

KLİNİK ARAŞTIRMA

DİYABETİK OLMAYAN ŞİŞMANLARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

ASSOCIATION BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND LEFT VENTRICULAR
DIASTOLIC DYSFUNCTION IN NON-DIABETIC OBESE PATIENTS

Sibel DEMİRAL SEZER
Demet YALÇIN KEHRİBAR
Fevzi SÜRÜCÜOĞLU
Murat Hakan AKYURT

ÖZET

Amaç: Şişmanlarda insülin direnci ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ilişkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran 50 kadın, 10 erkek olmak üzere 60 şişman geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalardaki insülin direnci ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişki; hastaların ekokardiyografi, açlık glukoz, açlık insülin düzeyi, tansiyon arteriyel ölçümleri gibi değişkenler bakılarak araştırıldı.

Bulgular: Hastaların 49'unda (%81,7) insülin direnci saptandı. 50 (%83,4) hastada ise sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu vardı. İnsülin direnci saptanan şişmanlarda, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu daha yüksek oranda saptanırken, oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Şişmanlarda insülin direnci ile sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu artmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İnsülin direnci, Obezite, Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu

SUMMARY

Aim: To evaluate the relationship between insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in obese patients.

Material and Method: In our study, we evaluated retrospectively the association between insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in 60 obese patients who admitted Tepecik Training and Research Hospital Internal Medicine Outpatient Clinics.

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

(Uz.Dr.S. Demiral Sezer, Uz.Dr.F. Sürücüoğlu, Uz.Dr.M. H. Akyurt)

Gazi Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Samsun

(Uz.Dr.D. Yalçın Kehribar)

Yazışma: Uz .Dr. S. Demiral Sezer

Findings: Total 49 (%81,7) obese patients had insulin resistance and 50 (%83,4) obese patients had left ventricular diastolic dysfunction. Obese patients with insulin resistance had further left ventricular diastolic dysfunction but the difference was not statistically not significant .

Conclusion:Left ventricular diastolic dysfunction may be present more with insulin resistance in obese patients

Key Words: Insulin resistance,Left ventricular diastolic dysfunction, Obesity

GİRİŞ

Günümüzde şişmanlık sıklığı gittikçe artan önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Türkiye’de erişkinlerde koroner arter hastalığı risk faktörleri sıklığının incelendiği TEKHARF çalışmasında, 30 yaş üzerindeki erkeklerin %22,6’sının, kadınların ise %61’inin karın tipi şişmanlığa (erkeklerde bel çevresinin > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) sahip olduğu bildirilmiştir¹. İnsülin direncine karın tipi şişmanlıkta daha fazla sık rastlanır. ABD’nde ise toplumun yaklaşık yarısı şişman veya aşırı kilolu olarak kabul edilmektedir ve bu hastaların çoğunun insülin direnci geliştireceği düşünölmektedir². İnsülin direnci gelişen hastalarda koroner arter hastalığı, Tip 2 diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, alkolik olmayan karaciğer hastalığı ve kanseri de içeren klinik sendromlar gelişebilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; Ocak 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran hastaların bilgisayar kayıtlarının geriye dönük incelenmesiyle yapılmıştır. Çalışmaya; şişmanlık tanısı almış (vücut kitle indeksi >30 kg/m²), açlık kan şekeri 100 mg/dl’nin altında olan, hipertansif olmayan (sistolik <120 mmHg, diyastolik < 80 mmHg), hipertansiyon ilacı kullanmayan, açlık insülin değeri ve ekokardiografisi yapılmış olan hastalar alındı. Vücut kitle indeksi (VKİ), boy ve kiloları ölçölmüş olan hastalardan, ağırlık (kg) / boy²(m²) formölü ile hesaplandı. Otuz ve üstü olan hastalar şişman kabul edilmiştir. Hastaların insülin direnci; HOMA-IR (Homeostasis model assesment-insülin rezistansı) yöntemi (açlık insülin düzeyi µU/ml x plazma glukoz düzeyi (mg/dl)/405) kullanılarak ölçöldü. HOMA-IR değeri ≥ 2,5 olan hastaların insülin direnci olduğu kabul edildi. Ekokardiografi hastanemizde VİVİD 7 ekokardiografi cihazı ile 2,5 Mhz transdüser ile yapıldı. Ekokardiografi sonucu elde edilen değerlerden erken diyastolik dolumun zirve hızı (E), atriyal kontraksiyondaki geç dolum (A), E/A oranı, sol ventriköl diyastol sonu çap (LVEDD) değeri

leri kullanıldı. E/A <1 olan hastalarda sol ventriköl diyastolik disfonksiyonu olduğu kabul edildi. İnsülin, tek basamaklı immünoenzimatik yöntem, kemiluminesent sistemle ölçöldü. Glukoz, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi kullanılarak ortaya çıkan NADPH’ın spektrometrik olarak ısığı 340 nm’de emme yöntemi kullanılarak ölçöldü.

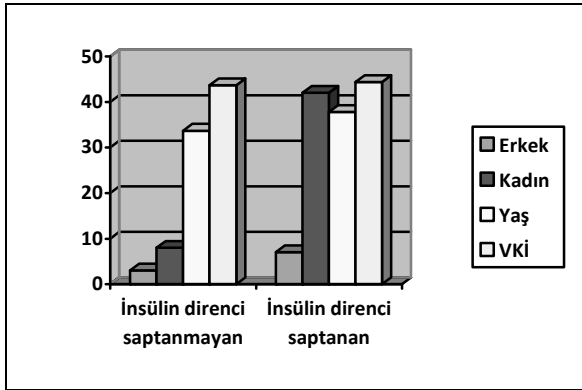
İstatistiksel analizler için SPSS 19.0 programı kullanıldı. Cinsiyete göre HOMA-IR ve E/A değerleri için çapraz tablolar oluşturulup Ki-kare analizi yapıldı. HOMA-IR ve E/A oranlarında yaş, VKİ için t-testi yapıldı. İstatistik önemlilik eşik düzeyi 0.005 alındı.

BULGULAR

Çalışmaya poliklinik kayıtlarında şişmanlık tanısı konmuş 120 hasta alınmıştır. Bu hastaların 20 (%16,7) sinin açlık kan şekeri 100 mg/dl’nin üzerinde olması, 15 (%12,5) hasta kayıtlarında boy ve kilo bilgileri bulunmayış, 12 (%10) hasta açlık insülin değerinin olmaması, 13 (%10,8) hasta ise öyküde yüksek tansiyon saptanması üzerine çalışma dışında tutulmuştur. Geriye kalan 60 (%50) hasta incelenmiştir.

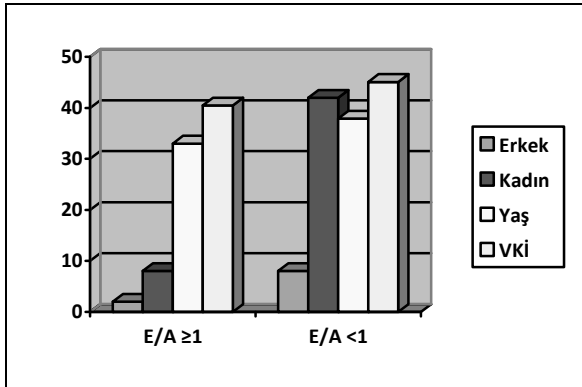
Hastaların demografik verilerine bakıldığında; yaş ortalamalarının 37,1±15(16-67) yıl olduğu, 50 (%83,3)’sinin kadın, 10 (%16,7)’unun erkek olduğu, VKİ’nin ortalama 43,7±9,5 (33,5-68,1) kg/m² olduğu saptandı. Erkeklerin yaş ortalaması 34,6 (21-50) yıl, VKİ 41,1 (33,7-48,6) kg/m², kadınların yaş ortalaması 37,6 (16-67) yıl, VKİ 44,9(33,5-68,1) kg/m² idi.

Toplam 49 (%81,7) hastada insülin direnci saptanır iken; 11(%18,3) hastada yoktu. İnsülin direnci saptanan 49 (%81,7) hastanın 7 (%14,2)’si erkek, 42 (%85,8)’si kadın idi. Erkeklerin yaş ortalaması 34,2 yıl, kadınların yaş ortalaması 38,5 yıl idi. İnsülin direnci saptanan hastalarda, vücut kitle indeksi erkeklerin 39,4 kg/m², kadınların 45,2 kg/m² olarak bulundu. İnsülin direnci saptanmayan hastaların 3 (%27,2)’ü erkek, 8 (%72,8)’i kadındı. Yaş ortalaması erkeklerde 35,3 yıl kadınlarda 33,1 yıl idi. İnsülin direnci saptanmayan hastalarda, VKİ erkeklerde 45,2 kg/m², kadınlarda 43,1 kg/m² (Şekil 1).



Şekil 1. İnsülin direnci saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması.

E/A oranı, 50 (%83,4) hastada <1 (diyastolik disfonksiyon) olarak bulundu. Bu hastaların 8 (%16)'i erkek, 42 (%84)'si kadın idi. Erkeklerin yaş ortalaması 34,6 yıl ve VKİ 41,4 kg/m² idi. Kadınların yaş ortalaması 38,5 yıl ve VKİ 45,7 kg/m² idi. E/A oranı, 10 (%16,6) hastada ≥1 saptandı. Bunlardan 2 (%20) hasta erkek, 8 (%80) hasta kadın olarak bulundu. Erkeklerin yaş ortalaması 34,5 yıl, VKİ 40 kg/m² olarak bulundu. Kadınların yaş ortalaması 32,6 yıl, VKİ 40,6 kg/m² olarak bulundu (Şekil-2).

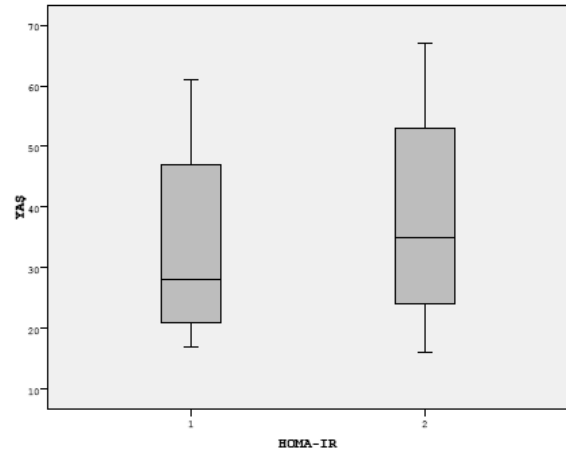


Şekil 2. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

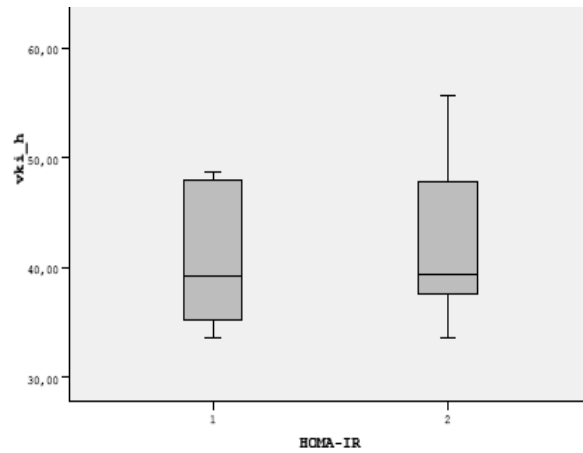
Sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDD) toplam 3 (%5) hastada artmış olarak saptanmıştır. Hastaların tümünde ejeksiyon fraksiyonu normal bulundu.

İnsülin direnci saptanan hastaların yaş ortalaması (37,9 ± 15,7), insülin direnci olmayan hastalardan daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.200) (Şekil-3). İnsülin direnci kadın hastalarda daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.371). İnsülin direnci olmayan hastaların VKİ (41,4±6,5 kg/m²), insülin diren-

ci olan hastalardan (44,2±10 kg/m²) daha düşük saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.375) (Şekil-4).

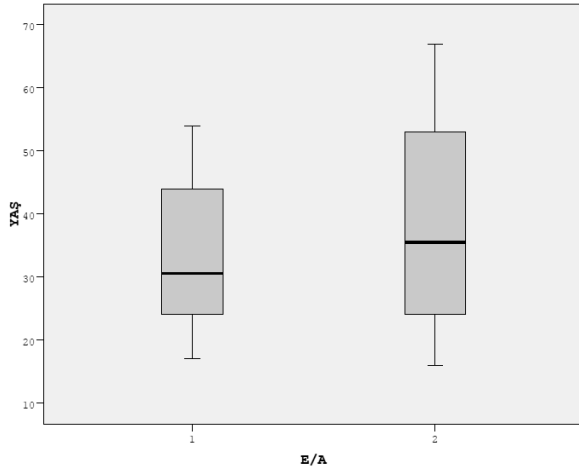


Şekil 3. İnsülin direnci saptanmayan(1) ve saptanan(2) hastalar

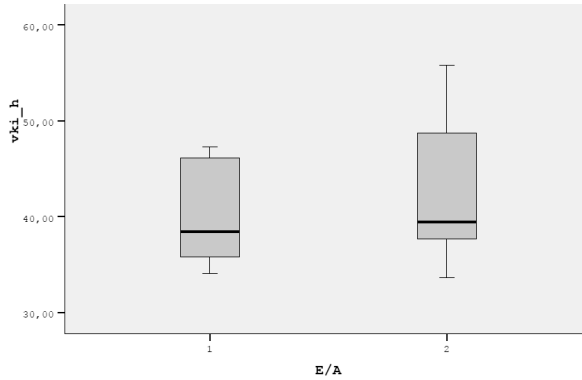


Şekil 4. İnsülin direnci saptanmayan (1) ve saptanan (2) hastalar

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptanan hastaların yaş ortalaması (37,9±16), sol ventrikül diyastolik disfonksiyon saptanmayan hastalardan (33,0±13) daha yüksek idi (p=0.200) (Şekil-5). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon (E/A<1), kadın hastalarda daha fazla idi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.668). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda, VKİ 44,5±10 kg/m² iken; sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu normal olan hastalarda VKİ 39,7 ±5,1 kg/m² saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.146) (Şekil-6).

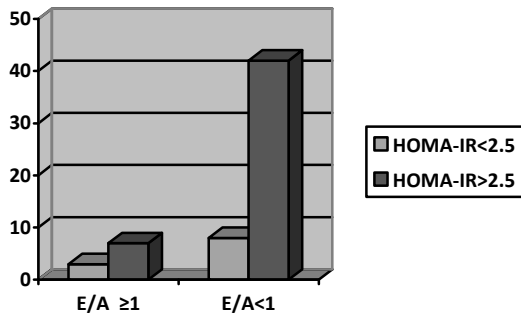


Şekil 5. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptanmayan (1) ve saptanan (2) hastalar



Şekil 6. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptanmayan (1) ve saptanan (2) hastalar

İnsülin direnci saptanan hastaların %85,7 sinde sol ventrikül diyastolik disfonksiyon saptanır iken; insülin direnci olmayan hastaların %72,7 sinde diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (p=0.371) (Şekil-7).



Şekil 7. İnsülin direnci (IR>2.5) ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (E/A<1)nin ilişkisi

TARTIŞMA

Geriye dönük 60 hastada yapmış olduğumuz çalışmamızda, şişman hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, insülin direnci olan hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.371).

Türkiye'de erişkinlerde koroner arter hastalığı risk faktörleri sıklığının incelendiği TEKHARF çalışmasında, 30 yaş üzerindeki erkeklerin %22,6'sının, kadınların ise %61'inin karın tipi şişmanlığa sahip olduğu bildirilmiştir (1). İnsülin direncine karın tipi şişmanlıkta daha fazla sıklıkta rastlanır.

ABD'de ise toplumun yaklaşık yarısı şişman veya aşırı kilolu olarak kabul edilmektedir ve bu hastaların çoğunun insülin direnci geliştireceği düşünülmektedir (2). İnsülin direnci geliştiren hastalarda koroner arter hastalığı, Tip 2 diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, alkolik olmayan karaciğer hastalığı ve kanseri de içeren klinik sendromlar gelişebilir.

Diabetes mellitus tanısı olmayan, normotansif, şişman 1146 hastada yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %25'inde insülin direnci saptanmıştır. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, VKİ ile bel çevresi ve bel ile kalça oranı arasındaki ilişkinin insülin duyarlılığı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (3). Şişman ve aşırı kilolu hastaların insülin direncine yatkın olduğu, kilo kaybı ile birlikte insülin direncinde azalma olduğu belirtilmiştir (4).

Karın duvarında yağ dokusunun artması Tip 2 diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıklara zemin hazırlar. İnsülin direnci ile şişmanlık arasındaki ilişki birçok çalışma ile desteklenmiştir (5,6). Yağ dokusundan salgılanan leptin, plazminojen aktivatör baskılayıcı-1, IL-6, TNF- α gibi peptidler insülin direncine yol açar. Hotamışlıgil ve ark. yaptığı bir çalışmada insülin direnci yüksek olan hastalarda, TNF- α düzeyleri kas ve yağ dokusunda yüksek bulunmuştur. Yağ dokusundan salgılanan doymamış yağ asitleri, karaciğere geçerek hepatik glukoz ve insülin yapımını artırır. Bütün bunlar şişman hastalarda insülin direncine neden olur. Şişman ve aşırı kilolu hastalarda artmış insülin direnci, kardiyovasküler hastalık riskini artırır (7).

McLaughlin ve ark. 258 şişman ve aşırı kilolu hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada hastaların %50'sinde insülin direnci, %17'sinde insüline duyarlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca insülin duyarlılık oranına

bağlı olarak hastalarda kardiyovasküler hastalığın artmış olduğu bulunmuştur (8).

Bizim çalışmamızda; şişman hastaların 49'unda (%81,7) insülin direnci saptanmıştır. İnsülin direnci kadın hastalarda daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.371). İnsülin direnci bulunan hastaların VKİ, insülin direnci olmayan hastalardan daha yüksek saptandı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.375).

Şişmanlık, dolaşım sisteminde endotelde hasara yol açarak sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalsifikasyona yol açar. Bütün bu etkilerden yağ dokusundan salgılanan adipokinler sorumludur (9). Ayrıca sol ventrikülde hipertrofiye, dilatasyona, sol atriumda dilatasyona ve sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olur. Kalpte düz kas hücrelerin artması ve yağ oranının artması, kalb atımı ve dolaşan kan hacminin artmasına neden olur. Kilonun azaltılması ile birlikte sol ventrikül kütlesi ve çapı azalacaktır.

Zarich ve ark. yapmış olduğu asemptomatik 16 şişman normotansif hastada E/A oranının düşük olduğu bulunmuştur¹⁰. Chakko ve ark. 11 şişman normotansif hastada yaptığı çalışmada, şişman hastalarda E dalga hızında bir değişiklik olmaksızın A dalga hızında artışla birlikte E/A oranı düşük saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda şişman olan hastaların büyük bir bölümünün (%83,4) sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gösteren E/A oranını <1 olarak buldu. Çalışmamızda hipertansiyon ve diabetes mellitusu bulunmayan şişman bireylerde sol ventrikül yapı ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma gözlemledik. Sol ventrikülün yapı ve fonksiyonundaki bozukluklar, şişman bireylerdeki miyokard disfonksiyonu ve kardiyovasküler morbidite-mortalite artışını açıklayabilir. Dolayısıyla bu hastalarda kardiyak fonksiyonlardaki bozulmanın erken evrelerde tanısı ve sonuç olarak kalp yetersizliği gelişmeden yaşam tarzı değişikliği planlanarak tedavi edilmesi ayrı bir önem arz etmektedir.

Komsala ve ark.aşırı kilolu ve şişman 295 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %50'sinde sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun olduğu ve hiperinsülinemi ile doğrudan ilişkili olduğunu belirtmişlerdir¹². Bizim çalışmamızda insülin direnci saptanan hastaların, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu daha fazla olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Biz bu çalışmanın sonucunda insülin direnci olan şişman hastalarda, VKİ'nin daha yüksek olduğunu ve kardiyovasküler komplikasyonlarından biri olan sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun daha yüksek olduğunu saptadık. Fakat şişmanların tümünde insülin direnci gelişmeyebilir. Birçok çalışma göstermiştir ki, insülin direnci olan şişman veya aşırı kilolu hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri artmakta, hastalarda morbiditeye yol açmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Onat A, Yazıcı M, Eryonucu B, Uyarel H, Doğan Y, Uzunlar B ve ark. TEKHARF 2002 yılı taramasının ölümlü ve koroner olaylara ilişkin sonuçları. Turk Kardiyol Dern Arşivi 2002; 30; 694-9.
2. Abbasi F, Brown BWB, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiology 2002; 40; 937-43.
3. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. J. Clinic Investigation 1997; 100; 1166- 73.
4. Adrian Cameron, The metabolic syndrome: Validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction, Maturitas 65: 2010; 117-21
5. Mohamed-Ali V, Pinkney JH and Coppack SW (1998) Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ International Journal of Obesity 1998; 22; 1145-58.
6. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Zhang J, Sewter CP, Digby J, Byrne CD and O'Rahilly S (1998) Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes Diabetes 1998; 47; 1384-91.
7. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL and Spiegelman BM (1995) Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance Journal of Clinical Investigation 1995; 2409-15.
8. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. Ann Intern Medicine 2003; 139; 802-09.
9. Reilly M P, Lehrke M, Wolfe M L, Rohatgi A, Lazar M A, Rader D J. (2005). "Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans", Circulation 2005;111: 932-39.
10. Zarich SW, Kowalchuk GJ, McGuire MP, Benotti PN, Mascioli EA, Nesto RW. Left ventricular filling abnormalities in asymptomatic morbid obesity. Am. J. Cardiology 1991; 68; 377-81.
11. Chakko S, Mayor M, Allison MD, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Abnormal left ventricular diastolic filling in eccentric left ventricular hypertrophy of obesity. Am. J. Cardiology 1991; 68; 95-8.
12. Wojciech Kosmala, Chiew Wong, Justyna Kuliczowska, Rodel Leano, BSc, Monika Przewlocka-Kosmala, and Thomas H. Marwick. Use of Body Weight and Insulin Resistance to Select Obese Patients for Echocardiographic Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction, The American Journal of Cardiology 2008; 101; 1334-40.

İLETİŐİM

Uz .Dr. Sibel Demiral Sezer

Adres: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İç Hastalıkları Kliniği; Gaziler cad. YeniŐehir, İzmir

Tel.: 0232-4696969-1513

E-posta: drdemiralsibel@yahoo.com