

Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Ateroskleroz*

Impaired Glucose Tolerance and Atherosclerosis

Ziyaettin DURAKOĞLU, İlker ÖNER, Banu KILIÇ, Sema K. SEBER, Hikmet YURTSEVER

Şişli Etfal Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmak, akut miyokard enfarktüsü sonrası meydana gelen glikoz metabolizma değişikliklerini izlemek, akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, metabolik sendromun diğer parametreleri ile bozulmuş glikoz toleransı arasındaki ilişkileri değerlendirmek üzere yapıldı.

MATERYAL VE METOD: Şişli Etfal Hastanesi 2. Dahiliye Servisi ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalardan basit rastlantısal örnekleme metodu ile seçilen ilk gruptaki 20 hastaya akut miyokard enfarktüsü sonrası 14-21. günler arasında, ikinci gruptaki 24 hastaya, akut miyokard enfarktüsü sonrası 6-18 ay sonrası oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Kontrol grubu olarak 24 sağlıklı kişiye OGTT yapıldı. Ayrıca ilk gruptaki hastalardan BGT saptanan 7 tanesinde 3 ay sonra OGTT tekrar yapıldı.

BULGULAR: İlk gruptaki 20 hastanın 13 tanesinde (%65) BGT saptanırken, ikinci gruptaki 24 hastanın 13 tanesinde (%54) BGT saptandı. Kontrol grubundaki 16 hastanın 1 tanesinde BGT saptandı. Kontrol grubu ile her 2 çalışma grubu arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptanırken ($p < 0.001$), çalışma grupları arasında fark saptanmadı ($p > 0.5$). İlk gruptaki BGT saptanan 13 hastadan, OGTT tekrarlanabilen 7 hastadan, 6 tanesinde BGT'nin devam ettiğini, 1 hastada ise diabetes mellitus geliştiği saptandı. Çalışma grupları birleştirilerek, BGT ile metabolik sendromun diğer parametreleri olan android obezite, hipertansiyon, total kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL kolesterol düzeyleri ile pozitif korelasyon, HDL kolesterol düzeyleri ile negatif korelasyon saptandı.

SONUÇLAR: Bu bulgulara göre; aterosklerotik koroner kalp hastalığı olanlarda BGT bulunma oranının normal kişilere göre ileri derecede yüksek olduğunu, BGT'nin ateroskleroz için bir risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Ayrıca akut miyokard enfarktüsü sonrası, 2 hafta sonrasında glikoz metabolizmasında değişiklik olmadığını, BGT'nin metabolik sendromun diğer parametreleri ile birarada bulunduğunu, aterosklerotik koroner kalp hastalığı olan hastalarda risk faktörleri araştırılınca BGT'nin de araştırılması gerektiğini savunuyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: Bozulmuş glikoz toleransı (BGT), ateroskleroz, metabolik sendrom.

SUMMARY

OBJECTIVE: This study is made to investigate the relationship between the impaired glucose tolerance (IGT) and atherosclerosis, to see the metabolic changes of glucose after myocardial infarction and to take into consideration the relationship between the IGT and other parameters of metabolic syndrom in patients with post myocardial infarction.

STUDY DESIGN: 2 groups of patients are selected from Şişli Etfal Hospital, II. Medicine Clinic and Coronary Intensive Care Unit with simple sampling method. For the with acute myocardial infarction in the first group oral glucose tolerance test (OGTT) was made between the 14-21 days and for the other 24 patients with acute myocardial infarction in the second group. OGTT was made 16-18 month later. As for the control group 24 healthy sample was selected and OGTT was made. Mean while for the 7 patients in the first group with the IGT, OGTT was repeated 3 months later.

RESULTS: In the first group 13 patients out of 20 (65%) had IGT, in the second group 13 patients out of 24 (54%) had IGT. In the control group 1 patient out of 16 had IGT. Between the control group and the other two groups, there has been a great difference statistically ($p < 0.001$, $p < 0.001$). On the other hand no difference between the study groups has been seen ($p > 0.5$). Gathering the results of study groups a positive correlation has been detected between the IGT and other parameters of metabolic syndrom like android obesity, hypertension, blood levels of total cholesterol, trigliserid, LDL and VLDL cholesterol. As well as that a negative correlation has been detected between the IGT and blood levels of HDL cholesterol.

CONCLUSION: According to these results we can say that patients with the atherosclerotic coronary heart disease have more frequent IGT with respect to normal people and IGT is a risk factor for atherosclerosis. Also we detected no change in glucose metabolism 2 weeks after myocardial infarction and we claim that IGT is among the parameters of metabolic syndrom and there is need to investigate IGT with the other risk factors in patients with the atherosclerotic coronary heart disease.

KEY WORDS: Impaired glucose tolerance (IGT), atherosclerosis, metabolic syndrom.

Yazışma Adresi:

Ziyaettin Durakoğlu
Şişli Etfal Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği

* 10.04.1996 tarihinde Şişli Etfal Hastanesi klinikler arası bilimsel toplantıda ve 30.8.1996 tarihinde 19. Ulusal Endokrinoloji-Diyabetoloji kongresinde sunulmuştur.

GİRİŞ

Aterosklerotik koroner kalp hastalığı ile ilgili çalışmalar arttıkça, glikoz metabolizmasının aterosklerozdaki önemi giderek daha belirgin biçimde ortaya çıkmakta, araştırmacıları bu konu üzerinde çalışmaya sevk etmektedir. Diabetes mellituslu hastalarda, aterosklerozun daha erken ortaya çıktığı uzun zamandır bilinmesine rağmen, nedeni tam olarak sapta-

namamıştır. 1988 yılında Reaven'in sendrom X'i tarif etmesi ile bu konudaki çalışmalar farklı bir boyut kazanmış ve hızlanmıştır. Bu sendroma daha sonra metabolik sendrom adı verilmesinin uygun olduğu ileri sürülmüş ve sendromun bir çok parametresi tarif edilmiştir (Tablo 1).

İnsülin direncinin bu sendromda major faktör olduğu saptanmış ve normal populasyonlarda insülin direncinin %25 gibi yüksek oranlarda saptanmasında önemini daha çok artırmıştır (1, 2). Bu sendromun parametrelerinden birisi olan bozulmuş glikoz toleransı ile ilgili çalışmalarda giderek artmaktadır. Bu çalışmalarda, bozulmuş glikoz toleransının, diabetes mellitus kadar önemli olduğu, ateroskleroz sürecinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Son yıllarda, bozulmuş glikoz toleransının ateroskleroz için bir risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiğini savunan yayınlar giderek artmaktadır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Diabetes mellitus gelişim süreci içinde, başlangıçta bozulmuş glikoz toleransı bulunmakta ve bu durum, yapımı kolay olan OGTT ile saptanabilmektedir. BGT saptanması sonucu bu kişilerin sıkı takibi, diğer risk faktörlerinin kontrolü ile aterosklerotik sürecin ilerlemesi önlenilecektir (10, 11). Ayrıca BGT saptanan kişilerde metabolik sendromun diğer parametrelerinde araştırılması gerekmektedir. Diğer yandan glikoz metabolizması ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin tam olarak aydınlatılması, aterosklerozun önlenmesi ve tedavisinde ilerleme sağlayacaktır.

Akut myokard enfarktüsü sonrası, özellikle ilk 2 haftada glikoz metabolizmasında bazı değişiklikler olmakta ve bu durumdan enfarktüs sonrası özellikle pankreasda olmak üzere tüm organlarda oluşan iske-

mi, pankreatik kan akımının azalması ve splanknik vazokonstriksiyon sorumlu tutulmaktadır. İskemi sonrası periferik dokularda bir glikoz direnci meydana gelmektedir. Ayrıca adrenerjik aktivitenin artmasında katkıda bulunmaktadır. Bu konu ile ilgili yayınlarda bu direncin iki haftaya kadar uzadığı ve bu süre sonrasında direncin ortadan kalktığı saptanmıştır. Özellikle kardiojenik şok gibi ağır komplikasyonların geliştiği hastalarda ise bu süre daha da uzamaktadır (14).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız dört grup üzerinde yapıldı. İlk grupta yaşları 40-79 (56 ± 13) arasında değişen 14 erkek, 6 kadın hastaya akut myokard enfarktüsü sonrası 14-21. günler arasında, ikinci gruptaki, yaşları 37-77 (53 ± 14) arasında değişen, 17 erkek, 7 kadın hastaya akut myokard enfarktüsü sonrası 6-18 ay sonra OGTT yapıldı. İlk gruptaki hastalardan bozulmuş glikoz toleransı saptanan 13 hastadan 7 tanesine 3 ay sonra tekrar OGTT yapılarak üçüncü grup oluşturuldu. Kontrol grubu olarak yaşları 28-60 arasında değişen 17 erkek, 7 kadın sağlıklı kişiye OGTT yapıldı. Çalışma grupları Şişli Etfal Hastanesi KYBÜ servisinde yatırılıp, klinik, EKG, enzim takipleri sonucunda akut myokard enfarktüsü geçirdiği kesin olarak saptanan ve daha sonra 2. Dahiliye servisine yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalar arasından seçildi. Çalışma grubundaki hastaların android obezite açısından bel/kalça oranları alındı. Üç gün boyunca, günde 150 gr karbonhidrat içeren diyetle beslenen hastalarda, 12 saatlik açlığı takiben 75 gr Glikoz 300 ml suda eritilerek 5 dakika içinde içirildi. Açlık, 30., 60. ve 120. dakikalarda alınan venöz kan örneklerinde plazma glikoz düzeyi glikoz oksidaz metodu ile Hitachi-717 otoanalizöründe saptandı. Ayrıca 12 sa-

Tablo 1: Metabolik sendromun parametreleri (Lp (a): lipoprotein (a), PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü)

METABOLİK SENDROMUN PARAMETRELERİ

Dislipidemi (Total kolesterol, trigliseridler ve Lp(a) artar, HDL azalır)
Hipertansiyon
Bozulmuş Glikoz Toleransı
Diabetes Mellitus (Tip II)
Obezite (Android tip)
Hiperinsülinemi
Hiperürisemi
Mikroalbüminüri
Fibrinolitik Bozukluklar (Fibrinojen, PAI Tip 1, faktör VII artar)
Ateroskleroz

atlık açlığı takiben alınan venöz kan örneklerinde total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL kolesterol düzeyleri aynı metodla saptandı. İlk gruptaki hastaların akut myokard enfarktüsü geçirdikten 3 ay sonraki plazma lipid değerleri kullanıldı. Burada amaç, enfarktüs sonrası lipid düzeylerinde geçici olarak meydana gelen değişikliklerin çalışmamızı etkilememesidir.

Bozulmuş glikoz toleransı için Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterler kullanıldı. Bu kriterlere göre açlık plazma glikoz değerinin 140 mg/dl'nin altında olması ve 30., 60., 120. dakikalardan birisinde 160-200 mg/dl arasında olmasıdır.

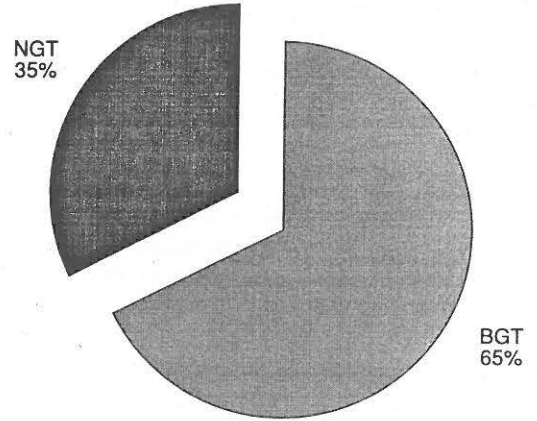
Diabetes mellitusu olanlar, myokard enfarktüsü sonrası ağır komplikasyon gelişen, komplikasyonları devam eden ve çalışmaya uyum gösteremeyecek olan hastalar çalışmaya alınmadı. İstatistik hesaplamaları SPSS programı ile, student-t ve korelasyon testleri kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

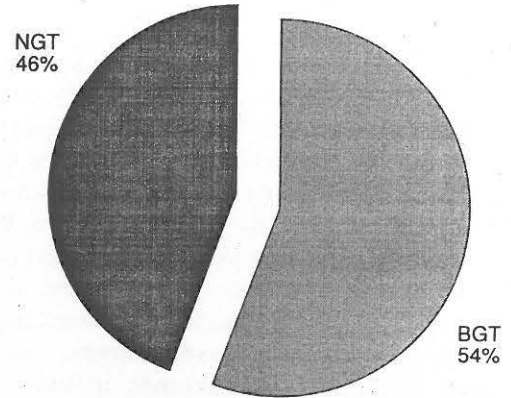
Okut myokard enfarktüsü geçirdikten sonra 14-21 gün sonra OGTT yaptığımız grupta 20 hastanın 13 tanesinde bozulmuş glikoz toleransı saptandı (%65) (Şekil 1).

Akut myokard enfarktüsü geçirdikten 6-18 ay sonra OGTT yaptığımız grupta ise 24 hastanın 13 tanesinde bozulmuş glikoz toleransı saptadık (%54) (Şekil 2).

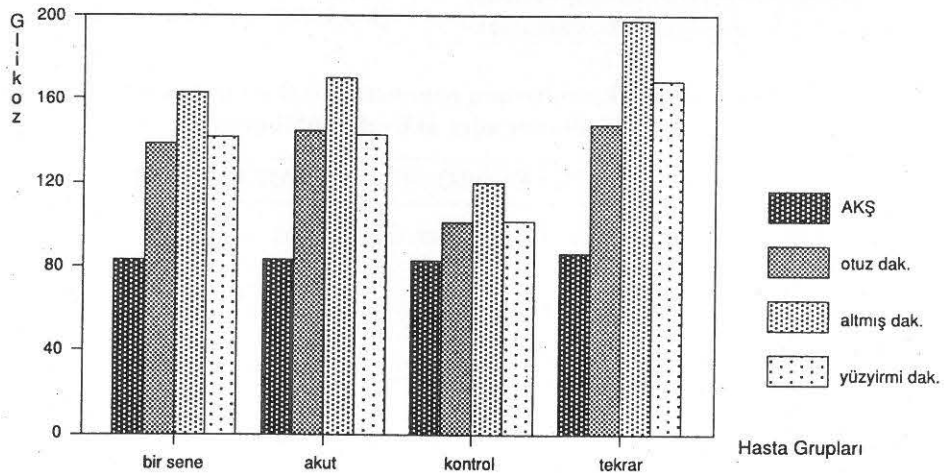
Kontrol grubundaki 16 kişiden 1 tanesinde bozulmuş glikoz toleransı bulundu.



Şekil 1: AMİ'den 2 hafta sonrası OGTT ile saptanan BGT oranı



Şekil 2: AMİ'den 6-18 ay sonra yapılan OGTT sonucu



Şekil 3: Bütün grupların OGTT sonuçları

Kontrol grubu ile ilk grup arasındaki fark çok ileri derecede anlamlı idi ($p<0.001$). Kontrol grubu ile ikinci grup arasındaki fark da çok ileri derecede anlamlı idi ($p<0.001$).

İlk grupta bozulmuş glikoz toleransı saptanan 13 hastadan 7 tanesine, 3 ay sonra OGTT yaptığımızda, 6 tanesinde bozulmuş glikoz toleransının devam ettiğini, 1 tanesinde ise diabetes mellitus geliştiğini gördük (Şekil 3).

Bu sonuçlara göre; aterosklerotik koroner kalp hastalığı olanlarda bozulmuş glikoz toleransı bulunma oranının normal popülasyona göre yüksek olduğunu ve akut myokard enfarktüsü sonrası ilk 2 haftadan sonra glikoz metabolizmasının değişmediğini söyleyebiliriz.

Bu sonuçların ışığı altında ilk iki grup arasında fark olmaması nedeni ile, iki grup birleştirilerek 44 hastada bozulmuş glikoz toleransı ile metabolik sendromun parametreleri olan android obezite, hipertansiyon, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bu parametrelerden, HDL kolesterol ile bozulmuş glikoz toleransı arasında ileri derecede negatif korelasyon saptanırken, diğer parametrelerin her biri ile bozulmuş glikoz toleransı arasında ileri derecede pozitif korelasyonlar saptandı. Bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda android obezite, hipertansiyon ve dislipidemi mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2: BGT ve metabolik sendromun parametreleri arasındaki ilişkiler

		P
BGT	Android obezite	<0.001
BGT	Kan basıncı	<0.002
BGT	Kolesterol	<0.001
BGT	Trigliserid	<0.001
BGT	HDL	<0.002
BGT	LDL	<0.007
BGT	VLDL	<0.001

Bu sonuçlarda bize son yıllarda normal popülasyonlarda yüksek oranlarda bulunduğu saptanan insülin direnci ve metabolik sendromun aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda da yüksek oranda bulunduğunu gösterdi.

Bozulmuş glikoz toleransı olanlarda aterosklerotik koroner kalp hastalığı görülme sıklığını, normal glikoz toleransı olanlara göre daha yüksek oranda saptadık.

Literatürü incelediğimizde pek çok çalışmada bizim çalışmamızla benzer sonuçlar alındığını gördük.

TARTIŞMA

Bozulmuş glikoz toleransı olanlarda aterosklerotik koroner kalp hastalığı görülme sıklığını, normal glikoz toleransı olanlara göre daha yüksek oranda saptadık. Literatürü incelediğimizde pek çok çalışmada bizim çalışmamızla benzer sonuçlar alındığını gördük.

Japonya'da 1994 yılında yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı olan 197 hastaya OGT yapılmış, 99 tanesinde bozulmuş glikoz toleransı bulunarak, insülin direnci ve hiperinsülineminin iskemik kalp hastalığı için risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır (4).

1993 yılında Pan, Hu, Howard tarafından yapılan bir çalışmada, 110.000 kişi (24-74) alınmış ve Dünya Sağlık Örgütü kriterleri kullanılarak 577 hastada bozulmuş glikoz toleransı saptanmış, hipertansiyon, obezite ve mikroalbuminüri insidansı, normal kişilere göre 2 kez daha sık görülmüştür (5). 1995 yılında Curb, Rodriquez, Burchfield, Abbot tarafından ABD'de yapılan bir çalışmada 8006 koroner arter hastası takip edilmiş, glikoz intoleransı olanlarda ani ölüm riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (6).

1994 yılında Wright, Flapon ve Alberti tarafından İngiltere'de yapılan bir çalışmada kronik stable anginalı hastalar, 3 hafta ve 3 ay öncesinde myokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda bozulmuş glikoz toleransı ve hiperinsülineminin enfarktüs sonrası geçen zamandan etkilenmediğini bulmuşlardır (7). Bu sonuç bizim çalışmamız ile uyumlu idi.

1992 yılında ABD'de Sprafka, Martinez, French tarafından yapılan bir çalışmada 453 hasta NIDDM, bozuk glikoz toleransı ve normal glisemili olarak gruplara ayrılmış, yaşa ve vücut ağırlığına göre olması gereken sistolik ve diastolik kan basınçları, normal glisemilerde en düşük, bozuk glikoz toleranslılarda orta derecede ve NIDDM'lu hastalarda ise en yüksek bulunmuştur (8). Plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri bozuk glikoz toleransı olanlarda daha yüksektir. HDL kolesterol ise düşüktür. Bozuk glikoz toleranslı hastalarda koroner arter hastalığı görülme sıklığı normal OGTT'li hastalara göre 9.5 kat daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi, bozuk glikoz toleransının, koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olarak alınması gerektiği ileri sürülmüştür.

SONUÇ

Ateroskleroz için bozulmuş glikoz toleransının bir risk faktörü olarak alınması gerektiği fikrini destekliyoruz. Akut myokard enfarktüsünden 2 hafta sonrası glikoz metabolizmasının enfarktüs öncesi dönemde olduğu hale döndüğünü, aterosklerozlu hastalarda bozulmuş glikoz toleransının sık görüldüğü ve ateroskleroz için bir risk faktörü olduğunu kabul ediyoruz. Ayrıca, aterosklerozu olan hastaların metabolik sendrom açısından da değerlendirilmesi gerektiğini savunuyoruz. Aterosklerozu olan veya ateroskleroz adayı olan kişilerde risk faktörleri araştırılırken plazma glikoz düzeyleri normal bulunsa bile glikoz toleransının, basit, ucuz, kolay uygulanabilir bir metod olan oral glikoz tolerans testi ile saptanması uygun olacaktır. Bozulmuş glikoz toleransı saptananların yumuşak tarzda diabet diyetine alınması, fazla kiloların atılması, sigara alışkanlığının terk edilmesi, hipertansiyon ve dislipideminin tedavisi, aterosklerozun önlenmesi ve tedavisi açısından olumlu olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1 Mykkanen L., Laasko M., Penttila I., Pyorala K.: Asymptomatic hyperglycemia and cardiovascular risk factors in the elderly. *Atherosclerosis* (2-3): 153-61 June 1991.
- 2 Yamamoto A., Yamamura T., Kawaguchi A. et al: Triglyceride and glucose intolerance as a risk factor for coronary heart disease. *Cardiology* 1991; 78 (3): 185-93.
- 3 Ferranini E., Haffner SM., Mitchell BD., Stern MP.: Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991 Jun; 34 (6): 416-25.
- 4 Tomono S., Kato N., Utsugi T., Ohno T. et al: The role of insulin in coronary atherosclerosis. *Diabetes-Res-Clin-Pract* 22 (2-3): 117-22 Jan 1994.
- 5 Pan XR., Hu HV., Howard BV.: Impaired glucose tolerance and its relationship to ECG indicated coronary heart disease and risk factors among Chinese. *Diabetes Care* 16 (1): 150-6 Jun 1993.
- 6 Curb JD., Rodriques BL., Burchfiel CM. et al: Sudden death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 91 (10): 2591-5 May 1995.
- 7 Wright RA., Flapon AD., Stenhouse F. et al: Hyperinsulinemia in ischaemic heart disease: the importance of myocardial infarction and left ventricular function. *Q J Med* 87 (2): 131-8 Feb 1994.
- 8 Sprafka JM., Martines AM., French LR. et al: Cardiovascular disease risk factors and glucose tolerance. *Ann Epidemiol* 2 (5): 647-56 Sep 1992.
- 9 Fontbonne AM., Eschwege EM.: Insulin and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14 (6): 461-9 Jun 1991.
- 10 Pyrola K.: Hyperinsulinaemia as predictor of atherosclerotic vascular disease. *Diabetes-Metab* 17 (1 pt 2): 87-92 May 1991.
- 11 Yudkin JS., Forrest RD., Jackson CA.: Misclassification of diabetic subjects may account for the increased vascular risk of impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 13 (1-2): 1-13 Aug 1991.
- 12 Zavaroni I., Reaven G.: Insulin resistance and associated risk factors for coronary heart disease as seen in families. *Diabetes Metab* 17 (1 pt 2): 109-11 May 1991.
- 13 Wingard DL., Barret Connor EL., Scheidt Nove C.: Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM. *Diabetes Care* 16 (7): 1022-5 Jul 1993.
- 14 Ceremuzynski L.: Hormonal and metabolic reactions evoked by acute myocardial infarction. *Circ Res* 48: 767, 1981.