

Kronik kalp yetersizliği olan metabolik sendromlu hastalarda insülin direncinin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonu ve fonksiyonel kapasite ile ilişkisi

The relationship between insulin resistance and left ventricular systolic and diastolic functions and functional capacity in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome

Dr. Funda Başyigit, Dr. Ahmet Temizhan, Dr. Özgül Malçok, Dr. Erkan Kahraman,
Dr. Erman Çakal, Dr. Mehmet Timur Selçuk, Dr. Şule Korkmaz

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Endokrinoloji Kliniği, Ankara

Amaç: Kronik kalp yetersizliği (KKY) ile insülin direnci (İD) arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Çalışmamızda KKY olan metabolik sendromlu olgularda İD'nin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonu ve fonksiyonel kapasite ile olan ilişkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Metabolik sendromu olan 50 KKY hastası (NYHA sınıf I-III; 40 erkek, 10 kadın; ort. yaş 60±10) çalışmaya alındı. Diyabetin dışlandığı hasta grubunda metabolik sendrom tanısı AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung, Blood Institute) ölçütlerine göre kondu. İnsülin direnci için, homeostatik modelle değerlendirilen İD (HOMA-İD) hesaplandı. Sol ventrikül yapısı ve fonksiyonu, nabızlı dalga Doppler ve doku Doppler görüntüleme yöntemleri kullanılarak ekokardiyografi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastalar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ≤%40 (n=25) ve >%40 (n=25) olmasına göre değerlendirildiğinde, EF ≤%40 olan grupta NYHA fonksiyonel sınıfı daha ileri (p<0.001) bulunurken, açlık plazma insülini ve HOMA-İD değerleri açısından anlamlı fark yoktu. İnsülin direnci olan (HOMA ≥2.7; n=19) ve olmayan (HOMA <2.7; n=31) hastalarda sol ventrikül yapısı ve sistolik ve diyastolik fonksiyonları anlamlı farklılık göstermedi. İnsülin direnci olan grupta NYHA fonksiyonel kapasitesi daha düşük (p<0.0001) idi. HOMA-İD değerleri NYHA sınıfı arttıkça anlamlı yükselme sergiledi.

Sonuç: Metabolik sendromu olan KKY hastalarında İD, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bulunmadı, ancak NYHA fonksiyonel sınıfında bozulma ile ilişkili bulundu.

Anahtar sözcükler: Ekokardiyografi; kalp yetersizliği; insülin direnci; metabolik sendrom X; natriüretik peptid, beyin; ventrikül disfonksiyonu, sol.

Objectives: The relationship between chronic heart failure (CHF) and insulin resistance (IR) has long been recognized. We examined the relationship of IR with left ventricular (LV) systolic and diastolic functions and functional capacity of CHF patients with metabolic syndrome.

Study design: The study included 50 nondiabetic CHF patients with metabolic syndrome (NYHA class I-III; 40 men, 10 women; mean age 60±10 years). Metabolic syndrome was diagnosed according to the AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung, Blood Institute) criteria. Insulin resistance was determined by the homeostasis model assessment (HOMA). Pulse-wave Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging were performed to assess LV structure and functions.

Results: Patients with LV ejection fraction ≤%40 (n=25) had significantly higher NYHA functional class (p<0.001) compared to those with EF >%40 (n=25). Fasting plasma insulin concentrations and HOMA-IR did not differ significantly in this respect. No significant differences were found in LV geometrical patterns, diastolic and systolic functions in patients with (HOMA ≥2.7; n=19) or without (HOMA <2.7; n=31) HOMA-IR. However, patients with HOMA-IR had a lower NYHA functional capacity (p<0.0001). HOMA-IR showed significant increases in parallel with NYHA functional class.

Conclusion: Our findings suggest that IR in CHF patients with metabolic syndrome is not associated with LV systolic and diastolic functions, but is strongly linked with worsening in NYHA functional capacity.

Key words: Echocardiography; heart failure; insulin resistance; metabolic syndrome X; natriuretic peptide, brain; ventricular dysfunction, left.

Geliş tarihi: 23.06.2009 Kabul tarihi: 23.09.2009

Yazışma adresi: Dr. Funda Başyigit. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06100 Sıhhiye, Ankara. Tel: 0312 - 306 18 29 e-posta: ftuna02@yahoo.com

Kalp hastalıklarının hemen tümünün ulaşacağı son nokta kronik kalp yetersizliğidir (KKY). Günümüzün en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan kalp yetersizliğinin etyolojisinde koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diyabet gibi klasik risk faktörleri yanı sıra^[1,2] son yıllarda insülin direncinin (İD) de önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir.^[3,4] İnsülin direncinin diyabetten bağımsız olan bu etkisi daha çok aterogenezi hızlandırmasına bağlanmakla birlikte, miyokarda olan doğrudan etkileri de kalp yetersizliğinin patofizyolojisinde rol oynamaktadır.^[5-8] Benzer şekilde, İD'nin klinikteki yansıması olarak kabul edilen metabolik sendromun da kalp yetersizliği gelişimini artıran bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. NHANES III kohortunda (National Health and Nutrition Examination Survey III) yapılan bir analizde, metabolik sendrom olanlarda kalp yetersizliğinin iki kat fazla oranda geliştiği saptanmıştır.^[9,10] Bu araştırmalarda metabolik sendrom ile kalp yetersizliği arasındaki ilişkinin büyük oranda İD üzerinden olduğu ileri sürülmüşse de, epidemiyolojik bir analiz olması nedeniyle, neden-sonuç ilişkisi tam olarak kurulamamıştır. Literatürü gözden geçirdiğimizde, metabolik sendromda kalp yetersizliği riskini artıran asıl etkenin İD olup olmadığının yeterince netlik kazanmadığını görmekteyiz.

Çalışmamızda, KKY ve diyabetik olmayan metabolik sendromlu olgularda İD varlığının sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına ve hastaların fonksiyonel kapasitesine etkisi ve kalp yetersizliğinin prognostik göstergelerinden olan beyin natriüretik peptit (BNP) düzeyi ile olan ilişkisi araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hastanemiz kardiyoloji polikliniğine Mart-Haziran 2007 tarihleri arasında başvuran ve koroner arter hastalığına bağlı olarak KKY gelişen, diyabetik olmayan metabolik sendromu olan, 20 yaşın üzerindeki 50 hasta (40 erkek, ort. yaş 60±10; 10 kadın, ort. yaş 63±8) çalışmaya alındı. Klinik olarak kalp yetersizliği semptom (New York Heart Association -NYHA- sınıfı I-III) ve bulgularının olması, hastanın son 12 ay içinde en az bir kez kalp yetersizliği tanısıyla hastaneye yatırılmış olması ve istirahat halinde yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerin objektif olarak gösterilmiş olması KKY olarak kabul edildi.^[11] Koroner anjiyografide en az bir koroner arterde %50 veya üzerinde daralma görülen hastalar koroner arter hastası olarak kabul edildi.

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmaya alınmadı: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)

>%50, NYHA fonksiyonel sınıfı IV, son bir ay içinde dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılma, son altı ay içinde akut koroner sendrom veya koroner revaskülarizasyon öyküsü, ciddi kapak hastalığı, atriyal fibrilasyon, doğumsal kalp hastalığı veya iskemik olmayan kardiyomyopatilere bağlı kalp yetersizliği, diyabet, kronik böbrek hastalığı (serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1.5 mgr/dl, kadınlarda >1.3 mgr/dl) veya karaciğer yetmezliği, kronik enflematuvar ve aktif enfeksiyöz hastalık. Çalışma için etik kurul onayı alındı.

Metabolik sendrom tanısı AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung, Blood Institute) ölçütlerine göre kondu.^[12] Metabolik sendrom varlığı aşağıdaki ölçütlerden üç veya daha fazlasının bulunması olarak kabul edildi: Bel çevresi (erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm); trigliserit yüksekliği (≥ 150 mgr/dl veya trigliserit yüksekliği için ilaç tedavisi); yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü (erkeklerde <40 mgr/dl, kadınlarda <50 mgr/dl veya HDL-K düşüklüğü için ilaç tedavisi); yüksek kan basıncı (sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya hipertansiyon öyküsü olması ve antihipertansif ilaç kullanılması); yüksek açlık glukozu (≥ 100 mgr/dl veya glukoz yüksekliği için ilaç kullanılması).

Bel çevresi, hastanın gövdesi çıplakken ve hafif ekspirasyon sonunda, alt kaburga kenarıyla krsta iliyaka arasındaki en ince kısımdan destekli mezura ile yere paralel olarak ölçüldü. Hastaların boy ve kilo ölçümleri günlük kıyafetleri çıkarılmadan hesaplandı. Beden kütle indeksi ağırlık(kg)/boy(m)² formülü ile hesaplandı. Kan basıncı birey oturur pozisyonda iken her iki koldan Erka marka sfigmomanometre ile ölçüldü. Kan basıncı yüksek çıkan koldan üçüncü bir ölçüm yapıldı. Aradaki farkın 20 mmHg'den fazla olduğu durumlarda dördüncü ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar ve sigara alışkanlıkları kaydedildi; fonksiyonel kapasiteleri NYHA sınıflamasına göre değerlendirildi.

On iki saatlik açlık sonrası sabah alınan venöz kan örneklerinde, total kolesterol, HDL-K, trigliserit, açlık plazma glukozu, açlık plazma insülin düzeyi, yüksek duyarlılık C-reaktif protein (ydCRP), N-terminal pro-beyin natriüretik peptit (NT-proBNP) düzeylerine bakıldı. Plazma glukoz düzeyi glukoz oksidaz enzimi yoluyla kolorometrik test yöntemiyle hesaplandı. Trigliserit, total kolesterol, HDL-K düzeyleri ise Roche'un kimyasal analizler için otomatize edilmiş kitleri kullanılarak hesaplandı. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyi,

Tablo 1. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	EF ≤ %40 (n=25)			EF > %40 (n=25)			p*
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			61.6±8.1			59.1±10.8	
Cinsiyet							
Erkek	21	84.0		19	76.0		
Kadın	4	16.0		6	24.0		
Sigara	8	32.0		5	20.0		
Hipertansiyon	22	88.0		24	96.0		
Sistolik kan basıncı (mmHg)			133.2±17.3			139.6±20.5	
Diastolik kan basıncı (mmHg)			82.8±10.6			85.0±10.0	
Bel çevresi (cm)			105.1±6.5			103.4±11.0	
Beden kütle indeksi (kg/m ²)			29.2±3.9			28.7±4.7	
Total kolesterol (mgr/dl)			188.3±45.9			177.0±37.0	
Trigliserit (mgr/dl)			159.5±75.1			196.0±78.9	
LDL-kolesterol (mgr/dl)			116.5±40.7			96.4±33.4	
HDL-kolesterol (mgr/dl)			41.2±8.5			41.8±5.9	
Açlık plazma glukozu (mmol/l)			5.9±0.6			5.6±0.6	
Açlık plazma insülini (μU/ml)			10.1±6.1			7.7±4.7	
HOMA-İD (birim)			2.6±1.4			2.4±2.1	
Plazma NT-proBNP (pg/ml)			1556.9±2817.5			642.6±329.1	0.037
Yüksek duyarlıklı CRP (mgr/dl)			2.0±2.4			0.6±0.5	0.009
ilaçlar							
ADEİ/ARB	21	84.0		21	84.0		
Beta-bloker	21	84.0		21	84.0		
Loop diüretik	14	56.0		8	32.0		
Spironolakton	7	28.0		4	16.0		
Digoksin	6	24.0		3	12.0		
Statin	13	52.0		14	56.0		
Aspirin/klopidogrel	23	92.0		23	92.0		
NYHA fonksiyonel kapasite							<0.001
Sınıf I	3	12.0		15	60.0		
Sınıf II	13	52.0		7	28.0		
Sınıf III	9	36.0		3	12.0		
Metabolik sendrom ölçütü sayısı							
3	13	52.0		14	56.0		
4	6	24.0		6	24.0		
5	6	24.0		5	20.0		

HOMA-İD: Homeostatik modelle değerlendirilen insülin direnci; ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri.
*İki grubun karşılaştırılmasında sadece anlamlı değerler verilmiştir.

Friedewald formülüne göre hesaplandı.^[13] Plazma NT-proBNP ve insülin düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemi ile Roche kitleri kullanılarak belirlendi. Yüksek duyarlıklı CRP (ydCRP) düzeyi nefelometrik yöntemle Beckman-Coulter kitleri kullanılarak hesaplandı. İnsülin direnci için, homeostatik modelle değerlendirilen insülin direnci (HOMA-İD) hesaplandı [açlık plazma insülin (μU/ml) x açlık plazma glukozu (mmol/l) / 22.5].^[14] HOMA indeksi ≥2.7 birim olan hastalarda insülin direncinin olduğu kabul edildi.^[15] Açlık plazma glukozu 100-126 mgr/dl olan hastalara oral glukoz tolerans testi yapıldı. İkinci saatte bakılan plazma glukozu ≥200 mgr/dl olan hastalar diyabetik kabul edildi.^[16]

Ekokardiyografik inceleme, sol yan yatar pozisyonunda, Vivid 7 Dimension ekokardiyografi cihazı (Vingmed Ultrasound, GE, Horten, Norveç) ile yapıldı. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile parasternal uzun ve kısa eksen, apikal 2 ve 4 boşluk görüntüleri, ayrıca parasternal uzun eksen görüntülerinde M-mod yardımı ile sol ventrikül çapları, interventriküler septum ve posteriyör duvar kalınlıkları daha önce belirtilen şekilde değerlendirildi ve hesaplandı.^[17] Sol ventrikül EF modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Apikal dört boşluk görüntülerden nabızlı dalga Doppler transmitral akım ölçümleri yapıldı. Sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından transmitral E ve A dalga hızları ölçülerek

Tablo 2. İnsülin direnci olan (HOMA \geq 2.7) ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	HOMA < 2.7 (n=31)			HOMA \geq 2.7 (n=19)			p*
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			61.1±10.2			59.2±8.4	
Cinsiyet							
Erkek	27	87.1		13	68.4		
Kadın	4	12.9		6	31.6		
Sigara	3	9.7		10	52.6		0.002
Hipertansiyon	27	87.1		19	100.0		
Sistolik kan basıncı (mmHg)			137.4±22.2			134.7±12.6	
Diastolik kan basıncı (mmHg)			84.4±10.7			83.2±9.5	
Bel çevresi (cm)			102.3±8.1			107.5±9.5	0.046
Beden kütle indeksi (kg/m ²)			27.6±3.7			31.1±4.4	0.004
Total kolesterol (mgr/dl)			179.4±47.5			188.0±30.2	
Trigliserit (mgr/dl)			156.2±70.4			213.0±79.9	0.011
LDL-kolesterol (mgr/dl)			106.5±42.4			106.3±31.4	
HDL-kolesterol (mgr/dl)			42.4±8.2			40.1±5.4	
Plazma NT-proBNP (pg/ml)			1058.9±2365.9			771.7±1539.3	
Yüksek duyarlıklı CRP (mgr/dl)			1.5±2.3			1.0±0.8	
Ekokardiyografik bulgular							
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)			40.0±8.5			41.2±6.8	
Sol ventrikül kütle indeksi (gr/m ²)			148.4±35.3			142.1±36.6	
Sol ventrikül çapı (cm)			5.6±0.8			5.4±0.5	
Mitral E/A oranı			1.0±0.5			1.0±0.5	
Yavaşlama zamanı (msn)			206.0±61.6			205.2±43.6	
İzovolümik gevşeme zamanı (msn)			93.7±17.2			97.5±16.1	
Mitral halka lateral hızı (cm/sn)			8.1±3.0			8.6±2.9	
Mitral halka septal hızı (cm/sn)			6.4±1.7			7.6±1.6	0.02
Diastolik disfonksiyon evreleri							
Derece 0	9	29.0		7	36.8		
Derece 1	14	45.2		9	47.4		
Derece 2	5	16.1		2	10.5		
Derece 3	3	9.7		1	5.3		
İlaçlar							
ADEİ/ARB	23	74.2		19	100.0		0.018
Beta-bloker	25	80.7		17	89.5		
Loop diüretik	12	38.7		10	52.6		
Spironolakton	5	16.1		6	31.6		
Digoksin	4	12.9		5	26.3		
Statin	15	48.4		12	63.2		
Aspirin/klopidogrel	28	90.3		18	94.7		
NYHA fonksiyonel kapasite							<0.0001
Sınıf I	17	54.8		1	5.3		
Sınıf II	11	35.5		9	47.4		
Sınıf III	3	9.7		9	47.4		
Metabolik sendrom ölçütü sayısı							<0.001
3	21	67.7		6	31.6		
4	9	29.0		3	15.8		
5	1	3.2		10	52.6		

HOMA-ID: Homeostatik modelle değerlendirilen insülin direnci; ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri.

*İki grubun karşılaştırılmasında sadece anlamlı değerler verilmiştir.

E/A oranı, izovolümik gevşeme zamanı (İVGZ), E hızının yavaşlama zamanı hesaplandı. Cihaz üzerinde bulunan doku Doppler fonksiyonu etkinleştirilerek ve uygun kare hızı ve kazanç ayarları yapıldıktan sonra, apikal dört boşluktan, mitral halka bazal seviyeden

interventriküler septal ve lateral segmentlere ait E dalga hızları hesaplandı. Hastalar bu konvansiyonel ekokardiyografik bulgulara göre diastolik fonksiyon açısından sınıflandırıldı.^[18] Sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) Devereux formülüne göre hesaplandı.^[19]

Tablo 3. Hastaların NYHA fonksiyonel sınıflarına göre plazma NT-proBNP, yüksek duyarlıklı CRP ve HOMA-İD değerlerinin ve ekokardiyografik verilerinin dağılımı

	NYHA sınıf I (n=18)	NYHA sınıf II (n=20)	NYHA sınıf III (n=12)	p*
Açlık plazma glukozu (mmol/l)	5.5±0.6	5.9±0.5	6.0±0.7	0.037
Açlık plazma insülini (µIU/ml)	5.4±2.2	8.9±3.5	14.1±7.7	<0.001
Plazma NT-proBNP (pg/ml)	343.7±364.9	472.4±383.0	2654.5±3819.2	0.003
Yüksek duyarlıklı CRP (mgr/dl)	0.5±0.3	1.0±0.8	2.9±3.1	0.001
HOMA-İD (birim)	1.3±0.6	2.8±1.9	3.7±1.9	<0.001
Ekokardiyografik bulgular				
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	45.3±4.6	39.8±7.3	34.5±8.4	0.001
Sol ventrikül kütle indeksi (gr/m ²)	133.8±30.0	143.7±31.6	168.2±41.6	0.028
Mitral E/A oranı	0.9±0.4	0.9±0.4	1.4±0.6	0.012
Yavaşlama zamanı (msn)	211.5±42.6	218.5±54.2	170.9±64.5	
İzovolümik gevşeme zamanı (msn)	94.1±12.1	99.7±15.9	87.6±22.7	
Mitral halka lateral hızı (cm/sn)	8.7±3.3	8.2±2.8	7.8±3.0	
Mitral halka septal hızı (cm/sn)	7.0±1.7	6.8±1.9	6.8±1.9	

NYHA: New York Heart Association; HOMA-İD: Homeostatik modelde değerlendirilen insülin direnci. *İki grubun karşılaştırılmasında sadece anlamlı değerler verilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme. Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS (for Windows) 12.0 sürümü kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler frekans (%) olarak belirlendi. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Student t-testi, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlam sınırı p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Sol ventrikül EF'sine göre (EF ≤%40 ve EF >%40) gruplandırılan hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 1'de gösterildi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, kan basıncı, bel çevresi, beden kütle indeksi, sigara kullanımı ve plazma lipit değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ)/anjiyotensin reseptör blokleri (ARB), diüretik, beta-bloker, spironolakton, digoksin, statin, aspirin ve klopidogrel kullanım oranları iki grupta benzer bulundu. NYHA'ya göre belirlenen fonksiyonel kapasitenin sol ventrikül EF'si ≤%40 olan hastalarda daha fazla bozulmuş olduğu görüldü (p<0.001). İki grupta metabolik sendrom ölçütlerinin sayısı farklı değildi.

İki grubun açlık plazma glukozu, açlık plazma insülini ve HOMA-İD değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Plazma NT-proBNP ve ydCRP değerleri sol ventrikül EF'si ≤%40 olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu (Tablo 1).

HOMA değerlerine göre İD olan ve olmayan KKY hastalarının özellikleri Tablo 2'de karşılaştırıldı. İnsülin direnci olan KKY hastalarında bel

çevresi, beden kütle indeksi, trigliserit düzeyi ve sigara içme sıklığı anlamlı derecede fazla bulundu. Yaş, cinsiyet, kan basıncı, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, plazma NT-proBNP ve ydCRP değerleri açısından fark saptanmadı (p>0.05). İnsülin direnci olan grupta ADEİ/ARB kullanımı daha fazla (p=0.018), NYHA fonksiyonel kapasitesi daha düşük (p<0.0001), metabolik sendrom ölçüt sayısı daha yüksek (p<0.0001) idi.

Ekokardiyografik değerlendirmede, İD olan ve olmayan hastalar arasında sol ventrikül EF, sol ventrikül çapı, SVKİ, mitral E/A oranı, yavaşlama zamanı, İVGZ ve mitral halka lateral hızı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Mitral halka septal hızının ise İD olan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü (p=0.02). Diyastolik disfonksiyon evrelerinin dağılımı İD olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05).

Hastalar NYHA fonksiyonel sınıflarına göre gruplandırıldığında, yaş, kan basıncı, sigara kullanımı, bel çevresi, beden kütle indeksi, lipit parametreleri, metabolik sendrom ölçüt sayısı ile ADEİ/ARB, beta-bloker, spironolakton ve statin kullanımının benzer olduğu görüldü. NYHA fonksiyonel sınıfı III olan hastalara fonksiyonel sınıfı I ve II olanlara göre daha fazla digoksin (fonksiyonel sınıf sıralamasıyla, %0, %5, %66.7; p<0.001) ve loop diüretik (fonksiyonel sınıf sıralamasıyla, %27.8, %40, %75; p=0.032) reçete edildiği belirlendi.

Hastaların açlık plazma glukozu, açlık plazma insülini, HOMA-İD, plazma NT-proBNP ve ydCRP düzeyleri NYHA fonksiyonel sınıfı arttıkça anlamlı yükselme sergiledi (Tablo 3).

Kronik kalp yetersizliği olan metabolik sendromlu hastaların NYHA fonksiyonel sınıfı ilerledikçe (I-III) ekokardiyografik verilerden sol ventrikül EF'sinin azaldığı ($p=0.001$), mitral E/A oranının ($p=0.012$) ve SVKI'nin ($p=0.028$) arttığı belirlendi (Tablo 3). Yaşlanma zamanı, İVGZ, mitral halka lateral ve septal hızları NYHA sınıflamasına göre anlamlı fark göstermedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda KKY olan metabolik sendromlu hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile İD arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bununla birlikte, İD olan hastaların fonksiyonel kapasitesi daha bozuktur ve hastaların NYHA fonksiyonel sınıfı ilerledikçe HOMA-İD değerleri de yükselmektedir.

İnsülin direnci kalp yetersizliği gelişimi için yeni bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Özellikle son on yıl içinde yapılan deneysel, küçük klinik ve büyük toplumsal tabanlı çalışmalarda kalp yetersizliği patofizyolojisinde İD'nin rol oynadığı saptanmıştır. Bu konudaki en kapsamlı veriler, aynı toplumda aynı araştırmacı grubu tarafından yapılan iki çalışmadan elde edilmiştir.^[3,20] Yaklaşık 3500 kişiyi kapsayan bu ileriye dönük, gözlemsel kohort çalışmalarında, orta ve ileri yaştaki erkeklerde İD, kalp yetersizliği gelişiminin güçlü bir öngördürücüsü olarak belirlenmiştir.^[3,20] Yirmi yılı aşkın takip sonunda, İD'nin getirdiği risk, diyabet dahil bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız bulunmuştur. Araştırmacılar sonuçlarını yorumlarken, kalp yetersizliği riskinin bozulmuş glukoz metabolizmasının henüz subklinik aşamasında artmaya başladığını, dolayısıyla proinsülin ve HOMA-İD düzeylerinin diyabet tanısından daha iyi bir risk belirteci olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak, sadece erkekler üzerinde ve belirli bir yaş grubunda elde edilen bu sonuçların, kadınlar için veya diğer yaş grupları için de geçerli olup olmadığı konusunda genelleme yapılmamıştır.

İnsülin direnci ile kalp yetersizliği arasındaki ilişkiden sorumlu tutulan mekanizmaların en önemlisi aterosklerozdur. İnsülin direnci endotel disfonksiyonu, yağlı çizgilenme, vasküler hücre proliferasyonu ve plak oluşumunda rol oynayarak ateroskleroz gelişimini hızlandırır.^[21] İnsülin direncinin ayrıca miyokart üzerine doğrudan etkileri de vardır. İnsülin direnci ve ona eşlik eden hiperinsülinemi, anjiyotensin II'nin hücresel hipertrofi ve kolajen oluşumu üzerindeki etkisini artırarak miyokart hipertrofisine ve fibrozise neden olur.^[22,23] Sonuçta, miyokartta oluşan bu mor-

folojik ve fonksiyonel değişikliklerin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını bozarak kalp yetersizliğine yol açtığı düşünülmektedir.

Kalp yetersizliği gelişiminde önemli bir etken olmasına rağmen, çalışmamızda İD ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde, İD olan hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının daha bozuk olduğunu gösteren çalışmalar kadar,^[2,5] sonuçlarımıza benzer şekilde, İD ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da görülmektedir.^[4,15] Bununla birlikte, diyastolik fonksiyonların İD'den erken dönemde etkilendiği daha belirgin olarak ortaya konmuştur.^[24,25] İnsülin direnci ile sol ventrikül fonksiyonları arasındaki ilişki konusunda farklı sonuçlar bildirilmesini iki olası nedenle açıklıyoruz. Birincisi, çalışmaların farklı hasta gruplarında yapılmış olmasıdır. Önceki çalışmalarda sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda^[24,25] veya diyabetiklerin dışlanmadığı^[15] hasta gruplarında karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda ise hastaların tümünde metabolik sendrom ve KKY vardır. Bu nedenle de, hastalarımızın hepsinde belirli bir oranda İD olması olasıdır. Sol ventrikül EF $\leq 40\%$ ve $>40\%$ olan hasta gruplarında metabolik sendrom ölçütü sayılarının benzer olması bu görüşümüzü desteklemektedir. Hasta sayısının az olmasının da HOMA-İD düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılığa ulaşmamasında etkili olabileceğini düşünüyoruz. İkincisi, çalışmamızda HOMA indeksinin ≥ 2.7 olmasını İD olarak kabul etmekle birlikte, İD'nin tanımı için genel kabul gören bir HOMA indeks kesim değerinin olmamasıdır. Birçok araştırmacı tarafından İD'nin tanımı için farklı HOMA değerleri önerilmektedir.^[26,27] Bu durum, sonuçların alınan kesim değerine göre farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda HOMA indeksi ≥ 2.7 olan hastalarda mitral halka septal hızı, indeksi < 2.7 olanlara göre daha yüksek bulundu. Diyastolik fonksiyon ölçümlerinden mitral kapak İVGZ, E/A oranı, yaşlanma zamanı ve mitral halka lateral hızı hasta grupları arasında farklı olmamasına rağmen, tek başına mitral halka septal hızının yüksek çıkmasını kesin olarak açıklayamadık. Diyastolik disfonksiyonu desteklemeyen bu bulgunun, HOMA indeksi ≥ 2.7 olan hastadaki septal bölgenin, tesadüfi olarak, iskemiden daha az etkilenmesine ve bu nedenle daha iyi fonksiyon göstermesine bağlı olabileceğini düşündük.

Gözlemsel ve deneysel çalışmalar enflamasyonun İD gelişiminde önemli rol oynadığını göstermek-

tedir.^[28,29] Metabolik sendromu oluşturan ölçütlerin hepsi orta düzeyde CRP yüksekliği ile ilişkilidir ve bunların sayısı arttıkça CRP düzeyleri de artmaktadır.^[30] Çalışmamızda HOMA indeksi ≥ 2.7 olan kalp yetersizliği hastalarında metabolik sendrom ölçütlerinin sayısı daha fazla olmasına rağmen, bu gruptaki ydCRP düzeyleri HOMA indeksi < 2.7 olan hastalardan anlamlı farklılık göstermemiştir. Literatürde benzer bir çalışma olmadığı için bu sonucu karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Hasta sayımızın az olmasının ve HOMA-İD için seçtiğimiz kesim değerinin bunda etkili olduğunu düşünüyoruz.

Plazma BNP ölçümleri kalp yetersizliğinde tanısal ve prognostik değerlendirme amaçlı kullanılmaktadır. BNP düzeyi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasında ters ilişki vardır ve sol ventrikülün sistolik fonksiyonu azaldıkça BNP düzeyi artmaktadır.^[31] Bu nedenle, çalışmamızda İD olan ve olmayan hastalarda plazma NT-proBNP düzeylerinin farklı çıkmamasını sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının benzer olmasına bağlayabiliriz. İnsülin direnci ile plazma BNP değerleri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada, farklı klinik durumlarda farklı ilişkilerin ortaya çıkabileceği ve bu ilişkiyi yorumlarken hastanın antropometrik ve metabolik özelliklerinin dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir.^[32-34] Kalp yetersizliği hastalarında İD ile plazma BNP arasındaki ilişkiyi araştıran, çalışmamıza benzer, yeterli çalışma yoktur. Yapılan bir çalışmada, kalp yetersizliği hastalarında İD arttıkça fonksiyonel kapasitenin bozulduğu; ancak, plazma BNP değerlerinin düştüğü belirtilmiştir.^[15] Araştırmacılar bu ilginç sonucu tam olarak açıklamamakla birlikte, İD'nin fonksiyonel kapasite için BNP'den daha iyi bir gösterge olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yakın zamanda yayımlanan bir başka çalışmada ise, kalp yetersizliği hastalarında İD ile plazma BNP arasında ters ilişki bulunmuştur.^[35] Daha fazla hasta içermelerine rağmen, bu çalışmalarda diyabetik olan ve olmayan hastalar birlikte incelenmiş^[15,35] ve metabolik sendrom varlığı dikkate alınmamıştır.^[35] Natriüretik peptid ekseninin lipit ve glukoz metabolizmasıyla olan yakın ilişkisini^[36] ve hastalarımızın tümünün metabolik sendromlu olgulardan oluştuğunu göz önüne aldığımızda, İD ile BNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması beklenen bir sonuç olmaktadır.

Kronik kalp yetersizliği olan metabolik sendromlu hastalarda NYHA fonksiyonel sınıfı ilerledikçe sol ventrikül EF'sinin azaldığını, HOMA-İD, plazma NT-proBNP ve ydCRP düzeylerinin arttığını saptadık. Sol ventrikül EF'sine göre HOMA indeksi

değerleri değişmezken, hastaların fonksiyonel kapasitesindeki bozulmaya paralel olarak İD'nin artması ilgi çekicidir. Bulgularımıza benzer olarak, Suskin ve ark.nın^[15] 2000 yılında yayımlanan çalışmasında, KKY olan hastalarda İD ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu arasında ilişki saptanmamış ve İD olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin daha bozuk olduğu görülmüştür. Bu araştırmadan farklı olarak diyabetik hastaları dışlamamıza rağmen, çalışmamızda İD ile fonksiyonel kapasite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuç, kalp yetersizliği hastalarında İD'nin fonksiyonel kapasitedeki bozulmaya katkı sağladığı görüşünü desteklemektedir.^[15] İnsülin direncinin hangi mekanizmalarla fonksiyonel kapasiteyi azalttığı tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda araştırılmamış olmakla birlikte, İD durumunda endotel nitrik oksit salınımının bozulması, vasküler direncin artması ve buna bağlı olarak gelişen periferik kan akımındaki azalmanın^[37,38] fonksiyonel kapasiteyi etkilemiş olması olasıdır. Ancak, hastaların insülin duyarlılığına etki edebilecek faktörler olan yaş, arteriyel kan basıncı, obezite ve sigara kullanımı gruplar arasında benzerken, İD'ye yol açabilen diüretik tedavisinin^[39] NYHA fonksiyonel sınıfı arttıkça daha fazla kullanılıyor olması bu ilişkiyi zayıflatmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları. Hasta sayımızın az olması ve hastaların fonksiyonel kapasitesini değerlendirirken 6 dk yürüme testini yapmamış olmamız araştırmamızın gücünü azaltmaktadır. Ayrıca, İD'nin belirlenmesi için altın standart testlerin (klemp yöntemi veya minimal model analizi) yerine, uygulama kolaylığı nedeniyle klinik araştırmalarda kabul gören HOMA-İD'yi kullanmış olmamız diğer bir eksizimizdir.

Sonuç olarak, İD'nin diyabetik olmayan metabolik sendromlu KKY hastalarında sistolik ve diastolik fonksiyonları etkilemese de, fonksiyonel kapasiteyi bozduğunu söyleyebiliriz. Bu durum, İD ve onun klinik yansıması olan metabolik sendromun, diğer kardiyovasküler hastalıklar için olduğu kadar KKY için de bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Bu sonucun doğrulanabilmesi için, daha geniş hasta gruplarında ileriye dönük çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001;161:996-1002.
2. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK.

- The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
3. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:334-41.
 4. Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:527-32.
 5. Arnlöv J, Lind L, Zethelius B, Andrén B, Hales CN, Vessby B, et al. Several factors associated with the insulin resistance syndrome are predictors of left ventricular systolic dysfunction in a male population after 20 years of follow-up. *Am Heart J* 2001;142:720-4.
 6. Arnlöv J, Lind L, Sundström J, Andrén B, Vessby B, Lithell H. Insulin resistance, dietary fat intake and blood pressure predict left ventricular diastolic function 20 years later. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:242-9.
 7. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:448-54.
 8. Sundström J, Lind L, Nyström N, Zethelius B, Andrén B, Hales CN, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000;101:2595-600.
 9. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-81.
 10. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Association of metabolic syndrome and insulin resistance with congestive heart failure: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:67-73.
 11. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
 12. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
 13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
 14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
 15. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1368-75.
 16. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications; Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
 17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108.
 18. Sohn DW, Kim YJ, Kim HC, Chun HG, Park YB, Choi YS. Evaluation of left ventricular diastolic function when mitral E and A waves are completely fused: role of assessing mitral annulus velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:203-8.
 19. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
 20. Ingelsson E, Arnlöv J, Sundström J, Zethelius B, Vessby B, Lind L. Novel metabolic risk factors for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2054-60.
 21. Reusch JE, Draznin BB. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:455-63.
 22. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2433-41.
 23. Zemva A, Pernat AM, Jelenc M, Zemva Z. Diastolic function and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol* 1998;66:293-7.
 24. de las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, Waggoner AD, Soto PF, Gropler RJ, et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J* 2007;28:553-9.
 25. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002;98:33-9.
 26. Radikova Z, Koska J, Huckova M, Ksinantova L, Imrich R, Vigas M, et al. Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:249-56.
 27. Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Heine R, Wareham NJ, et al. Are insulin resistance, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance all equally strongly related to age? *Diabet Med*

- 2005;22:1476-81.
28. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
 29. Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:650-5.
 30. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003;168:351-8.
 31. Goetze JP, Mogelvang R, Maage L, Scharling H, Schnohr P, Sogaard P, et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006;27:3004-10.
 32. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005;46:660-6.
 33. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation* 2007;115:1345-53.
 34. Tekes S, Cikim AS. The association of brain natriuretic peptide and insulin resistance in obesity-related hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:546-50.
 35. Tassone F, Gianotti L, Rolfo F, Visconti G, Borretta G, Feola M. B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance in patients with severe ischemic myocardial dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2009;32:805-9.
 36. Birkenfeld AL, Boschmann M, Moro C, Adams F, Heusser K, Franke G, et al. Lipid mobilization with physiological atrial natriuretic peptide concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3622-8.
 37. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, Ferraro N. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984;69:1079-87.
 38. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988;78:320-6.
 39. Dronavalli S, Bakris GL. Mechanistic insights into diuretic-induced insulin resistance. *Hypertension* 2008;52:1009-11.