

QT Dispersiyonu ile Kanda İnsülin ve Glukoz İlişkisi

Y. Doç. Dr. M. Kemal EROL, Y. Doç. Dr. İlyas ÇAPOĞLU*, Y. Doç. Dr. Engin BOZKURT, Y. Doç. Dr. Zuhâl UMUDUM**, Doç. Dr. Necdet ÜNÜVAR*, Prof. Dr. Necip ALP
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji, İç Hastalıkları*, Biyokimya** Anabilim Dalları, Erzurum

ÖZET

QT dispersiyonu (QTD) ventrikül miyokardının repolarizasyon inhomojenitesini yansıtan noninvazif bir yöntem olarak son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışma serum glukoz ve insülin düzeylerinin QTD ve kalp hızı ile düzeltilmiş QTD (QTcD) üzerine bir etkisi olup olmadığını araştırmak amacı ile yapıldı. Sağlıklı 22 gönüllü olguda (5 kadın, 17 erkek; yaş ortalaması 48.7±10.1 yıl) 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGGT) esnasında 0,30,60,90 ve 120. dakikalarda QTD,QTcD, serum glukoz ve c-peptid düzeyleri ölçüldü.

QTD sırası ile 15.6±5.1, 30.4±9.5, 35.8±11.8, 26.4±9.5 ve 20.6±7.3 ms bulunur iken; QTcD sırası ile 17.3±5.1, 34.6±11.2, 40.4±13.5, 30.1±11.0 ve 22.7±8.0 ms olarak bulundu. Serum insülin düzeyi ile QTD (r:0.44,p<0.001) ve QTcD arasında (r:0.45,p<0.001) anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Benzer şekilde serum glukoz düzeyi ile de QTD (r:0.41,p<0.001), ve QTcD arasında (r:0.36,p<0.001) anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. 60.dakikada c-peptid piki ile birlikte QTD'nun en uzun seviyeye ulaştığı ve insülindeki azalma ile QTD'n da azaldığı saptandı.

Hiperglisemi ve hiperinsülineminin QTD ve QTcD'de uzamaya neden olduğu ve bu uzamanın muhtemelen insülinin kardiyak hücre membran potansiyelini modüle edici etkisine bağlı gelişmiş olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: QT dispersiyonu, insülin, glukoz.

QT dispersiyonu (QTD) ventrikül miyokardının repolarizasyon inhomojenitesini yansıtan noninvazif bir yöntem olarak son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda diabetes mellituslu hastalarda normal kişilere göre daha uzun QTD saptanmıştır (1-3). Bu da kan glukoz ve insülin düzeylerinin ventrikül repolarizasyonu üzerine etkisi olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Bu çalışma sağlıklı kişilerde oral glukoz tolerans testi (OGGT) esnasında ölçülen QTD ve kalp hızı ile düzeltilmiş QTD (QTcD) ile kan glukoz ve insülin c-peptid düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yapıldı.

Alındığı tarih: 3 Kasım 1999, revizyon 4 Nisan 2000
Yazışma adresi: Y. Doç. Dr. M. Kemal Erol, A.Ü.Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 25050 Erzurum
Tlf: (0442) 316 6333-2105 e.mail: mkerol@superonline.com.

MATERYAL ve METOD

Çalışma atipik göğüs ağrısı yakınması ile kliniğimize başvuran ve koroner anjiyografisi tamamen normal olarak saptanan 22 olgu (5 kadın, 17 erkek; yaş ortalaması 48.7±10.1 yıl) üzerinde yapıldı. Hipertansiyon, diabetes mellitus, elektrolit imbalansı, sol ventrikül hipertrofisi, mitral valv prolapsusu, kor pulmonale, miyokardit, kardiyomyopati ve QT süresini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanma anamnezi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Oniki saatlik açlığı takiben sabah 08⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arasında açlık kan örnekleri ve EKG kaydı alındıktan sonra 75 gram glukoz 200 mL su ile sulandırılarak içirildi. 30,60,90 ve 120. dakikalarda kan örnekleri ve 50 mm/sn hızda EKG kayıtları alındı. Kan örneklerinin 2000 g'de 10 dakika santirifüj ile serumu ayrıldıktan sonra aynı gün hazır ticari kit (Boehringer Mannheim) kullanılarak otoanalizörde serum glukoz düzeyleri ölçüldü. C-peptid düzeyleri için serum örnekleri -70 °C'de derin dondurucuda çalışma tarihine kadar bekletildi. Serum insülin düzeyinin hassas bir göstergesi olarak c-peptid düzeyleri kemiluminesant metodu ile hazır ticari kit (C-peptid, Immulite®, DPC) kullanılarak ölçüldü. EKG kayıtları özel olarak kodlandı ve kodlamadan habersiz bir kardiyolog tarafından değerlendirildi. Değerlendiriciler arası farklılıktan kaçınmak için tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Yedi derivasyondan az ölçüm yapılabilen EKG'ler çalışmaya alınmadı. QT süresi bir derivasyondaki QRS kompleksinin başlangıç noktası ile T dalgasının TP izoelektrik çizgisine dönüş noktası arasındaki mesafe olarak ölçüldü. U dalgası varlığında T ve U dalgalarının birleşme kısmının en alt noktası T dalgasının bitiş noktası olarak alındı. Bazett formülü kullanılarak QTcD hesaplandı. QTD 12 derivasyonlu bir EKG kaydında ölçülen en uzun QT süresinden en kısa QT süresinin çıkarılması ile, QTcD ise 12 derivasyonlu bir EKG kaydında ölçülen en uzun QTcD süresinden en kısa QTcD süresinin çıkarılması ile saptandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen sonuçlar "ortalama±standart sapma" olarak verildi. Farklı saatlerde ölçülen QTD ve QTcD lerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı, farklı değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 48.7±10.1 yıl idi. Oniki saat açlığı takiben ölçülen bazal serum glukoz düzeyi 81.8±16.1 mg/dL, c-peptid düzeyi

2.2±0.6 ng/dL iken QTD 15.6±5.1 ms ve QTcD 17.3±5.1 ms idi. Oral 75 gram oral glukoz yüklemeyi takiben 30. dakikada serum glukoz düzeyi 125.1±33.8 mg/dL, c peptid düzeyi 6,3±1,9 ng/dL'ye yükselirken QTD (30.4±9.5 ms, p<0.001) ve QTcD 'de (34.6±11.2 ms, p<0.001) anlamlı derecede uzama saptandı. 60. dakikada serum glukoz ve c-peptid düzeylerinde oluşan zirve ile birlikte (160.3±38.8 mg/dL ve 9.7±1.6 ng/dL) QTD (35.8±11.8 ms, p<0.001) ve QTcD'de de (40.4±13.5 ms, p<0.001) maksimum uzama saptandı. OGTT'nin 90. dakikasında ölçülen glukoz değeri 158.1±64.8 mg/dL, c-peptid düzeyi 9.3±2.7 ng/dL iken QTD 26.4±9.5 ms (p<0.001), QTcD 30.1±11.0 ms (p<0.001) bulundu. 120. dakikada serum glukozu 122.5±54.5 mg/dL'ye, c-peptid 8.1±3.3 ng/dL'ye düşerken QTD ve QTcD sürelerindeki uzama miktarının da paralel bir şekilde azaldığı saptandı (sırası ile 20.6±7.3 ms, p<0.005 ve 22.7±8.0 ms, p<0.01). OGGT esnasında saptanan ortalama serum glukoz, c-peptid düzeyleri ve QTD, QTcD süreleri tablo 1'de verilmiştir.

Pearson korelasyon analizinde QTD ile serum glukoz düzeyi (r=0.521, p<0.001), QTD ile serum c-peptid düzeyi (r=0.412, p<0.01), QTcD ile serum glukoz düzeyi (r=0.535, p<0.001) ve QTcD ile serum c-peptid düzeyi (r=0.431, p<0.005) arasında anlamlı derecede ilişki saptandı. Serum glukoz düzeyi ve c-peptid düzeyi ile QTD ve QTcD arasındaki ilişki tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Ventriküllerin repolarizasyonu bir bütünlük içinde oluşmaktadır, ancak normal şartlarda da repolarizasyon ventrikülün bütünü boyunca aynı anda başlayıp aynı anda sonuçlanmamaktadır. Bu olaya repolarizasyon dispersiyonu denmektedir. Patolojik şartlarda repolarizasyondaki homojenite daha da bozulmakta

Tablo 2. Serum ortalama glukoz, c-peptid düzeyi ile QTD ve QTcD arasındaki ilişki

	QTD		QTcD	
	r	p	r	p
Glukoz	0.521	<0.001	0.535	<0.001
c-peptid	0.412	<0.01	0.431	<0.005

ve uzamış QTD olarak tespit edilmektedir (4). Miyokard hücreleri arasındaki repolarizasyon homojenliğinin bozulması ventriküler reentry ve taşikardilere hassasiyeti artırarak ventriküler aritmilerin oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır (5). Uzun QT segmentine sahip hastalarda yapılan bir çalışmada yüzey EKG'lerinde ölçülen derivasyonlar arasındaki QT süresi farklılığının teknik bir artefakt olmadığı ve aritmi gelişimi için bir indikatör olduğu bulunmuştur (6). Yine QTD'nun normal kişilere göre akut miyokard infarktüsü geçiren kişilerde daha uzun olduğu ve bu uzamanın özellikle de ventriküler fibrilasyona giren olgularda daha da belirgin olduğu (7,8), başarılı trombolitik tedaviyi takiben QTD'nun kısaldığı, reperfüzyonun derecesininin saptanmasında noninvazif bir yöntem olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (9,10). Ayrıca koroner anjiyoplasti esnasında şişirilen balon ile oluşturulan geçici iskemi ile QTD uzaması olduğu (11), iskemik hastalarda beta bloker kullanımının QTD'nu kısaltarak kardiyoprotektif etki gösterdiği saptanmıştır (12). Sınıf Ia antiaritmik ilaçların kullanımına bağlı torsade de pointes gelişiminin, bu grup ilaçların QTD'nu artırmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (13).

İntravenöz insülin infüzyonu ile oluşturulan deneysel hipoglisemi esnasında QT süresinin uzadığı, serum potasyum konsantrasyonunun düştüğü ve plazma adrenalın konsantrasyonunun arttığı saptanmış ve hipoglisemik komaya bağlı ölümlerin bir bölü-

Tablo 1. Oral glukoz tolerans testi esnasında elde edilen serum glukoz, c-peptid, QTD,QTcD değerleri

	0. Dakika	30. Dakika	60. Dakika	90. Dakika	120. Dakika
Glukoz(mg/dL)	81.8±16.1	125.1±33.8	160.3±38.8	158.1±64.8	122.5±54.5
c-peptid (ng/dL)	2.2±0.6	6.3±1.9	9.7±1.6	9.3±2.7	8.1±3.3
QTD (msn)	15.6±5.1	30.4±9.5	35.8±11.8	26.4±9.5	20.6±7.3
QTcD (msn)	17.3±5.1	34.6±11.2	40.4±13.5	30.1±11.0	22.7±8.0

münden uzamış QT periyoduna bağlı aritmilerin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (14). Bu çalışmada sadece QT süresi ölçülmüştür, QTD 'na bakılmamıştır. Ancak bu çalışmada ekzojen insülin kullanımına karşın bizim çalışmamızda oral olarak verilen glukoz ile endojen insülin salınımı uyarılmıştır. Her iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmesinin nedeni; gerek endojen salınımında artma olsun gerekse dışarıdan verilsin insülinin net etkisinin kardiyak miyositlerde glukoz ve potasyum girişini artırarak repolarizasyon süresi ve homojenliğini etkilemesidir. Langen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; QTD'nun insüline bağımlı diabetes mellituslu hasta gruplarında, hem otonomik disfonksiyonu olanlarda hem de olmayanlarda sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha uzun olduğu gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada hem tip 1 hem de tip 2 diabetes mellitusta QTD'nun normal kişilere göre daha uzun olduğu bulunmuştur (1). Ayt Demir ve arkadaşlarının yapılan çalışmada otonomik disfonksiyonu olan tip 1 diabetes mellituslu hastalarda uzun QT ve QTcD'nun bu hastalarda görülen artmış ölüm riskinin bir sebebi olabileceği belirtilmiştir (16). İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu 216 hastanın 15-16 yıllık takibi sonrasında QTcD'nun total mortalitenin en önemli belirleyicisi olduğu saptanmıştır (17).

Bu çalışmada normal şahıslarda oral glukoz tolerans testi esnasında artan serum glukozu ve insülin düzeyleri ile QTD ve QTcD arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Watanabe ve arkadaşlarınınca (18) yapılan çalışmada da benzer şekilde sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada 180 dakikalık tolerans testi uygulanmıştır ve 180. dakikada QTcD'nun bazal değere döndüğü saptanmıştır. Dekker ve arkadaşlarının (19) miyokard infarktüsü ve diabetes mellitus anamnezi olmayan 383 yaşlı erkek üzerinde yapmış oldukları çalışmada; oral glukoz yüklemesinden sonra 0,60 ve 120. dakikalardaki QTc'nin serum c-peptid ve glukoz düzeyleri ile önemli derecede ilişki gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde edilen sonuçları destekler niteliktedir.

İnsülinin QTD ve QTcD sürelerini artırıcı etkisi net olarak bilinmemektedir. İnsülinin izole kardiyak hücrelerde ve iskelet kası hücrelerinde membran potansiyellerini modüle ettiği rapor edilmiştir (18). Ay-

rica yüksek insülin düzeylerinde sempatik aktivite ve plazma adrenalin konsantrasyonunda artış olurken potasyum konsantrasyonlarında azalma olmaktadır. Kardiyak miyositlere glukoz ütilizasyonu ve potasyum girişi artmaktadır. İnsülinin bu etkilerinin QTD ve QTcD'nundaki uzamanın sebebi olabileceği düşünülmektedir.

QTD'nun günlük sirkadiyen değişim gösterdiği ve sabah saatlerinde en uzun olduğu bildirilmiştir (20). Bu çalışmada tüm kayıtlar sabah aynı saatlerde yapıldığı için QTD'nun gün içi değişimlerinden etkilenmesi engellenmiştir. Ayrıca tüm QTD ve QTcD ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldığı için değerlendiriciler arası oluşabilecek QTD, QTcD farklılığı ortadan kaldırılmıştır. Her değer için en az üç ölçümün ortalaması alınarak değerlendirici içi farklılık minimuma indirilmeye çalışılmıştır. Böylelikle çalışmada elde edilen QTD ve QTcD farklılıklarının serum glukoz ve insülin düzeylerinin etkisini yansıtması sağlanmıştır.

Sonuç olarak; serum glukoz ve c-peptid düzeyleri QTD ve QTcD sürelerini anlamlı derecede etkilemektedir. Birçok klinik durumda yaygın olarak kullanılan bu parametrelerin değerlendirilmesinde kişinin o anki glisemi ve insülin düzeylerinin de gözönünde tutulması gerektiği kanaatine varılmıştır. Bu etkilerin mekanizmasının ortaya konulabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wei K, Dorian P, Newman D, et al: Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 859-63
2. Shimabukuro M, Chibana T, Yoshida H, et al: Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1057-9
3. Lengyel C, Varkonyi T, Boda K, Fazekas T: Increase of the QT interval dispersion in diabetes mellitus. *Orv Hetil* 1997; 138: 337-41
4. Cowan JC, Yusoff DK, Moore M, et al: Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988; 61: 83-7.
5. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM: QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias?. *Br Heart J* 1994; 71: 511-4

6. Day CP, Mc Comb JM, Campbell RWF: QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-4
7. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113-8
8. Karakelleoğlu Ş, Erol MK, Bozkurt E, Şahin M, Açıklık M, Alp N: Akut miyokard infarktüsünde QT dispersiyonu. *Türk J Cardiol* 1998; 1: 213-8
9. Boyacı A, Boyacı B, Çehrelî Ş, Kütük E: Akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavinin QT dispersiyonu üzerine etkisi. *T Klin Kardiol* 1998; 11: 7-15
10. Mutlu B, Dağartekin M, Gençbay M, Dindar İ, Turan F: Akut miyokard infarktüsülü hastalarda trombolitik tedavi ile QT dispersiyonu değişikliğinin klinik önemi. *T Klin J Cardiol* 1998; 11: 71-7
11. Aytemir K, Bavafa V, Ozer N, Aksoyek S, Oto A, Özmen F: Effect of balloon inflation-induced acute ischemia on QT dispersion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1999; 22: 21-4
12. Roukema G, Singh JP, Meijs M, et al: Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J* 1998; 135: 88-92
13. Hii JTY, Wyse DG, Gillis AM, et al: Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. *Circulation* 1992; 86: 1376-82
14. Eckerd B, Agardh CD: Hypoglycaemia leads to an increased QT interval in normal men. *Clin Physiol* 1998; 18: 570-5
15. Langen KJ, Ziegler D, Weise F, et al: Evaluation of QT interval length, QT dispersion and myocardial m-iodobenzylguanidine uptake in insulin-dependent diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Clin Sci* 1997; 93: 325-333
16. Aytemir K, Aksoyek S, Ozer N, Gurlek A, Oto A: QT dispersion and autonomic nervous system function in patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol* 1998; 65: 45-50
17. Sawicki PT, Kiwitt S, Bender R, Berger M: The value of QT dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998; 243: 49-56
18. Watanabe T, Ashikaga T, Nishizaki M, et al: Association of insulin with QT dispersion. *Lancet* 1997; 350: 1821-2
19. Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, et al: QT duration is associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen Eldery Study. *Diabetes* 1996; 45: 376-80
20. Batur MK, Aksöyek S, Oto A, et al: Circadian variations of QTc dispersion: is it a clue to morning increase of sudden cardiac death? *Clin Cardiol* 1999; 22: 103-6