

Nondiyabetik İskemik Kardiyomiyopatili Hastalarda İnsülin Rezistansının Araştırılması

Dr. Fatih KARATAŞ (1), Dr. Gökçen GÖKCAN (1), Dr. Esma ALTUNOĞLU (2)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hastanemizde yatarak tedavi gören, diabeti olmayan iskemik dilate kardiyomiyopatili hastalar ile sağlık kontroller arasında insülin direnci olup olmadığını araştırdık.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya toplam 75 hasta alındı. Vaka grubu 50 kişi olup, hastaların 46'sı erkek, 4'ü kadındı. Yaş ortalaması 60.5'du. Kontrol grubu ise 25 kişi olup, bunların 21'i erkek, 4'ü kadındı. Yaş ortalaması 56.0 idi. Vakaların tamamına kan sayımı, serum glukoz, keratinin, üre, Na, K, AST, LDH, ALP, Cpk, total bilirubin, total protein, albumin, globulin düzeyleri ve tam idrar tahlili yapıldı. Tüm hastalara EKG çekildi, transtorasik ekokardiografi uygulandı. İmmulite Analizör yöntemi ile C-peptid ve insülin düzeylerine bakıldı. Elde edilen sonuçlar C-peptid için verilerin karşılaştırılmasında Student's t testi, insülin için Mann Whitney U testi, insülin C-peptid arasındaki ilişkinin gösterilmesi için ise Spearman's rho katsayısı kullanıldı.

Bulgular: Deney grubundaki hastaların insülin ve C-peptid düzeyleri, kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$).

Sonuç: İskemik kardiyomiyopatili hastalarda insülin rezistansı saptanmıştır ve su rezistans prognozu ve tedaviyi etkileyecek niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: İskemik kardiyomiyopati, insülin rezistansı

SUMMARY

The Difference of Insulin Resistance Between Ischemic Cardiomyopathy patients

The aim of our study is to show the difference of insulin resistance between ischemic cardiomyopathy patients and healthy people. Our study group is composed of 50 patients with nondiabetic ischemic cardiomyopathy and a control group composed of 25 healthy subjects. All the patients have undergone transthoracic echocardiography and C-peptide and insulin levels of all the patients have been studied. In patients with ischemic cardiomyopathy C-peptide and insulin levels were significantly high. In conclusion; in ischemic cardiomyopathy patients insulin resistance is highly prevalent which may affect treatment and prognosis.

Key words: Ischemics Cardiomyopathy, insulin resistance

GİRİŞ

İskemik kardiyomiyopati, son yıllarda giderek artan oranlarda, önceki yıllara göre genel popülasyonda daha fazla görülmeye başlamıştır. Bu oran genel popülasyonda %0.5-1 oranında iken, 65 yaş üzerinde %4-5'lere kadar çıkmakta ve yıllık mortalite oranı % 20'yi bulmaktadır (1).

İskemik kardiyomiyopatili hastalarda hücre düzeyinde enzim aktivitesindeki değişiklikler, glukoz metabolizmasındaki anormallikler sonucu insüline karşı direnç gelişmektedir. Kalp ve iskelet kasında insülinin asıl etkisi, glukoz alımını ve kullanımını artırırken, yağ asidi metabolizmasını azaltmaktadır. Glikoz normalde kardiyomi-

yositler içinde toplam adenozin trifosfat (ATP) üretiminin %5- 10'undan sorumlu iken, kontraktıl proteinleri ve enerji pompalarını ilgilendiren ve enerji harcayan reaksiyonlara ATP sağlamasında özellikle önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Bunun nedeni, glukoz ve yağ içinde değil, stoplazma içinde gerçekleşmesidir. Hücresel insülin direnci, glukoz miktarını ve kardiyomiyositlerin glukozu metabolize etme yeteneğini azaltabilir. İskemi sonrası gelişen kardiyomiyozitler sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, ciddi insülin direnci bulunduğu, bazal ve uyandırılmış (glukoz yüklemesinden sonra) insülin ve C-peptid seviyelerinde yükselmeler olduğu gösterilmiştir (2,3,4).

Bu çalışmada hastanemizde yatarak tedavi gören diabeti olmayan iskemik dilate kardiyomiyopatili hastalar ile sağlıklı kontroller arasında insülin direnci olup olmadığı araştırıldı.

İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı (1)

İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Şefi (2)

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza hastanemizde yatarak tedavi gören diyabeti olmayan iskemik kardiyomyopatisi olan 50 hasta ve diyabeti olmayan sağlıklı bireylerden oluşan 25 birey dahil edildi. Vaka grubunun 46'sı erkek, 4'ü kadındı. Yaş ortalaması 60.5 idi. Kontrol grubunun 21'i erkek, 4'ü kadındı. Yaş ortalaması 56.0 idi. Vakaların tamamına kan sayımı, serum glukoz, keratinin, üre, Na, K, AST, ALT, LDH, ALP, CPK, total protein, albumin, globulin düzeyleri ve tam idrar tahlili yapıldı, EKG çekildi, transtorasik ekokardiografi uygulandı. İmmulite Analizör yöntemi ile C-peptid ve insülin düzeylerine bakıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken C-peptid için verilerin karşılaştırılmasında Student't testi, insülin için Mann Whitney U testi, insülin ve C-peptid arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında Spearman's rho katsayısı kullanılmıştır.

BULGULAR

Vaka grubu, hastanemizde yatarak tedavi gören, diyabeti olmayan, geçmiş yıllarda myokard enfarktüsü geçirmiş olan veya iskemiye bağlı olarak medikal ya da cerrahi tedavi uygulanmış, kardiyomyopati gelişmiş olan hastalar arasından seçildi. Vakaların çekilen elektrokardiyografilerinde iskemiye ait bulgular mevcuttu (Patolojik Q,T negatifliği, ST depresyonu gibi). Vakaların tümüne uygulanan transtorasik ekokardiografide, dilate kardiyomyopati bulgusu olarak, tüm kalp boşluklarında genişleme, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonunda düşme tespit edildi. Tüm hastaların serum glukoz düzeylerine bakıldı. 120 mg/dl üzerinde serum glukoz düzeyi olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Vaka grubundaki hastaların insülin düzeyleri, kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.0001$). C-peptid düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.0001$). Hem insülin, hem C-peptid değerleri diyabeti olmayan iskemik kardiyomyopati hastalarda normal bireylere göre yüksek tespit edilmiş olup, bu da insülin direnci varlığını göstermektedir. Vaka grubundaki hastalarda bakılan insülin ve C-peptid arasındaki korelasyon araştırmasında ise Spearman's rho katsayısı 0.77 bulunmuş olup, bu da orta güçte bir bağıntıyı göstermektedir. Yani insülin seviyesi arttıkça, C-peptid düzeyi de artmaktadır. Kontrol grubu bireylerde bakılan insülin ve C-peptid arasındaki korelasyon araştırmasında ise Spearman's rho katsayısı 0.91 bulunmuş olup, bu da çok güçlü bağıntı anlamındadır. İnsülin seviyesi arttıkça beraberinde C-peptid düzeyi de artmaktadır.

TARTIŞMA

İnsülin rezistansının nedenleri üzerine çeşitli hipotezler ileri sürülmüş ve çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli faktörlerin bu durumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Kanda dolaşan serbest yağ asitleri kalp yetersizliğinde artmaktadır. Bu durum artmış norepinefrin konsantrasyonunun sonucudur. Norepinefrinin arttırdığı serbest yağ asitleri hem kalpte, hem de iskelet kaslarında glukoz kullanımını azaltmaktadır (5,6,7,8). Kronik kalp yetersizliğinde oksidatif ve lipolitik enzimlerinin dağılımı bozulduğunda, insüline doku cevabı da bozulmaktadır (9). GLUT-4 adındaki taşıyıcı proteinin kalp yetersizlikli hastaların myokardında azalmış olduğu da gösterilmiştir. Bu durum da sorumlu faktörlerden biridir. Kardiyovasküler tablosu bozulmuş hastalarda daha az egzersiz kapasitesi ve faaliyeti beklenir. Fizik egzersiz, insülin sensitivitesini etkilediğinden hastalarımızda yüksek C-peptid ve insülin seviyeleri bu durumdan etkilenmiş olabilir (10,11). Aldosteron seviyesi ile insülin duyarlılığı arasında belirgin bir ilişki de gösterilmiştir. Kalp yetersizliğinde periferik kan akımındaki azalma bu seviyeleri etkilemektedir. Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda periferik vasküler cevabın azalması, iskelet kasına hem oksijenin hem de insülinin dağılımını bozar (12,13). İnsülin rezistansının varlığı, nedenlerinin yanı sıra sonuçları itibarıyla da dikkati çeken özellikler taşımaktadır. İnsülin belirgin bir antidiüretik etkiye sahiptir. Bu etki, klinik sonuçları ve tedaviyi etkileyecek düzeydedir (14). Myokard seviyesinde insülin rezistansı kalp kası hücrelerinin enerji kaynağı olarak glukoz kullanımını azaltır. Olasılıkla bu yolla da yetersizlik bulguları kötüleşir. Ayrıca iskelet kası hücrelerinde de glukoz kullanımının bozulması, bu hastalarda azalmış kas gücünün de nedenidir. Kas atrofi ile karakterize olan kardiyak kaseksi de sonuç olarak beklenebilir (15).

Kanadalı erkek hastalarda yapılan bir çalışmada hiperinsülineminin, iskemik kalp hastalarında, diğer parametreler olan serum trigliserid, kolesterol fraksiyonu ve apoprotein B'den bağımsız olarak riski arttırmakta olduğu gösterilmiştir (16). İnsülin rezistansının kalp yetersizliğinin primer veya sekonder fenomeni olduğu da tartışmalıdır. Swan ve arkadaşları, insülin rezistansı ve derecesinin etyolojisiyle ilgili olmadığını, kalp yetersizliğinin şiddetini yansıttığını rapor etmişlerdir (5).

Hastanın kullandığı ilaçlar, özellikle furosemid ile insülin rezistansı arasında ilişki de araştırılmıştır. Ancak bir bağlantı gösterilememiştir (18).

Swan ve arkadaşlarının, iskemik kalp hastalığına bağlı kronik kalp yetersizlikli 10 hastada yaptıkları bir çalışmada, bu hastalarda insülin rezistansı olduğu sap-

tanmıştır (18). Bizim çalışmamız ise 50 hasta, 25 kişilik kontrol grubuyla yapılmış olup, Swan ve arkadaşlarının vardığı sonuç gibi iskemik kardiyomiyopatili hastalarda insülin rezistansı olduğu sonucuna ulaştık.

Sonuç olarak, iskemik kardiyomiyopatili hastalarda insülin rezistansı, prognozu ve tedaviyi etkileyecek özelliklere sahiptir.

Tablo 1: Grupların özellikleri

n=75	n	Cinsiyet	Yaş (ort. yıl)
Vaka grubu	50	46 erkek 4 kadın	60.5
kontrol grubu	25	21 erkek 4 kadın	56.0

Tablo 2: Vaka ve kontrol grubunda insülinin karşılaştırılması

İnsülin (uIU/ml)	
Mann-Whitney U	309.5
p	0.0001

Tablo 3: İnsülin ve C-Peptid arasındaki korelasyon

		C-peptid	İnsülin
Vaka grubu Spearsman's rho	C-peptid	1	0.771
	İnsülin	0.771	1
Kontrol grubu Spearsman's rho	C-peptid	1	0.913
	İnsülin	0.913	1

KAYNAKLAR

- 1- Murdoch DR, Love MP, Robb Sd et al. Importance of heart failure as a cause of death. Eur Heart J 1988;18:29-1835.
- 2- Tavazzi L. Epidemiological burden of heart failure. Heart 1998;79:S6-S9.
- 3- Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Eur Heart 1999;20:789-795.
- 4- Katz AM. Cellular mechanism in congestive heart failure. Am J Cardiol 1998;62:3A-8A.

- 5- Baliga, R.A. Lammertsma, C. Rhodes, T. Aitman, J. Scott and J.S. Kooner. 1995. Positron emission tomography localises insulin resistance to skeletal muscle in premature coronary disease. Circulation 92:1-16.
- 6- Paolisso G., A Gambardella, D. Galzerano, A.D'Amore q, P. Rubino, M. Verza, P. Teasuuro, M. Varrichio and F.D'Onofrio. 1994 Total-body and myokardial substrate oxidation in congestive heart failure. Metab Clin Exp 43:174-179.
- 7- Randie P.J., P.B. Gariand, C.N. Hales and E.A. Newsholme. 1963. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1:785-789.
- 8- Marangou A. G., F.P. Alford, G. Ward, F. Liskaser, P.M. Aitken, K.M. Weber, R.C. in humans: a minimal model analysis. Metab Clin Ewp 37:885891.
- 9- Sullivan MJ, Gren HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. 1990:81.
- 10- Hardin D.S., B.Azzarelli, J. Edwards, J. Wigglesworth, L. Maianu, G. Brechtel, A Johnson, A Baron and W.T. Garwey 1995. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in endurance-trained athletes: effects on blood flow and differential expression of GLUT-4 in skeletal muscles. J Clin Endocrinol Metab 80:2437-2446.
- 11- Annuzzi G., G. Riccardi, B. Capaldo and L. Kaijer. 1991. Increased insulin-stimulated glucose uptake by exercised human muscle one day after prolonged physical exercise. Eur J Clin Invest. 21:6-12.
- 12- Lindsay D., Holdright D.R., Clarke D. et al. Endothelial control of lower limb blood flow in chronic heart failure. Heart 1996;75:469-76.
- 13- Lejemtel T. H., Maksin C. S., Lucido D. et al. Failure to augment maximal limb blood flow in response to one-leg versus two-leg exercise in patients with severe heart failure. Circulation 1986;74:245-51.
- 14- De Fronzo D.A The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications. Diabetologia 1981;21:165-71.
- 15- Anker S.D. Swan J.W., Volterrani M., Chua T.P., Clark Al. Eur Heart J 1997;18:259-69.
- 16- Despres J.P., B. Lamarche, P. Maurige, B. Cantin, G.R. Dagenais, S. Moorjani and P.J. Lupien. 1996. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med;334:952957.
- 17- J.W. Swan, S.D. Anker, F. Levy. Insulin resistance in chronic heart failure: Relation to severity and etiology of heart failure. 1997;30:527.