

Diyabetik Hastalarda İnsülin ve Oral Antidiyabetik Kullanımının Koroner Kollateral Skor Üzerine Etkisi

Recep Demirbağ**, Murat Yüce*, Cevat Kıрма*

Özet:

Amaç: Diyabetes Mellitus (DM) ve Koroner Kollateral Dolaşım (KKD) arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Diyabetes mellituslu hastalarda kollateral gelişmesinin iyi olmadığı sınırlı sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte diyabetin tipi ve KKD arasındaki ilişki incelenmemiştir. Bu çalışmada insüline bağımlı ve bağımlı olmayan diyabetikler ile kontrol grubunu KKD üzerine olan etkilerini karşılaştırdık.

Metod: Çalışmaya insüline bağımlı olmayan 100 hasta (67E, yaş ortalaması 59.5 ± 8) ve insüline bağımlı 100 hasta (60E, yaş ortalaması 60 ± 7) ve diyabeti olmayan 100 olgu (55E, yaş ortalaması; 58.8 ± 9) kontrol grubu olarak alındı. Bütün olguların en az bir koroner arterde % 75 ve üzerinde darlığı olanlar çalışmaya dahil edildi. Her üç koroner arterinde % 90 ve üzerinde darlığı olanlar çalışmaya alınmadı. Kalp kapak hastalığı, öncesinde bypass operasyonu ve koroner anjiyoplasti yapılanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve renal yetersizlik gibi sistemik hastalığı olan olgular çalışmadan çıkarıldı.

Bulgular: Her üç grupta temel klinik ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı fark yoktu. Kollateral skoru ise insülin kullanan grupta (1.51 ± 1.06) diğer iki gruba (insülin almayan diyabetikler (1.85 ± 1.3 , $p < 0,001$), kontrol grubu ($2,4 \pm 0,86$, $p < 0,001$)) göre düşük bulundu. Aynı zamanda insüline bağımlı olmayan grupta koroner kollateral skor indeksi kontrol grubuna göre düşüktü ($p < 0,01$).

Sonuç: Diyabetik bütün olgularda koroner kollateral skoru (KKS) kontrol grubuna göre daha düşüktür. İnsüline bağımlı diyabetiklerde KKS insüline bağımlı olmayanlara göre daha düşüktür. Bu etkinin insüline bağımlı diyabetiklerde insülinin etkisinde olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kollateral dolaşım, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı

Koroner kollateral dolaşımı iyi gelişmiş olan kişilerde miyokard kasılma fonksiyonunun daha iyi korunduğu saptanmıştır (1). Mevcut kollaterallerin, koroner arter tıkanığında miyokardiyal nekroz yaygınlığını, gelişim hızını ve komplikasyonlarını azalttığı bilinmektedir. İleri düzeyde darlık ve iskemi kollateral gelişmesini başlatacaktır (2). Diyabetik hastalarda koroner kollateral gelişmesinin az olduğu saptanmıştır (3). Diyabetes mellitus (DM)'un kollateral gelişimi üzerine olumsuz etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemekte ise de olaydan endotel fonksiyonundaki bozulma sorumlu tutulmaktadır (4). Ayrıca tedavide oral antidiyabetik ve insülin kullananlar arasında kollateral gelişimi açısından fark olup olmadığı da bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda oral antidiyabetik veya insülin kullanan diyabetik hastalarla,

diyabeti olmayan hastalar arasında kollateral gelişimi açısından fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta grubu: Çalışmaya 1996 - 1999 yılları arasında hastanemizde koroner anjiyografileri yapılmış, diyabetik olgular alındı. Koroner bypass operasyonu, kapak lezyonu, öncesinde invazif girişim, anemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Anjiyografide bütün lezyonları % 75 ve daha az darlığı olanlar, ayrıca her üç koroner arterde %90 ve üzerinde darlığı olanlar, anjiyografileri değerlendirilemeyecek kadar iyi olmayanlar, iki yıldan az diyabeti olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak DM olmayan ve diğer özellikleri benzer olgular arasında 100 hasta seçildi. Diyabetik hastalar bir yıl ve üzerinde insülin kullanan 100 ve süfonilüre grubu oral antidiyabetik alan 100 hastadan oluşmaktaydı. Yaş, cinsiyet, diyabet süresi, sigara içme, ailede koroner hastalık öyküsü, geçirilmiş miyokard infarktüsü gibi klinik ve laboratuvar bulguları hasta dosyaları incelenerek kaydedildi.

**Van Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

*Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Yazışma Adresi: Dr. Recep Demirbağ

Van Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği
65000 / VAN

Koroner Anjiyografi: Tüm hastalara standart teknikle (Judkins tekniğiyle femoral veya brakial arter yolu) koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Koroner anjiyografileri kollateral dolaşım ve lezyon derecesi açısından olguların kliniğini bilmeyen iki uzman kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner tutulumun en az bir damarda % 75 ve üzerinde darlık şeklinde ve üç koroner damarda % 90 ve üzerinde tıkalı olmaması şartı arandı. Kollateral skoru kollateralilerin en iyi görüldüğü anjiyografi pozisyonunda Rentrop sınıflamasına göre hesaplandı (5). Buna göre 0= hiç kollateral damar görülmemesi, 1= kollateral ile epikardiyal segment damarlar dolmadan yan dallarından birinin dolması, 2= kollateral ile epikardiyal arterin parsiyel dolması, 3= tam olarak dolması kabul edildi.

İstatistiksel Analiz: Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Her üç grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında student-t testi, yüzdelerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için, $p < 0.05$ olması kabul edildi.

Bulgular

Oral antidiyabetik ve insülin kullanan diyabetik hastalar ile kontrol gruplarına ait temel klinik özellikler tablo-1 'de verilmiştir. Oral antidiyabetik (33 K, 67 E, yaş; 59 ± 8 yıl) ve insülin (40 K, 60 E, yaş; 60 ± 7 yıl) kullanan diyabetik hastalar ile kontrol grubu (45 K, 55 E, yaş; 58 ± 9 yıl) arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı. Sigara içme sıklığı, ailede koroner arter hastalığı varlığı, serum LDL ve HDL kolesterol seviyesi, kan şekeri düzeyi, anjiyografi öncesi yapılan efor testi pozitifliği açısından her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Miyokard infarktüsü geçirme sıklığı (İnsülin, oral antidiyabetik ve kontrol grubu sırayla; %24, %27, %20) ve hipertansiyon (HT) (insülin, oral antidiyabetik ve kontrol grubu sırasıyla; %50, %40 ve %40) İnsülin kullanan grupta diğer iki gruba göre daha sık olmasına karşın aradaki fark anlamlı değildi. Bir damar tutulumu kontrol grubunda 70 (% 70), OAD alanlarda 50 (% 50) ve insülin kullananlarda 32 olguda (% 32) bulundu. Koroner tutulumu, tutulan damar sayısı ve lezyonun darlık derecesi insülin kullanan ve OAD alan grupta benzer ancak kontrol grubuna göre fazlaydı ($p < 0.05$).

Kollateral skor indeksi OAD alanlar (1.85 ± 1.3) ve insülin alan grupta (1.51 ± 1.06) kontrol grubuna (2.4 ± 0.86) göre daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Tüm diyabetiklerde kollateral skor indeksi 1.78 ± 1.45 olup kontrol grubuna göre

anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca insülin kullanan grupta OAD alan gruba göre anlamlı olarak kollateral skor indeksi daha düşük saptandı ($p < 0.05$).

Tartışma

Çalışmanın temel sonucu koroner kollateral dolaşım insülin ve oral antidiyabetik alan diyabetiklerde kontrol grubuna göre daha düşük, ayrıca insülin alan DM'lilerde oral antidiyabetik alan gruba göre kollateral skor indeksinin düşük oluşudur. Diyabetes mellitusta kollateral gelişim üzerine yapılan bir çalışmada, DM olan hastalarda olmayanlara göre koroner kollateral dolaşımın daha az olduğu gösterilmiştir (3). Çalışmamızda diyabetik hastalarda Rentrop skor indeksini önceki çalışmaya göre düşük tespit ettik. Bu da sürdürülmekte olan tedavi ile ilgili olabilir. Abacı ve arkadaşlarının çalışmasında tedavide insülin kullananların oranı bilinmemektedir (3). Diyabetes mellitus da koroner kollateral gelişimin az olmasının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Diyabetik hastalarda, vasküler patolojinin temelinde endotel fonksiyonunda bozulma yatmaktadır (6). Hiperglisemi; otooksidasyon, fazla glikozun enzim dışı yolla proteinlerin glikalizasyonunu, aldoz redükdaz yoluyla sorbitol-miyoinositol miktarını arttırması, diacilgliserol denovo sentezinin artışından başka, proteinkinaz-C yolunu aktifleyerek serbest oksijen radikallerini arttırmaktadır. Artan serbest oksijen radikallerinin endotelde nitrik oksit (NO) üretimini ve salınımını azaltması sonucu NO'nin vasodilatör ve anjiyogenez üzerine olan etkisinde azalmaktadır (7).

Kollateral dolaşımın gelişimi üzerine DM'da kullanılan tedavi türünün etkisi bilinmemektedir. İnsülin alanlarda kollateral gelişiminin daha az olması DM'da kollateral dolaşımın gelişmesinin diyabete ve hiperglisemiye maruz kalma derecesine göre değiştiğini düşündürmektedir. Diyabette endotelden NO yapımı, salgılanması ve hedef hücredeki etkisinde değişme olmaktadır. Uzun süre hiperglisemiye maruz kalma bu değişmeyi daha da arttırmaktadır (8). Bu da çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda yüksek insülin direncinin arteroskleroz için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9). İnsülin alan diyabetiklerde HT ve miyokard infarktüsünün diğerlerine göre daha sık olması insülin direnci sendromunun katkısının olabileceğini düşündürmektedir. İnsülin endotelden NO ve diğer büyüme faktörleri vasıtasıyla yeni damar oluşumuna yol açar.

Tablo-1 her iki grubun klinik ve anjiyografik özellikleri

Klinik özellikler	OAD alan (grup 1) (n=100)	İnsülin alan (grup 2) (n=100)	Kontrol grubu (grup 3) (n=100)	P
Yaş (yıl)	59.5 ±8	60 ±7	58 ±9	AD
Cins. Erkek, n (%)	67(67)	60(60)	55(55)	AD
Sigara n (%)	38(38)	26(26)	40(40)	AD
Hipertansiyon n (%)	40(40)	50(50)	40(40)	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	209 ±56.5	213 ±53.8	206 ± 24	AD
HDL- Kol.(mg/dl)	43.3 ±11.3	45.6 ±10.7	44 ± 5.6	AD
LDL-Kol.(mg/dl)	128 ±46	121.2 ±45	132 ± 24	AD
Kan şekeri (mg/dl)	127.5 ±35.8	136.8 ±58.2	108 ± 10	AD
A.KAH Öyküsü, n(%)	33 (33)	28 (28)	25 (25)	AD
(+) Efor testi, n (%)	28 (28)	26(26)	26(26)	AD
Mİ öyküsü, n (%)	27 (27)	24(24)	20(20)	AD
Rentrop skoru	1.85 ± 0.87	1.51 ± 0.79	2.4 ± 0.86	Grup3>grup1,2p<0.01, grup1>grup2p<0,01
Tutulan damar sayısı	1.58 ± 0.64	1.65 ± 0.74	1.42 ± 0.68	Grup 3<grup1,2 p=0.015

OAD; Oral antidiyabetik, AD: Anlamlı değil, T: Total, A: Ailede, Kol: Kolesterol, Mİ: Miyokard infarktüsü, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein. Cins; Cinsiyet,

Bu etkisi hiperglisemi durumunda bozulabilir (9). Kendi çalışmamızda insülin alan grup da kollateral gelişiminin oral antidiyabetik alanlara göre daha az olması insülinin bu etkisinin kaybolmuş olabileceğini düşündürmektedir. Nitrik oksit trombosit agregasyonunu ve arteroskleroz gelişimini engellerken anjiyogenezde rol oynayan mast hücre aktivasyonunu arttırmaktadır. Uzun süre hiperglisemiye maruz kalanlarda bu etkinin azaldığı görülmüştür (7). Çalışmamızda insülin kullanan grupta kollateral skor indeksinin az olması bunu doğrulamaktadır. İnsülinin ve sulfonilüre gibi oral antidiyabetiklerin vasküler gelişmede rol oynadığı bilinmektedir (10). Calver ve arkadaşlarının (11). yaptığı çalışmada insülin kullanan hastalarda damar düz kas hücresinin NO de daha az duyarlı olduğunu görülmüştür. Catalino ve arkadaşları da insüline bağlı olmayan diyabetlilerde plazma bazal nitrit/nitrat oranını değişmediğini ancak artmış superoksit anyon sebebiyle NO biyoyararlanımının azaldığını belirtmişlerdir (12). Wierusz Wysocka ve arkadaşları DM da NO metabolizmasındaki bozulmanın kan şekerinin kontrol derecesiyle ilgili olmadığını söylemişlerdir (13). Bu çalışmada da her iki grup kan şeker düzeyi arasında belirgin fark yoktu.

Çalışmamız retrospektif olarak yapıldığından; kan insülin seviyesinin bilinmemesi, insülin direnci ve Hb1-c düzeyinin ölçülmemesi ilaveten

insülin kullananlarda endotel hücresinin insüline cevabı ile endotelden salgılanan maddelerin (EDRF gibi) etkisinde değişme olup olmadığının tespit edilmemesi bu çalışmanın diğer eksik taraflarıdır. İnsülin kullananlarda kollateral gelişiminin az olmasının prospektif olarak daha büyük hasta gruplarının incelendiği çalışmalarla, kan insülin seviyesi, insülin direnci ölçümü ve uzun süre hiperglisemiye bağlı endotel hücresinde oluşabilecek değişikliklerin biyokimyasal parametreler ile doğrulanmasıyla aydınlatılabilir. Farklı oral antidiyabetik alan diyabetikler arasında koroner kollateral gelişmesi açısından fark olup olmayacağı yapılacak çalışmalarla gösterilebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada insülin kullananlarda kollateral gelişiminin daha az olması DM'da kullanılan tedavi çeşidinin kollateral dolaşımın gelişmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

The Effects of Insulin and Oral Antidiabetic Use on Coronary Collateral Score in the Diabetic Patients

Abstract:

Aim: The relationship between diabetes mellitus (DM) and coronary collateral circulation is not well known. A few limited study showed that coronary collateral circulation was poor in patients with DM. Also, it is not investigated that relationship between coronary collateral circulation and type of DM. The

aim of this study was to evaluate the effects of insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) and non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) on coronary collateral circulation compared to control group.

Methods: One hundred patients with NIDDM (67 M, mean age: 59±8) and 100 patients with IDDM (60M, mean age:60±7) and 100 patients without DM (55 M, mean age: 58±9) as a control group were enrolled in this study. All the patients had at least one coronary artery narrowed more than 75%. Patients with three - vessel disease in whom all the vessels were narrowed more than 90% were excluded from the study. Also patients with valvular heart disease, formerly CABG operation and invasive coronary procedure, chronic obstructive lung disease, and systemic diseases (e.g.renal failure) were excluded. Coronary collateral circulation were graded according to the Rentrop scoring system.

Results: There was no significant difference between three groups in regard to duration of the DM, baseline clinical and laboratory findings. The coronary collateral scoring was lower in patients with IDDM (1.51±1.06) than the NIDDM group(1.85±1.3, p<0.001) and control group (2.4±0.86, p<0.001), respectively). Also coronary collateral scoring was lower in patients with NIDDM than the control group (p<0.01).

Conclusion: In all the patients with DM (whether IDDM or NIDDM), the coronary collateral scoring was significantly lower than the control group. On the other hand, in patients with IDDM the coronary collateral scoring was lower than the patients with NIDDM. We think that this effect is due to the insulin use in patients with IDDM.

Key words; collateral circulation, diabetes mellitus, coronary artery disease

Kaynaklar

- Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, et al. Effect of coronary collaterals on left ventricular function at rest and during stress. Am Heart J;95:570,1978.
- Helfaint RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. N Eng J Med ; 284: 1277-1281,1971.
- Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S et al: Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. Circulation ; 99: 2239-2242,1999.
- Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. Circulation 1993; 87 (suppl V): V-67-V-76.
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after coronary artery occlusion by angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol ; 5: 587-592,1985.
- Vane J.R., Anggard E.E. and Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med ; 323:27-36,1990.
- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. J Am Col Cardiol ; 34: 146-454,1999.
- Moncado S, Palmer R.M.J. and Higgs E.A. Nitric oxide. Physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev ; 43: 109-142,1991.
- Baron A.D. Hemodynamic actions of insulin. Am J Physiol ; 267: E187-E5-202,1994.
- Yancopoulos GD, Klagsburn M, Folkman J. Vasculogenesis, angiogenesis and growth factors: epinehrins enter the fray at the border. Cell; 93: 661-664,1998.
- Calver A, Collier J, Vallance P Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. J Clin Invest; 90: 2548-54,1992.
- Catalano M; Carzaniga G; Perilli E; et al. Basal nitric oxide production is not reduced in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Vasc Med; 2: 302-5,1977.
- Wierusz Wysocka B; Zozulinska D; Kempa M; Skowronski M; Murawska A. Evaluation of nitric oxide metabolites concentration in patients with type I diabetes Pol Arch Med Wewn; 100: 139-44,1998.