

Miyokard infarktüsü sonrası hastalara eklenen karvedilol ve metoprolol tedavilerinin insülin direnci ve serum lipidleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması

Comparison of effects of additional carvedilol and metoprolol therapy in patients with myocardial infarction on insulin resistance and serum lipid profile

Okcan BASAT, Sema UÇAK, Erkan ÖZTEKİN, Selçuk ŞEBER, Akın KÜRKLÜ, Dilek ARGON, Yüksel ALTUNTAŞ

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: Beta blokerlerin kardiyoprotektif etkisi ve infarkt alanında azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Karvedilolün de bu etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Amacımız Miyokard infarktüsü sonrası hastalarda bir alfa-1 + non-selektif beta bloker olan karvedilol ile selektif beta blokaj etkisine sahip olan metoprololün insülin direnci ve serum lipid düzeyleri üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tek merkezli, randomize, açık, prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne ağrısının ilk 24 saatinde başvurmuş, ST elevasyonlu MI tanısı almış, vücut kitle indeksi (VKİ) =25-30 kg/m² olan, 30-70 yaş arası toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalara standart ASA, romipril nitrat ve atorvastatin tedavisi ile beraber metoprolol 50mg/gün (Grup 1, n=20) veya karvedilol 12.5mg/gün (Grup 2, n=20) şeklinde beta bloker tedavisi düzenlendi. Tüm hastalar 12 hafta boyunca izlendi. Hastalarda başlangıç, 4. ve 12.hafta sonunda açlık kan şekeri, serum lipid profili, VKİ, C-peptid, insülin ve HOMA-IR değerleri bakıldı.

Bulgular: Metoprolol grubunda HOMA-IR, insülin ve C-peptid düzeyinde 12.hafta sonunda başlangıçta (p=0.002, p=0.008 ve p=0.000, sırasıyla) ve 4.hafta sonuna göre (p=0.001, p=0.64 ve p=0.014, sırasıyla) anlamlı bir artış saptandı. HOMA-IR, C-peptid ve insülin düzeyleri karvedilol grubunda 12.hafta sonunda anlamlı düzeyde azalmıştı (p=0.002, p=0.000, p=0.008, sırasıyla).

Sonuçlar: Çalışmamız miyokard infarktüsü sonrasındaki hastalarda başlanan karvedilol tedavisinin insülin direncinde düzelmeye sağladığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Karvedilol, metoprolol, insülin direnci, miyokard infarktüsü

SUMMARY

Objective: Cardioprotective effects and diminishing the infarct size in myocardium is well known features of beta blocking agents. Previous studies showed that carvedilol has the same effects. The aim of our study was to compare the effects of carvedilol; an alpha-1 and non selective beta blocking agent and metoprolol, a selective beta blocking agent, on insulin resistance and serum lipid levels in patients after myocardial infarction.

Study Design: Forty patients aged between 30 to 70 and BMI=25-30 kg/m²; who attended to our coronary intensive care unit within 24 hours of their angina and diagnosed as myocardial infarction with ST segment elevation are included in our study. Metoprolol 50mg/day (group 1, n=20) or carvedilol 6.25mg/day (group 2, n=20) was added to their combined therapy of acetylsalicylic acid, ramipril, isosorbide mononitrate and atorvastatin. Patients were followed up for 12 weeks. Baseline to week 4 and week 12 in fasting blood glucose, serum lipid profile, BMI, C-peptide, insulin and HOMA-IR levels were measured.

Results: In group 1, after 12 weeks of metoprolol therapy HOMA-IR, insulin and C-peptide levels were significantly higher than baseline (p=0.002, p=0.008 ve p=0.000, respectively) and week 4 (p=0.001, p=0.64 ve p=0.014, respectively). In group 2, after 12 weeks of carvedilol therapy we observed the significant reduction of HOMA-IR, insulin and C-peptide (p=0.002, p=0.000, p=0.008, respectively).

Conclusion: The data of this study showed that in patients after myocardial infarction, an added carvedilol therapy provided an improvement in insulin resistance.

Key Words: Carvedilol, metoprolol, insulin resistance, myocardial infarction.

Yazışma Adresi:

Okcan BASAT
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. İç Hastalıkları Kliniği, Şişli-İstanbul
Tel: 0212 2312209-1455
E-mail: u_74@yahoo.de

GİRİŞ

Karvedilol, çok yönlü etkiye sahip bir antihipertansif ajandır. Aynı zamanda angina pectoris ve konjestif kalp yetersizliğinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Karvedilol beta adrenore-

septör bloker ve vazodilatör etkileri aynı molekül içinde taşır. Beta blokerlerin kardiyoprotektif etkisi ve infarkt alanında azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Karvedilolün de bu etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (1-3). Ayrıca eklenen vazodilatör aktivite, myokard iş yükünde azalmaya yol açarak (afterload ve myokard gerginliğini azaltır) oksijen ihtiyacını düşürür. Böylece infarkt alanındaki küçülmeye katkıda bulunur. Bununla beraber alfa-1 reseptör inhibisyonu, endotelial fibrinolitik aktivite ve lipid profilinde düzelmeye yol açmaktadır. Beta blokajı, antiiskemik etkiye sahiptir (4).

İnsüline direnç ve bazı metabolik anormallikleri içeren insülin direnci sendromu, artmış semptomatik koroner arter hastalığı riski ile ilişkilidir (5-7).

Beta blokerler insülin duyarlılığını çeşitli mekanizmalarla azaltmaktadırlar (8-12). Yapılan çalışmalarda vazodilatör olan beta blokerlerin (dilevalol, carvedilol, celiprolol gibi) etkileri insülin duyarlılığı ve aterosklerotik etkileri bakımından araştırılmıştır. Hiçbiri insülin duyarlılığını beta blokerlerde gösterildiği gibi (beta selektivitesi olsun ya da olmasın) azaltmamıştır (10-12). Uzun süreli metoprolol tedavisinden sonra insülin duyarlılığının azaldığı doğrulanmıştır. Bununla birlikte carvedilol tedavisi insülin direncinde küçük bir azalma ve daha iyi bir lipid profili ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle alfa-1 blokaj etkinliği olan beta blokerlerin glukoz metabolizması üzerinde periferik kan akımı ve glukoz uptake'ini düzenleyerek olumlu bir etkisi olduğunu gösterdiği sonucu çıkarılabilir. Bu yeni beta blokerler hipertansif olan insülin dirençli ya da tipik diyabetiklerde özellikle faydalı olabilir (8-12).

Amacımız myokard infarktüsü sonrası hastalarda bir alfa-1 + non-selektif beta bloker olan carvedilol ile selektif beta blokaj etkisine sahip olan metoprolol'ün insülin direnci ve serum lipid düzeyleri üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma dizaynı: Bu çalışma tek merkezli, randomize, açık, prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.

Hastalar: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne ağrısının ilk 24 saatinde başvurmuş, ST elevasyonlu MI tanısı almış, vücut kitle indeksi (VKİ) = 25-30 kg/m² olan, 30-70 yaş arası toplam 40 hasta çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri: NYHA Class IV konjestif kalp yetmezliği, atrioventriküler blok, bilinen veya yeni tanı konmuş tip 2 diabetes mellitus, anstabil angina pectoris (USAP), astım bronşiyale

Hastalara ST elevasyonlu MI tanısı aldıktan sonra standart olarak asetilsalisilik asit 150mg/gün, ramipril 2.5mg/gün, isosorbit mononitrat 40mg/gün ve atorvastatin 10mg/gün tedavisi başlandı. Bununla beraber metoprolol 50mg/gün (Grup 1, n=20) veya carvedilol 12.5mg/gün (Grup 2, n=20) şeklinde beta bloker tedavisi düzenlendi. Tüm hastalar 12 hafta boyunca izlendi. Hastalarda başlangıç, 4. ve 12.hafta sonunda açlık kan şekeri, serum lipid profili, VKİ, C-peptid, insülin ve HOMA-IR değerleri bakıldı.

Etkinliğin değerlendirilmesi: İnsülin direnci üzerine olan etkinliğin değerlendirilmesinde primer sonlanım noktası HOMA-IR ve serum lipid değerlerinin başlangıca göre 4. ve 12.haftadaki değişim oranı idi.

Laboratuvar ölçümleri: VKİ (Hastanın kilogram cinsinden ağırlığını metre cinsinden boyunun karesine bölerek hesaplandı), insülin (immunoenzimatik yöntemle, coefficient variance %5.8, ölçüldü), C-peptid (kemilüminesans metodu ile, coefficient variance % 7.8, ticari kitler kullanılarak ölçüldü), açlık kan glukozu (end-point kolorimetrik yöntem ile ölçüldü), serum lipidleri (end-point kolorimetrik yöntem ile ölçüldü), Homeostasis Model Assessment-IR ((HOMA-IR kan insülin (µIU/mL) ve açlık kan glukozu (mmol/L) değerleri kullanılarak insülin x glukoz / 22.5 formülü ile hesaplandı))

İstatistiksel analizler: SPSS for Windows 11.0 programı ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerleri şeklinde yazıldı. Tedavi grupları kovaryans analizi ile karşılaştırıldı. Başlangıca göre grup içi değişimler student t testi ile değerlendirildi. p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hastalar çalışmayı tamamladı. Her 2 grubun genel özellikleri benzerdi (Tablo 1).

HOMA-IR: Metoprolol grubunda HOMA-IR düzeyinde 12.hafta sonunda başlangıca ve 4.hafta sonuna göre anlamlı bir artış saptandı ($p=0.002$, $p=0.001$, sırasıyla). HOMA-IR düzeyleri karvedilol grubunda 4.haftanın sonunda başlangıca göre düşüş göstermesine rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak 12.hafta sonunda HOMA-IR değerleri hem başlangıca hem de 4.hafta sonuna göre anlamlı düzeyde azalmıştı ($p=0.045$, $p=0.027$, sırasıyla) (Tablo 2, Tablo 3).

C-Peptid, İnsülin: Metoprolol grubunda C-Peptid seviyeleri 4. ve 12. hafta sonlarında baş-

langıca göre anlamlı olarak yüksek iken ($p=0.014$, $p=0.000$, sırasıyla), insülin düzeyleri ise sadece 12. hafta sonunda başlangıca göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu($p=0.008$). Karvedilol grubunda ise hem insülin hem de C-peptid seviyeleri tedavi sonrası anlamlı olarak düşük saptandı. C-Peptid seviyelerinde hem 4. hem de 12. hafta sonunda anlamlı bir düşüş varken($p=0.002$, $p=0.001$, sırasıyla) insülin düzeyleri sadece 12. haftanın sonunda 4. haftaya göre anlamlı olarak azaldı($p=0.033$) (Tablo 2, Tablo 3).

Serum lipidleri: Hem metoprolol hem de karvedilol grubunda lipid seviyelerinde hem 4. hem de 12. hafta sonlarında başlangıca göre anlamlı bir düşüş mevcuttu.

VKİ: VKİ karvedilol grubunda hem 4. hem de 12. hafta sonunda anlamlı olarak düşüş gösterirken, metoprolol grubunda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamız myokard infarktüsü sonrasında ki hastalarda başlanan karvedilol tedavisinin insülin direncinde düzelme sağladığını göstermiş-

Tablo 1: Her iki grubun genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Metoprolol grubu (n=20)	Karvedilol grubu (n=20)	p
Yaş (yıl)	50.25±10.16	54.40±9.69	>0.05
Cinsiyet (K/E)	3/17	7/13	>0.05
Açlık kan şekeri (mg/dl)	93.45±12.32	98.05±7.93	>0.05
T.Kolesterol (mg/dl)	221.90±31.93	233.60±42.02	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	167.70±53.40	188.20±65.14	>0.05
HDL (mg/dl)	41.85±10.53	37.65±6.98	>0.05
LDL (mg/dl)	145.85±29.27	158.65±38.17	>0.05
VLDL (mg/dl)	33.85±10.65	37.80±12.93	>0.05
C-Peptid (ng/ml)	3.46±1.50	4.16±1.35	>0.05
İnsülin (µIU/mL)	12.67±5.75	15.22±13.20	>0.05
VKİ (kg/m ²)	27.67±1.53	27.16±1.75	>0.05

Tablo 2: Metoprolol ve Karvedilol grubunda başlangıç ve 4. hafta değerlerinin karşılaştırılması

		Başlangıç	4. Hafta	p
HOMA-IR (μ IU/mLxmmol)	Metoprolol grubu	2.81 \pm 1.30	2.85 \pm 1.35	0.66
	Karvedilol grubu	3.62 \pm 1.19	3.12 \pm 2.09	0.08
C-peptid (ng/ml)	Metoprolol grubu	3.46 \pm 1.50	3.59 \pm 1.55	0.014
	Karvedilol grubu	4.15 \pm 1.35	3.94 \pm 1.19	0.002
İnsülin (μ IU/mL)	Metoprolol grubu	12.66 \pm 5.75	12.82 \pm 6.07	0.64
	Karvedilol grubu	15.22 \pm 5.20	13.45 \pm 8.77	0.118

Tablo 3: Metoprolol ve Karvedilol grubunda başlangıç ve 12. hafta değerlerinin karşılaştırılması

		Başlangıç	12. Hafta	p
HOMA-IR (μ IU/mLxmmol)	Metoprolol grubu	2.81 \pm 1.30	3.17 \pm 1.58	0.002
	Karvedilol grubu	3.62 \pm 1.19	2.64 \pm 1.32	0.045
C-Peptid (ng/ml)	Metoprolol grubu	3.46 \pm 1.50	3.80 \pm 1.63	0.000
	Karvedilol grubu	4.15 \pm 1.35	3.62 \pm 0.91	0.001
İnsülin (μ IU/mL)	Metoprolol grubu	12.66 \pm 5.75	14.04 \pm 7.22	0.008
	Karvedilol grubu	15.22 \pm 5.20	11.75 \pm 5.84	0.065

tır. Myokard infarktüsü geçirmiş olan hastalarda infarktüs sonrası metoprolol tedavisinin insülin duyarlılığında azalmayla sonuçlandığını çalışmamız, insülin direncine olan etkisi bakımından bu iki grup beta adrenoseptör blokeri ilacın karşılaştırıldığı önceki çalışmaları destekler biçimde ortaya koymuştur.

Bu çalışma non selektif beta adrenoseptör blokeri ve alfa-1 bloker özelliklere sahip olan karvedilolün myokard infarktüsü sonrası hastalarda insülin direnci üzerine etkinliğini değerlendiren ve bu etkinliğini selektif bir beta bloker olan metoprolol ile karşılaştıran ilk çalışmadır. Jacob ve arkadaşları diyabetik olmayan hipertansif hastalarda karvedilol tedavisinin glukoz ve lipid metabolizması üzerine yararlı etkileri olduğunu, buna karşın beta-1 selektif blokaj yapan metoprololün ise trigliserid seviyelerinde artışa ve insülin direncinde bozulmaya, sonuç olarak da aterojenik bir metabolik risk yaratabileceğini bildirmişlerdir (12). Beta reseptör antagonistlerinin insülin duyarlılığı üzerine olan etkileri tam olarak anlaşılamamış-

tır. İnsülin klirensi hipertansif hastalarda azalmıştır. Beta adrenoseptör antagonistleri bunu daha da artırırlar. Plazma insülin seviyesi arttıkça oluşan hiperinsülinemi, insülin reseptörlerinin down regülasyonuna sebep olarak sonuçta insülin duyarlılığını azaltır (13-14).

Hiperinsülinemide kas lipoprotein lipazı aktivitesi azalmıştır ve beta bloker tedavisi bu aktiviteyi daha da azaltır. Böylece trigliserid seviyeleri yükselir, buna karşın alfa-1 blokerler lipoprotein lipaz aktivitesini artırır ve trigliserid seviyelerini düşürür, bu da insülin duyarlılığını artmasına yardımcı olur (15).

Diğer olası bir mekanizma hemodinamik değişiklikleri içermektedir. İnsülin direnci hiperinsülinemi esnasında kan akımı artışına karşın oluşan damar direnci ile birliktelik gösterir, azalmış insüline bağlı periferik kan akımı azalmış glukoz kullanımıyla koreledir. Aynı zamanda obez bireylerde kilo kaybının total periferik vasküler dirençte azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Total periferik vasküler direnç insülin duyarlılığıyla yakın ilişkilidir. İnsülin duyar-

lılığının beta bloker tedavisi altındaki hastalarda bozulmasının bir açıklaması da total periferik vasküler dirençteki artıştır. Bu durumda kan akımı ve dolayısıyla glukoz kullanımı azalmaktadır. Alfa-1 adrenerjik reseptörleri bloke ederek total periferik vasküler direnci düşüren ilaçlar ve periferik kan akımını düzelten ilaçlar insülin duyarlılığını artırırlar (16).

CAPRICORN çalışması sonuçlarına göre sol ventrikül sistolik disfonksiyonu komplikasyonu olan akut myokard infarktüsünden sonra uzun süre tedavi edilen hastalarda, karvedilol tüm nedenlere bağlı ve kardiovasküler nedeni mortalite ve tekrarlayan non-fatal myokard infarktüs sıklığını azaltmıştır. Mortalitedeki %23'lük rölatif düşüş beta blokerlerle akut infarktüslerinde yapılmış olan ve 22 uzun dönem randomize kontrollü beta bloker çalışmalarının bildirildiği meta analizle eşdeğer olarak bulunmuştur (3).

Senior ve arkadaşları akut myokard infarktüsünden sonra taburcu öncesinde inatçı sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda sol ventrikül remodelingini, karvedilolün azalttığını göstermişlerdir (17).

Çalışmamızda karvedilol kullanan hastalarda açlık kan şekeri, insülin, C-Peptid ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı olarak düşerken, metoprolol grubunda tedavi sonrasında bu para-

metrelerde bir artış görüldü. Bu durum metoprololün insülin duyarlılığını azaltırken karvedilolün bu duyarlılığı düzelttiğini göstermektedir. Metoprolol periferik kan akımını azaltırken karvedilol periferik vazodilatasyon sağlayarak glukoz kullanımını arttırmaktadır. Çalışmamız miyokard infarktüsü sonrasında hastalarda her iki grupta da lipid seviyelerinde anlamlı düşüşler olduğunu göstermiştir. Bu sonuç daha önceden yapılan beta bloker tedavisi sonrasında lipid seviyelerinin arttığı sonucuyla ters düşmektedir ancak bu durum infarktüs sonrası hastalar eklenen standart statin tedavisinin etkisi olarak açıklanabilir. Mevcut anlamlı lipid düşüşü statin tedavisinin bir sonucudur.

Özetle, myokard infarktüsü sonrası hastalara verilen karvedilol tedavisi insülin direncini azaltmakta olup bu etki metoprolol tedavisi ile sağlanamamaktadır. Koroner arter hastalığında önemli bir risk faktörü olan hiperinsülinemi ve insülin direncini azaltmak, özellikle aterosklerotik potansiyelin azalmasını ve bunun doğal sonucu olarak da reinfarktüs riskinin azalmasını sağlayabilir. Bütün bunların ışığında myokard infarktüsü sonrası hastalarda standard tedavi rejiminde kullanılan beta adreseptör blokleri seçiminde, karvedilol tedavisi etkin bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hamburger SA, Barone FC, Feuerstein GZ, Rufoolo RL Jr: Carvedilol (Kredex) reduces infarct size in canine model of myocardial infarction. *Pharmacology* 43: 113-120, 1991
2. Otterstad J, Ford I: The effect of carvedilol in patients with impaired left ventricular systolic function following an acute myocardial infarction. How do the treatment effects on total mortality and recurrent myocardial infarction in CAPRICORN compare with previous beta blocker trials?. *Eur J Heart Fail* 4: 501, 2002
3. Dargie HJ: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 357: 1385-1390, 2001
4. Gonzales Maqueda I: Adrenoceptors, endothelial dysfunction and lipid profile: effects of atenolol, doxazosin and carvedilol. *Coron Artery Dis* 5: 909-918, 1994
5. Arad Y, Newstein D, Cadet F, Roth M, Guerci AD: Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 2051-2058, 2001
6. Sokolov EI: Hyperinsulinemia and insulin resistance in pathogenesis of atherosclerosis and ischemic heart disease. *Ter Arkh* 74: 40-43, 2002
7. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM: Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 40: 937-943, 2002
8. Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, Haenni A, Byberg L, Lithell H: Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. *J Hum Hypertens* 14: 175-180, 2000

9. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C: Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind stud of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 298: 1152-1157, 1989
10. Jacob S, Balletshofer B, Henriksen EJ, Volk A, Mehnert B, Loblein K, Haring HU, Rett K: Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta blockers. *Blood Pres* 8: 261-268, 1999
11. Jacob S, Rett Ki Henriksen EJ: Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 11: 1258-1265, 1998
12. Jacob S, rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 14: 489-494, 1996
13. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988
14. De Fronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension and dyslipidemia. *Diab Care* 14: 173-177, 1991
15. Rabkin SW: Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment. *J Clin Pharmacol* 33: 286-291, 1993
16. Rocchini AP, Moorehead C, Katch V, Key J, Finta KM: Forearm resistance vessel adnormalties and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension* 19: 615-620, 1992
17. Senior R, Basu S, Kinsey C, Schaeffer S, Lahiri A, Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 137: 646-652, 1999