

Koroner Ateroskleroz ve Diyabet

CORONARY ATHEROSCLEROSIS AND DIABETES

Dursun DURSUNOĞLU*, Harun EVRENGÜL*, Asuman KAFTAN**,
Mustafa KILIÇ***, Yurdaer SERMEZ****

* Yrd.Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

*** Prof.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

**** Prof.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, DENİZLİ

Özet

Erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan ateroskleroz, inflamatuvar bir hastalıktır ve belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Diyabet varlığında ise ateroskleroz, erken gelişmekte, yaygın olmakta ve hızla ilerlemektedir. Tip II diyabetin makrovasküler komplikasyonları ateroskleroz ile bağlantılı olup koroner kalp hastalığı (KKH), bunlardan biridir. Hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi diğer risk faktörleriyle birlikteliğinin sık olması nedeniyle diyabet, KKH risk eşdeğeri olarak kabul edilmiştir. Diyabette en sık ölüm nedeni % 55 ile KKH'dır. Diyabetiklerde ateroskleroz, birden çok ve karmaşık mekanizmalar ile oluşmakta ve aterosklerotik lezyonlar bazı farklılıklar göstermektedir. Diyabette oluşan aterom plağı instabil, kolayca erozyone veya rüptüre olur ve gelişen trombüs sonucu akut koroner sendromlar meydana gelir.

Kan glukoz kontrolü ve diğer risk faktörlerinin modifikasyonu ile aterom plağını bir miktar stabilize etmenin ve lezyonları geriletebilmenin mümkün olduğu ve böylece koroner olayların azaltılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Koroner kalp hastalığı, Diyabet

T Klin Kardiyoloji 2004, 17:55-60

Summary

Atherosclerosis, one of the most common causes of mortality and morbidity, is an inflammatory disease and occurs depending on environmental risk factors in people who have common underlying genetic and risk factors. In the presence of diabetes mellitus (DM), atherosclerotic lesions have tendency to develop more earlier, and in more diffuse form. Macrovascular complications of Type II DM are related with atherosclerosis, and one of them is coronary heart disease (CHD). Since diabetes may occur with hypertension, obesity and dyslipidemia, it is accepted as CHD equivalence. The most common causes of mortality in DM is CHD. In diabetics atherosclerotic lesions develop with very different and complex mechanisms, so the lesions have certain different characteristics. Atherosclerotic plaques in diabetics are unstable in character, so they are more prone to fissure or rupture leading to development of acute coronary syndromes.

As a result, it might be possible to decrease coronary events by stabilizing atherosclerotic plaque, and regressing atherosclerotic lesions via the control of plasma glucose levels and modification of other risk factors.

Key Words: Atherosclerosis, Coronary heart disease, Diabetes

T Klin J Cardiol 2004, 17:55-60

Diyabet, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açabilen önemli bir hastalıktır (1). Makrovasküler komplikasyonlar, ateroskleroz gelişmesiyle bağlantılı olup Koroner kalp hastalığı (KKH), bunlardan biridir. Serebrovasküler hastalık (İnme) ile periferik damar hastalığı, Tip II diyabetin diğer makrovasküler komplikasyonları olup retinopati, nefropati ve nöropati de diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında yer alır. Türk erişkinlerinde diyabet ve glukoz intoleransı prevalansları sırasıyla %7,2 ve %6,7'dir (2). Diyabet, endokrin hastalığının yansısı aynı

zamanda "kardiyovasküler" bir hastalıktır; KKH sıklığı, Tip I diyabette %20, Tip 2' de ise %25-45'tir (3) ve diyabette en sık ölüm nedeni de KKH'dır (%55) (4). Akut koroner olaylar ve mortalite diyabetiklerde 3 kat fazla olup diğer risk faktörlerinin (RF) eşliğinde 5 kat fazladır (5,6). Diyabetik hastalarda (özellikle Tip I) ayrıca "sessiz miyokard infarktüsü (Mİ) ve sessiz iskemi" sıklığı (7,8) ve bu durum retinopati ile nöropati eşliğinde daha belirgindir (9,10). Uzun süreli ve yükselmiş glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyi ile karakterize tip 2 diyabette, KKH ve ölüm riskinin

önemli derecede arttığı gösterilmiştir (11). Ayrıca koroner by-pass (KABG) ve anjiyoplasti hastalarının %25'i diyabetiktir (12). Diğer risk faktörleriyle yakın ilişkisi ve Mİ mortalitesinin yüksek (4-6 kat) olması nedeniyle diyabet, KKH risk eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (13). KKH ve KKH risk eşdeğerleri, 10 yıllık majör kardiyak olay riski açısından (>%20) en yüksek riskli grubu oluşturur.

Ateroskleroza genel bakış

Ateroskleroz, erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir ve belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkar (14). Ateroskleroz, bütün orta boy ve küçük arterleri tutabilir, gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren başlar, ancak erken dönemde damar lümenini tıkamadığı için bulgu vermez. Klinik bulgular, aterosklerotik plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra, erkekte 40, kadında 50' li yaşlardan sonra ortaya çıkar.

Ateroskleroz, damar lümeninin değil, "duvarının" hastalığıdır ve "inflamatuvar" bir hastalıktır (15) (Monosit (Makrofaj) +T-Lenfosit (CD-40 L) = Yağlı çizgi). İnflamasyon süreci, "genetik kontrol" altındadır. Aterogenez, arter "endotelinin zedelenmesi" ile başlar. Endotel, damar iç yüzeyinde tek sıra halindedir, kana geçirgen değildir, pasif bir bariyer olmayıp son derece aktiftir; endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları vardır ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynar (16-19). Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak bütün "risk faktörleri," *oksidatif stres, mekanik, hemodinamik ve şimik etkiler* sonucu endotel yapısını bozar (19,20).

Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler ile adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır ve gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu meydana gelmektedir (14-16). Sonuçta aterosklerotik plak oluşumun yanı sıra gelişen intimal hiperplazi de damar lümenini daraltmakta veya tıkamaktadır. Trombositler' den salgılanan faktörler: platelet faktör 4 (PF-4),

adenosin difosfat (ADP), endoperoksidler, beta-tromboglobulin (B-TBG), plateletten elde edilen büyüme faktörü (PDGF), tromboksan A2 (TX-A2), noradrenalin (NA), serotonin' dir. Endotel' den salgılananlar: 1- vasküler ve intersellüler adhezyon molekülleri (VCAM-1 ve ICAM-1), ELAM-1, selektinler, tümör nekrotizan faktör (TNF- α), interlökinler (IL-1 ve 6), makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF), nekrotizan faktör (NFkB), sitokinler (P- 27) ve büyüme faktörleri (PDGF, ILGF, FGF, TGF, EGF)' dir.

Trombositlerden salınan TX-A2, trombosit agregasyonuna ve vazokonstriksiyona neden olmasına karşın; endotelden salgılanan prostasiklin (PG-I2), güçlü bir vazodilatatördür ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Damar duvarında normalde TX-A2 / PG-I2 dengesi vardır, vasküler hastalıklarda bu denge bozulmuştur (21).

Sağlıklı endotelden salgılanan ve son yıllara kadar EDRF (endotel kaynaklı gevşetici faktör) olarak bilinen Nitrik Oksid (NO), vasodilatasyona neden olur, adezyon moleküllerinin azalmasına, inflamatuvar hücrelerin damar duvarına geçişinin azalmasına, TNF-a ve MCP-1 azalmasına, trombosit adhezyon ve agregasyonunun azalmasına, düz kas hücre (DKH) proliferasyonu azalmasına yol açmakta ve intimal hiperplaziyi önlemektedir (22). Shear stres, asetilkolin, bradikinin, histamin, trombin, ADP, ATP ve substans P, endotelden NO salınımının majör uyarıcılarıdır.

Bradikinin, prostaglandin (PG) E2, atriyal natriüretik peptid (ANP), histamin, asetilkolin, adozin ve insülin, endotel fonksiyonlarında vazodilatör etkili diğer hormonlardır. Katekolaminler, PG F2, nöropeptid Y, vazopressin, kalsiyum, doku ve plazma RAS (renin anjiyotensin sistemi) ve endotelin ise vazokonsriktör role sahiptir. Endotelin, endotel hücrelerinden salınan ve bilinen en güçlü vazokonsriktör amindir (23).

Endotel disfonksiyonunda lokal anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ve anjiyotensin II (A II) üretimi artar, NO düzeyi düşer. Artmış ADE aktivitesi ve doku A II etkisiyle; vazokonstriksiyon (endotelin artışı), inflamasyon (sitokinler, MCP-1, VCAM, ICAM artışı), tromboz (plazminojen

aktivatör inhibitör-PAİ-1 ve trombosit agregasyonu artışı), vasküler yeniden şekillenme (remodeling; PDGF, FGF, IGF, TGF-B artışı, proliferasyon, DKH migrasyonu, ekstrasellüler matriks yapımı) ve plak instabilitesi (metalloproteinaz ve AII artışı) meydana gelir (24-26).

Endotel hasarında, salgılanan serotonin, histamin, adrenalin, ADP damar geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. ADP reseptörleri, trombosit agregasyonunda rol almaktadırlar.

Endotel hasarında ilk lezyon, yağlı çizgi' dir. Mononükleer hücreler endotele yapışırlar. Özellikle, "okside LDL" ile yüklü monositler "subendotelyal" bölgeye geçerek aktive lipidden zengin makrofajları oluştururlar. Köpük hücrelerinden (foam cell) zengin ve az miktarda T-Lenfosit içeren bu yapı, aterosklerozun ilk lezyonu olup "yağlı çizgi (fatty streak)" adını alır. Normalde sağlıklı düz kas hücreleri, kontraktıl özellik taşır. Halbuki aterosklerozda düz kas hücreleri sentezleyici özelliğe sahiptir. Giderek artan bir ekstrasellüler matriks sentezlenir. Kolesterolden zengin hale gelip büyüyen erken lezyona medya' dan intima' ya "düz kas hücre (DKH) migrasyonu" başlar ve sonuçta "hücre proliferasyonu" olur, hücrelerin mikrozomal içerik ve aktiviteleri artar ve "kollagen, elastin ve mukopolisakkarid" salgılanması artar; yani PDGF, "bağ dokusu proliferasyonu" nun tetiğini çekmektedir (27-29). Subendotelyal lipid depolanması ile lezyon giderek büyür ve arter lümenini kısmen tıkamaya başlar (fibröz plak gelişimi). Bu aşamada, klinik olayları başlatacak plak rüptürü henüz yoktur.

Komplike lezyon gelişimi (plak rüptürü ve trombüs): Normalde plağın fibröz çatısında yapım ve yıkım dengededir. Plak, hem dıştan (mekanik stres ve RF' nin devam etmesi nedeniyle), hem içten yıpranır. İnflamatuvar süreç sonucu, plak içi makrofajlar (T-Lenfosit CD-40 L etkisiyle) matriks metalloproteinazları salarlar. Metalloproteinazlar (MMP-1,2,3), kollajenaz, jelatinöz B, stromyelisin' dir. Plağın fibröz çatısını yıkarlar (plak fissürü / rüptürü) ve plağın üstündeki endotel ayrılınca da subendotelyal doku kan ile temasa geçer. Subendotelyal doku, Faktör VII ve Lp (a)' dan

zengin olup trombojenik özelliğindedir.

Trombositler, zedelenen endotel bölgesine (subendotelyal bölgeye) Gp Ib reseptörüyle ve F.VIII (Willebrand faktörü) ile fibrinojene Gp IIb / IIIa reseptörüyle bağlanarak alfa granüllerini boşaltırlar: PDGF salınır ve aterosklerozu başlatan olayın tetiği çekilmiş olur. PDGF, düz kas hücre (DKH) ve fibroblast reseptörlerine bağlanır, DKH' de fosforilasyon ve DNA yapımı sonucu "DKH proliferasyonuna" yol açar; kollajen, elastin, mukopolisakkarid (MPS) salgılanmasını uyarır (27-29).

Ateroskleroz gelişiminde, özetlenirse, başlıca 3 evre vardır:

1- Yağlı çizgi (fatty streak): En erken ateroskleroz lezyonu olup makroskopik olarak damar yüzeyinden hafif kabarık çizgilerdir, ancak lümeninde tıkanıklığa yol açmazlar.

2- Fibröz plak: Makroskopik olarak görülebilen ve damar lümeninde kısmen obstrüksiyona yol açan yapılardır.

3- Komplike lezyon: Plak fissüre veya rüptüre olduğunda üzerine trombüs binmesi ile oluşan ve asıl klinik olaylara yol açan ilerlemiş lezyondur. Trombüs oluşumu, plak üzerindeki "endotel erozyonu"na ya da "fibröz kapsülün "yırılması"na bağlıdır. Oluşan trombüs, intramural / intralümenal' dir.

Trombüs oluşumu sonucu, damar lümeni parsiyel veya tam olarak tıkanır ve akut koroner sendromlar meydana gelir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, aterosklerozun "inflamatuvar" bir hastalık olduğunu ve bir inflamasyon göstergesi olan CRP' nin (özellikle high-sensitive CRP) serumda yükselmesinin KKH için bir önbelirleyici olduğunu göstermektedir (30,31).

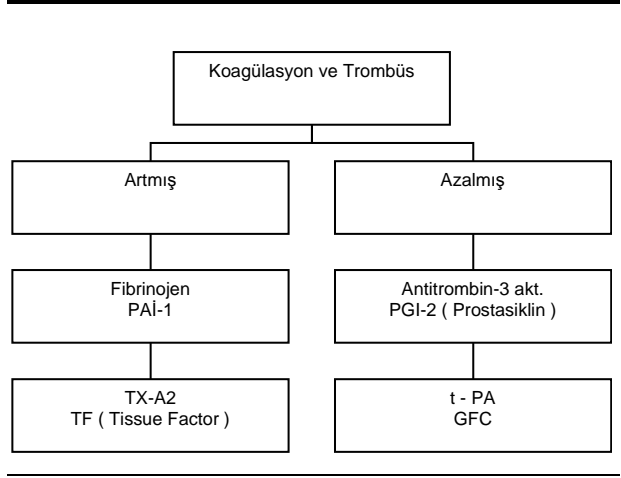
Aterosklerozda klinik, plak içeriği"ne bağlıdır (32). Plak içeriği: lipid + fibrotik içerik' ten oluşur. Plak, ne kadar lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı (kapsülü) ince ise, rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimi o kadar fazla demektir. Hassas plaklar, hemoraji içeren plaklar ve büyük kalsifik nodül

içeren plaklar trombüse yatkın plaklardır. Büyük lipid çekirdek (lipidden zenginlik), makrofaj artışı (yoğun inflamasyon) ve ince fibröz kapsül, hassas (vulnerable) plağın başlıca özellikleridir. Hassas plaklar, “tromboza” karşı hassastırlar.

Diyabette ateroskleroz

Diyabet ile hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi diğer koroner risk faktörlerinin birlikteliği oldukça sıktır (5). İnsüline bağımlı olmayan diyabet (Tip II) genellikle obezite ile birlikte ve plazma insülin düzeyleri normal ya da yükselmiş olup hastalık, insülin rezistansı ile karakterizedir. Glukozun insülin ile başlayan regülasyonunda hücresel düzeyde bir defekt söz konusudur. Bu durum, aterosklerozu kolaylaştırmakta ve sürecinin erken başlamasına ve hızla ilerlemesine neden olmaktadır. Diyabette ateroskleroz’ da birden çok mekanizma söz konusudur ve karmaşıktır (33-35). Bunlar: İnsülin direnci (Tip 2 DM), abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi, otonomik disfonksiyon, endotel disfonksiyonu, büyüme faktörleri aktivasyonu, sitokinlerin salınımı ve inflamasyon, hücre proliferasyonu artması, DKH proliferasyonu, endotel geçirgenliğinin artması, ekstrasellüler matris yapımı, nörohormonal (ADE aktivite artışı -A II artışı-) ve endotelin artması), nitrik oksid (NO) azalması (sentezi azalır ve yıkımı artar), biyolojik antioksidanların azalması, hiperkoagülabilite ve trombüs oluşumu, lipoprotein modifikasyonu ve apoptoz’ dur. Diyabette hiperkoagülabilite ve tromboza eğilimin nedenleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Fizyolojik rolleri, kimyasal reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkan “serbest radikaller”in “dokuya zararını önlemek” olan biyolojik antioksidanlar (antioksidan enzimler ve vitaminler) şunlardır: süperoksid dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz ve redüktaz enzimleri ile E vitamini (α - tokoferol), C vitamini (askorbik asid), beta karoten ve A vitamini (retinol)’ dir. Flavonoidler ise meyve, sebze, çay ve şarapta bulunan antioksidan grubudur. Antioksidan yokluğunda oluşan oksidatif stres sonucu lipidler, proteinler ve nükleik asitlerde moleküler hasar meydana gelir (36-42): a) Lipoprotein modifikasyonu oluşur; LDL ve HDL glikolize olur, böylece damar duvarına geçiş artar ve reseptöre bağlanma azalır. b) LDL

Tablo 1.



oksidasyonu artar: LDL, küçük ve yoğun LDL partikülüne dönüşerek aterojen olur, aterosklerotik plak oluşumuna yol açar. Okside LDL, ayrıca NO salınımını azaltarak VD’u engeller, vazospazm’ a yol açar; adhezyon moleküllerinin ve kemotaktik faktörlerin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını artırır ve sonuçta DKH migrasyonu ve proliferasyonu oluşur.

Aterojenik lipidemi

Diyabette, en sık rastlanan lipid bozukluğu Trigliserid (TG) yükselmesidir. LDL-K düzeyi çok kez normale de bunun TG içeriği normalden fazladır ve küçük, yoğun (aterojen) LDL partiküllerinden oluşur. Diyabette HDL-K azalmıştır, bunda eşlik eden abdominal yağ artışının (obezite) ve artmış TG’ lerin rolleri de vardır. Son zamanlarda gerçekleştirilen meta-analiz çalışmaları, yüksek trigliserid düzeyinin de koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (43). Diyabette insülin rezistansına bağlı olarak, ayrıca serbest yağ asidi (FFA) artışı, Apo B ve Hepatik lipaz artışı da söz konusudur (41).

Diyabetik Lezyon

Diyabetiklerde görülen aterosklerotik lezyon, şu özellikleri ile genel aterosklerotik lezyondan bazı farklılıklar gösterir:

1- Diyabetik lezyon, erken gelişen, diffüz, ilerleyici lezyondur.

2- Aktif inflamasyon içerir (Yoğun T-Lenfosit ve Makrofaj, artmış TNF-a ve MMP aktivitesi).

3- Plak instabilitesi (hassas plak) vardır.

4- Total ve subtotal oklüzyon sıklığıdır.

5- Restenoz fazladır ve kollateral gelişimi azdır.

6- Otonom nöropati sıklığıdır (Aritmiye bağlı ölüme yol açar, sessiz miyokard infarktüsü ve iskemi nedenidir) (9,10).

Sonuç olarak diyabet, KKH risk eşdeğeridir ve diğer RF' leri eşliğinde çok daha fazla olmak üzere, akut koroner olaylar ve ölüm gelişiminde başlıca rol oynamaktadır. Diyabette kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolü KKH ve kardiyak olay sıklığını % 40 oranında azaltır (44,45). Ayrıca diğer RF' nin modifikasyonu ile ateroskleroz plağını bir miktar stabilize etmenin, yani lipid içeriğini ve inflamatuvar özelliği azaltmanın mümkün olduğu gösterilmiştir (46,47). Sonuçta ateroskleroz gelişmesi önlenemez veya geciktirilebilir; lezyonlar geriletilir ve koroner olaylar azaltılabilir.

KAYNAKLAR

- Butler R, MacDonald T, Struthers AD, et al. The clinical implications of diabetic heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19: 1617-27.
- Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, et al. And the TURDEP Group: Epidemiology of diabetes and obesity in Turkey. *Diabetes Research and Clinical Practise* 2000; 50: S142, P574 (Suppl).
- Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, et al. Incidence of macro-vascular disease in diabetes mellitus: the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1991; 34: 584-9.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, et al. Diabetes, other risk factors and 12 year mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
- Turner RC, Millns H, Neil A, et al. Risk factors for coronary artery disease in non- insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998; 316: 823-8.
- Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin- glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
- Naka M, Hiramatsu K, Aizawa T, et al. Silent myocardial ischaemia in non- insulin dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J* 1992; 123: 46-52.
- Negrusz M, Moszczynska J, Zythiewicz D, et al. Frequency of silent ischaemic heart disease in patients with diabetes mellitus. *Pol-Merkuriusz-Lek* 1997; 3 (14): 53-6.
- Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, et al. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Q J Med* 1990; 278: 635-46.
- Torry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, et al. Occurrence, predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 308-15.
- Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43: 960-7.
- Ellis SG, Narins MD. Problem of angioplasty in diabetics. Editorial. *Circulation* 1997; 96: 1707-10.
- Grundy SM, Becker D, Clarck LT, et al. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* May 2001; 285 (19): 2486-97.
- Thompson GR: A handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd., London, 1990.
- Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, et al. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992; 141: 1427-33.
- Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması. (Ed. ler: Gökdemir O, Paloğlu KE), MSD İlaçları A.Ş., İstanbul, 1993.
- Gibbons H. Endotelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79: 3-8.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-6.
- Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20: II-11-II-17.
- Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, et al. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96: 3287-93.
- Gerrard JM, White JG. Prostaglandins and thromboxanes: "middelman" modulating platelet function in hemostasis and thrombosis. *Progress in Hemostasis and Thrombosis* 1982; 4: 87-125.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension* 1998; 12: 365-72.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
- Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. The relevance of tissue angiotensin – converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88: (suppl): 1L-20L.

25. Dzau VJ. Tissue angiotension and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047.
26. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 2756-67.
27. Jackson CM, Nemerson Y. Blood coagulation. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 765.
28. Majerus PW, Miletich JP, Kane WP, et al. The formation of thrombus on platelet surface. In Mann KG, Taylor FB Jr eds. *The regulation of coagulation*. New York: Elsevier 1980; 215.
29. Heldin CH, Westermark B, Wasteson A. Platelet- derived growth factor, purification and partial characterization. *Proc Natl Acad Sci* 1979; 76:3722-6.
30. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
31. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-90.
32. Van der Wal A, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture- pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 334-44.
33. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 327-59.
34. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
35. Taylor AA. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2001; 30:4.
36. Witztum JL, Horkko S. The role of oxidized LDL in atherogenesis: immunological response and antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 811: 88-99.
37. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 268-74.
38. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27: 503-18.
39. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613-28.
40. Reaven GM. Abnormal lipoprotein metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1987; 83 (Suppl 3A): 31-40.
41. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A): 18B-25B.
42. Willams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567-74.
43. Assmann G, Schulte H, Cullen P. new and classical risk factors-the Munster Heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 1997;2:237-42.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
45. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-12.
46. Superko HR, Krauss RM. Coronary artery disease regression: convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 1994; 90: 1056-69.
47. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 725-41.

Geliş Tarihi: 20.08.2003

Yazışma Adresi: Dr. Dursun DURSUNOĞLU
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, DENİZLİ
ddursunoglu@tnn.net