

# KORONER ARTER HASTALIĞINDA HbA1c DÜZEYİ İLE ENDOTEL FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

## The Relationship Between HbA1c Level And Endothelial Functions In Coronary Artery Disease

Mehmet KIŞ<sup>1</sup>, Elton SOYDAN<sup>2</sup>, Tuba TATLI KIŞ<sup>3</sup>, Gülden HAKVERDİ<sup>4</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Endotel fonksiyon bozukluğu koroner arter hastalığı gelişiminde ve prognozunda önemli rol oynar. Koroner arter hastalığında, uzun süreli ortalama glisemik indeksi gösteren bir parametre olan glikolize hemoglobin (HbA1c) endotel fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Koroner anjiyografi ile belgelenmiş koroner arter hastalığı olan 56 hasta çalışmaya dahil edildi. Akım aracılı vazodilatasyon (AAD) testi ile endotel fonksiyonları değerlendirildi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov (n≥50) testiyle incelendi. HbA1c ve AAD yüzdelik değişim arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 56 hastanın ortalama yaşı 61,5±10,3 yıldır. Hastaların %71' i erkek, %29' u kadın ve ortalama vücut kitle indeksi 27,5±5,5 kg/m<sup>2</sup>'dir. AAD testinde ortalama radial arter bazal çapı 0,25 (±0,028) cm, AAD sonrası ortalama radial arter çapı 0,28 (±0,033) cm olarak saptandı. HbA1c düzeyleri ile endotel fonksiyonlarını gösteren arter çapındaki yüzdelik değişim arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu görüldü (r=-0,306, p=0,022).

**Sonuç:** Koroner arter hastalığında, uzun süreli ortalama glisemik indeksi gösteren HbA1c düzeyleri endotel fonksiyon bozukluğunda bağımsız bir faktör olarak düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner Arter Hastalığı; Endotel Fonksiyonu; Hba1c

### ABSTRACT

**Objective:** Endothelial dysfunction plays an important role in the development and prognosis of coronary artery disease. We aimed to evaluate the effects of glycolized hemoglobin (HbA1c), which is a parameter that shows the long-term mean glycemic index, on endothelial functions in coronary artery disease.

**Material and Methods:** Fifty-six patients who has coronary artery disease documented by coronary angiography were included in this study. Endothelial functions were evaluated by flow-mediated vasodilation (FMD) test. IBM SPSS Statistics 25.0 program was used for statistical analysis. The suitability of numerical variables to normal distribution was examined with Kolmogorov Smirnov (n≥50) test. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between HbA1c and FMD percent change.

**Results:** The average age of 56 patients included in this study was 61.5 ± 10.3 years. 71% of the patients are male, 29% of patients are female and mean body mass index is 27.52 ± 5.54 kg / m<sup>2</sup>. In the FMD test, the mean radial artery basal diameter was 0.25 (±0.028) cm, and the mean radial artery diameter after FMD was 0.28 (± 0.033) cm. A negative correlation was observed between HbA1c levels and the percentage change in artery diameter that was showed endothelial functions (r = -0.306, p = 0.022).

**Conclusion:** In coronary artery disease, HbA1c levels that showing long-term mean glycemic index can be considered as an independent factor in endothelial dysfunction.

**Keywords:** Coronary Artery Disease; Endothelial Function; Hba1c

<sup>1</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı  
Silopi Devlet Hastanesi  
Kardiyoloji Kliniği

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı  
Silopi Devlet Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Kliniği

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi  
Bilişim Anabilim Dalı

Mehmet KIŞ, Uzman Dr.  
(0000-0003-0775-8992)  
Elton SOYDAN, Öğr. Gör. Uzman Dr.  
(0000-0002-9897-5484)  
Tuba TATLI KIŞ, Uzman Dr.  
(0000-0001-6952-3748)  
Gülden HAKVERDİ, Arş. Gör.  
(0000-0002-8078-0451)

### İletişim:

Uzman Dr. Mehmet KIŞ  
T.C. Sağlık Bakanlığı Silopi Devlet  
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği  
**Telefon:** +90 553 534 0016  
**e-mail:** drmehmet.kis@hotmail.com

**Geliş tarihi/Received:** 10.09.2020

**Kabul tarihi/Accepted:** 02.11.2020

**DOI:** 10.16919/bozoktip.793119

Bozok Tıp Derg 2021;11(1):22-28

Bozok Med J 2021;11(1):22-28

## Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH), dünyada morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir (1). Ateroskleroz uzun dönemde klinik olarak stabil anjina veya akut koroner sendrom olarak görülen KAH' a yol açar. Endotel, dolaşımdaki kan ile vasküler duvar arasındaki ara yüzü temsil eder. Sinyal iletimindeki rolü ve çoklu vazoaaktif maddelerin kaynağı olarak vasküler hemostazın önemli bir düzenleyicisidir (2). Endotel fonksiyonun değişmesi morfolojik olarak aterosklerotik değişikliklerin gelişmesinden önce meydana gelir. Endotel disfonksiyonu, plak ruptürü ve trombozun ayrıca akut veya kronik miyokard iskemisinin ana patolojik mekanizması olabilir (3,4). Endotel disfonksiyonu aterosklerotik lezyon gelişimine ve daha sonraki klinik bulgulara katkıda bulunur (5). Endotel disfonksiyonu artmış kardiyovasküler (KV) olay riski ile ilişkilidir ve bu nedenle varlığı artmış KV riskin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (6-7). Akım aracılı dilatasyon (AAD), vasküler endotel hücrelerinin işlevini değerlendirir. Endotel disfonksiyonunu gösteren azalmış AAD, KV hastalıklar dahil olmak üzere majör vasküler komplikasyonlar için ön gördürücü bir faktördür (8). Glikolize hemoglobin (HbA1c) konsantrasyonu uzun süreli ortalama glisemik indeksi gösterir ve bir risk ön gördürücüsüdür (9). Azalmış AAD hiperglisemik durumlarda endotel disfonksiyonun bir belirteci olarak kullanılır (10,11). Bu çalışmada HbA1c düzeyinin KAH'lı hastalarda endotel fonksiyon bozukluğuna katkısı olup olmadığı araştırılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Polikliniğe başvuran, ilgili hekimince koroner anjiyografi (KAG) yapılan ve KAG ile belgelenmiş koroner arter hastalığı olan 56 hasta dahil edilme ve dışlama kriterleri ile değerlendirildikten, çalışma anlatıldıktan ve gönüllü onam formları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük hastalar, radial arterden nabız alınamayan, sınırlı ekojenite nedeniyle optimal ultrasonografik değerlendirme yapılamayan olgular ve bilgilendirilmiş gönüllü onam vermeyen hastalar dahil edilmedi. KAH, ister obstrüktif olsun ister obstrüktif olmasın epikardiyal arterlerde aterosklerotik plak birikimi ile karakterize bir patolojik süreçtir. KAH, akut koroner sendromlar veya kronik koroner sendromlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmaya akut koroner sendrom olan hastalar ve KAG sonucuna göre normal koroner arter açıklığı tespit edilen hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların medikal tedavi düzenlenmesi ilgili hekimince yapılmış olup, hastaların tümü KAH açısından optimal medikal tedavi altındaydı. Çalışmamız prospektif, gözlemsel çalışmadır. Çalışmamızın etik kurul onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.12.2017 tarihinde 17-12.1/22 karar numarası ile alınmıştır.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncı (KB) ve kalp hızı gibi vital bulgular, başvuru şikayetleri, komorbid hastalıklar ve biyokimyasal parametreler ile ilgili veriler olgu rapor formunda ilgili yerlere detaylı şekilde dolduruldu. Hastalara transtorasik ekokardiyografi, GE Healthcare Vivid E9 4D Cardiovascular Ultrasound System cihazı, M5S-D, 1.5-4.6 MHz probu kullanılarak yapıldı.

### Akım aracılı vazodilatasyon testi

AAD testi için GE Healthcare Vivid E9 4D Cardiovascular Ultrasound System cihazı, 11L-D, 4.5-12 MHz probu kullanıldı. Hastalar işlemden 30 dakika öncesine kadar işlemi etkileyebilecek kafein, sigara veya çay gibi ürünler tüketmemişti. İşlemden önce en az 5 dakika dinlenmişlerdi. İşlemin yapıldığı ortam sessiz ve aydınlıktı, ayrıca hastalar işlem boyunca sırtüstü pozisyonda kaldılar. Bu yöntemde, distal el ya da distal önkol arterlerin tıkanması için manşon 5 dk. boyunca 220 mmHg basınç ile şişkin vaziyette kaldıktan sonra hızla söndürüldü ve manşon çıkarıldı. Maksimum radial arter çap ve yüzdeleri değişimi manşon söndürüldükten sonra 3 dakika boyunca ultrasonografik yöntemle incelenerek kayıt altına alındı.

Radial arter AAD yüzdeleri değişimi aşağıdaki formül ile hesaplandı;

$$\text{Akım Aracılı Dilatasyon} = \left( \frac{\text{Reaktif Hiperemi Sonrası Çap} - \text{Bazal Arter Çapı}}{\text{Bazal Arter Çapı}} \right) \times 100$$

Radial arter çapı iki boyutlu görüntüde damarın anterior duvar intimasından, posterior duvar intimasına kadar santimetre (cm) cinsinden ölçülen mesafeyle elde edildi. Elektrokardiyografi (EKG) eşliğinde kardiyak siklus belirlenerek yapılan ölçümlerle optimal damar çapı saptandı. Ölçümler diyastol sonunda alındı. Radial arterin bazal çapı ile AAD sonrası çap ve yüzdeleri

değişimi ultrasonografik yöntemle kaydedildi. Taranan tüm görüntüler bağımsız gözlemci tarafından gelecekteki analizler için diskte saklandı.

### İstatistiksel Analiz

SPSS Statistics v25.0 (IBM Corp. 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ( $n \geq 50$ ) testiyle incelendi. Nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk sağlandığında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Paired Samples t Test) kullanıldı. Nümerik değişkenler için korelasyon analizi (Spearman korelasyon analizi) yapıldı. HbA1c ve AAD yüzdeleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm hipotezler için anlamlılık düzeyi  $< 0,05$  kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen KAG ile belgelenmiş KAH' ı olan 56 hastanın ortalama yaşı  $61,5 \pm 10,3$  olmakla birlikte hastaların %71' i erkek cinsiyet, %29' u kadın cinsiyetti. Ortalama VKİ  $27,5 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup> ve hastaların %44,6'sı New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf I idi. Hastaların başvuru şikayetleri arasında en sık izlenenler %50 oranında göğüs ağrısı ve %35,7 oranında nefes darlığıydı. Hastaların %23,2' sinde sigara kullanım öyküsü, %19,6'sında ise alkol kullanım öyküsü vardı. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1' de özetlenmiştir. Hipertansiyon %82,1 oranında en çok görülen komorbid hastalıktı. Hipertansiyon dışında sık görülen komorbiditeler %42,9 oranında diabetes mellitus ve %39,3 oranında hiperlipidemi idi. Anemi ise sadece 5 (%8,9) hastada mevcuttu. Çalışma popülasyonuna ait komorbid durumlar Tablo 2' de özetlenmiştir. Biyokimyasal parametrelerden ortalama üre değeri  $35,86 (\pm 18,74)$  mg/dl, ortalama LDL değeri  $100,57 (\pm 38,79)$  mg/dl ve ortalama hemoglobin (Hb) değeri  $13,44 (\pm 2,23)$  g/dl'dir. Yapılan ekokardiyografide hastaların ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (LVEF) değeri  $53,46 (\pm 9,44)$  ve sol atriyum (LA) çapı  $3,88 (\pm 0,53)$  cm'dir. Hastalara ait laboratuvar ve görüntüleme bulguları Tablo 3' te özetlenmiştir. AAD testinde ortalama radial arter bazal çapı  $0,25 (\pm 0,028)$

cm, AAD sonrası ortalama radial arter çapı  $0,28 (\pm 0,033)$  cm saptandı ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 1.** Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Demografik özellikler	n= 56
Yaş (yıl)	61,48±10,27
Erkek cinsiyet (n) (%)	40 (71,4)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,52±5,54
Sigara (n) (%)	13 (23,2)
Alkol kullanımı (n) (%)	11 (19,6)
<b>Klinik özellikler</b>	n= 56
Sistolik KB (mmHg)	142,59±20,13
Diastolik KB (mmHg)	79,59 ±13,19
Kalp hız/dakika	75,73±13,28
NYHA sınıf I (n) (%)	25 (44,6)
NYHA sınıf II (n) (%)	17 (41,5)
<b>Şikayetler</b>	n= 56
Göğüs ağrısı (n) (%)	28 (50)
Nefes darlığı (n) (%)	20 (35,7)
Çarpıntı (n) (%)	5 (8,9)
Presenkop (n) (%)	3 (5,4)
Senkop (n) (%)	1 (1,8)

\*KB: kan basıncı; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; VKİ: Vücut kitle indeksi

AAD sonrası radial arter yüzdeleri çap değişimi ortalama  $12,03 (\pm 2,93)$  saptandı. Akım aracılı vazodilatasyon testi bulguları Tablo 4' te özetlenmiş olup radial arter çap değişim grafiği Şekil 1' de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama HbA1c değeri  $6,22 (\pm 1,64)$ ,

**Tablo 2.** Hastalara ait komorbid hastalıklar

Komorbid durumlar	n= 56
Hipertansiyon (n) (%)	46 (82,1)
Diabetes Mellitus (n) (%)	24 (42,9)
Hiperlipidemi (n) (%)	22 (39,3)
Periferik arter hastalığı (n) (%)	7 (12,5)
KOAH (n) (%)	5 (8,9)
Anemi (n) (%)	5 (8,9)
Kronik KY (n) (%)	4 (7,1)
KBY (n) (%)	4 (7,1)
Tiroit hastalığı (n) (%)	2 (3,6)
AF (n) (%)	2 (3,6)

\* AF: atriyal fibrilasyon; KBY: kronik böbrek yetmezliği; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KY: kalp yetmezliği

**Tablo 3.** Çalışma popülasyonuna ait laboratuvar ve görüntüleme bulguları

Laboratuvar bulguları	Ortalama ( $\pm$ standart sapma)
Üre (mg/dL)	35,86 ( $\pm$ 18,74)
Kreatinin (mg/dL)	1,06 ( $\pm$ 0,85)
Total kolesterol (mg/dL)	173,68 ( $\pm$ 43,58)
HDL (mg/dL)	44,27 ( $\pm$ 11,04)
LDL (mg/dL)	100,57 ( $\pm$ 38,79)
Beyaz küre (k/mm <sup>3</sup> )	8,25 ( $\pm$ 2,39)
Hemoglobin (g/dL)	13,44 ( $\pm$ 2,23)
Açlık glikoz (mg/dL)	133,61( $\pm$ 60,9)
HbA1c (%)	6,22 ( $\pm$ 1,64)
TSH (mU/L)	2,02 ( $\pm$ 1,45)
Görüntüleme bulguları	
LVEF (%)	53,46 ( $\pm$ 9,44)
LA çapı (cm)	3,88 ( $\pm$ 0,53)
lvsd çapı (cm)	1,17 ( $\pm$ 0,16)
Pwd çapı (cm)	1,08 ( $\pm$ 0,163)

\*HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; lvsd: interventriküler septum diyastol; LA: sol atriyum; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; Pwd: posterior duvar diyastol; TSH: tiroit uyarıcı hormon

ortanca değeri ise %5,55 (minimum %4,2 - maksimum %12,5)'dir. HbA1c düzeyleri ile AAD testinde endotel fonksiyonlarını gösteren arter çapındaki yüzdellik değişim arasında negatif yönde zayıf bir ilişki vardır ( $r = -0,306$ ,  $p = 0,022$ ). HbA1c ile AAD yüzdellik değişimi arasındaki ilişki Şekil 2' de gösterilmiştir.

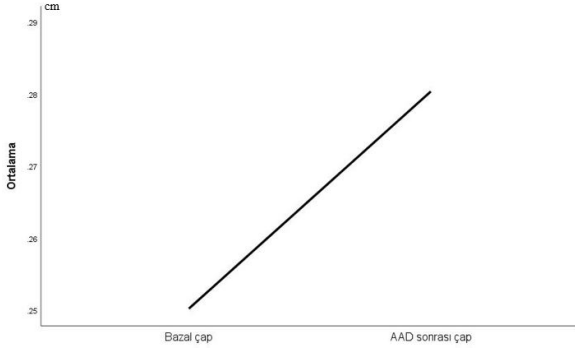
## TARTIŞMA

Kararlı tıkcayıcı KAH' ı olan hastalarda endotel fonksiyonu, semptomların ve KV riskin bağımsız bir ön gördürücüsüdür (12). Kanıtlanmış KAH' ı olan 281 hastada yapılan bir çalışma, periferik endotel disfonksiyonun KV olay risk artışında ön gördürücü bir role sahip olduğunu göstermiştir (13). Endotel fonksiyonu, geleneksel olmayan ve şimdiye kadar bilinmeyen faktörler de dahil olmak üzere bir kişide

mevcut olan tüm aterojenik ve ateroprotektif faktörlerin entegre bir indeksidir ve gelecekteki KV olaylar için geleneksel risk faktörlerine ek olarak ön gördürücü bir değere sahip olduğu bildirilmiştir (14). Ayrıca, endotel disfonksiyonu aterosklerozun başlangıcından aterotrombotik komplikasyona kadar olan tüm aşamalarında çok önemli bir role sahiptir (15,16). Bununla birlikte ek faktörler hastalık prognozuna ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilir. İleri glikasyon son ürünleri (AGE) karbonhidratların karbonil grubu ve amino asitlerin serbest amino gruplarının bir araya gelmesi oluşan ürünlerdir ve oksidatif stres AGE oluşumunu tetikleyen faktörlerden biridir (17). AGE üretiminin artması da süper oksit oluşumu ile oksidatif stresi artırır (18). Süperoksit anyonlarının, en önemli endojen vazodilatör olan endotel kaynaklı nitrik oksidi (NO) inaktive ettiği, böylece endotel disfonksiyonu ve vazokonstriksiyonu teşvik ettiği bilinmektedir (19). Ek olarak oksidatif stres inflamasyon, hipertrofi, apoptoz, hücre göçü, fibrozis ve anjiyogenez artışına sebep olarak vasküler yeniden şekillenmeye katkı sağlar (20). HbA1c ise, endojen AGE'lerden biri olup, uzun dönem ortalama glisemik indeksi gösteren bir parametredir. HbA1c ile kan glikozu düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla 131 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada ortalama kan glikozu değeri ile HbA1c değerleri arasında korelasyon bulunduğu ve bu korelasyonun KV mortalite ve morbidite açısından ayrıca DM'nin izlemi açısından son derece önemli olduğu belirtilmiştir (21). Hiperglisemi, DM'de endotel disfonksiyonunun gelişmesinde en önemli nedensel faktördür (22). Fakat endotel disfonksiyonu DM gelişiminden önce meydana gelebilir. Bu bağlamda, tip 2 DM tanılı hastalarla birinci derece akraba olan sağlıklı kişilerde, endotel hücre aktivasyonunun artmış plazma belirteçleri ile birlikte endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma görülmektedir (23). Çalışmamızda da KAH olan bireylerde DM varlığından bağımsız olarak HbA1c düzeyi yüksek olan kişilerde endotel fonksiyonunu gösteren akım aracılı vazodilatasyonda bozulma saptadık.

**Tablo 4.** Akım aracılı vazodilatasyon testi

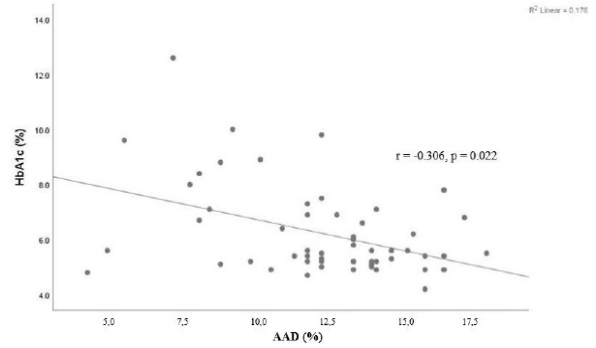
AAD testi	Arter bazal çapı	AAD sonrası arter çapı	AAD sonrası yüzdellik çap değişimi	P değeri
Ortalama ( $\pm$ standart sapma) (cm)	0,25 ( $\pm$ 0,028)	0,28 ( $\pm$ 0,033)	12 ( $\pm$ 2,93)	<b>&lt;0,001</b>

**Şekil 1.** Akım aracılı vazodilatasyon testinde radial arter çapındaki değişim grafiği

AAD: Akım aracılı vazodilatasyon

Vasküler endotel fonksiyonun değerlendirilmesinde noninvaziv teknikler arasında en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri AAD testidir (24). AAD' den primer sorumlu mediatör endotel kaynaklı NO'tir (25). AAD testinde meydana gelen shear stres NO salınımını provoke eder, bu da vazodilatasyona neden olur ve endotel fonksiyonunun bir indeksi olarak yüzdelik değişim olarak ifade edilir (25). AAD ultrasonografi (USG) aracılığı ile yapılan bir yöntemdir. USG kolay, ucuz, noninvaziv bir yöntem olması ile birlikte uygun koşullar sağlanarak yapıldığında doğru sonuçlar veren bir yöntemdir. Bu nedenle çalışma popülasyonunda endotel fonksiyonu USG aracılı AAD testi ile değerlendirildi. Endotel disfonksiyonunun tip 1 ve tip 2 DM hastaları ile DM olmaksızın insülin direnci saptanan hastalarda meydana geldiğini düşündürecek yeterli veri mevcuttur (23,26,27). Ancak, literatürde DM varlığından bağımsız olarak HbA1C düzeyi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışma sayısı azdır (28-30).

Ağustos 2013 ile Ağustos 2015 arasında yapılan, 131 ardışık tıkaçıcı olmayan koroner arter ateroskleroza olan hastanın dahil edildiği, obstrüktif olmayan KAH varlığında endotel fonksiyonlarını etkileyen faktörlerin araştırıldığı bir prospektif gözlemsel çalışmada, AAD %6'nın altında olan grupta ortalama HbA1c düzeyleri, %6'nın üstünde olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiş ( $6,49 \pm 0,94$  vs.  $5,79 \pm 0,53$   $p < 0,001$ ). Bu çalışmada AAD %6'nın altında olan grup ile %6'nın üstünde olan grupta DM görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $29,7\%$  vs.  $16,9\%$ ,  $p = 0,121$ ) (29).

**Şekil 2.** HbA1c düzeyleri ile AAD arasındaki ilişki

AAD: akım aracılı vazodilatasyon

Toplam 220 dirençli hipertansiyon hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada, dirençli hipertansiyona kontrolsüz diyabetin eşlik ettiği hasta grubunda kontrollü diyabetin eşlik ettiği hasta grubuna göre endotel disfonksiyonunun daha fazla olduğu, HbA1c ile AAD arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuş ( $r = -0,34$ ; P değeri  $< 0,01$ ) ayrıca HbA1c'nin dirençli hipertansif hastalarda yapısal ve fonksiyonel vasküler hasarın bir biyobelirteci olarak yararlı olabileceği belirtilmiştir (28). Endotel fonksiyonları birçok parametre ve medikasyondan etkilenmektedir. Bu medikasyonlardan biri de KAH tedavisinde kullanılan statinlerdir. Statinlerin endotel fonksiyonlarına etkilerini araştıran, 104 statin kullanan hastanın (50 atorvastatin ve 54 rosuvastatin kullanıcısı) dahil edildiği bir çalışmada, hem atorvastatin hem de rosuvastatin grubunda endotel fonksiyonlarının bir yıl sonra iyileştiği AAD ve endotel bağımsız dilatasyon yöntemi ile gösterilmiş. Atorvastatin ve rosuvastatin alan gruplarda endotel fonksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış (30). Çalışmamızda hastaların %39,3' ü hiperlipidemik hastaydı fakat hastane yatışında çalışmaya dahil edilen hastaların optimal statin tedavisi ilgili hekimince sağlanmıştı.

Endotel fonksiyonlarını etkileyen parametrelerden biri olan Pentraxin-3, hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonuna, inflamasyona ve artmış arteriyel sertliğe yol açabilen inflamatuvar süreçlerin yeni bir biyobelirtecidir. 90 hipertansif hastanın dahil edildiği bir çalışmada serum Pentraxin-3 seviyelerinin hipertansif hastalarda endotel AAD ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiş. Bu çalışmada endotel fonksiyonları bizim

çalışmamızda olduğu gibi AAD testi ile noninvaziv olarak değerlendirilmiş (31). Bizde çalışmamızda bir diğer biyokimyasal parametre olan ortalama glisemik indeksi gösteren HbA1c düzeylerinin endotel fonksiyonları üzerinde etkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızın sonucunda HbA1c yüksekliği ile endotel fonksiyonları arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızın kısıtlılıklarının başında tek merkezli olması gelmektedir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına rağmen HbA1c düzeyleri ile endotel fonksiyonun güvenilir göstergelerinden biri olan AAD arasındaki ilişkinin istatistiği bir değere ulaşması KAH' a sahip bireylerde yüksek HbA1c düzeylerinin endotel disfonksiyonuna katkı sağladığı görüşünü desteklemektedir. Nitrogliserin aracılı vazodilatasyon testi ile endotel fonksiyonlarının değerlendirilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olabilir. KAH varlığında endotel fonksiyonları ile HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha yüksek sayıda hastanın alındığı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Koroner arter hastalığı olan hastalarda HbA1c değeri gelecekteki kardiyovasküler olaylar açısından önemli bir ön gördürücü role sahip olan endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili görünmektedir. Bu çalışmanın ileride koroner arter hastalığı olan hastalarda endotel fonksiyonlarını etkileyen parametreler üzerine yapılacak randomize çalışmalara öncü olacağını düşünmekteyiz.

## Tasdik ve Teşekkür

Bu çalışma 16-20 Eylül 2020 tarihinde düzenlenen 2nd International Young Academy of Cardiology E-Congress'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur. Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır. Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, MS, Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol.* 2010; 35(2): 72–115. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2009.10.002

2. Vita JA, Keaney JF. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation.* 2002;106:640–2. DOI: 10.1161/01.cir.0000028581.07992.56.

3. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473(7347):317-25. DOI: 10.1038/nature10146.

4. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(9):e108–14. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.

5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362:801–9. DOI: 10.1038/362801a0

6. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;106:653–8.

7. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;101:1899–906.

8. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120:502–9.

9. Weykam C. HbA1c: A review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med.* 2013;33(6):393-400. DOI: 10.3343/alm.2013.33.6.393.

10. Yugar-Toledo JC, Tanus-Santos JE, Sabha M, Sousa MG, Cittadino M, Tácito LH, et al. Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest.* 2004;125(3):823-30. DOI: 10.1378/chest.125.3.823.

11. Prattichizzo F, Giuliani A, Ceka A, Rippo MR, Bonfigli AR, Testa R, et al. Epigenetic mechanisms of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Clin Epigenetics.* 2015;7:56

12. Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(41):3175-81. DOI: 10.1093/eurheartj/eh351.

13. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:2673–8.

14. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis and treatment. *Coron Artery Dis.* 2014;25(8):713–24.

15. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(4):323-30. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.074.

16. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Sumida H, Kurokawa H,

- Fujisue K, et al. Successful diet and exercise therapy as evaluated on self-assessment score significantly improves endothelial function in metabolic syndrome patients. *Circ j.* 2013;77:2807-15. DOI:10.1253/circj.CJ-13-0549
17. Demirel Y, Yıldırım H. İleri glikasyon son ürünleri ve böbrek hastalıkları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2018;7(1): 210-7.
18. Voronova V, Zhudenko K, Helmlinger G, Peskov K. Interpretation of metabolic memory phenomenon using a physiological systems model: what drives oxidative stress following glucose normalization? *PLoS One.* 2017;12(2):e0171781. DOI: 10.1371/journal.pone.0171781
19. Zicha J, Dobesova Z, Kunes J. Relative deficiency of nitric oxide-dependent vasodilation in salt-hypertensive Dahl rats: the possible role of superoxide anions. *J Hypertens.* 2001;19:247-54.
20. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review. *Curr Hypertens Rev.* 2015;11:132-42.
21. Motor S, Dokuyucu R, Sefil F, Rifaioğlu MM, Yengil E, Ulutaş KT, et al. Relationship between HbA1c and blood glucose level in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *Dicle Med J.* 2013;40(4):616-20. DOI: 10.5798/diclemedj.0921.2013.04.0343
22. De Vriese AS, Verbeuren T J, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoute PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol.* 2000;130(5):963-74. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703393.
23. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first degree relatives of subjects with type 2 DM in association with insulin resistance. *Circulation.* 2000; 101:1780-4.
24. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:397-404. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00277.x.
25. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer DS, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelium dependent flow mediated vasodilatation of brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:257-65.
26. Dogra G, Rich L, Stanton K, Watts GF. Endothelium dependent and independent vasodilatation studies at normoglycemia in type I diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Diabetologia.* 2001; 44:593- 601.
27. Yu HI, Sheu WH, Lai CJ, Lee WJ, Chen YT. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus subjects with peripheral artery disease. *Int J Cardiol.* 2001;78:19-25.
28. Moreno B, Faria AP, Ritter AMV, Yugar LBT, Ferreira-Melo SE, Amorim R, et al. Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus. *J Clin Hypertens.* 2018;20(5):910-17. DOI: 10.1111/jch.13293.
29. Li YP, Fan ZX, Gao J, Sun XP, Zhu GH, Zhang YH, et al. Influencing factors of vascular endothelial function in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis: a 1-year observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):40. DOI: 10.1186/s12872-020-01326-2.
30. Demir V, Doğru MT, Ede H, Yılmaz S, Alp C, Çelik Y, et al. The effects of treatment with atorvastatin versus rosuvastatin on endothelial dysfunction in patients with hyperlipidaemia. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(3):162-6
31. Alp Ç, Dogru MT, Karadeniz M, Sarak T, Demir V, Çelik Y, et al. Serum pentraxin-3 levels and flow-mediated dilation in dipper and non-dipper hypertension. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(3):e22718. DOI: 10.1002/jcla.22718