin olgunlaşması yapısal ve fonksiyonel destek sağlar.

Sonuç olarak, anjiyogenez ve arteriyogenezi tetikleyen faktörler farklıdır. Şöyle ki, arteriyogenezde kollateral damar gelişimindeki ana uyarıcı kan akımının damarlara uyguladığı mekanik kayma kuvvetidir. Buna karşılık, anjiyogenezi başlatan başlıca etmenler ise hipoksi ve hipoperfüzyonun yol açtığı iskemidir. İskemiye ikincil olarak verici arter endotelinden salgılanan büyüme faktörleri anjiyogenezi uyarır ve yeni kapiller damarların oluşumunu başlatır (21).

Benzer şekilde, anjiyogenez ve arteriyogenez oluşumundaki moleküler mekanizmalar ile rol oynayan büyüme faktörleri de farklıdır. Arteriyogenezde görevli ana büyüme faktörü FGF iken anjiyogenezde asıl görevi vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) üstlenmektedir (39). Endotelden salınan VEGF, NO,

angiopoietin ve matriks metalloproteinaz gibi maddeler anjiyogenezde önemli rol almaktadır (40). NO'in anjiyogenez sırasındaki ana görevi vazodilatasyon yapması, plazma proteinlerinden VEGF sızmasını artırması ve endotel hücre yaşamını uzatmasıdır (41).

2.4. Koroner Kollateral Damarların Gelişimini Etkileyen Faktörler

Genetik geçiş: Koroner kollateral sayısının ve yoğunluğunun genetik kontrol altında olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, intraüterin faktörler de koroner kollateral kanalların oluşumunda önemlidir. Şöyle ki, annenin sigara kullanması koroner kollateral gelişimini azaltırken fetal hipoksi kollateral gelişimini artırabilmektedir (21,39).

İskemi: Koroner kollateral damarların gelişiminde ana belirleyici koroner arterdeki darlığın ciddiyeti ve buna bağlı gelişen iskemidir. Koroner arterlerde %70 ve üzeri darlık meydana gelmedikçe koroner kollateraller gelişmez.

İskeminin süresi: Koroner arterde tekrarlayan ani tıkanıklıklar yerine uzun süreli tıkanıklık sonucu oluşan iskeminin kollateral gelişimini daha fazla tetiklediği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (42). Benzer şekilde, insanlarda ölüm sonrası yapılan araştırmalarda, iskemik semptomları uzun süredir devam eden olgularda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu saptanmıştır (43). Tıkayıcı lezyonlar aniden geliştiğinde kollateral oluşumuna zaman tanınmadığından kollateral gelişimi uzun süredir iskemik semptomu olan olgulara göre daha azdır.

Farmakolojik Ajanlar: Nitrat (44) ve spironolakton (45) gibi bazı kardiyak ilaçların kollateral gelişimini azalttığı buna karşılık kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) koroner kollateral oluşumunu artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (46). Ancak, diğer araştırmalarda alfa agonistlerin, KKB ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) koroner kollateraller üzerine bariz etkilerinin olmadığı, nitrat ve beta adrenerjik agonistlerin ise koroner kollateralleri genişlettiği bulunmuştur (47-49). Statin tedavisinin kollateral oluşumunu tetiklediği, bu etkisinin üç aydan daha uzun süre ilaç kullananlarda ve 10 mg üzeri tedavi alanlarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (50). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADE-İ) de koroner kollateral gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (51). Yapılan

çalışmalarda heparin kullanımının iskemik eşik değerini yükselttiği ve miyokart infarktüsünden (Mİ) sonra kollateral kan akımını düzelttiği bulunmuştur (52,53).

Endojen Aracılar: Anjiyogenezin en önemli uyarıcısı NO'dir. NO sentezi inhibe edildiğinde kollateral kan akımının belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (54). Anjiyogenezin önemli uyarıcılarından olan VEGF'nin etkisinin ortaya çıkabilmesi için NO'e ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. VEGF hipoksiye ikincil aktifleşip çoğalarak NO'e bağlı vazodilatasyonu artırmakta, monosit kemotaksisini düzenlemekte, proteaz ve adezyon moleküllerinin üretimini sağlamaktadır (55). Aynı şekilde, bFGF arteriyogenez başta olmak üzere anjiyogenezde de endotel hücre proliferasyonunu uyararak yeni damarların oluşumunu artırmaktadır (56).

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endojen nitrik oksit sentazın (eNOS) inhibitörü olup NO sentezini azaltmaktadır. Bunun sonucunda, damar esnekliği ve kan akımı sınırlanarak koroner kollateral gelişimini engellemektedir (57).

Egzersiz: Sanılanın aksine, egzersizin kollateral gelişimine etkisinin olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (58-61).

Diğer Faktörler: Yüksek HDL düzeyi, ciddi üç damar hastalığının varlığı, geçirilmiş miyokart infarktüsü öyküsü, endotel işlev bozukluğuna yol açacak nedenlerin olmaması (hiperglisemi, dislipidemi, insülin direnci yokluğu) koroner kollateral gelişimini artıran faktörlerden bazılarıdır (46,62,63). Buna karşılık ilerleyen yaşla birlikte koroner kollateral gelişimininin azalabileceği gösterilmiştir (64). Benzer şekilde, kadın cinsiyetin, yüksek kalp hızının (65), sistemik hipertansiyonun (66) ve hiperkolesteroleminin (67) koroner kollateral gelişimini engellediği bilinmektedir.

2.5. Koroner Kollateral Dolaşımın Belirlenmesi

1958'de A.B.D'de Cleveland Klinik'te Dr. Mason Sones ve arkadaşları tarafından ilk selektif koroner anjiyografi (KAG) yapılmıştır. O zamandan beri başka görüntüleme tekniklerinin ortaya çıkmasına rağmen koroner arter hastalığının varlığını saptamada KAG altın standart yöntem olmaya devam etmektedir. Koroner kollaterallerin tespiti de sıklıkla koroner anjiyografi ile yapılmaktadır. Günümüzde kollateral dolaşımı belirlemek ve sınıflandırmak için farklı yöntemler kullanılsa da

en sık Cohen-Rentrop sınıflaması tercih edilmektedir (68,69). 1985 yılında Rentrop ve arkadaşları çift kateter kullanarak koroner arterlerinde ciddi darlığı olanlara balon anjiyoplasti işlemi yapmışlar ve darlık olan damar bölgesinde balonun şişirilmesi ile akut tıkanma meydana getirmişler, bu esnada da iki taraflı koroner anjiyografi yaparak koroner kollateral dolaşımını sınıflandırmışlardır (68). Sonuçta, bu yöntemde kollateral alan damarın dolumuna göre sınıflandırma yapılmaktadır. Aşağıda bu yönteme göre koroner kollateral sınıflaması özetlenmiştir:

0: Koroner anjiyografi ile görüntülenen koroner kollateral akım yoktur.

1: Güçlükle belirlenen kollateral akım vardır. Kontrast madde kısmen kollateral damarlara geçer, fakat epikardiyal damarlar görüntülenemez.

2: Kısmi kollateral akım vardır. Kontrast madde kollateral damarlara geçer, fakat epikardiyal damarın tamamı görüntülenemez.

3: Tam perfüzyon vardır. Kontrast madde kollateral damarlara geçer ve epikardiyal damarın tamamı görüntülenir.

Ancak, kollaterallerin tespitinde koroner anjiyografi yetersiz kalabilmektedir. Çünkü, çapı 100 μm'den daha az olan kollateral damarlar KAG ile görüntülenememektedir. Bu da kollateral miktarının olduğundan daha az saptanmasına, dolayısıyla klinik etkisinin net olarak değerlendirilememesine neden olmaktadır. Bu nedenden dolayı kollateral damarların görüntülenmesinde yeni yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Yeni tekniklerden manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) girişimsel olmayan yöntemlerdir. Koroner kollateral varlığının tespitinde bu yeni tekniklerle ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte MRG ile PET'in maliyetleri yüksek olduğundan ve yorumlanmasında deneyimli uzmanlara ihtiyaç duyulduğundan klinik pratikte henüz uygulanamamaktadırlar (21,70).

Koroner kollateral dolaşım hakkında daha niceliksel bilgiler elde etmek için girişimsel teknikler olan koroner akım rezervi ve fraksiyonel akım rezervi ölçümleri yapılmaktadır. Basınç veya Doppler tabanlı kollateral ölçümleri koroner kollateral akımlarının değerlendirilmesinde referans yöntemlerdir. Bunlardan en önemlisi de ciddi darlık veya tam tıkanma durumunda yapılan balon anjiyoplasti sırasında aortik basınç ile distal koroner basıncın sistemik venöz basınç ile farklarını oranlayan fraksiyonel kollateral akım indeksidir. Kollateral akım indeksi (KAİ), eş zamanlı

ölçülen ortalama aortik basınç (P_{AO}), ortalama distal koroner tıkayıcı basınç ($P_{tıkayıcı}$) ve santral venöz basıncın (SVB) elde edilmesiyle ($P_{tıkayıcı}$ − SVB)/(P_{AO} − SVB) formülü ile hesaplanır (71-74). Sonuç 0,24'ten fazla ise koroner kollateral akımın yeterli olduğu söylenir. Yapılan bir araştırmada koroner kollaterallerin değerlendirilmesinde KAİ ile Rentrop sınıflandırması arasındaki uyum irdelenmiştir. Çalışmanın sonunda, KAG ile kollateral arterlerin görüntülenebildiği olgularda anjiyografik yöntem ile KAİ arasındaki korelasyonun iyi olduğu, buna karşılık KAG ile kollateral damarların görüntülenemediği vakalarda anjiyografi ile KAİ arasındaki uyumun zayıfladığı bulunmuştur (75). Sonuç için ileri sürülen hipotez ise 100 μm'nin altındaki koroner kollaterallerin KAG ile görüntülenememesi ve bundan dolayı kollateralizasyon tahmininin beklenenden daha düşük saptandığıdır (76). KAİ ölçümü, kollateral değerlendirilmesinde referans yöntem olsa da bu yöntemin kısıtlılığı KAG sırasında basınç ölçer teknolojisi hakkında tecrübeli operatöre ihtiyaç duyulması ve gerekli ekipmanların maliyetinin yüksek olmasıdır. Bu kısıtlamalardan dolayı klinik pratikte kullanımı sınırlı kalmaktadır (21).

2.6. Koroner Kollateral Dolaşımın Klinik Önemi

Koroner kollateral dolaşım miyokart infarktüsünde infarkt alanını sınırladığı gibi Mİ sonrası kardiyak işlev bozukluğu ve anevrizma gelişme riskini azaltır. Böylece uzun dönem sağ kalımı artırır. Ayrıca, iyi gelişmiş koroner kollateral varlığında akut iskemiye hemodinamik yanıtın daha iyi olduğu (77), aritmi riskinin ise azaldığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (78).

2.7. Diabetes Mellitus ve Koroner Arter Hastalığı

Diyabet, fenotipi hiperglisemi olan metabolik hastalıklar topluluğudur. İnsülin salınımında azalmayla birlikte glikoz yapımında artış olması Tip 2 DM gelişmesine sebep olmaktadır. Tip 2 DM'nin oluşumundaki bir başka önemli neden de insüline karşı direnç gelişmesidir (79,80).

Diyabet yaygınlığı tüm dünyada dramatik olarak artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2010 yılı verilerine göre dünyada yaklaşık 285 milyon

diyabet hastası bulunmaktadır. Ne yazık ki, bu sayının 2030 yılında 438 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Ortalama yaşam süresinin uzaması, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artmasından dolayı Tip 2 DM'nin hızlı bir şekilde yaygınlaştığı belirtilmektedir (79).

Diyabet mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Tüm ölüm nedenleri arasında A.B.D'nde yedinci sırada bulunan diyabet, dünya genelinde ise beşinci sırada yer almaktadır. DM'li olguların ölüm ve morbiditelerinin çoğundan kardiyovasküler hastalıklar sorumludur. İstatistiklere göre her on diyabet hastasından sekizi kardiyovasküler olay nedeniyle hayatını kaybetmektedir (81,82).

Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) 2011 yılında yayınladığı kılavuzda diyabet tanısı için kullanılması önerilen kriterler aşağıda belirtilmiştir;

Diyabet semptomlarına (polifaji, polidipsi, poliüri) ek olarak :

1- Günün herhangi bir zamanında ölçülen kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması,

2- Açlık plazma glikozunun 126 mg/dl ve üzerinde olması,

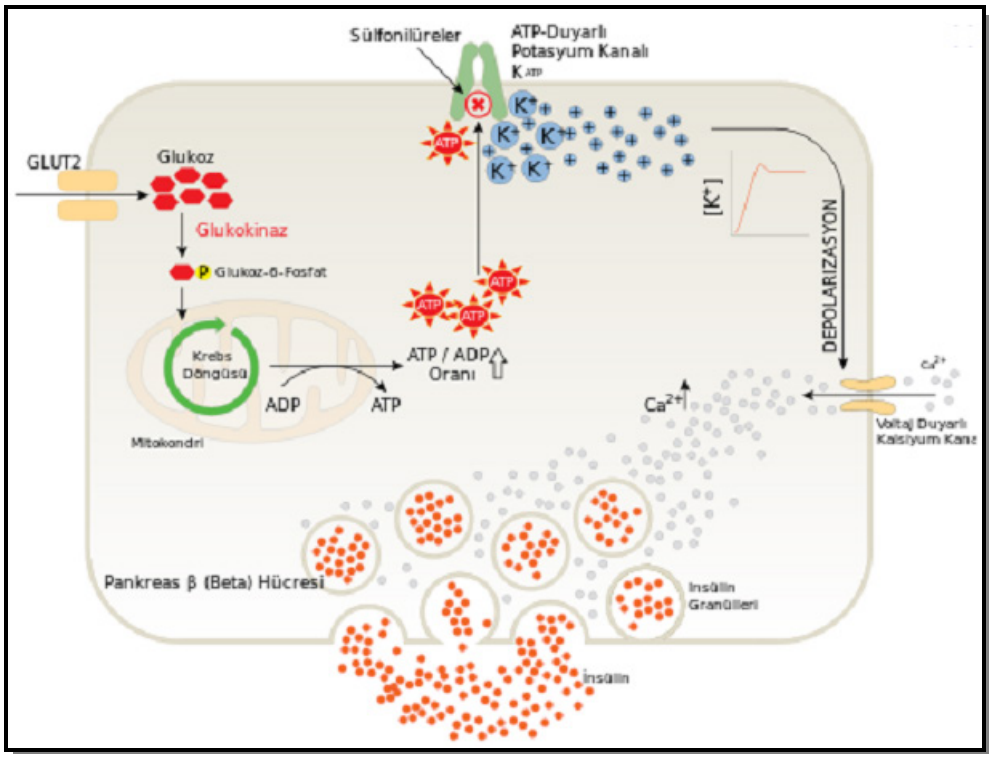
3- Glikolize hemoglobin (Hb A1c) düzeyinin %6,5 ve üzerinde ölçülmesi,

4- Oral glikoz tolerans testinin 2. saatinde ölçülen plazma glikoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması,

Semptomlara ek olarak bu dört kriterden birinin varlığı diyabet tanısı koydurtmaktadır (83).

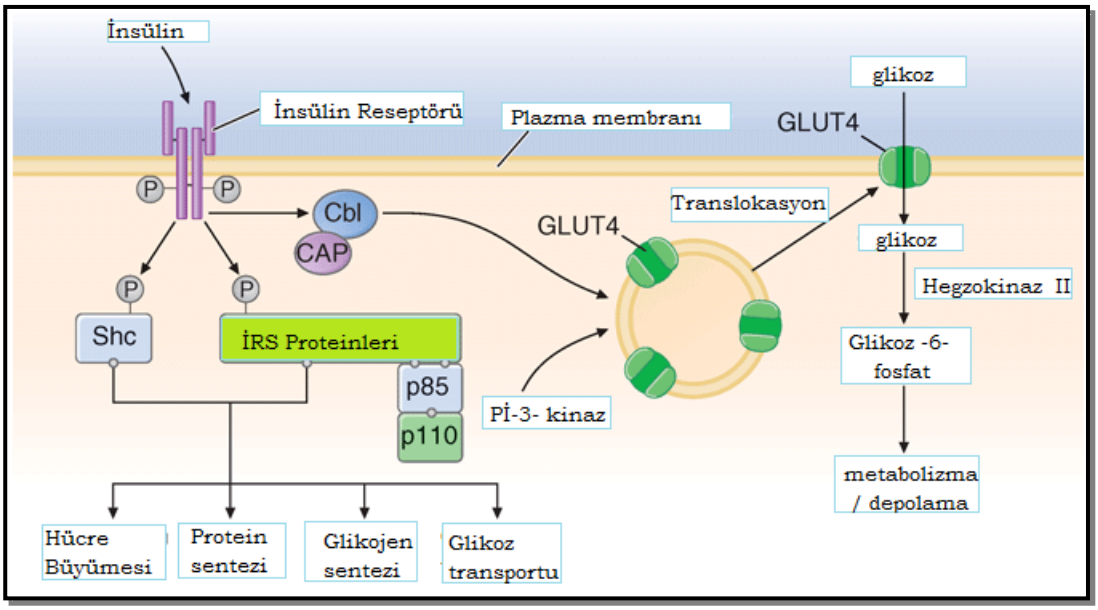
2.7.1. İnsülin Yapımı, Salınması ve Etkisi

İnsülin, pankreasın β hücrelerinde 86 aminoasitli, tek zincirli, öncü polipeptid olarak sentezlenir (preproinsülin). Proteolitik süreç sonucunda amino-terminal sinyal peptidini kaybederek proinsülin halini alır. Proinsülinden ayrılan 31-rezidü parça C peptidi, disülfid bağları ile bağlı olan A (21 aminoasit) ve B (30 aminoasit) aminoasit zincirleri ise insülini oluşturur. İnsülin ve C peptid, pankreas β hücrelerindeki salgı granüllerinden salınmak üzere depolanır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Glikoz bağımlı insülin yapım ve salınımı

Pankreas β hücrelerinden insülin salınımındaki ana etmen glikozdur. Glikoz dışında aminoasitler, nörotransmitterler ve gastrointestinal peptidler de insülin salınımında rol alan maddelerdir. Plazma glikoz değeri 70 mg/dl'den fazla olduğunda insülin yapımı uyarılır. Glikoz taşıyıcı ünite (GLUT) reseptörlerine bağlanan glikoz fosforilasyona uğrar. Oluşan adenozin trifosfat (ATP), ATP bağımlı potasyum kanalını inhibe eder, bunun sonucunda depolarize olan hücrede voltaj bağımlı kalsiyum kanalı açılır ve insülin salınımı uyarılır (Şekil 2.5). İnsülinin periferik dokulardaki reseptörlerine bağlanması ile hücre içindeki tirozin kinaz aktifleşir ve reseptörün otofosforilasyonu başlar. Hücre içindeki sinyal proteinlerinin (insülin reseptör substratı-IRS) otofosforilasyonu sonucunda iskelet kası ve yağ dokusunda glikoz, glikojen, protein ve lipid sentezlenir (şekil 2.6).



Şekil 2.6. İnsülinin yağ ve kas hücrelerindeki etkisi

2.7.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM patogenezinde insülin salınımının azalması, karaciğerde glikoz yapımının artması, insüline karşı direnç oluşması ve yağ metabolizmasının bozulması rol oynar. Hastalığın erken dönemlerinde, kompanzasyon mekanizmasının devreye girmesi ile pankreas β hücrelerinden insülin salınımı artar. Bu evrede glikoz toleransı normale yakındır. Hastalığın sonraki dönemlerinde ise insüline karşı direnç gelişir ve pankreas hücreleri yetersiz kalır. Nihai olarak, insülin salınımı azalırken karaciğerde glikoz yapımı artmaya devam eder. Sonuçta açlık kan şekeri artar ve aşikar diyabet meydana gelir (79).

2.7.2.1. Tip 2 DM'de Metabolik Bozukluklar

İnsülin direnci, insülinin hedef dokulardaki (yağ, kas, karaciğer) etkisini azaltan ve Tip 2 DM gelişiminden sorumlu tutulan ana nedenlerdendir. İnsülin direnci sonucunda insüline duyarlı dokuların glikoz kullanımı azalmakta ve karaciğerde glikoz yapımı artmaktadır. Karaciğerde glikoz yapımının artması açlık kan şekerini yükseltirken, dokularda kullanılamayan glikoz ise beslenme sonrası

hiperglisemiye yol açmaktadır. İnsülin direncinin mekanizması net olarak bilinmemektedir, ancak, insülinin reseptörüne bağlandıktan sonra tetiklenen fosforilasyon-defosforilasyon aşamasındaki sorunun (şekil 2.6) dirence neden olduğu düşünülmektedir.

İnsülin direnci geliştiğinde yağ dokusunda glikoz kullanılamadığından lipoliz artar ve serbest yağ asitleri fazlalaşır. Bu artış, karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve trigliserid (TG) yapımını uyarır. Bu durum, Tip 2 DM'de gelişen dislipidemiden (TG ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) artar, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) azalır) sorumlu mekanizma olarak gösterilmektedir.

Diyabetin makrovasküler komplikasyonu olan kardiyovasküler hastalıklar diyabete bağlı ölümün başta gelen nedenidir. Diyabetli hastalarda gelişen kardiyovasküler olayların en önemli sebebi insülin direncine bağlı olarak fibrinolizin azalmasıdır. İnsülin direnci, plazminojen aktivatör inhibitörü ve fibrinojeni artırırken trombosit, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Ayrıca, insülin direncine bağlı gelişen dislipidemi ve eşlik eden obezite de Tip 2 DM'de kardiyovasküler olay gelişme riskini artırmaktadır.

Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalarla kıyaslandığında koroner kollateral miktarının daha az olduğu Abacı ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (11). Diyabette oluşan insülin direnci, hiperglisemi ve dislipidemi NO biyoyaralanımını azaltmakta ve endotel fonksiyonunu bozmaktadır. Örneğin, hiperglisemi eNOS'tan NO üretimini azaltmakta ve oksidatif stres ile reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklemektedir (84-86). İnsülin direnci ise endotelde hücre içi sinyal iletimini bozarak fosfatidil inozitol kinaz yerine mitojenle aktive olmuş protein (MAP) kinazları aktifleştirmektedir. MAP kinaz yolağının aktivasyonu ile NO üretimini azalmakta ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin üretimi artmaktadır. Böylece, endotelde proinflamatuar genlerin transkripsiyonu ile prokoagülan aktivite gerçekleşmektedir (74).

Neticede, diyabetik olgularda koroner kollateral gelişimi için anahtar görevi üstlenen endotelin fonksiyonunun bozulması ile endotelden salınan NO'in azalması sonucunda kollateral gelişiminin azaldığı ileri sürülmektedir.

2.7.3. Diyabet Tedavisi

Tip 2 DM tedavisinde, hastanın eğitimi, diyet ve egzersiz çok önemlidir. Medikal tedavide öncelik oral antidiyabetiklere verilmektedir. Tek bir ilaçla hedef değerlere ulaşılamadığında çoklu oral antidiyabetik ve/veya insülin tedavisine (kombinasyon tedavisi) geçilmektedir. Bu tedavilerin sonucunda hedeflenen değerler Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Diyabet Tedavisindeki Hedef Değerler

Değişkenler	Değerler
Glisemik kontrol*	
HbA1c	< %7,0
Yemek öncesi kapiller plazma glikozu	3,9–7,2 mmol/L (70–130 mg/dL)
Yemek sonrası zirve kapiller plazma glikozu	<10,0 mmol/L (<180 mg/dL)

**:glisemik kontrolde birincil hedef HbA1c (glikohemoglobin) düzeyi olmalıdır.*

2.7.3.1. Tip 2 DM'de Kullanılan Oral Antidiyabetik İlaçlar (OAD)

1- Biguanidler

Bu gruptaki tek ilaç metformindir. Metformin, karaciğerde glikoz yapımını azaltıp periferik dokulardaki glikoz kullanımını artırarak açlık plazma glikozunu düşürür. Ayrıca, plazma insülin seviyesini de azaltır. Metformin, aynı zamanda yağ dokusundaki glikozun kullanımını sağlayıp dolaşan serbest yağ asidi miktarında azalmaya yardımcı olur. Kilo vermeyi kolaylaştırıp vücut kitle indeksini düşürür. Başlangıç dozu günde bir ya da iki kez 500 mg'dır ve doz günde iki kez 1000 mg'a kadar çıkabilir. Metformin tek başına etkili olduğu gibi diğer oral antidiyabetik ilaçlarla ve/veya insülin ile kombinasyon tedavisi olarak da kullanılabilir. Metforminin böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı [GFH] <60 mL/dakika), metabolik ve/veya respiratuar asidoz, kalp yetersizliği ve ciddi hipoksemide kullanılması önerilmemektedir.

2- İnsülin Salgılatıcılar

a) ATP bağımlı potasyum kanallarına etki ederek insülin salgılatan ilaçlar

Sülfonilüre grubu ilaçlar ATP bağımlı potasyum kanallarına etki ederek insülin salgılatırlar ve genelde hastalar tarafından iyi tolere edilirler. Sülfonilüreler, özellikle de uzun etki süresine sahip olanlar yaşlı hastalarda daha belirgin olmak üzere direngen hipoglisemiye yol açabilmektedirler. Sülfonilürelerin, gliburid hariç, miyokart iskemisine yol açabileceği ve kardiyovasküler olay riskini artırabileceği tespit edilmiştir (79).

b) GLP-1 reseptör sinyalini artırarak insülin salgılatan ilaçlar

İnkretinler, gastrointestinal yolakta bulunan ve beslenme sonrası nöroendokrin hücrelerden salınan moleküllerdir. Vücutta insülin salınımını artırıp glukagon salınımını azaltarak görev yapmaktadırlar. En önemli inkretin glukagon benzeri peptiddir (GLP-1). GLP-1 sinyalini artırarak glikoza bağımlı insülinin salınımını artıran ajanlar ya GLP-1 agonisti olarak etki göstermekte ya da vücuttaki doğal GLP-1'in etkisini artırmaktadırlar. İnsülin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Vücut içindeki doğal GLP-1'i artıran ajanlar dipeptidil peptidaz dört (DPP-4) inhibitörleridir. DPP-4, vücutta GLP-1 yıkımından sorumlu enzimdir ve DPP-4 inhibitörleri GLP-1'in yıkımını önlemektedir. Yıkımı engellenen GLP-1 ise glikoza bağımlı insülinin salgılanmasını artırmaktadır.

Tablo 2.2. İnsülin Salgılatıcıların Özellikleri

Sınıf ismi	Günlük Doz (mg)	Etki süresi (saat)
1-Sülfonilüreler		
Glimepirid	1–8	24
Glipizid	5–40	12–18
Yavaş salınımlı Glipizid	5–20	24
Gliburid	1,25–20	12–24
Mikronize Gliburid	0,75–12	12–24
2-Sülfonilüre olmayanlar		
Repaglinid	0,5–16	2–6
Nateglinid	180–360	2–4
3-GLP-1 agonistleri		
Eksenatid	0,01–0,02	4–6
Liraglutid	0,6–1,8	12–24
4-Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri		
Saksagliptin	2,5–5	12–16
Sitagliptin	100	12–16
Vildagliptin	50–100	12–24

(GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1)

3- α Glikosidaz inhibitörleri

Alfa glikosidaz inhibitörleri akarboz ve miglitoldür. Bu ilaçlar, glikozun emilimini geciktirip yemek sonrası hiperglisemi gelişme riskini azaltırlar.

4- Tiazolidinedionlar (Glitazonlar)

Tiazolidinedionlar, peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptöre (PPAR) bağlanarak insülin direncini azaltırlar. Glitazon tedavisi alan hastalarda periferik ödem ve konjestif kalp yetersizliği gelişebildiği saptanmıştır. Glitazonlar, karaciğer

hastalığı olan veya New York Kalp Cemiyeti kalp yetersizliği sınıflamasına göre sınıf III-IV konjestif kalp yetersizliği semptomları olan hastalarda kontrendikedir. Ayrıca, kardiyovasküler olay riskini artırmasından dolayı birçok ülkede rosiglitazonun kullanımı yasaklanmıştır (79).

2.7.3.2. Metforminin Kardiyovasküler Etkileri

Metforminin insülin direncini ve plazma glikoz seviyesini azaltarak endotel fonksiyonunu düzeltebileceği ileri sürülmüştür. Yapılan hayvan deneylerinde, Mİ olgularında metforminin infarkt alanını sınırladığı, sol ventrikülde anevrizma gelişimini ve yeniden şekillenmeyi azalttığı gösterilmiştir (15,17,18). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada metformin ve plasebo verilen Tip 1 DM'li hastalarda tedaviye başlamadan önce ve sonra endotel fonksiyonu akıma bağlı dilatasyon (flow-mediated dilatation [FMD]) ölçüm tekniği ile değerlendirilmiş ve çalışmanın sonunda metformin kullanan grupta kan şekeri kontrolünden bağımsız olarak endotel fonksiyonunun düzeldiği bulunmuştur (87,88).

Diyabetik hastalarda koroner kollateral gelişiminin yetersiz kaldığı Abacı ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (11). DM'li olgularda endotel fonksiyonunun bozulması kollateral gelişiminde merkezi rolü bulunan endoteli muhtemelen devre dışı bırakmaktadır. Bununla birlikte, diyabetik bireylerde metformin kullanımının endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltebileceği bulunmuştur (8,88). Metforminin endotel hücresinde yaptığı olumlu sonuçların bilinmesine rağmen günümüze kadar bu ilacın koroner kollateral gelişimine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmamızda, tip 2 diabetes mellituslu olgularda metformin kullanımının koroner kollateral oluşumuna etkisini irdelemeyi amaçladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

3.1.1. Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra 24 Nisan ile 24 Aralık 2012 tarihleri arasında Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda koroner anjiyografi endikasyonu alan olgular tarandı. Aterosklerotik kalp hastalığı ve tip 2 diabetes mellitusu olan, koroner anjiyografide bir ve/veya birden fazla ana koroner arterinde %95 ve üzeri darlık saptanan toplam 160 hasta çalışma hakkında bilgilendirilip yazılı onamları alınarak araştırmaya dahil edildi. Aşağıda çalışmadan dışlanma kriterleri gösterilmiştir:

1-) 18 yaşından küçük olanlar,

2-) Tip 2 diyabeti olmayanlar,

3-) Koroner arterlerinde <% 95 darlık saptananlar,

4-) Onam vermeyenler.

Çalışmaya alınması planlanan 3 hasta laboratuvar değerleri bulunmadığından, 5 hasta ise tip 1 diyabet olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Toplam 152 hasta ile çalışma tamamlandı.

3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen olguların tıbbi öyküleri, medikal tedavileri, laboratuvar değerleri ile koroner arter hastalığı (KAH) için geleneksel risk faktörleri olan sigara, DM, hipertansiyon (HT), aile öyküsü, hiperlipidemi varlığı hasta dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından elde edildi. DM varlığı daha önceden tanının olması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları esas alınarak yeni teşhis konulması şeklinde tanımlandı. Sigara kullanımı hastanın halen içiyor olması veya 6 aydan daha kısa süre önce bırakması şeklinde belirlendi. HT varlığı sistolik kan basıncının (SKB) $\geq$140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) $\geq$90 mmHg olması veya son iki haftadır antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi (VKİ)

ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölünmesi formülü ile belirlendi. VKİ ≥25 ise fazla kilolu, VKİ ≥30 ise obez olarak değerlendirildi. KAG'den 1-7 gün önce bakılan laboratuvar tetkikleri gözden geçirilerek hastaların tam kan sayımı değişkenleri, serum kreatinin, yüksek duyarlılıktaki C reaktif protein (hsCRP), toplam kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve glikohemoglobin düzeyleri kayıt edildi. Kullandıkları kardiyovasküler ve antidiyabetik ilaçlar belirlendi.

Çalışmamıza alınan olgular metformin kullananlar ve kullanmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun demografik ve laboratuvar verileri ile koroner anjiyografide değerlendirilen koroner kollateral dolaşımları karşılaştırıldı. Ayrıca, metformin kullanan hasta grubu düşük doz ve yüksek doz metformin kullananlar olmak üzere ikiye ayrıldı. 1000 mg ve altındaki dozlarda metformin kullananlar düşük doz grubunu, 1000 mg üzeri metformin kullananlar ise yüksek doz grubunu oluşturdu. Bu iki grubun da koroner anjiyografi ile belirlenmiş koroner kollateral dolaşımları karşılaştırıldı.

3.1.3. Ekokardiyografik İnceleme

Olguların transtorasik ekokardiyografileri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı Ekokardiyografi laboratuvarında General Elektrik marka ekokardiyografi cihazı (Vivid 7 Dimension, Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ile yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda apikal dört boşluk, üç boşluk, iki boşluk ve parasternal kısa aks pencerelerinden sol ventrikülün segmenter duvar hareketleri değerlendirildi. Sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümünde (EF yüzdesi = Atım Hacmi / SolV diyastol sonu hacmi x 100) modifiye Simpson yöntemi kullanıldı.

3.1.4. Koroner Anjiyografi Tetkiki

KAG işlemi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı koroner anjiyografi laboratuvarında Siemens marka anjiyografi cihazı (Artis Zee Floor, Munchen, Germany) ile yapıldı. KAG femoral veya radiyal arter ponksiyonunu takiben gerçekleştirildi. Anjiyografik veriler tecrübeli, girişimsel bir kardiyolog

tarafından değerlendirildi. Koroner darlıklar Amerikan Kalp Derneği'nin sınıflamasına uygun olarak niteleyici analizle incelendi ve darlık yüzdesi belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların koroner kollateral dolaşımları Cohen-Rentrop sınıflandırmasına göre değerlendirildi. Olgular Rentrop sınıf 0, 1, 2, 3 olmak üzere dört gruba ayrıldı. Aynı zamanda, çalışmamızda iyi kollateral grubu (Rentrop sınıf 2 ve 3) ve kötü kollateral grubu (Rentrop sınıf 0 ve 1) olmak üzere iki grup daha oluşturuldu. Metformin kullanımının ve ilaç dozunun iyi ve kötü kollateral gelişimi üzerine etkisi araştırıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi Yates düzeltmesi kullanıldı. Etkili faktörleri belirlemede logistik regresyon analizi kullanıldı. p değerinin $< 0,05$ olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 152 diyabetik olgu dahil edildi ve hastalar metformin kullananlar ile kullanmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Metformin kullanan grupta 71, kullanmayan grupta 81 vaka mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 65,2 ± 9,7 yıldı. Olguların 89'u (%58,6) erkek, 63'ü (%41,4) kadın idi. Hasta gruplarının demografik özellikleri ile laboratuvar verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmadı. Olguların kardiyovasküler ilaç kullanımı benzer bulundu. Laboratuvar verilerinden hemoglobin ve hematokrit değerleri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte metformin kullanan grupta artış eğiliminde idi (Hb için $p = 0,08$; Htc için $p = 0,069$). Aynı şekilde, metformin kullanan grupta EF değeri artış eğilimi göstermekte iken (EF için $p = 0,056$), HbA1c değeri metformin kullanan grupta azalma eğilimindeydi (HbA1c için $p = 0,085$). Çalışma gruplarının demografik özellikleri ile laboratuvar değerleri tablo 4.1 ve 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Metformin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	Metformin Kullanmayan (n = 81)	Metformin Kullanan (n = 71)	*p*
Yaş, yıl	64,7 ± 9,5	65,9 ± 9,9	*0,446*
Erkek, (%)	43(53,1)	46 (64,8)	*0,144*
Ağırlık, kg	78,3 ± 12,3	80,4 ± 13,9	*0,385*
VKİ, kg/m^2	28,5 ± 4,4	30,0 ± 5,6	*0,114*
HT, (%)	66 (81,5)	55 (77,5)	*0,540*
Sigara, (%)	13 (16,0)	16 (22,9)	*0,290*
Aile Öyküsü, (%)	25 (30,9)	20 (28,2)	*0,716*
HL, (%)	59 (72,8)	47 (66,2)	*0,374*
Alkol, (%)	2 (2,5)	0 (0,0)	*0,183*
Geç. Mİ, (%)	37 (45,7)	29 (40,8)	*0,549*
KABG, (%)	17 (21,3)	10 (14,1)	*0,251*
KVS İlaçları			
ASA, (%)	79 (97,5)	71 (100)	*0,183*
KKB, (%)	18 (22,2)	15 (21,1)	*0,870*
Beta Bloker, (%)	54 (66,7)	51 (71,8)	*0,492*
ADE-İ / ARB, (%)	63 (77,8)	49 (69,0)	*0,221*
Nitrat, (%)	42 (51,9)	35 (49,3)	*0,753*
Statin, (%)	67 (82,7)	54 (76,1)	*0,309*

(VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, Geç Mİ: geçirilmiş miyokart infarktüsü, KABG: koroner arter by-pass cerrahisi, KVS: kardiyovasküler sistem, ASA: asetil salisilik asit, KKB: kalsiyum kanal blokeri, ADE-İ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri)

Tablo 4.2. İki hasta grubunun laboratuvar değerleri

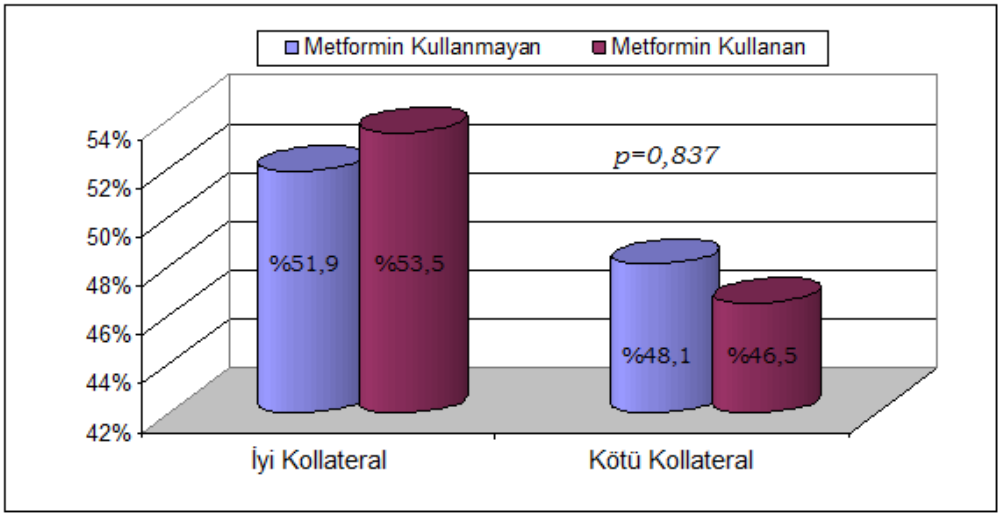
Değişkenler	Metformin Kullanmayan (n = 81)	Metformin Kullanan (n = 71)	*p*
Beyaz Küre, (10^9/1)	9,2 ± 3,8	8,9 ± 2,3	*0,527*
Trombosit, (10^9/1)	259,4 ± 75,5	256,9 ± 76,5	*0,839*
Hemoglobin, g/dl	12,4 ± 1,9	12,9 ± 1,6	*0,080*
Hematokrit, %	37,1 ± 5,3	38,6 ± 4,4	*0,069*
Toplam Kolesterol, mg/dl	176,7 ± 65,3	165,9 ± 43,6	*0,239*
HDL Kolesterol, mg/dl	39,4 ± 12,4	38,9 ± 10,5	*0,820*
LDL Kolesterol, mg/dl	99,4 ± 35,2	96,0 ± 36,6	*0,567*
Trigliserid, mg/dl	199,8 ± 245,4	158,4 ± 89,0	*0,181*
Kreatinin, mg/dl	1,4 ± 1,3	2,5 ± 1,2	*0,437*
hsCRP, mg/1	19,2 ± 27,3	14,5 ± 19,5	*0,311*
HbA1c, %	7,9 ± 1,7	7,4 ± 1,6	*0,085*
EF, %	39,8 ± 13,7	46,0 ± 13,5	*0,056*

(HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, hsCRP: yüksek duyarlılıkta C reaktif protein, HbA1c: glikohemoglobin, EF: ejeksiyon fraksiyonu)

Çalışmaya alınan 152 hastanın kollateral dolaşımları değerlendirildiğinde 35' inde Rentrop 0 akım, 37'sinde Rentrop 1 akım, 52'sinde Rentrop 2 akım ve 28'inde Rentrop 3 akım saptandı. Çalışmaya dahil edilen 152 olgunun 80'inde iyi kollateral, 72'sinde kötü kollateral tespit edildi. İki grup arasında Rentrop sınıflamasına göre koroner kollateral gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,657$) (Tablo 4.3). Aynı şekilde gruplar arasında iyi ve kötü kollateral oranı benzer bulundu ($p = 0,837$) (şekil 4.1).

Tablo 4.3. Metformin kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında koroner kollateral gelişiminin karşılaştırılması

		Metformin Kullanmayan (n = 81)	Metformin Kullanan (n = 71)	*p*
Kollateral Sınıf	**Sınıf 0, (%)**	21 (25,9)	14 (19,7)	
	Sınıf 1, (%)	18 (22,2)	19 (26,8)	*0,657*
	Sınıf 2, (%)	29 (35,8)	23 (32,4)	
	Sınıf 3, (%)	13 (16,0)	15 (21,1)	



Şekil 4.1. İki grubun iyi ve kötü kollateral gelişimi açısından karşılaştırılması

Metformin kullanan hasta grubu yüksek doz (n = 49) ve düşük doz (n = 22) ilaç kullanımına göre iki alt gruba ayrıldı. Yüksek doz metformin kullanan grubun 31'inde iyi kollateral (%63,3) saptanırken düşük doz metformin kullanan grubun sadece 7'sinde iyi kollateral (%31,8) tespit edildi. Yüksek doz metformin kullanan grupta iyi kollateral gelişimi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu (*p = 0,014*). Düşük ve yüksek doz metformin kullanan olguların kollateral gelişimleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Düşük ve yüksek doz metformin kullanan hasta gruplarının iyi ve kötü kollateral gelişimi açısından karşılaştırılması.

		Düşük Doz Metformin (n = 22)	**Yüksek Doz Metformin (n = 49)**	***p***
Kollateral	**İyi Kollateral, (%)**	7 (31,8)	31 (63,3)	***0,014***
	Kötü Kollateral, (%)	15 (68,2)	18 (36,7)	

5. TARTIŞMA

Diyabet aterosklerotik kalp hastalığının güçlü ve bağımsız öngördürücüsüdür. Diabetetes mellitusda erken ölümlerin en önemli nedeni KAH olup tüm ölümlerin ve hastaneye yatışların %80'inden sorumludur. Ayrıca, diyabet, koroner ateroskleroz için ana risk faktörü olan hipertansiyon ve dislipidemi gelişimi üzerine de doğrudan etkilidir. Şöyle ki, diyabetik bireylerde normal nüfusa oranla hipertansiyon sıklığı artmıştır. DM'li hastalarda sık görülen nefropati ve insülin direncine bağlı gelişen hacim artışının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (89).

Diyabetli hastalarda lipid metabolizmasında da önemli değişiklikler gözlenmektedir. İnsülin direnci geliştiğinde yağ dokusunda glikoz kullanılamadığından lipoliz artar ve serbest yağ asitleri fazlalaşır. Bu artış, karaciğerde VLDL ve TG yapımını uyarır. Bu durum, Tip 2 DM'de gelişen dislipidemiden (TG ve LDL artar, HDL azalır) sorumlu mekanizma olarak gösterilmektedir. Bu nedenle henüz aşikar DM ortaya çıkmadan yıllar önce dahi insülin direnci varlığı nedeniyle aterojenik lipoprotein profili gelişmiş olabilir.

Sonuçta, diyabet aterosklerozun doğal seyrini, eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci ve obezite nedeniyle hızlandırır. Ancak, DM'ta artan KAH riski, sadece diyabetin diğer risk faktörlerini kötüleştirmesine bağlanamaz. Diyabetin kendinden kaynaklanan bazı patolojik durumlar da aterogenezde önemli rol oynar. Şöyle ki, hiperglisemi endotel geçirgenliğini ve adezyon moleküllerinin yapımını artırmakta mononükleer hücrelerin endotelden subendoteliyal bölgeye göç etmesine ve ateroskleroz gelişmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte, insülin direnci de plazminojen aktivatör inhibitörü ve fibrinojeni artırırken trombosit, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde işlev bozukluğuna sebep olmaktadır.

Hiperglisemi, endoteliyal NO sentazdan (eNOS) NO üretimini azaltmakta ve oksidatif stres ile reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklemektedir (84-86). Diyabetik olmayan bireylerde pankreas beta hücrelerinden salınan insülinin vasküler endotelde NO salınımını artırdığı bilinmektedir. İnsülin direncinde bu durum tam tersine dönmekte ve vazokonstriktör ajan olan endotelin salınımı artmaktadır (74). Glikoz toleransının bozulduğu erken evrelerden itibaren yüksek kan şekeri kardiyovasküler riskin artmasına neden olmaktadır.

Diyabetik olgularda koroner ateroskleroz daha fazla sayıda damarda (çok damar hastalığı) görülürken koroner arterler daha yaygın olarak aterosklerozdan etkilenmektedir. Küçük koroner damarların tutulumu ve koroner arterlerde mikroanevrizma oluşumu daha fazladır. Koronerlerde ülsere plak ve trombüs gelişme oranı da daha yüksektir. Ölüm sonrası yapılan otopsi araştırmalarında, diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara kıyasla daha fazla sayıda koroner arterde daralma, daha yaygın ateroskleroz ve daha fazla sol koroner arter tutulumu saptanmıştır. Bu çalışmalar diyabetik olgularda koroner lezyonların daha yaygın ve daha hızlı ilerlediğini doğrulamaktadır (90). Sonuçta, diyabetin sadece KAH gelişiminde değil, aynı zamanda mevcut koroner aterosklerozun ilerlemesinde ve aterosklerotik lezyonun komplike hale gelmesinde de önemli bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır (89).

Koroner kollateral gelişimini etkileyen faktörler tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, sorumlu tutulan en önemli etmenler koroner arterdeki darlığın ciddiyeti ve iskemidir. İnsanlarda ölüm sonrası yapılan araştırmalarda, iskemik semptomları uzun süredir devam eden olgularda kollateral gelişiminin daha iyi olduğu saptanmıştır (43). Bu veriler DM hastalarının iyi gelişmiş koroner kollateral dolaşıma sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, sanılanın aksine bu kadar fazla plak yüküne rağmen Tip 2 DM'li hastalarda koroner kollateral gelişiminin yetersiz olduğu Abacı ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (11). Diyabetik hastalarda koroner kollateral gelişimin yetersiz olmasının muhtemel nedeni bu olgularda endotelin fonksiyonunun bozulmasıdır (11). Halbuki, koroner kollateral damarların gelişiminde rol oynayan anjiyogenez ve arteriyogenez için endotel fonksiyonlarının normal olması gerekir. Tip 2 DM'li hastalarda endotelin işlevinin bozulmasındaki temel neden ise insülin direnci gelişmesidir. Aynı zamanda, diyabetik hastalarda sık görülen dislipidemi ve hipertansiyon da endotel işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Diyabetik olgularda artan kan şekeri düzeyleri oksidatif stresi artırmakta ve hücre içi sinyal yolaklarında değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişkenler de endotelin fonksiyonunu bozarak koroner kollateral dolaşımın oluşmasını engellemektedir. Normalde endotelde bulunan insülin reseptörleri NO sentez ve salınımını artırıcı etkiye sahipken DM'li olgularda insülin direnci geliştiğinde bu etki tersine dönmekte ve hücre içi sinyal yolaklarında değişiklikler olup vazokonstriktör ajan olan endotelinin salınımı artmaktadır. Aynı şekilde, insülin direnci koroner kollateral oluşumunda ana role sahip VEGF

reseptörünün sayısının azalmasına yol açmakta ve koroner kollateral gelişiminde VEGF'nin işlev görmesini engellemektedir (84-86). Aşikar diyabet gelişmeden önce de var olan insülin direncinin endotel fonksiyon bozukluğuna ve ateroskleroza yol açtığı belirtilmektedir. Kadi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada açlık kan şekeri (AKŞ) bozulmuş fakat aşikar diyabet gelişmemiş hastalar ile AKŞ'i normal olan bireylerin koroner kollateral gelişimi karşılaştırılmış ve aşikar diyabet gelişmeden dahi koroner kollateral gelişiminin kötü olduğu bulunmuştur (14).

İyi gelişmiş koroner kollateral varlığının miyokart infarktüsü geçirmiş olgularda infarkt alanını sınırladığı, ventrikülde anevrizma gelişme riskini azalttığı ve yaşam beklentisini artırdığı gösterilmiştir (16). Bu olumlu sonuçlardan dolayı, diyabetik olgularda da, iyi gelişmiş koroner kollaterallerin ölüm hızı ve morbiditeyi azaltacağı düşünülmektedir.

Oral antidiyabetik bir ilaç olan metformin plazma glikoz düzeyini etkin biçimde düşürmekte ve insülin duyarlı dokulara glikoz alımını artırmaktadır. Aynı zamanda, günümüz koşullarında insülin direncinin kırılmasında kullanılan en etkin ilaçtır. Metformin, insülin direnci olan hastalarda bazı KVS risk faktörlerinin tedavisine de katkıda bulunmaktadır. Şöyle ki, metformin LDL kolesterol düzeyini azaltmakta, HDL kolesterol düzeyini artırmakta ve insülin direncine ikincil ortaya çıkan prokoagülan aktiviteyi tersine çevirmektedir (15). Diyabetik olgularda, metforminin NO artışına bağlı olarak endotelde vazodilatasyon yaptığı, hatta endoteldeki fonksiyon bozukluğunu düzeltebileceği hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (91-93). Pitocco ve arkadaşlarının tip 1 diyabetli hastalarda yaptığı çift kör, plasebo kontrollü çalışmada metformin kullanımının kan şekeri kontrolünden bağımsız olarak endotelin işlevini düzelttiği bulunmuştur (88). Tip 2 DM'li vakalarda metformin kullanımının diğer glikoz düşürücü tedavilere kıyasla ölüm ve morbiditeyi belirgin şekilde azalttığı da bilinmektedir (15). Bu bilgiler doğrultusunda metforminin kalbi koruyan ilaç olabileceği düşünülmüş ve bununla ilgili hayvan çalışmaları yapılmıştır. Charlon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, metforminin infarkt alanını azalttığı bulunmuştur (17). Aynı şekilde, Solskov ve arkadaşlarının yaptığı başka bir hayvan deneyinde infarkt oluşmadan 24 saat önce verilen metforminin infarkt alanını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (18). Metforminin kalbi koruyucu tesiri ve endotelin fonksiyonunu düzeltebileceği hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiş olmakla

birlikte, koroner kollateral gelişimi üzerine etkisini araştıran bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır. Metforminin DM'li olgularda koroner kollateral oluşumunu engelleyen başta endotel fonksiyon bozukluğu olmak üzere, bazı faktörleri ortadan kaldırması ilacın koroner kollateral dolaşım üzerine olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler doğrultusunda Tip 2 DM'li koroner arter hastalarında metforminin yeterli koroner kollateral dolaşımı sağlayabileceği hipotezini oluşturduk ve çalışmamızda tip 2 diabetes mellituslu olgularda metformin kullanımının koroner kollateral oluşumuna etkisini irdelemeyi amaçladık.

Günümüzde koroner kollaterallerin tespiti sıklıkla koroner anjiyografi ile yapılmaktadır. Koroner kollateral dolaşımı anjiyografik olarak belirlemek ve sınıflandırmak için farklı yöntemlerden yararlanılsa da en sık Cohen-Rentrop sınıflaması kullanılmaktadır (68). Koroner akım indeksi ile karşılaştırıldığında, koroner kollateral dolaşımın değerlendirilmesinde en uygun anjiyografik yöntemin Rentrop kollateral sınıflama yöntemi olduğu gösterilmiştir (69). Biz de çalışmamızda koroner kollateral dolaşımın değerlendirilmesi için Cohen-Rentrop metodunu kullandık.

Çalışmamızda, metformin kullanan diyabetik olgularda koroner kollateral gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Aynı şekilde, gruplar arasında iyi ve kötü kollateral oranı benzer bulundu. Çalışmamızda metforminin koroner kollateral gelişimi üzerine olumlu etkisi gösterilemedi. Bunun nedeni, sadece anjiyografi ile koroner kollateralleri değerlendirmemiz olabilir. Çünkü, KAG ile 100 μm altındaki koroner kollateraller tespit edilememektedir. Bundan dolayı kollateral damarları olduğundan daha az görüntüleyip yanlış yorumlamış ve sonuçları farkında olmadan etkilemiş olabiliriz.

Çalışmamızda metformininin olumlu etkilerinin gösterilememesinin bir başka muhtemel nedeni de ilacın kullanım süresi ve dozu ile ilgili olabilir. Metforminin endotel fonksiyonunu düzeltici etkisinin ilaç kullanılmaya başlandıktan ne kadar süre sonra oluştuğu bilinmemektedir. Çalışmaya aldığımız hastaların ilaç kullanımları geriye dönük tarandığından olguların metformin kullanma süreleri ve ilacı düzenli kullanıp kullanmadıkları ile ilgili veriye sahip değiliz. Bununla birlikte, yüksek ve etkin dozda metformin kullanımının sonuçları değiştirebileceğini düşünmekteyiz. Nitekim, çalışmamızda olguların metformin kullanma dozlarını bildiğimizden

metformin kullanan hasta grubunu yüksek doz ve düşük doz ilaç kullananlar olmak üzere iki alt gruba ayırıp grupların koroner anjiyografi ile belirlenmiş koroner kollateral dolaşımları karşılaştırıldı. Sonuçta, yüksek doz metformin kullanan grupta iyi kollateral gelişimi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu. Böylece çalışmamızda yüksek doz metformin kullanımının düşük doz kullanıma göre iyi kollateral gelişimi üzerine olumlu etkisi olabileceği gösterildi.

Tip 2 DM gelişmesindeki en önemli etken insüline karşı direnç gelişmesidir. Bununla birlikte, insülin salınımındaki azalma ve glikoz yapımındaki artış da tip 2 DM gelişiminde rol oynayan diğer mekanizmalardır. Metformin tedavisinden en çok yarar gören olgular insülin direnci bulunan hastalardır. Çalışmamıza dahil edilen tip 2 DM'li olgularda insülin direnci olup olmadığını değerlendirmediğimizden metformin tedavisinden gerçekten yarar görecek olguların araştırmamıza dahil edilip edilmediğini bilmiyoruz. Bu nedenden dolayı, insülin direnci kanıtlanmış tip 2 DM'li olguların alındığı çalışmalar, metforminin kollateral gelişimine etkisi konusunda daha doğru sonuçlar verebilir.

Çalışmanın Kısıtlamaları

Çalışmamızın önemli kısıtlamalarından biri koroner kollateral dolaşımın saptanmasındaki göreceli yetersizliktir. Anjioyografik olarak saptanan kollateraller toplam kollateral ağın sadece küçük bir parçasıdır. Anjiyografi ile intramural koroner kollateraller ve damar çapı 100 μm'nin altındaki kollateraller görüntülenemektedir (72-73). Bu nedenle, metforminin koroner kollateral gelişimine etkisi sadece anjiyografik olarak görüntülenebilir kollaterallerin incelenmesi ile sınırlı kalmıştır.

Çalışmamızdaki bir diğer sınırlılık olgu sayısının az olması ve geriye dönük (retrospektif) yapılmasıdır. Olguların metformin kullanım süreleri ve düzenli kullanımlarının net bilinmemesi ilacın etkinliği konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır. Metformin kullanımının kollateral gelişimi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için yeterli hasta sayısına sahip, ileriye dönük (prospektif), randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Metformin insülin direncini önlemede kullanılan oral antidiyabetik bir ilaçtır. Bu etkisi sayesinde Tip 2 DM'de gelişen endotel işlev bozukluğunu düzelttiği gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında, metforminin koroner kollateral oluşumunu engelleyen en önemli mekanizma olan endotelin fonksiyon bozukluğunu düzelterek daha iyi koroner kollateral gelişimine yol açabileceği hipotezini oluşturduk. Bu varsayım doğrultusunda, tip 2 diyabetli hastalarda metformin kullanımının koroner kollateral gelişimi üzerine etkisini araştırdık. Toplam 152 olgunun dahil edildiği çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar metformin kullanımının koroner kollateral gelişimi üzerine etkisini inceleyen ilk araştırmadır. Çalışmamızda metformin kullanımının iyi koroner kollateral gelişimini etkilemediğini bulduk. Ancak, metformin kullanan grubu yüksek ve düşük doz ilaç kullananlar olmak üzere iki alt gruba ayırdığımızda yüksek doz metformin kullanan grubun düşük doz grubuna kıyasla daha iyi koroner kollateral dolaşıma sahip olduğunu gösterdik.

Sonuç olarak; göreceli az sayıda hastanın değerlendirildiği, ancak konusunda ilk olan çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların daha büyük, ileriye dönük araştırmalarla test edilmesi gerekmektedir. Metformin kullanımının tip 2 DM'li olgularda koroner kollateral gelişimi üzerine etkilerini irdeleyen randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellitus Olgularında Metformin Kullanımının Koroner Kollateral Gelişimi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Metformin tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda kullanılan biguanid grubu oral antidiyabetik ilaçtır. Metformin dokularda insülin duyarlılığını artırarak endotelin fonksiyonunun bozulmasına yol açan en önemli etmen olan insülin direncini kırmaktadır. Metforminin diyabet öncesi dönemde miyokart infarktüsü sonrası infarkt alanını sınırladığı, ventrikülde anevrizma gelişimini ve yeniden şekillenmeyi azalttığı bilinmektedir. Metforminle ilgili bu olumlu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada; tip 2 diyabetli olgularda metformin kullanımının koroner kollateral oluşumu üzerine etkisini irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza tip 2 DM'li olup koroner anjiyografi yapılan ve bir ve/veya birden fazla ana koroner arterinde %95 ve üzeri darlık saptanan toplam 152 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların koroner kollateral dolaşımları Cohen-Rentrop metoduna göre belirlendi ve olgular Rentrop sınıf 0, 1, 2, 3 olmak üzere dört gruba ayrıldı. Aynı zamanda, iyi kollateral grubu (Rentrop sınıf 2 ve 3) ve kötü kollateral grubu (Rentrop sınıf 0 ve 1) olmak üzere iki alt grup oluşturuldu. Metformin kullanımının kollateral gelişimi üzerine etkisi araştırıldı. Ayrıca, metformin grubu kullanılan ilaç dozuna göre yüksek ve düşük doz ilaç kullananlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ve ilaç dozunun kollateral gelişimi üzerine etkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 65,24 ± 9,71 yıldı. Olguların, 89'u (%58,55) erkek, 63'ü (%41,45) kadın idi. İki grubun demografik özellikleri ile laboratuvar verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İki grup arasında Rentrop sınıflamasına göre değerlendirilen koroner kollateral gelişim derecesi bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,657$). Aynı şekilde, gruplarda iyi ve kötü kollateral gelişme oranı benzer bulundu ($p = 0,837$). Ancak, yüksek doz metformin grubunda olguların 31'inde iyi kollateral (%63,30) saptanırken düşük doz grubunda olguların sadece 7'sinde iyi kollateral (%31,80)

olduğu tespit edildi. Sonuçta, yüksek doz metformin grubunda iyi kollateral gelişimi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu ($p = 0,014$).

Sonuç: Çalışmamızda metformin kullanımının tip 2 DM'li olgularda koroner kollateral gelişimi üzerine olumlu etkisinin olmadığını bulduk. Ancak, yüksek doz metformin kullanan alt grupta koroner kollateral dolaşımın düşük doz ilaç kullanan alt gruba kıyasla daha iyi olduğunu gösterdik. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar metformin kullanımının koroner kollateral gelişimi üzerine etkisini inceleyen ilk araştırmadır. Bununla birlikte, metforminin koroner kollateral oluşumuna etkisinin daha büyük, prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 diabetes mellitus, Metformin, Koroner anjiyografi, Koroner kollateral dolaşım

SUMMARY

The Assessment of Metformin Treatment on Coroner Collateral Development in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Background: Metformin is a biguanid class, oral antidiabetic drug used in patients with type 2 Diabetes Mellitus. By increasing insulin sensitivity in tissues, metformin mitigates insulin resistance which is the most important factor causing endothelial dysfunction. It is known that, metformin limits the infarct size after myocardial infarction, reduces aneurysm development and remodeling in the ventricle even in the prediabetic period. The current study was undertaken to assess the effects of metformin therapy on coronary collateral development in type 2 diabetes patients.

Material and Methods: Study population consisted of 152 consecutive patients who have undergone coronary angiography and who had at least one major coronary artery stenosis of ≥95%. Coronary collateral circulations were graded from 0 to 3 according to the Cohen-Rentrop method. And, collateral grading was classified as poor collateral development when the collateral grade was 0 to 1, and as good collateral development when the grade was 2 to 3. The effect of metformin therapy on the coronary collateral growth was analyzed. Furthermore, patients taking metformin were divided into two subgroups as high-dose and low-dose patients. So, the effect of the dosage of the drug on coronary collateral development was also assessed.

Results: The mean age of the study population was 65,24 ± 9,71 years. 89 of the cases (58,55%) were males and 63 of them (41,45%) were females. No statistical difference was determined between the groups' demographic and laboratory characteristics. Metformin therapy had no effect on coronary collateral development according to the Rentrop classification ($p = 0,657$). Correspondingly, good and poor coronary collateral formations of the groups were similar ($p = 0,837$). 31 patients (63,30%) in the high-dose metformin group were identified as having good collaterals, whereas only 7 cases (31,80%) of the low-dose group had good collaterals. In conclusion, patients who used high-dose metformin had significantly better coronary

collaterals (*p = 0,014*).

Conclusion: In our study, we found that metformin therapy had no effect on the development of coronary collateral.in patient with type 2 DM In contrast, patients who were on high-dose metformin therapy had significantly better coronary collateral development. To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the effect of metformin on coronary collateral formation. Finally, larger, prospective studies are necessary to find out the effect of metformin treatment on coronary collateral development.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus, Metformin, Coronary angiography, Coronary collateral circulation

KAYNAKLAR

1- Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation 2003; 107: 2507-2511.*

2- Solorio S, Murillo-Ortíz B. Association between telomere length and C-reactive protein and the development of coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Angiology 2011; 62: 467-472.*

3- Charney R, Cohen M. The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. *Am Heart J 1993; 126: 937-945.*

4- Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med 1995; 1: 27–31.*

5- Grundmann S, Piek J, Pasterkamp G, Hoefer I. Arteriogenesis: basic mechanisms and therapeutic stimulation. *Eur J Clin Invest 2007; 37: 755–766.*

6- Banai S, Jaklisch MT, Shou M, Lazarous DF, Scheinowitz M, Biro S. Angiogenic induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation 1994; 89: 2183–2189*.

7- Unger EF, Banai S, Shou M, Jaklisch MT, Epstein SE. Intracoronary injection of basic fibroblast growth factor enhances collateral blood flow to ischemic myocardium. *Am J Physiol 1994; 266: 1588-1595*.

8- Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1344-1350.*

9- The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation 1997; 96: 1761–1769*.

10- Rocic P. Why is coronary collateral growth impaired in type II diabetes and the metabolic syndrome? *Vascul Pharmacol 2012; 57: 179-186.*

11- Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinç H, et al. Effect of

diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation 1999; 99: 2239-2242.*

12- Matsunaga T, Weihrauch DW, Moniz MC, Tessmer J, Warltier DC, Chilian WM. Angiostatin inhibits coronary angiogenesis during impaired production of nitric oxide. *Circulation 2002; 105: 2185–2191*.

13- Honing ML, Morrison PJ, Banga JD, Stroes ES, Rabeling TJ. Nitric oxide availability in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev 1998; 14: 241–249*.

14- Kadi H, Ceyhan K, Karayakali M, Celik A, Ozturk A, Koc F, et al. Effects of prediabetes on coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis 2011; 22: 233-237*.

15- El Messaoudi S, Rongen GA, de Boer RA, Riksen NP. The cardioprotective effects of metformin. Curr Opin Lipidol 2011; 22: 445-453.

16- Berry C, Balachandran KP, L'Allier PL, Lespérance J, Bonan R, Oldroyd KG. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *Eur Heart J 2007; 28: 278–291.*

17- Charlon V, Boucher F, Mouhieddine S, de Leiris J. Reduction of myocardial infarct size by metformin in rats submitted to permanent left coronary artery ligation. *Diabetes Metab 1988; 14: 591–595*.

18- Solskov L, Løfgren B, Kristiansen SB, Jessen N, Pold R, Nielsen TT, et al. Metformin induces cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury in the rat heart 24 h after administration. *Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008; 103: 82–87.*

19- Ganz P, Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Fifth edition. WB Saunders Company. 1997; Chapter 36: 1161-1183.

20- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation 2011; 123: 18-209*.

21- Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. *Q J M 2004; 97: 259-272.*

22- Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Eur J Clin Invest 2010; 40: 465–476.*

23- Elayda MA, Mathur VS, Hall RJ, Massumi GA, Garcia E, de Castro CM. Collateral circulation in coronary artery disease. *Am J Cardiol 1985; 55: 58-60.*

24- Van Royen N, Piek JJ, SchaperW, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral arterydevelopment. *J Nucl Cardiol 2001; 8: 687-693.*

25- Baroldi G, Mantero O, Scomazzoni G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. Circ Res 1956; 4: 223-229.

26- Takeshita A, Koiwaya Y, Nakamura M, Yamamoto K, Torii S. Immediate appearance of coronary collaterals during ergonovine-induced arterial spasm. *Chest 1982; 82: 319-322.*

27- Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation 1974; 50: 831-837*.

28- Wustmann K, Zbinden S, Windecker S, Meier B, Seiler C. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation 2003; 107: 2213-2220.*

29- Kersten JR, Pagel PS, Chilian WM, Warltier DC. Multifactorial basis for coronary collateralization a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res 1999; 43: 44-57.*

30-Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med 2000; 6: 389–395.*

31- Matsuo Y, Imanishi T, Hayashi Y, Tomobuchi Y, Kubo T, Hano T, et al. The effect of endothelial progenitor cells on the development of collateral formation in patients with coronary artery disease. *Intern Med 2008; 47: 127-134*.

32- Canty JM Jr. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: *A Textbook of Cardiovascular Medicin*e. Eighth edition. WB Saunders Company. 2008; Chapter 48: 1183-1184.

33- Wolf C, Cai WJ, Vosschulte R, Koltai S, Mousavipour D, Scholz D, et al. Vascular remodeling and altered protein expression during growth of coronary collateral arteries. *J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 2291-2305*.

34- Arras M, Wulf DI, Scholz D, Winkler B, Schaper J, Schaper W. Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb. *J Clin Invest 1998; 101: 40–50.*

35- Ito WD, Arras M, Winkler B, Scholz D, Schaper J, Schaper W. Monocyte chemotactic protein-1 increases collateral and peripheral conductance after femoral artery occlusion. *Circ Res 1997; 80: 829–837.*

36- Selzman CH, Miller SA, Zimmerman MA, Gamboni-Robertson F, Harken AH, Banerjee A. Monocyte chemotactic protein-1 directly induces human vascular smooth muscle proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 283:1455-1461.*

37- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature 1997; 386: 671–674*.

38- Mitchell RN, Cotran RS. Cell regeneration, fibrosis and wound healing. A *Textbook of Basic Pathology.* Sixth edition. WB Saunders; Chapter 3: 54-55.

39- Schaper W. Collateral vessel growth in the human heart. Role of fibroblast growth factor-2. *Circulation 1996; 94: 600-601*.

40- Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature 1992;* 359: 843-845.

41- Cooke JP, Losordo DW. Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation 2002; 105: 2133-2135.*

42- Mohri M, Tomoike H, Noma M, Inoue T, Hisano K, Nakamura M. Duration of ischaemia is vital for collateral development: repeated brief coronary artery occlusions in conscious dogs. *Circ Res 1989; 64: 287-296*.

43- Fulton W. The time factor in the enlargement of anastomosis in coronary artery disease. *Scot Med J 1964; 9: 18-23.*

44- Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol 1997; 29: 275–282.*

45- Klauber N, Browne F, Anand-Apte B, D'Amato RJ. New activity of spironolactone: inhibition of angiogenesis in vitro and in vivo. *Circulation 1996; 94: 2566–2571.*

46- Kilian JG, Keech A, Adams MR, Celermajer DS. Coronary collateralization: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion. *Coron Artery Dis 2002; 13: 155-159.*

47- Cohen MV. Lack of effect of propranolol on canine coronary collateral development during progressive coronary stenosis and occlusion. *Cardiovasc Res 1993; 27: 249-254.*

48- Pupita G, Mazzara D, Centanni M, Rimatori C, Ferretti GF, Dessì-Fulgheri P, et al. Ischemia in collateral-dependent myocardium: effects of nifedipine and diltiazem in man. *Am Heart J 1993; 126: 86-94*.

49- Imaizumi S, Miura S, Nishikawa H, Iwata A, Zhang B, Kawamura A, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockers do not promote coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res 2006; 29: 135–141*.

50- Dincer I, Ongun A, Turhan S, Ozdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis 2006; 17: 561-565.*

51- Miura S, Nishikawa H, Zhang B, Matsuo Y, Kawamura A, Tsuchiya Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J 2003; 67: 535-538.*

52- Ehrlich HP, Jung WK, Costa DE, Rajaratnam JB. Effects of heparin on vascularization of artificial skin grafts in rats. *Exp Mol Pathol 1988; 48: 244-251*.

53- Ejiri M, Fujita M, Miwa K, Hirai T, Yamanishi K, Sakai O, et al. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am Heart J 1990; 119: 248-253.*

54- Randall MD, Griffith TM. EDRF plays central role in collateral flow after arterial occlusion in rabbit ear. *Am J Physiol 1992; 263: 752-760*.

55- Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res 1997; 80: 845-852.*

56- Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S, et al. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. *Circulation 1995; 91: 145-153*.

57- Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res 1999; 43: 542-548*.

58- Billinger M, Fleisch M, Eberli FR, Garachemani A, Meier B, Seiler C. Is the development of myocardial tolerance to repeated ischemia in humans due to preconditioning or to collateral recruitment? *J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1027–1035.*

59- Gelen S,Schuler G, Hambrecht R, Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation 2001; 103: 1-6.*

60- Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med 1971; 284: 1277-1281*.

61- Aygen M. Collateral circulation and regional myocardial function. *Bibl Cardiol 1976; 36: 136-140.*

62- Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Heart 2003; 89: 1352–1357.*

63- Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1872-1878.*

64- Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, et al. OACIS Group. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol 2004; 44: 28-34*.

65- Patel SR, Breall JA, Diver DJ, Gersh BJ, Levy AP. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coron Artery Dis 2000; 11: 467–472.*

66- Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Michelakakis NA, Matsakas EP, Demovelis T, Toutouzas PK. Coronary collateral circulation in coronary artery disease and systemic hypertension. *Am J Cardiol 1991; 67: 687–690.*

67- Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation 1997; 96: 2667–2674.*

68- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol 1985; 5: 587-592.*

69- de Vries J, Anthonio RL, van den Heuvel AF, Tan ES, Jessurun GA, de Smet BJ, et al. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv 2007; 70: 197-202.*

70- McFalls EO, Araujo LI, Lammertsma A, Rhodes CG, Bloomfield P, Pupita G, et al. Vasodilator reserve in collateral-dependent myocardium as measured by positron emission tomography. *Eur Heart J 1993; 14: 336-343.*

71- Lee CW, Park SW, Cho GY, Hong MK, Kim JJ, Kang DH, et al. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol 2000; 35: 949-955.*

72- Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1272-1279.*

73- Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI, Bonnier HJ, De Bruyne B, Van Gelder B, et al. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1522-1528.*

74- Billinger M, Kloos P, Eberli FR, Windecker S, Meier B, Seiler C. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1545-1550.*

75- Lee CW, Park SW, Cho GY, Hong MK, Kim JJ, Kang DH, et al. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol 2000; 35: 949-955.*

76- Gensini G,da Costa B. The coronary collateral circulation in living man. *Am J Cardiol 1969; 24: 393-400.*

77. Ganz P. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, editor. Heart disease: *A textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. W. B. Saunders; 1997. 1087-1108.

78. Garza DA, White FC, Hall RE, Bloor CM. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. *Basic Res Cardiol 1974; 69: 371-378.*

79- *Harrison's principle of internal medicine* 18th edition. 2012. Part 16 ''Endocrinology and Metabolism; Section 1 Endocrinology'': Chapter 344 ''Diabetes Mellitus''.

80- Grant RW, Moore AF, Florez JC. Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. Diabetes Care 2009; 32: 1107-1114.

81- Resnick HE, Shorr RI, Kuller L, Franse L, Harris TB. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association-defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults: the health, aging and body composition study. J Clin Epidemiol 2001; 54: 869-876.

82- Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med 2009; 169: 1307-1316.*

83- American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes--*2011. Diabetes Care 2011; 34 Suppl 1: S4-10.*

84- Matsunaga T, Weihrauch DW, Moniz MC, Tessmer J, Warltier DC, Chilian WM. Angiostatin inhibits coronary angiogenesis during impaired production of nitric oxide. *Circulation 2002; 105: 2185–2191*.

85- Honing ML, Morrison PJ, Banga JD, Stroes ES, Rabeling TJ. Nitric oxide availability in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev 1998; 14: 241–249.*

86- Ziche M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance *P. J Clin Invest 1994; 94: 2036–2044*.

87- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al.Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet 1992; 340: 1111-1115.*

88- Pitocco D, Zaccardi F, Tarzia P, Milo M, Scavone G, Rizzo P, et al. Metformin improves endothelial function in type 1 diabetic subjects: a pilot, placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab 2013; 15: 427-431*.

89- Güleç S. Endokrin Sistem Hastalıklarında Kalp. Edit: Candan İ-Oral D. *Kardiyoloji Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi* Antıp A.Ş. Yayınları. 2002; 64: 1157-1170.

90- Grasso AW. Nonlipid cardiovascular risk factors. In: Brian P. Griffin, Eric J. Topol eds. *Manual of Cardiovascular Medicine*. Third edition, Cleveland: Lippincott Williams& Wilkins. 2009; Chapter 40: 585-587.

91- Sena CM, Matafome P, Louro T, Nunes E, Fernandes R, Seiça RM. Metformin restores endothelial function in aorta of diabetic rats. *Br J Pharmacol 2011; 163: 424–437.*

92- Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1344–1350.*

93- Kraemer de Aguiar LG, Laflor CM, Bahia L, Villela NR, Wiernsperger N, Bottino DA, et al. Metformin improves skin capillary reactivity in normoglycaemic subjects with the metabolic syndrome. *Diabet Med 2007; 24: 272–279.*