

Plazma İnsülin Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığının Anjiyografik Ağırlığı Arasındaki İlişki

Dr. Bahattin BALCI*, Doç. Dr. Mahmut ŞAHİN*, Doç. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr. Sebahattin ATEŞAL, Prof. Dr. Necip ALP
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, glukoz toleransı normal olan kararsız anjinalı erkek hastalarda plazma insülin düzeyi ile koroner arter hastalığının anjiyografik ağırlığı arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Anjiyografiden 2 gün önce, açlık kan glukoz düzeyi normal olan 126 hastaya standart OGTT yapıldı. Bozuk glukoz toleransı nedeniyle 24 hasta çalışmadan çıkarıldı. Glukoz toleransı normal bulunan 102 hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Olası karıştırıcı etkisini dışlamak için anjiyografik olarak normal olan iki hasta çalışmadan çıkarıldı ve 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Önemli koroner arter hastalığı 68 hastada saptandı (Grup I). Anjiyografik sonuçlar 32 hastada önemli koroner arter hastalığı olmadığını gösterdi (Grup II). Koroner arter hastalığının ağırlığı anlamlı koroner arter hastalığının varlığı ve total ateroskleroz skoru ile değerlendirildi. Anlamlı koroner arter hastalığı ile yaş, $Lp(a)$, açlık insülin düzeyi ve tütün kullanımını arasında anlamlı korelasyon (sırayla $r=0.34$, $r=0.30$, $r=0.28$, $r=0.21$) saptanırken; total koroner ateroskleroz skoru ile açlık insülin düzeyi, $Lp(a)$, yaş, 1. saat glukoz düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulundu (sırayla $r=0.26$, $r=0.36$, $r=0.90$, $r=0.26$). Normal glukoz toleranslı ve kararsız anjinalı hastalarda çok değişkenli regresyon analizinde açlık plazma insülin değerlerinin logaritması hem anlamlı koroner arter hastalığının, hem de koroner ateroskleroz skorunun anlamlı bir bağımsız belirleyicisi olarak saptandı.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, insülin, $Lp(a)$

İnsülin, kolesterol sentezi ve arteriyel düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu uyurarak (1), plazmadaki trigliseridleri artırarak, HDL konsantrasyonunu düşürerek (2), LDL'nin arteriyel düz kas hücreleri ve monosit makrofajlara bağlanmasına (1) neden olarak aterosklerozun gelişmesinde rol oynar. Koroner arter hastalığı riski; diyabetik erkeklerde iki-üç kat, bozulmuş glukoz toleransında iki kat artmaktadır (3-5). Ayrıca diyabetiklerde çok damar has-

talığı insidansı daha yüksektir (6). Benzer şekilde insülin düzeyinin de koroner arter hastalığının ağırlığına etkilemesi beklenilebilir.

Bu çalışmada, glukoz toleransı normal olan kararsız anjinalı hastalarda plazma insülin düzeyi ile koroner arter hastalığının anjiyografik ağırlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

MATERYEL ve METOD

Hastalar ve anjiyografik inceleme

Çalışmaya; kararsız anjina nedeniyle anjiyografi planlanan, açlık kan glukoz düzeyi normal, kalp yetersizliği semptom ve bulguları olmayan, lipid düşürücü tedavi almayan 126 erkek hasta alındı. Altta bulunan hastalığı için β -bloker, Ca-antagonisti, ACE inhibitörü, nitrat, asetil salisilik asit kullanan hastaların tedavilerine aynı dozda devam edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındı.

Anjiyografiden iki gün önce, sabah 05-08 saatleri arasında 75 gm glukoz ile standart oral glukoz tolerans testi yapıldı. The NIH National Diabetes Data Group (NDDG) tanı kriterlerine(7) göre 102 hastanın değerleri normal sınırlar içinde bulundu ve glukoz intoleransı saptanan 24 hasta çalışmadan çıkarıldı. Glukoz toleransı normal bulunan 102 hastaya Judkins tekniği ile sağ ve sol oblik pozisyonlarda selektif koroner anjiyografi yapıldı. Elde edilen anjiyogramlar laboratuvar sonuçlarını bilmeyen 3 gözlemci tarafından değerlendirildi ve Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) 15 segmentli kodlama sistemi (8) gözönünde bulundurulularak her bir segmente, en yakın proksimal sağlam koroner arter segmenti esas alınarak lumen çapının yüzde azalmasına göre sayısal değer verildi. AHA'nın kodlama sistemine göre segmentlerden herhangi birinde \geq %50 darlığın bulunması anlamlı koroner arter hastalığı kabul edildi ve bu özellikleri karşılayan 68 hasta Grup I'e sokuldu. Segmentlerden hiç birinde \geq %50 darlık saptanmayan ancak %50'ye kadar herhangi bir darlık derecesinde en az bir lezyon saptanan 32 hasta Grup II'yi oluşturdu. Anjiyografisi normal olan iki hastanın olası karıştırıcı etkisini dışlamak için, herhangi bir darlık derecesinde lezyonu bulunan 100 hasta ile çalışmaya devam edildi. Bu 100 hastada koroner arter hastalığının ağırlığı iki parametre ile ayrı ayrı değerlendirildi: 1- Anlamlı koroner arter hastalığının varlığı. 2- Her bir darlığın sayısal değerinin toplamı ile elde edilen total koroner ateroskleroz skoru (total KAS).

Alındığı tarih: 7 Mart, revizyon 26 Eylül 2000
Yazışma adresi: Doç. Dr. Mahmut Şahin, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kurupelit 55139 Samsun
Tlf: (0362) 457 6000 Faks: (0362) 457 6041

Laboratuvar değerlendirmesi

Oniki saatlik açlıktan sonra oral glukoz tolerans testi uygulandı. Testten önce, 1. ve 2. saatte venöz kan örnekleri alındı. Glukoz düzeyi kan alımından hemen sonra çalışıldı. Diğer parametreler için kan örnekleri 3000 devir/dakika ile santrifüje edildi ve çalışılıncaya kadar -20 °C' de bekletildi. Plazma glukoz düzeyi heksokinaz metodu (Biocom ticari kiti), TG konsantrasyonu enzimatik GPO-PAP metodu (Biocom ticari kiti) kullanılarak saptandı. Total kolesterol ve HDL kolesterol CHOD-PAP metodu ile ölçüldü (Boehringer Mannheim ticari kiti). HDL kolesterol ölçümünden önce presipitantla çöktürme işlemi yapıldı (Phosphotungstic asit + MgCl₂). Lp (a), apo A-I, apo B turbidimetrik immunopresipitasyon yöntemi; insülin düzeyi ise manuel olarak ELİSA yöntemi ile çalışıldı (Boehringer Mannheim ticari kiti). Plazma LDL kolesterol konsantrasyonu Friedwald denkleminde hesaplandı⁽⁹⁾.

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler ortalama \pm SEM olarak ifade edildi. İki bağımsız grup ortalama değerinin karşılaştırılması "student-t testi" kullanılarak yapıldı. İki bağımsız grup oranlarının farkı "Ki-kare testi" ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. Koroner arter hastalığının yaygınlığına bağımsız risk faktörlerinin etkisini değerlendirmek için Enter metodu ile çok değişkenli regresyon analizi; anlamlı koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörlerini belirlemek için Enter metodu ile lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistik analizinde; Lp (a), açlık ve 2. saat insülin düzeyi değerleri ile total KAS'nun varyanslarını homojenleştirmek amacıyla logaritmik dönüşüm uygulandı. Tüm istatistik işlemleri "SPSS 5.0" yazılımı ile yapıldı ve p<0.05 olması istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Koroner anjiyografi sonuçlarına göre 100 hastadan 68'inde anlamlı koroner arter hastalığı saptandı (Grup I). Kalan 32 hastada ise %50'ye kadar herhangi bir darlık derecesinde lezyon bulunmakla birlikte, anlamlı koroner arter hastalığı yoktu (Grup II). Hastaların tanımlayıcı bilgileri Tablo 1'de, incelenen değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Grup I'de bulunan hastaların daha yaşlı olmalarının yanında, açlık plazma insülin ve Lp(a) düzeylerinin ve total KAS'nun bu hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı (sırayla p<0.001, p<0.005, p<0.005, p<0.0001). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Anlamlı koroner arter hastalığı ile yaş, Lp(a), açlık plazma insülin düzeyi ve tütün kullanımı arasında anlamlı fakat zayıf korelasyon (sırayla r=0.34, r=0.30, r=0.28, r=0.21) saptandı. Total KAS; yaş ile

Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı bilgileri

	Grup I (n=68)	Grup II (n=32)	P değeri
Yaş (Yıl)	54.7 \pm 1.0	48.3 \pm 1.2	0.001
BMI (kg/m ²)	26.2 \pm 0.4	26.0 \pm 0.6	0.809
HT	16	4	0.305
Tütün kullanımı	59	23	0.106
β -bloker	28	12	0.895
Ca- antagonistleri	39	17	0.856
Nitrat	49	17	0.101
ACE İnhibitörleri	9	5	0.942
Asetil salisilik asit	54	22	0.215

Tablo 2. Hastaların lipid, glukoz, insülin, apolipoprotein, Lp(a) düzeyleri ve fark testi sonuçları

	Grup I (n=68)	Grup II (n=32)	P değeri
Total kolesterol (mg/dl)	225.0 \pm 5.1	215.6 \pm 8.1	0.323
LDL kolesterol (mg/dl)	150.8 \pm 4.7	143.7 \pm 6.8	0.396
HDL kolesterol (mg/dl)	44.1 \pm 1.0	42.8 \pm 1.4	0.492
TG (mg/dl)	149.9 \pm 7.9	145.1 \pm 12.9	0.746
Açlık glukozu (mg/dl)	85.2 \pm 1.9	82.6 \pm 2.4	0.430
1. saat glukoz (mg/dl)	165.0 \pm 5.7	151.5 \pm 7.6	0.177
2. saat glukoz (mg/dl)	109.8 \pm 2.1	108.5 \pm 3.1	0.735
Açlık insülini (pmol/l)	88.8 \pm 5.8	63.6 \pm 6.2	
Log açlık insülini (pmol/l)	1.8 \pm 0.0	1.7 \pm 0.0	0.004
1. saat insülini (pmol/l)	129.7 \pm 7.7	132.8 \pm 12.0	0.827
2. saat insülini (pmol/l)	124.8 \pm 8.5	103.0 \pm 8.6	
Log 2. saat insülini (pmol/l)	2.0 \pm 0.0	1.9 \pm 0.0	0.273
apo A-I (mg/dl)	92.0 \pm 3.2	93.7 \pm 3.4	0.748
apo B (mg/dl)	100.7 \pm 2.2	94.7 \pm 2.5	0.115
Lp(a) (mg/dl)	68.7 \pm 10.0	25.3 \pm 4.2	
Log Lp(a)	1.5 \pm 0.0	1.2 \pm 0.0	0.002
Total KAS	201.7 \pm 7.3	45.7 \pm 2.9	
Log total KAS	2.2 \pm 0.0	1.6 \pm 0.0	0.000

güçlü korelasyon gösterirken açlık insülin düzeyi, Lp (a) ve 1. saat glukoz düzeyi ile anlamlı fakat zayıf korelasyon gösterdi (sırayla r=0.90, r=0.26, r=0.36, r=0.26).

Lojistik regresyon analizi açlık insülin ve Lp(a) düzeyinin ve yaşın anlamlı koroner arter hastalığının bağımsız belirleyicileri olduğunu gösterdi (Tablo 3).

Tablo 3. Lojistik regresyon analizinde anlamlı koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörü olarak saptanan değişkenlerin dağılımı

Değişken	B	S.E	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
Log açlık insülini	2.9639	1.0839	7.4772	1	0.0062	0.2097	19.3732
Log Lp(a)	1.2988	0.4844	7.1895	1	0.0073	0.2041	3.6647
Yaş	0.0954	0.0311	9.4053	1	0.0022	0.2438	1.1001

Tablo 4. Çok değişkenli regresyon analizinde koroner ateroskleroz skorunun bağımsız belirleyicisi olarak saptanan değişkenler

Değişken	B	SE B	Beta	T	Sig T
Yaş	0.012108	0.003397	0.321467	3.564	0.0006
Log açlık insülini	0.334964	0.117732	0.254770	2.845	0.0054
Log Lp(a)	0.139305	0.055420	0.226716	2.514	0.0136

Çok değişkenli regresyon analizinde açlık insülin ve Lp (a) düzeyi ve yaş total KAS'nun bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı sürecinde insülinin doğrudan patojenik faktör olup olmadığı konusunda görüş birliği yoktur. İnsülin düzeyinin erkeklerde koroner arter hastalığı ile ilişkisi üç büyük prospektif çalışmada gösterilmiştir (10-12). Bununla birlikte D'Agostino ve ark. (13) diyabetik olmayanlarda insülinin olasılıkla klinik ateroskleroza hızlandırdığını, bunun tersine J-P Despres ve ark. (14) diğer risk faktörleri için düzeltme yaptıktan sonra, açlık insülin düzeyinin erkeklerde iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu ileri sürdüler. MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) Çalışması'nda (15) açlık insülin düzeyinin koroner arter hastalığı için sadece Apolipoprotein E 3/2 fenotipli erkeklerde bir risk faktörü olduğunu gösterdiler. Diğer bir çalışmada ise (16) hiperinsülineminin fatal ve nonfatal iskemik kalp hastalığı ile ilişkisinin hemen tamamen trigliserid ve vücut kitle indeksi ile açıklanabileceği belirtilmektedir. İnsülin düzeyi orta yaşlı (40-60) erkeklerde koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu halde, daha yaşlı populasyonda bu ilişki yoktur (17). ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Çalışması hariç (18), kadınlarda hiperinsülinemi ve koroner arter hastalığı arasında çok zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır (19). Bundan dolayı hiperinsülineminin belli yaş, cinsiyet, etnik grup

ve bazı risk faktörü anormalliği bulunanlarda koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olması daha olası görünmektedir.

Koroner arter hastalığının varlığından ziyade ağırlığı klinik sonuçla daha uyumludur, çünkü her bir darlık ayrı bir klinik tablo oluşturabilir. Bu çalışmada, insülinin bir dizi risk faktörü içinde koroner arter hastalığının ağırlığı üzerine olan etkisi daha homojen bir grup oluşturmak için sadece erkek hastalarda araştırıldı. Koroner arter hastalığının ağırlığı; hem anlamlı koroner arter hastalığının varlığı hem de total KAS ile değerlendirildi. Anlamlı koroner arter hastalığı olan grupta (Grup 1) açlık insülin düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı (88.8pmol/L'ye karşı 63.6pmol/L, $p<0.004$). Lojistik regresyon analizi; açlık insülin düzeyinin anlamlı koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkardı (Tablo III). Spallarossa ve arkadaşları (20) normal glukoz toleranslı 90 hastada yaptıkları çalışmada açlık insülin düzeyinin anlamlı koroner arter hastalığı olan grupta, anlamlı koroner arter hastalığı olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu bildirdiler (54.6pmol/L'ye karşı 36.6pmol/L, $p<0.01$). Çalışmamızda her iki grupta da açlık insülin düzeyinin belirtilen çalışmadan (20) daha yüksek bulunması; olasılıkla metod veya etnik farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Hastalar gruplandırılmadan değerlendirildiğinde; açlık insülin düzeyinin total KAS ile anlamlı fakat zayıf pozitif bir ilişki gösterdiği ($r=0.26$, $p<0.009$) ve çok değişkenli regresyon analizinde koroner arter

hastalığının ağırlığını belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı (Tablo IV). Belirtilen çalışmada (20) ise açlık ($r=0.233$, $p=0.035$) ve 2. saat insülin ($r=0.239$, $p=0.025$) düzeyinin koroner arter hastalığının ağırlığı ile ilişkili ve koroner arter hastalığının varlığı ve ağırlığının bağımsız belirleyicileri olduğu bildirildi.

Seibaek ve ark. (21) normal glukoz toleranslı koroner arter hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperinsülinemik olduklarını, Zavaroni ve ark. (22) normal glukoz toleranslı ve hiperinsülinemik bireylerin koroner arter hastalığı için artmış riske sahip olduklarını, Hikita ve ark. (23) ise insülin direncinin normal glukoz toleranslı hastalarda koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğunu ve diyabette olduğu gibi koroner aterosklerozun ağırlığı ile ilişkili bulunduğunu bildirmişlerdir. İnsülin düzeyi ile koroner arter hastalığı ilişkisinde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, bu çalışmanın bulguları belirtilen literatürlerle büyük oranda uyum içindedir (20-23).

Ortalama plazma Lp(a) seviyesi farklı populasyonlarda ve aynı populasyonun farklı bireylerinde değişkendir. Plazma Lp(a) seviyesi genetik kontrol altında olduğundan bireylerde hayat boyu oldukça sabit kalmaktadır (24). Wang ve arkadaşları (25) koroner arter hastalığının ağırlığı ile Lp(a) arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda koroner arter hastalığının ağırlığını etkileyen diğer değişkenler Lp(a) düzeyi ve hasta yaşı idi. Lp(a) koroner arter hastalığı ile zayıf ilişkili ($r=0.36$, $p<0.001$), yaş ise kuvvetli ilişkili ($r=0.90$, $p<0.001$) bulunurken, her ikisi de koroner arter hastalığının ağırlığını belirleyen bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

Sonuç olarak; normal glukoz toleranslı ve kararsız anjinal erkek hastalarda açlık plazma insülin düzeyi ile koroner arter hastalığının ağırlığı arasında anlamlı fakat zayıf pozitif bir ilişki bulunduğu tesbit edildi.

KAYNAKLAR

1. Stout RW: Insulin and atheroma 20-yr perspective. Diabetes Care 1990; 13:631-54
2. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-1607
3. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A, et al: Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease

and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. Br Med J 1989; 299:1127-31

4. Ohlson LO, Svardsudd K, Welin L, et al: Fasting blood glucose and risk of coronary heart disease, stroke and all-cause mortality: a 17-year follow-up study of men born in 1913. Diabetic Med 1986; 3:33-7
5. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al: Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. Lancet 1980; I:1373-6
6. Raman M, Nesto RW: Heart disease in diabetes mellitus. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1996; 25:425-38
7. Harris MI, Hadden MA, Knowler WC, et al: International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. Diabetes Care 1985; 8:562-7
8. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the ad hoc committee for grading of coronary artery disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation 1975; 50(suppl V): V7-V40
9. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18:499-502
10. Welborn TA and Wearne K: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. Diabetes Care 1979; 2:154-60
11. Pyörälä K: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. Diabetes Care 1979; 2:131-41
12. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, et al: Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. Diabetologia 1980; 19:205-10
13. D'Agostino R, Nwasokwa ON, Moschetto A, Spivak J, Schneider BS: Lack of association of higher insulin levels with diffuse atherosclerotic coronary artery disease in nondiabetics. Chest 1995; 108:1514-9
14. Després J-P, Lamarche B, and Mauriège P, et al: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334:952-7
15. Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, et al: Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype: a report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Ann Epidemiol 1994; 4:40-5
16. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Marks V, et al: Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations? The Caerphilly Prospective Study. Br Heart J 1994; 71:293-6
17. Haffner SM, Miettinen H: Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. Am J Med 1997; 103:152-62

18. Nabulsi AA, Folsom AR, Heiss G, et al: Fasting hyperinsulinemia and cardiovascular disease risk factors in nondiabetic adults: stronger associations in lean versus obese subjects. *Metabolism* 1995; 44:914-22

19. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A: Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995; 18:1299-304

20. Spallarosa P, Cordera R, Andraghetti G, et al: Association between plasma insulin and angiographically documented significant coronary artery disease. *Am J cardiol* 1994; 74:177-9

21. Seibaek M, Sloth C, Vallebo L, et al: Glucose tolerance status and severity of coronary artery disease in men referred to coronary arteriography. *Am Heart J* 1997; 133:622-9

22. 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* 1989; 320:702-6

23. Hikita N, Tsuchihashi K, Nakata T, Ura N, Shimamoto K: Involvement of glucose metabolism abnormalities and insulin resistance in atherosclerotic coronary artery disease: semiquantitative coronary angiography study. *J Cardiol* 1998; 32:291-300

24. Örem A, Değer O: Lipoprotein(a): MN Kardoloji 1994; 1:189-195

25. Wang XL, Tam C, McCredie R, et al: Determinants of severity of coronary artery disease in Australian men and women. *Circulation* 1994; 89:1974-81