

Normotensif ve Normal Kilolu Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Hiperinsülinemi İlişkisi

Doç. Dr. Hüsniye YÜKSEL, Doç. Dr. Fikret SİPAHIOĞLU *, Uz. Dr. Murat ERSANLI, Bio Uz. Dr. Münire HACİBEKİROĞLU**, Prof. Dr. Üstün KORUGAN*, Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Araştırma Laboratuvarı**, İstanbul

ÖZET

Normotensif ve normal kilolu hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) hiperinsülinemi ilişkisini göstermek için yapılan bu çalışmada KAH anjiyografi ile tesbit edilmiş 32 hasta ile yine KAH olmadığı anjiyografik olarak gösterilmiş 10 olgu incelendi. Bunlarda 6 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Açlık ve 1 saat ara ile glisemi ve insülinemi düzeyleri saptandı. Ayrıca açlık total kolesterol, yüksek dansiteli (HDL) kolesterol ve trigliserid düzeylerine bakıldı.

KAH olan grupta KAH olmayan grup kolesterolü ve HDL kolesterol düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırıldığında ise iki grup arasında fark gözlenmedi. Trigliseridemi aterosklerotik grupta anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.05$). Aterosklerotik grupta hiperinsülinemi sıklığı % 47 iken aterosklerotik olmayan grupta % 10 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). KAH olan grupta hiperinsülinemisi olanlarda trigliseridemi 204.7 ± 100.6 mg/dl, normoinsülinemisi olanlarda 170.3 ± 95.6 mg/dl düzeylerinde farklı olarak bulundu. Bu bulgularla hiperinsülineminin obesite ve hipertansiyondan bağımsız olarak KAH için bir risk faktörü olduğu yargısına varılabilir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi

İnsülin direnci bugün için birçok hastalıkların patogeneze ve klinik seyrine açıklık getiren temel mekanizma olarak kabul edilmektedir. İnsüline bağlı glukoz alımına karşı oluşan direnç insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların çoğunda olduğu gibi, glukoz intoleransı olmayan normal kilolu hastaların da % 25'inde tespit edilmiştir (1).

Glukoz intoleransı olan kişilerde, açlık kan şekerinin normal olmasını sağlayan faktör hiperinsülinemidir (2). Hiperinsülinemi ile beraber seyreden hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük plasma yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) seviyesi ve bozuk glukoz intoleransı Reaven tarafından sendrom X olarak tanımlanmıştır (2,3). Bu sendromda tüm bulgular arasında oldukça önemli korelasyonlar saptanmıştır (2).

Daha önceden yapılmış çalışmalarda, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol seviyesi ve glukoz intoleransının koroner arter hastalığı (KAH) riskini artırdığı kanıtlanmıştır (3,4). Tüm bu özelliklerle sıkı ilişkisi olduğu için hiperinsülineminin KAH'nda potent bir risk faktörü olması muhtemeldir. Ayrıca, yapılan invivo çalışmalarda insülinin damar duvarı için direkt aterojenik etkisi olduğu gösterilmiştir (5).

Bu bilgilerin ışığı altında, biz de normal kilolu ve normotensif hastalarda KAH ve hiperinsülinemi ilişkisini göstermek istedik. Bunun için KAH tanısı anjiyografi ile konulmuş olgularda hiperinsülineminin bağımsız bir koroner risk faktörü olup olmadığını araştırdık.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışma koroner anjiyografi indikasyonu konulup, koroner anjiyografisi yapılan toplam 42 olguda yapılmıştır. Normal kilolu ve normotensif hastaların 32'sinde KAH saptanırken, 10 olguda normal koroner anjiyografi tespit edildi. Çalışma olguları vücut kitle indeksi (VKI) 27'den küçük olan, düzenli ilaç kullanımı olmayan, ailesinde DM anamnezi olmayan, normal glukoz toleransı testi olan hastalar arasından seçilmiştir.

KAH tanısı koroner anjiyografi ile konulmuş ve koroner

Tablo 1. KAH olan ve olmayan inceleme gruplarının özellikleri

Hasta özellikleri	KAH (+)	KAH (-)
Hasta sayısı	32	10
Kadın	10	4
Erkek	22	6
Yaş	54.5±1.3	50.4±1
VKI	26.2±0.3	26±0.5
Sigara kullanımı	21	7
Fiziksel aktivite-İş		
Oturarak	17	5
Oturarak ve ayakta	10	5
Yürüyerek	5	--
Fiziksel aktivite-Serbest		
İnaktif	21	6
Kısmen aktif	10	4
Düzenli fizik aktivite	1	--

damarlarda % 50'den fazla anlamlı darlığı olan olgular KAH olarak kabul edilmiştir (6). On dakikalık oturarak istirahat sonrasında arteriyel basıncı sistolik 140 mmHg, diastolik 85 mmHg'nin altında olan olgular normotansif kabul edilerek çalışma programına alınmışlardır.

Olgular yaş, cinsiyet, VKI, sigara kullanımı, iş ve serbest haldeki fizik aktivitelerine göre değerlendirilmiştir. Sigara kullanımı ve fizik aktivite hastalarda sorgulama yöntemi ile araştırılmıştır.

Fizik aktivite iş sırasında oturarak, oturarak ve ayakta ve ayakta olmak üzere 3 şekilde; serbest halde iken ise inaktif, kısmen aktif ve düzenli fizik aktivite olmak üzere 3 şekilde değerlendirilmiştir. KAH olan ve olmayan iki inceleme grubundaki özellikler Tablo 1'de belirtilmiştir. Her iki grup cinsiyet, yaş VKI, sigara kullanımı, fizik aktivite bakımından birbirleri ile istatistiksel fark göstermemişlerdir.

Hastalara ölçümler öncesinde 3 gün süre ile günde 300 gr karbonhidrat içeren bir diyet önerilmiştir. Plazma glukoz, insülin, trigliserid, kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri 1 gecelik açlık sonrasında ölçülmüştür. Ayrıca 75 gr oral glukoz yüklenerek, 6 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmış ve her saatte plazma insülin değerleri saptanmıştır. Kan şekeri tayini RA-1000 Technicon otoanalizörü ile, insülin RIA yöntemi ile DPC kitleri ile, kolesterol ve fraksiyonları da kolorimetrik olarak Sclavo kitleri ile tespit edilmiştir. Hiperinsülinemi kriteri olarak açlık insülin değeri 25 mik U/ml veya herhangi bir saatteki insülin değeri 150 mik U/ml üstü olarak kabul edilmiştir (7).

İstatistiksel değerlendirmeler Student-t ve ki-kare testleri ile yapılmış, değeri 0.05'den büyük olan değerler anlamsız olarak kabul edilmişlerdir.

BULGULAR

KAH tespit edilen 32 hastanın 15'i (% 47) hiperinsülinemik, 17'si (% 53) normoinsülinemik bulunmuştur. KAH olmayan 10 hastada ise 1 (% 10) hiperinsülinemik olguya karşın 9 (% 90) normoinsülinemik

Tablo 2. Aterosklerotik ve non-aterosklerotik gruplarda insülinemi ve lipid değerleri

	KAH (+) n=32	KAH (-) n=10	p değeri
İnsülinemi (µU/ml) Açlık			
1 saat	14±12.9	10.1±4.4	A D
2 saat	152±114	115±75.7	A D
Total kolesterol (mg/dl)	132.5±101	96.7±76.6	A D
HDL kolesterol	238.4±42.5	269.6±56.4	A D
Trigliserid	41.4±12.5	40.8±10.9	A D
	139±95.9	141±56.6	p<0.05

Tablo 3. Aterosklerotik hastanın hiperinsülinemik ve normoinsülinemik subgruplarında total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri

	Hiperinsülinemik olgular (n=15)	Normo- insülinemik (n=17)	p değeri
T. kolesterol (mg/dl)	240.5±45.2	236.6±42.7	A D
HDL kolesterol	41.9±14.3	41.0±11.7	A D
Trigliserid	204.7±100.6	176.3±95.6	A D

olgular tespit edilmiştir. Buna göre aterosklerotik grupta hiperinsülinemi sıklığı % 47 iken, aterosklerotik olmayan grupta % 10 bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

KAH olan ve olmayan hastalardaki açlık, 1 ve 2. saat insülinemi total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Trigliseridemi aterosklerotik grupta 189.6±95.6 mg/dl, non-aterosklerotik grupta 141.0±56.5 mg/dl tespit edilerek istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.05). İnsülinemi değerleri ise aterosklerotik grupta açlık 14.0±12.9 mik U/ml, 1 saat 152±114 mik U/ml, 2 saat 132.5±101.6 mik U/ml olarak bulunurken; nonaterosklerotik grupta açlık 10.1±4.4 mik U/ml, 1. saat 115.9±75.7 mik U/ml, 2. saat 96.7±76.6 mik U/ml olarak farklı değerlerde tespit edilmiştir. KAH olan aterosklerotik grupta, hiperinsülinemik ve normoinsülinemik hastalarda tespit edilen total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri Tablo 3'de belirtilmiştir. Her iki grupta bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Hipertansiyon, obezite ve NIDD'li hastalarda görülen periferik insülin direnci ve hiperinsülinemi normal kilolu sağlıklı kişilerde de bulunabilmektedir

(8,9). Bu defektin varlığında pankreas insülin sekresyonunu artırması için uyarılmaktadır. Böylece oluşan hiperinsülinemi glukoz toleransındaki bozukluğu önleyen kompensatuar bir mekanizmadır (1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda insülin direnci ve hiperinsülineminin KAH risk faktörlerinin gelişmesinde önemli rolü olduğu hipotezini destekleyen bulgular elde edilmiştir. *İn vivo* çalışmalarda insülinin damar düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyona, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) bağlanmasına ve lipid sentezine neden olduğu, bağ dokusu sentezini artırdığı, prostasiklin sentezini azalttığı gösterilmiştir (5). Ayrıca insülin çok düşük lipoprotein kolesterol (VDL)-trigliserid sekresyonu ve plazma trigliserid konsantrasyonunda değişikliğe yol açar. Kanda trigliserid düzeyi artarken HDL kolesterol düzeyi azalır (10). Hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeyinin de KAH'na neden olduğu gösterilmiştir (11).

Bu bilgiler ışığında hiperinsülineminin KAH için bağımsız bir faktör olup olmadığını araştırdığımız normal kilolu, ailesinde DM anamnezi bulunmayan, normal glukoz toleransı gösteren normotensif hastalardan oluşturduğumuz çalışma grubumuzda hiperinsülinemi sıklığını KAH olan grupta % 47, aterosklerotik olmayan grupta % 10 olarak bulduk ($p<0.05$). HDL kolesterol düzeyleri her iki grupta farklılık göstermezken trigliserid düzeyleri hiperinsülinemisi olanlarda 204.7 ± 100.6 mg/dl normoinsülinemiklerde 176.9 ± 95.6 mg/dl olarak bulundu ($p<0.05$). Bu bulgular hipertansiyon, obesite ve DM olmadan da insülin direncinin bulunduğunu ve bağımsız risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Miyokard enfarktüsü geçiren İngiliz ve Asyalı kişilerde kardiyovasküler risk faktörü olarak insülinin rolünü araştıran Hughes ve ark. (12) da Asyalılarda daha fazla olmak üzere her iki etnik grupta insülin ve trigliserid düzeylerini yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Normal kilolu ve normotensif sağlıklı kişilerde insülin direncini araştıran Zavaroni ve ark. (4) hiperinsülinemi sıklığını % 13 bulmuşlar ve insülin düzeyi yüksek olan kişilerde trigliserid seviyesinin anlamlı derecede yüksek HDL kolesterol seviyesinin de anlamlı derecede düşük olduğunu belirterek bu dislipideminin KAH riskini artıracaklarını ileri sürmüşlerdir.

Paris Prospective Study'de de (13) hiperinsülinemi % 20 oranında bulunmuş, hiperinsülineminin hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi yanında KAH için bağımsız risk faktörü olduğu ve riski 1.6 kat artırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatür verileriyle de uyumludur. Sonuç olarak insülin direnci ve hiperinsülineminin KAH oluşumunda santral ve etyolojik rolü olduğu hipotezi bu çalışmayla da desteklenmiştir. Bu nedenle KAH risk faktörlerinin değerlendirilmesinde hiperinsülinemi de gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Reaven MG: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595, 1988
2. Reaven MG: Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: Role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 121:1283, 1991
3. Ferrannini E, Natali A: Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *Am Heart J* 121:1274, 1991
4. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 320:702, 1989
5. Stout RW: Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care* 13:631, 1990
6. Reeder GS, Smith HC, Frye RL: Cardiac catheterization and angiography. *Coronary arteriography*. RD Brandenburg et al (eds). *Cardiology: Fundamentals and Practice*. New York, Year Book Med Publ 1987 p.466
7. Barbieri RL, Hornstein MP: Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. *End Metab Clin North Am* 17:685, 1988
8. Hollenback G, Reaven GM: Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1169, 1987
9. Reaven GM, Hollenback CB, Chen Y-D: Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degree of glucose tolerance. *Diabetologia* 32:52, 1989
10. Reaven GM, Chen Y-DL: Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 4:639, 1988
11. Castelli WP: The triglyceride issue: A view from Framingham. *Am Heart J* 112:249, 1986
12. Hughes LO, Cruickshank JK, Wright J, Raftery EB: Disturbances of insulin in British Asian and white men surviving myocardial infarction. *BMJ* 299:537, 1989
13. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al: Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: Results from the 11 year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 32:300, 1989