

# Genç Erişkin Yaştaki Koroner Arter Hastalarında Hiperinsülinemik Öglisemik Glukoz Klemp Tekniği ile İnsülin Rezistansının Araştırılması

Y. Doç. Dr. Cemal SAĞ, Dr. Hakan ERDEM\*, Y. Doç. Dr. Hürkan KURŞAKLIOĞLU, Y. Doç. Dr. Adnan HAŞİMİ\*\*, Dr. Sedat KÖSE, Prof. Dr. Mustafa KUTLU\*, Prof. Dr. Fikri KOCABALKAN\*, Prof. Dr. Ertan DEMİRTAŞ, FACC  
GATA Kardiyoloji Anabilim dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı\* ve Biyokimya Anabilim Dalı\*\*, Ankara

## ÖZET

*İnsülin rezistansı koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, obezite ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların patogeneğinde önemli rol oynar. Birçok çalışmada insülin rezistansı ile koroner arter hastalığı arasında bağımsız bir ilişki gösterilerek, insülin rezistansının koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür.*

*Bu çalışmada koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı saptanan 35 yaşından küçük tüm erkek 16 hasta (Grup 1) ve 16 sağlıklı bireyde (Grup 2) hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp tekniği ile insülin rezistansı araştırıldı.*

*Hasta grubunda M değeri ortalama  $4.37 \pm 1.1$  mg/kg/dk bulunurken, kontrol grubunda ise  $7.9 \pm 1.1$  mg/kg/dk olarak bulundu. ( $p < 0.001$ ). Grup 1'deki 16 hastanın 7'sinde insülin rezistansı saptanırken Grup 2'de hiçbir hastada insülin rezistansı saptanmadı. ( $p < 0.05$ ). Hastaların trigliserid, total ve LDL kolesterol, insülin ve C peptid düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ).*

*Çalışmamız diğer çalışmalardan farklı olarak ilk defa "koroner arter hastalığı tanısı konan genç yaş olgularda" insülin rezistansının gösterilmesi açısından önemlidir. Sonuç olarak prematüre koroner arter hastalığında insülin rezistansı önemli bir risk faktörüdür.*

**Anahtar kelimeler:** İnsülin rezistansı, koroner arter hastalığı

İnsülin salgılama fonksiyonu normal olan bireylerde, insülinin aracılık ettiği glukoz tutulumundaki bozulmaya fizyolojik yanıt plazma insülin konsantrasyonunda artıştır. Hiperinsülinemi ile sonuçlanan insülinin aracılık ettiği glukoz tutulumuna rezistansın, değişik derecede glukoz intoleransı, plazma trigliserid düzeyinde artma, HDL kolesterol düzeyinde azalma ve hipertansiyona neden olabilmektedir. İnsülin re-

zistansı ayrıca obesite patogeneğinde de önemli rol oynamaktadır (1). Yanısıra çeşitli prospektif çalışmalar ile glukoz intoleransı olmayan olgularda hiperinsülinemi ve koroner arter hastalığı arasında bağımsız bir ilişki gösterilmiştir, bu sonuçlar glukoz intoleranslı hastalarda da doğrulanmıştır (2).

Bu çalışmada koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu öne sürülen insülin rezistansının prematüre koroner arter hastalığındaki önemini araştırmayı amaçladık.

## MATERYEL ve METOD

Bu çalışma Nisan 1996 ve Mayıs 1997 tarihleri arasında koroner yoğun bakım ünitesinde akut miyokard infarktüsü tanısı ile yatırılan ve koroner anjiyografi ile aterosklerotik koroner arter hastalığı gösterilen 35 yaş altındaki 16 erkek hastada (Grup 1) gerçekleştirildi. Hastaların yaşları 21-35 arasında değişiyordu ve ortalama yaş  $27.38 \pm 4.7$  yıl olarak saptandı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilip rızaları alındı. Kontrol grubu (Grup 2) İç Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine müracaat eden 20-35 yaşları arasında ve ortalama yaşları  $25.87 \pm 3.5$  olan 16 sağlıklı erkek bireyden oluşuyordu. Bu bireylerde çalışmadan önce egzersiz EKG'si çekilerek koroner arter hastalığı olasılığı ekarte edildi.

Hastaların hepsi ilk kez koroner arter hastalığı tanısı konan kişilerdi. Koroner anjiyografiler akut miyokard infarktüsünden 4 hafta sonra yapıldı. AMI ile kliniğimize başvuran hastalarda rezistans çalışması koroner anjiyografi yapılmasını takip eden aydan sonra, kliniğimize başvuran kronik MI'lı hastalarda ise bu sürenin aşılmasına dikkat edilerek yapılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarındaki tüm bireylerde hemogram, tam idrar, kan lipid düzeyleri (HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid), SGOT, SGPT, total protein, albümin, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, fibrinojen, ürik asit, C peptid, insülin ve lipoprotein (a) incelemeleri yapıldı. Ayrıca hastalar arteriyel kan basınçları, sigara ve alkol kullanımı, aile hikayesi, vücut kitle indeksi yönlerinden değerlendirildiler. Grup 1 ve 2'deki tüm bireylere oral glukoz tolerans testi uygulandı. Oral glukoz tolerans testi bozulmuş olan bireyler çalışmaya alınmadılar. Tüm olgularda vücut kitle indeksinin  $30 \text{ kg/m}^2$ 'nin altında olması şartı

Alındığı tarih: 7 Kasım 1997, revizyon: 26 Mart 1998  
Yazışma adresi: Y. Doç. Dr. Cemal Sağ  
GATA Lojmanları Rieder Paşa Apt. No: 23 06018 Etlik - Ankara  
Tel.: İş (0 312) 325 12 11 / 1408 Ev : (0 312) 325 50 88  
Faks: (0 312) 325 50 88

arandı. İnsülin rezistansı, hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp tekniği ile tayin edildi. Çalışmalara 12 saatlik gece açlığını takiben saat 9.00'da 20°C oda sıcaklığında, sırt üstü yatar pozisyonda başlandı ve olgular çalışma süresince bu şekilde tutuldular. Kristalize insülin ve %20'lik dekstroz infüzyonu için hastaların sol, venöz kan örnekleri almak için de sağ antekübital venlerine polietilen kateter yerleştirildi. Venöz kanın arterizasyonu amacıyla sağ kol 60°C sabit ısının sağlandığı bir düzenek içinde 30 dakika süreyle herhangi bir infüzyon yapılmaksızın ısıtıldı. Çalışmanın sonuna kadar 150 dakika süreyle sağ kolun ısıtılmasına devam edildi.

Hastaların çalışma süresince başlangıç ve daha sonraki her 10 dakikada bir glisemi değerlerinin ölçümünde B-Glukometer (B-Glucose, Hemocue, Sweden) kullanıldı. İnsülin ve %20'lik dekstroz infüzyonu infüzyon pompaları (Abbott-Show, Life Care Pomp, Model 4) ile sağlandı. Kristalize insülin (Humulin R, Lilly Inc, USA) 300 mU/ml yoğunlukta izotonik NaCl içerisinde hazırlandı. Hazırlanan insülin solüsyonunun içerisine insülinin plastik yüzeye yapışmasına engel olmak için 4 ml hasta kanı ilave edildi. İlk 10 dakika boyunca hazırlanan insülin solüsyonu daha önce DeFronzo'nun (1) tanımladığı tabloya uygun olarak 127,6 mU/m<sup>2</sup> den başlayıp 40 mU/m<sup>2</sup> ye kadar azaltılarak verildi. Daha sonra 110 dakika boyunca 40 mU/m<sup>2</sup> sabit değerle infüzyona devam edildi. Hipoglisemi ve buna bağlı olarak gelişecek kontrinsüliner yanıtları bazal arteriyel glisemi değerlerini sabit tutarak önlemek amacıyla insülin infüzyonundan 4 dakika sonra 2 mg/kg olarak glukoz infüzyonuna başlandı. Onuncu dakikada bu değer 2,5 mg/kg'a çıkarıldı. Onbirinci dakikada ve sonra her 10 dakikada bir glisemi değerleri ölçülerek bulunan değerlerle hastanın bazal glisemi değerinin  $\pm$ %10'unda tutulacak şekilde hızı ayarlanarak glukoz infüzyonu çalışma sonuna kadar sürdürüldü. 120 dakika boyunca her 10 dakikada bir ölçülen glukoz değerleri 10 ve 120 dakikalar hariç tutularak ikişerli 5 gruba ayrıldı. Bu değerler mg/kg/dk'ya çevrilerek her 20 dakikalık dönem için glukoz kullanım hızı bulundu. Bunlar sıra ile M1, M2, M3, M4 ve M5 olarak adlandırıldı. Bu M değerlerinin aritmetik ortalaması toplam glukoz kullanımını ifade eden gerçek M değeri kabul edildi. M değerinin 4 mg/kg/dk'dan küçük olması insülin rezistansı olarak değerlendirildi (1).

Biyokimyasal testler, lipoprotein (a), hemogram, fibrinojen ve hormon değerlerinin ölçümü için çalışma öncesi açlıkta saat 9:00'da venöz kan örnekleri alındı. Biyokimyasal testler, hemogram, fibrinojen testleri hemen yapıldı. İnsülin, C peptid ve lipoprotein (a) ölçümü için alınan kan örnekleri 4000 devirde santrifüje edilerek serumları ayırdı, -20°C'da çalışma için korundu. Hemogramlar otomatik sayıcı (HI Technicon, USA), biyokimyasal analizler otoanalizör (RA 1000, Technicon, USA), lipoprotein (a) değerleri sigmaturbidimetrik immünassay yöntemiyle otoanalizör (RA 1000, Technicon, USA), fibrinojen değeri koagülometre (CS-19 Amax, Amelug, Sigmaluti) ile çalışıldı.

İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney-U testi ve ki kare testi kullanıldı, sonuçlar ortalama değer  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmada incelenen laboratuvar ve klinik parametrelerden yaş, hipertansiyon, alkol ve sigara kullanımı, lipoprotein (a), fibrinojen, HDL kolesterol ve ürik asit yönünden hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, C peptid, insülin düzeyleri, M değeri ve insülin rezistansı açısından, karşılaştırıldıklarında çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi.

Total kolesterol (p<0.05), LDL kolesterol (p<0.05) ve trigliserid (p<0.05) düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksekti.

C peptid (p<0,05) ve insülin düzeyleri de (p<0.001) çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti. Özellikle insülin düzeyinin yüksekliği diğer parametrelerden daha anlamlı bulundu.

Çalışma grubunun M değeri (4.37 $\pm$ 1.1) kontrol grubunun M değerine (7.9 $\pm$ 1.1) göre anlamlı olarak (p<0.001) daha düşük ve buna bağlı olarak da insülin rezistansının varlığı çalışma grubunda (7 olgu) kontrol grubuna (0) göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Hastaların ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri sırasıyla Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Her iki gruba ait M değerleri ise Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

Özellikler	Hasta	Kontrol	p** değeri
n	16	16	p>0.05
Yaş (Yıl)	27.38 $\pm$ 4.7	25.87 $\pm$ 3.5	p> 0.05
Alkol Kullanımı (%)	75 (12)*	56.3 (9)*	p> 0.05
Sigara Kullanımı (%)	75 (12)*	56.3 (9)*	p> 0.05
Aile Öyküsü (%)	50 (8)*	37.5 (6)*	p> 0.05
Hipertansiyon (%)	6.3 (1)*	0 (-)*	p> 0.05
İnsülin Rezistansı (%)	43.8 (7)*	0 (-)*	p< 0.05
V.K. İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	24.81 $\pm$ 2.3	24.13 $\pm$ 2.3	p> 0.05

\* Parantez içi değerleri n sayısını göstermektedir. V.K.: Vücut kitle  
\*\* p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

**Tablo II. Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması**

Laboratuvar Değerleri	Hasta	Kontrol	P*değeri
Lipoprotein (a)	30.99±27.1	15.58±16.8	p> 0.05
C peptit (ng/ml)	3.58±0.8	3.87±0.5	p< 0.05
Fibrinojen (mg/dl)	337.13±116.9	343.75±82.8	p> 0.05
HDL kolesterol (mg/dl)	50.69±3.9	50.25±3.0	p> 0.05
İnsülin (µlÜ/dl)	67.9±68.6	20.48±5.7	p<0.0001
Total Kolesterol (mg/dl)	220.38±70.1	176.69±25.8	p< 0.05
LDL kolesterol (mg/dl)	139.5±65.2	63.69±33.6	p< 0.05
M değeri (mg/kg/dk)	4.37±1.1	7.9±1.1	p<0.001
Ürik Asit (mg/dl)	5.23±1.1	4.89±0.9	p> 0.05
Trigliserid (mg/dl)	153.19±65.7	120.19±75	p< 0.05

\*P< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## TARTIŞMA

İnsülin rezistansı veya hiperinsülineminin koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite ile ilişkili olduğu son onbeş yıl içinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca yapılan deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanılarak hiperinsülineminin direkt etkiyle ateroskleroza neden olduğu öne sürülmüştür. Genç yaşta miyokard infarktüsü geçirmiş olanlarda risk faktörleri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (3-7). Bu olgularda diabetes mellitus sıklığı %2,9 ile 10 arasında değişmekte olup bu yaş grubundaki insülin rezistansı sıklığı henüz araştırılmamıştır. Hipertansiflerde insülin rezistansı ise bizim kullandığımız teknik kullanılarak Erdem ve arkadaşlarınınca (8) araştırılmış, insülin re-

**Tablo III. Test Sonunda hesaplanmış Olan Hastalara ve Kontrol Grubuna Ait "M" Değerleri (M=mg/kg/dk)**

HASTALAR	M1	M2	M3	M4	M5	M
<b>Hasta Grubu</b>						
1-S.A	2.92	3.57	4.28	4.76	6.19	4.34
2-M.S	3.33	5.10	6.66	6.41	6.66	5.63
3-L.B	2.48	2.48	2.95	3.05	3.69	2.93
4-C.G	3.50	2.91	2.93	5.37	7.02	4.35
5-M.Y	3.61	5.97	6.66	7.22	7.22	6.14
6-F.A	3.44	4.09	4.91	5.73	6.55	4.94
7-Z.S	2.50	2.45	2.08	2.08	3.06	2.44
8-S.İ	2.72	3.18	3.79	4.41	4.65	3.75
9-G.G	2.50	2.91	4.16	4.16	3.75	3.50
10-S.O	3.33	4.69	5.77	9.38	9.89	6.61
11-A.C	2.50	2.77	4.36	5.15	5.15	3.99
12-A.E	2.95	4.69	5.16	5.16	5.16	4.62
13-M.Y	2.89	3.41	4.41	5.82	6.82	4.67
14-E.D	2.50	2.50	3.15	4.35	4.91	3.48
15-H.K	3.02	5.10	5.64	5.89	5.64	5.06
16-Y.D	2.65	3.21	3.81	4.01	3.61	3.46
<b>Kontrol Grubu</b>						
1-N.Y	3.87	6.65	8.86	11.08	13.29	8.74
2-İ.P	3.89	6.39	8.33	10.28	12.22	8.22
3-G.B	3.89	6.67	8.89	11.67	13.61	8.94
4-Ş.K	4.36	6.19	8.33	10.48	12.22	8.40
5-F.S	3.87	6.28	8.70	10.63	12.80	8.45
6-Y.D	3.51	4.82	5.70	7.02	8.56	5.92
7-A.K	4.64	7.38	9.84	11.75	13.39	9.40
8-G.Ü	4.05	6.19	8.45	10.71	12.62	8.40
9-Ö.H.Ç	3.22	4.48	5.55	6.81	7.70	5.55
10-I.D	4.07	5.89	8.20	9.48	11.02	7.73
11-C.K	3.99	5.93	7.76	10.27	11.98	7.99
12-M.Ç	4.22	6.71	8.956	10.69	12.43	8.60
13-T.E	3.41	4.92	6.20	7.58	9.71	6.49
14-A.B	4.16	5.77	9.38	11.46	13.54	8.86
15-H.E	3.49	4.70	7.05	8.46	10.47	6.92
16-A.S	4.05	5.86	7.66	9.91	11.49	7.79



Tablo IV. Hastalar ve Kontrol Grubuna Ait Laboratuvar Değerleri

HASTALAR	FIBR	AKŞ	KOL.	TG	HDL	LDL	LP(a)	Ü.ASİT	İNS.	C PEPTİD
	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	µIU/dl	Ng/dl
<b>Hasta Grubu</b>										
S.A	230	71	204	155	56	118	5.9	6.6	50.3	3.7
M.S	310	68	198	62	52	134	9.4	3.3	28.4	3.1
L.B	281	82	303	155	48	224	16.7	7.1	31.3	3.9
C.G	290	83	256	137	54	180	56.5	4.6	51	3.65
M.Y	530	80	145	127	50	70	4.4	3.5	22.8	2.3
F.A	263	86	398	241	45	304	53.8	4.3	36.8	3.05
Z.S	215	75	202	181	54	112	5.6	5.6	82.7	5.6
S.İ	350	57	209	271	48	107	39.5	4.9	77.4	3.8
G.G	545	75	144	87	42	85	66.7	5.4	21.3	2.1
S.O	230	85	240	208	50	142	19.9	5.5	61.4	3.9
A.C	487	64	281	102	52	209	19.2	5.1	48.2	3.9
A.E	281	80	224	116	56	145	66.7	6.6	49.0	3.85
M.Y	263	78	205	159	52	122	18	6	78.2	3.9
E.D	210	80	110	50	54	46	88.8	4.6	30.3	3.2
H.K	445	66	157	140	50	79	18.8	4.7	76	3.78
Y.D	464	71	250	234	48	155	6	6.3	46.6	3.6
<b>Kontrol Grubu</b>										
N.Y	464	75	141	79	52	73	7.3	4.3	26.5	3.0
İ.P	410	74	177	117	50	104	18	4.6	29.3	3.05
G.B	342	62	171	81	50	105	19.4	5.4	16.3	2.95
Ş.K	300	85	195	203	48	106	51	6	19.6	2.2
F.S	240	74	185	131	50	109	6.8	3.7	17.8	2.4
Y.D	161	91	189	367	48	68	10.2	3.5	29.3	4.0
A.K	346	78	144	67	42	67	9.7	4.2	15.3	2.9
G.Ü	400	85	201	145	564	118	13.4	5.3	16.6	2.5
Ö.H.Ç	350	75	181	108	50	110	5.8	6.5	33.2	3.4
İ.D	310	79	168	70	54	70	7.5	5.1	20.2	3.2
C.K	487	74	160	59	48	100	4.8	4.6	18.9	3.0
M.Ç	263	72	148	87	50	81	62.6	4.1	15.8	2.6
T.E	342	84	206	115	52	131	7.3	6	17.8	2.4
A.B	320	80	165	87	50	98	12.4	4.1	16.2	2.3
H.E	310	73	239	121	54	161	7.5	4.8	15.3	2.9
A.S	425	72	157	86	52	88	5.6	6	20.4	3.1

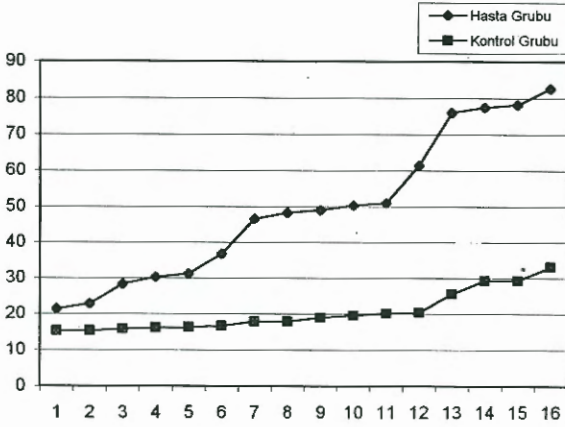
Fibr: Fibrinojen, AKŞ: Açlık kan şekeri, Kol: Kolesterol, TG: Trigliserid, HDL: HDL kolesterol, LDL: LDL kolesterol, LP(a): Lipoprotein (a), Ü.Asit: Ürik asit

zistansı ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

İnsülin rezistansı belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik cevap olarak tanımlanabilir. İnsülin duyarlılığında azalma, insüline maksimum yanıtta azalma veya her ikisinin birlikte görülmesiyle karakterizedir (9). İnsülin rezistansının klinik yelpazesi oldukça geniştir. İnsülin verilmesi gereken ve yüksek dozda eksojen insüline rağmen hipergliseminin devam ettiği diabetes mellituslu hastaların yanı sıra endojen insülin sekresyonunun yüksekliği sayesinde normal kan glukoz düzeylerine sahip kişileri de kapsamaktadır (10).

İnsülin rezistansının tespiti ve kantitatif ölçümü amacıyla açlık plazma insülin konsantrasyonu, oral veya intravenöz glukoz tolerans testine insülin yanıtı, hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp tekniği, kararlı durum plazma glukoz konsantrasyonu ve minimal model analizi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler içinde hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp tekniğinin en iyi yöntem olduğu kabul edilmektedir (11).

Koroner arter hastalarında oral ve intravenöz glukoz tolerans testine artmış insülin yanıtı ile birlikte açlık insülin düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Akut miyokard infarktüsü geçiren



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunda bazal insülin değerlerinin karşılaştırılması

tümü erkek 10 hasta ve 10 kontrol olgusuna oral 50 g glukoz uygulanarak yapılan bir çalışmada glukoz tolerans testi normal bulunmuş, fakat hasta grubunda açlık insülini ve oral glukoz insülin yanıtının sağlam kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (13). Lichtenstein ve arkadaşları (14) Galler'de 45-59 yaşları arasındaki 2512 erkekte insülin ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Diğer etkenlerden bağımsız olarak açlık insülin düzeyleri ve koroner arter hastalığı arasında bir ilişki saptamışlardır.

Paris Prospektif Çalışması'nda 43-54 yaşları arasında 7038 erkekte koroner arter hastalığı sıklığı araştırılıp, beşinci, onuncu ve onbeşinci yıllardaki sonuçlar açıklanmıştır. Bu yıllarda açlık veya 2. saat glicemisi ile koroner arter hastalığı sıklığı arasında önemli bir ilişki bulunmamış, ancak açlık ve 2. saat insülin düzeyleri yüksek olanlarda koroner arter hastalığı sıklığı daha fazla bulunmuştur. Beşinci ve onuncu yıllarda çok değişkenli analizler açlık insülinin koroner arter hastalığının bağımsız bir göstergesi olduğunu ortaya koymuştur. Onbeşinci yıldaki analizler, glukoz yüklemesinden 2 saat sonrası insülin düzeylerinin koroner arter hastalığından ölümler için bağımsız bir gösterge olduğunu göstermiştir (15).

Avustralya'da 21-70 yaşları arasındaki 3390 erişkinde kitle taraması yapılmış, tek değişkenli analizde koroner arter hastalığı görülme sıklığı ve 12 yıl içinde koroner arter hastalığından ölüm oranı ile insülin düzeyleri arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (16).

Bizim araştırmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak açlık plazma insülin düzeyleri koroner arter hastalığı bulunan bireylerde sağlam kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmaların yanı sıra koroner arter hastalarında açlık plazma insülin düzeyi normal olup, oral ve intravenöz glukoz insülin yanıtının yüksek olduğu çalışmalar da vardır. Yirmibeş miyokard infarktüsülü hastada yapılan bir çalışmada açlık insülin düzeyleri normal olarak bulunmuş, fakat 75 mg glukoz oral yolla verildikten 1-2 saat sonra glukoz insülin yanıtının hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (12). Bu çalışmalarda insülin rezistansını göstermede duyarlılığı daha düşük olan açlık plazma insülin düzeyinde koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik bulunamamış, fakat insülin rezistansını göstermede daha duyarlı testler olan oral ve intravenöz glukoz tolerans testlerine insülin yanıtı koroner arter hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda tolerans testlerine insülin yanıtının artması insülin rezistansındaki artışın en basit göstergesi olabilir. Çalışmamızda insülin rezistansını göstermede duyarlılığı daha fazla olan hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp tekniği kullanıldı. Sonuçlarımıza göre koroner arter hastalarında M değerlerinin ortalaması insülin rezistansı için gerekli olan 4 mg/kg/dk'nın altında olmamasına rağmen, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.001$ ). Ayrıca 16 koroner arter hastasının 7'sinde insülin rezistansı saptanırken kontrol grubundaki hiçbir bireyde insülin rezistansı saptanmadı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Bu sonuçlar insülin rezistansı ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. İleri yaşlardaki koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olarak kabul edilen insülin rezistansı genç yaşlar için de geçerli gibi görünmektedir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre trigliserid, LDL ve total kolesterolde belirgin olarak artma gözlemlendi. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı, ancak HDL kolesterol, fibrinojen değerleri bakımından hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Bu durumun çalışma grubunun nispeten dar olmasına, hastaların beslenme alışkanlıklarına ve/veya toplumumuzun

genetik yapısına bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca bir akut faz reaktanı olan fibrinojen ise pek çok faktörden etkilenmektedir. Lipoprotein (a) değerleri yönünden de her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Yine de Grup I'de lipoprotein (a) değerlerinin ortalaması, koroner arter hastalığı için bağımsız bir işaret olan 30 mg/dl'nin <sup>(17)</sup> üzerindeydi (30.99±27.1 mg/dl).

Çalışmamızdaki hastaların alkol alımı ve sigara kullanım oranları kontrol grubundan daha fazlaydı (%75'e karşı %56.3). Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum ülkemizde sigara içme oranının fazlalığından veya çalışma grubunun dar olmasından kaynaklanıyor olabilir. C peptid değerleri ise hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç olarak, çalışmamız genç yaşta miyokard infarktüsü geçiren hastalarda insülin rezistansının glukoz klemp tekniği ile araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışma grubumuzun nispeten dar olmasına ve bir çok parametrede hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunamamasına rağmen, insülin rezistanslarında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu şartlar altında bile anlamlı farklılık bulunması koroner arter hastalığı ile insülin rezistansı arasındaki kuvvetli bir ilişkiyi göstermektedir. Sonuçlarımıza göre insülin rezistansı prematüre koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olarak görünmektedir. Bu nedenle koroner arter hastalığı olan olguların takip ve tedavisinde dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Bu tür hastaların mevcut tedavisine ek olarak insülin rezistansını kırıcı medikal veya medikal olmayan tedavi ve önlemler uygulanmalıdır. Böylece hem insülin rezistansının direk aterosklerotik etkisi baskılanacak, hem de insülin rezistansının diğer koroner risk faktörleri üzerindeki güçlendirici etkisi engellenebilecektir. İnsülin rezistansını kırıcı tedavilerin yararları yapılacak geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalarla gösterilebilir.

## KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin Resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194
2. Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris LL, Shuman WP, Wahl PW, Fujimada WY: Association of

plasma triglyceride and C-peptide with coronary heart disease in Japanese-American men with a high prevalence of glucose intolerance. *Diabetologia* 1990; 33: 489-496

3. Erdöl C, Sağ C, Kurşaklıoğlu H, et al: 25 yaş ve altında miyokard infarktüsü geçiren erkek hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. *T Klin Tıp Bilimleri* 1995; 15: 178-180

4. Duru E, Kütük E, Özer C et al: Miyokard infarktüsü genç erişkinlerde koroner angiografi sonuçları ve risk faktörleri. *T Klin Kardiyoloji* 1991; 4: 156-159

5. Nitter-Hauge S, Erikssen J, Thoulow E, Vatne K: Angiographic and risk factors characteristics of subjects with early onset of ischaemic heart disease. *Br Heart J* 1981; 46: 325-330

6. Al-Koubaisy OK, Mehdi RS, Arem FD, et al: Cine angiographic findings in young Iraqi men with first acute myocardial infarction. *Cath Cardiovasc Diag* 1990; 19: 87-90

7. Wolwe CMW, Vacek JL: Myocardial in young. Angiographic features and risk factor analysis of patients with myocardial infarction at or before the age of 35 years. *Chest* 1988; 94: 927-930

8. Erdem ME, Eryılmaz Y, Yılmaz NT, Karşıdağ K: Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği ile periferik insülin rezistansı saptanan esansiyel hipertansiflerde ACE inhibitörünün periferik rezistans üzerine etkisi. *TKD Arş* 1996; 24: 57-61

9. Kahn CR: Insulin resistance in sensitivity and insulin unresponsiveness in a necessary distinction. *Metabolism* 1978; 27 (Suppl 2): 1893-1902

10. Garvey WT, Birnbaum MJ: Cellular insulin action and insulin resistance. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 7: 785-873

11. Krentz AJ: Insulin resistance. *BMJ* 1996; 313: 1385-1389

12. Stout RW: Insulin and atheroma: 20-years perspective. *Diabetes Care* 1990; 13: 1595-1607

13. Larsen S, Lauritsen KB, Christiansen I: Oral glucose tolerance, insulin and gastric inhibitory polypeptide secretion in patients recovered from acute myocardial infarction. *Diabetologia* 1981; 21: 335-336

14. Lichtenstein MJ, Yarnell JWG, Elwood PC, et al: Sex hormones, insulin, lipids and prevalent ischaemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 647-657

15. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al: Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The Paris Prospective Study, 15 years follow-up. *Diabetologia* 1991; 34: 356-361

16. Cullen K, Stenhouse NS, Wearre KL, Welborn TA: Multiple Regression analysis of Australia 13 years study. *J Chronic Dis* 1983; 36: 371-377

17. Wallch J: Interpretation of Diagnostic Tests, New York, A Litte Brown and Co., 1991; p. 71-74