

Yavaş Koroner Akımlı Hastalarda Plazma İnsülin, Glükoz, Lipid Düzeyleri ve Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı ile İlişkisi

Plasma Insulin, Glucose and Lipid Levels, and Their Relations with Corrected TIMI Frame Count in Patients with Coronary Slow Flow

Dr. Mustafa Yazıcı, Dr. Sabri Demircan, Dr. Emre Aksakal, Dr. Mahmut Şahin,
Dr. Murat Meriç, Dr. İhsan Dursun, Dr. Serkan Yüksel, Dr. Olcay Sağkan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Özet

Amaç: Metabolik sendrom X'in patogenezinde yer alan yüksek bazal insülin ve glükoz seviyeleri ve eşlik eden dislipidemi varlığı birçok yönüyle benzer olan kardiyak sendrom X'li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda, kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olduğu öne sürülen yavaş koroner akımlı (YKA) hastalarla sağlıklı bireyler arasında serum insülin, glükoz ve lipid değerlerini karşılaştırmayı ve bu değerlerin düzeltilmiş TIMI kare sayısı (cTFC) ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya, göğüs ağrısı nedeniyle yapılan koroner anjiyografide epikardiyal koroner arterleri normal ancak YKA saptanan 46 hasta ve koroner arterleri normal ve YKA saptanmayan 16 sağlıklı olgu alındı. Hastalara Bruce protokolüne göre maksimal egzersiz testi uygulandı. Her iki grubun bazal serum insülin, glükoz ve lipid düzeyleri venöz kan örneklerinden ölçüldü. Yavaş koroner akımı tanısı konulurken TIMI 'frame count' yöntemi kullanıldı. Yavaş koroner akımın derecesi ile serum insülin, glükoz ve lipid değerleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Her iki grubun efor testleri iskemi yönünden negatif olarak değerlendirildi. İki grup arasında serum insülin, glükoz ve lipid seviyeleri açısından fark yoktu ($p>0.05$). Yapılan korelasyon analizinde serum insülin, glükoz ve lipid seviyeleri ile düzeltilmiş TIMI kare sayısı arasında ilişki olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda, insülin, glükoz, lipid seviyelerinin normal sınırlarda olması ve TIMI kare sayısı ile ilişkisiz bulunması, YKA'nın kardiyak sendrom X'ten ayrı bir klinik antite olabileceğini desteklemektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3:222-6*)

Anahtar Kelimeler: Yavaş koroner akım, insülin, glükoz, dislipidemi

Abstract

Objective: High baseline insulin and glucose levels and presence of accompanying dyslipidemia, which are considered in the pathogenesis of metabolic syndrome X, were also observed in patients with cardiac syndrome X, which is similar to metabolic syndrome X in many aspects. In this study we aimed to compare serum insulin, glucose and lipid levels in patients with coronary slow flow which is hypothesized as a subgroup of cardiac syndrome X with those of healthy subjects and determine the relation of corrected TIMI frame count (cTFC) with these levels.

Methods: Forty-six patients with normal epicardial coronary arteries but determined as coronary slow flow in coronary angiography performed because of chest pain and 16 healthy subjects having normal coronary arteries but without coronary slow flow were included in this study. Maximal exercise stress test according to Bruce protocol was performed in all patients. Baseline serum insulin, glucose and lipid levels were measured from venous blood samples of patients in both groups. TIMI 'frame count' method was used for diagnosis of coronary slow flow. The relationship between the degree of coronary slow flow and serum insulin, glucose and lipid levels was investigated.

Results: Exercise stress test results of both groups were considered as negative regarding ischemia. There were no differences between 2 groups in serum insulin, glucose and lipid levels. ($p>0.05$). No relationship were determined by correlations analysis between serum insulin, glucose and lipid levels and corrected TIMI frame count.

Conclusion: Normal values of insulin, glucose and lipid levels in patients with coronary slow flow and lack of their relation with cTFC support the opinion that coronary slow flow is a separate from the cardiac syndrome X clinical entity.

Giriş

Miyokard iskemisini düşündüren anjinal yakınmaları olan ve anjiyografide koroner arterleri normal saptanan hastalarda göğüs ağrısının nedenini açıklama-

mak klinikte sık karşılaşılan bir sorundur. Göğüs ağrısı olan ve miyokard iskemisinin efor testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi ile ortaya konduğu, ancak normal koroner anatomisine sahip hasta grubu kardiyak sendrom X olarak adlandırılmıştır (1). Birçok ara-

tırmada kardiyak sendrom X olarak kabul edilen hasta grubunda miyokard iskemisini gösteren egzersiz testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi ile semptomları açıklayacak mekanizma olarak koroner akım rezervinde anormallik olasılığı incelenmiş; "pacing" stresi, papaverin, asetilkolin, dipiridamol ve adenozin gibi mikrovasküler dilatatörlerle koroner akım rezervinin kısıtlı olduğu ortaya konmuştur (2,3). Epikardiyal koroner arterleri normal bulunan ve sendrom X'in bir alt grubu olup olmadığı tartışmalı olan, yavaş koroner akımlı (YKA) hastalardaki anjiyografik bulgunun etiopatogenezi hakkındaki bilgiler yetersiz olmakla birlikte bu hastalığın temelinde koroner mikrovasküler dirençte artma olduğu öne sürülmektedir (4).

Kardiyak sendrom X'in etiopatogenezini açıklamaya yönelik çalışmalarda, serum insülin, glükoz ve lipid düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiş (5) ve bu durumun mikrovasküler direnç artışından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Yavaş koroner akımlı hastalarda bu konuda yapılmış yeterli çalışmayla karşılaşmadık. Bu çalışmada, YKA'lı hastalardaki açlık serum insülin, glükoz ve lipid düzeylerini, kontrol grubuyla karşılaştırmayı ve TIMI kare sayısı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Hasta seçimi: Çalışmaya atipik göğüs ağrısı nedeniyle yapılan koroner anjiyografisinde epikardiyal koroner arterleri normal, ancak YKA saptanan 46 hasta ve daha önce yapılmış koroner anjiyografileri normal ve YKA saptanmayan 16 sağlıklı olgu alındı. Çalışmaya alınan olguların hiçbirinde sol ventrikül hipertrofisi veya dilatasyonu, hipertansiyon, kapak hastalığı, diyabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, böbrek yetersizliği, dal bloğu ve aritmi yoktu. Hastaların bir kısmı başvuru öncesi aspirin ve nitrat, dört tanesi de statin tedavisi alıyordu. Efordan beş gün önce hastaların aldığı nitrat tedavisi kesildi. Hasta ve kontrol grubunun bazal kalp hızı ve sistolik, diyastolik kan basınçları sağ koldan sfigmomanometre ile ölçüldü. Vücut kitle indeksleri kg birimiyle ölçtüğümüz ağırlığın, boyun metre cinsinden ölçülen karesine bölünerek hesaplandı (kg/m²).

Efor testi: Her iki gruba Bruce protokolü uygulanarak maksimal efor testi yapıldı. J noktasından sonra 80 milisaniyeden daha uzun ve 0.2 mV'dan fazla horizontal veya "down slopping" ST segment depresyonu saptanan hastalar iskemik olarak pozitif kabul edildi.

Koroner Anjiyografi: Hastalara sağ femoral yaklaşımla, Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kranyal ve kaudal açılındırmalar kullanılarak görüntüledi. Sol ventrikül ve aort basınçları ölçüldü. Arteriografiler 35 mm sinefilm kullanılarak 50 kare/sn hızda kaydedildi. Abacı ve ark. (6) kalp hızının cTFC üzerine önemli etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle anjiyografi sırasında hastaların kalp hızı değişiklikleri kaydedildi.

TIMI kare sayısı: Opak maddenin ölçümü ve YKA örneğinin saptanması için Gibson ve ark.nın (7) "TIMI frame count" yöntemi kullanıldı. Opak maddenin koroner arter ostiyumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edildi. Sol ön inen arter (LAD) için distal bifurkasyon, sirkumfleks (Cx) için distal bifurkasyon sonu ve sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alındı. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirildi. Sol ön inen arterde proksimalden distal çatala olan mesafe diğer koroner arterlere göre daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu nedenle diğer koroner arterlerle birlikte standardize edilebilmesi için bir sabitle düzeltilmesi gereği üzerine Gibson, LAD kare sayısını Cx ve RCA den elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölmüş ve 1,7 sabit katsayısını bulmuştur. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için 36±1, Cx için 22.2±4, ve RCA için 20.4±3 ortalama referans değerlerini elde etmiştir. Çalışmamızda, bu referans ortalama değerlerin standart 2 üzeri alındı ve LAD için 38, Cx için 30 ve RCA için 26 değerlerinin üzeri YKA olarak kabul edildi.

Laboratuvar incelemeleri: On iki saatlik açlık sonrası alınan kanlardan serum insülin, glükoz, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyeleri ölçüldü.

İnsülin ölçümü: Venöz kan örneklerinden elde edilen 100µl serumda, IMMULITE 2000 Analyzer (EURO/DPC,UK) ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz: Sürekli değişkenler ortalaması±SD olarak belirtildi. Sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırması Student's t

testi ile, grup içi fark Tukey testi ile yapıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişki iki yönlü olarak Pearson testi ile araştırıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Her iki grup arasında bazal klinik karakteristikleri açısından fark yoktu (Tablo 1). İki grubun efor testi sonuçları iskemik açıdan negatif olarak değerlendirildi. Tüm olguların koroner anjiyografi sırasında ölçülen sol ventrikül diyastol sonu basınçları normal sınırlarda idi ve anjiyografi süresince izlenen monitörizasyonda kalp hızı ve ritimlerinde anormal bulguya rastlanmadı.

Düzeltilmiş TIMI kare sayısı ortalama değerleri sırasıyla LAD arter için 43 ± 23 , Cx arter için 41 ± 12 , RCA arter için 32 ± 11 olarak bulundu. Ancak bu değerler her damar için minimum ve maximum TIMI kare sayılarının ortalamasını içeriyordu. Gibson ve ark'nın (7) düzeltilmiş TIMI kare sayıları referans alındığında; 46 hastanın 36'sında LAD'de, 36'sında Cx'de, 25'inde RCA'da YKA tespit edildi. Buna göre sadece YKA olan damarların ortalama değerleri alındığında, cTFC, LAD arter için 49 ± 3.4 , Cx arter için 46 ± 2.8 , RCA arter için 42 ± 4.1 olarak bulundu. Ayrıca hastalarda koroner yavaş akımın en belirgin olduğu koroner artere

göre sınıflama yapıldığında 23 hastada LAD'de, 12 hastada Cx'de, 11 hastada RCA'da koroner yavaş akım daha belirgindi (Tablo 2).

Açlık insülin düzeylerinde YKA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir fark vardı. ($p > 0.05$). İki grup arasında serum glükoz, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinde fark bulunmadı ($P > 0.05$) (Tablo 3).

Düzeltilmiş TIMI kare sayısına göre, yavaş koroner akımın dominant olduğu koroner arterler arasında insülin, glükoz ve lipid değerleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Damar sayısına göre hastalar sınıflandırıldığında üç koroner arterinde de YKA saptanan hastalarla bir veya iki damarında YKA olan hastalar arasında alınan sonuçlar açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tartışma

Yavaş koroner akım ilk kez 1972'de anjiyografik bir bulgu olarak tanımlanmıştır (8). Kemp (1) 1973 yılında yazdığı bir editöryel değerlendirmede bu hastalığı göğüs ağrısının nedeninin belirsizliğini vurgulamak amacıyla "Sendrom X" terimini kullanmıştır. Hastaların önemli bir kısmını kadınların oluşturması, ağrıyı ortaya çıkaran etkenler ve yerleşimi açılarından

Tablo 1. Yavaş Koroner Akım Grubu ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri.

Karakteristik özellikler	Yavaş Koroner Akım (n=46)	Kontrol (n=16)	P
Yaş (yıl)	53±10	56±12	AD
Cins (E/K)	32/14	10/6	AD
Vücut Kitle İndeksi (kg /m ²)	27±2	26±5	AD
Sigara içen hasta sayısı, %	20	25	AD
Menopozda olan hasta sayısı, %	15	19	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130±9	130±8	AD
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78±5	75±5	AD
Kalp hızı (atım/dk)	74±11	69±4	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	64±5	65±6	AD

AD:Anlamlı değil.

Tablo 2. Yavaş Koroner Akımlı Hastalarda cTFC Damar Özellikleri.

Yavaş koroner akım olan arter	Ortalama cTFC	Yavaş koroner akım'ın dominant olduğu koroner arter
LAD (n=36)	49±3.4	23
Cx (n=36)	46±2.8	12
RCA (n=25)	42±4.1	11

cTFC: Düzeltilmiş TIMI kare sayısı, Cx:Sirkumfleks arter, LAD:Sol ön inen arter, RCA:Sağ koroner arter

Tablo 3. YKA'lı hastalar ve kontrol grubundaki laboratuvar bulguları.

Karakteristik özellikler	Yavaş Koroner Akım (n=46)	Kontrol (n=16)	P
Total-Kolesterol (mg/dl)	179±37	176±29	AD
LDL-Kolesterol (mg/dl)	123±27	118±17	AD
HDL-Kolesterol (mg/dl)	39±7	41±9	AD
Trigliserid (mg/dl)	164±58	155±50	AD
Glüköz (mg/dl)	76±4	82±6	AD
Plazma insülin (µu/ml)	15.07	11.12	AD
AD: anlamlı değil			

koroner arter hastalığı için atipik bir göğüs ağrısı bulunması, semptomların ağır ve kısıtlayıcı olması, iskemik görünen egzersiz testiyle miyokard iskemisini doğrulayıcı kanıtlar arasında kararlı bir ilişki bulunmaması ve geleneksel antiiskemik tedaviyle alınan yanıtların yetersiz olması sendrom X'in belirleyici özellikleridir. Ayrı bir klinik antite olabileceği öne sürülen YKA'lı hastalardaki egzersiz testleri ve talyum sintigrafilerinin kardiyak sendrom X'in aksine iskemik açıdan genellikle negatif olduğu bildirilmiştir (9, 10). Çalışmamızdaki hastalarda saptanan iskemi yönünden negatif egzersiz testi bu görüşleri desteklemekte ve koroner anjiyografi endikasyonu yönünden tartışmalı bir durum sergilemektedir.

Kardiyak sendrom X'li hasta gruplarında yapılan değişik çalışmalarda (11-14) kontrollere göre yüksek bulunan endotelin-1 (ET-1) düzeylerinin, mikrovasküler seviyede vazokonstriksiyon oluşturarak hastalığın patofizyolojisinde aktif rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (15). Bununla birlikte bu hasta grubunda artmış ET-1 düzeylerinin nedeni ve anjina oluşturma mekanizması halen tartışmalıdır. Desideri ve ark. (5) kardiyak sendrom X'li hastalarda bozulmuş glüköz toleransı ve dislipidemi mevcudiyetinin, ET-1 seviyelerinde artışa neden olarak mikrovasküler düzeyde endotel fonksiyon bozukluğu oluşturacağını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bu durumun metabolik sendrom X ve kardiyak sendrom X arasındaki ilişkiyi desteklediğini bildirmişlerdir. Yine birçok çalışmada, kardiyak sendrom X'li hastalardaki yüksek serum glüköz, insülin seviyeleri ve dislipidemik durumun, ET-1 sekresyonuna sinerjik uyarıcı etkisinin mikrovasküler anjinalardan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (16-18). Kardiyak sendrom X'li hastalarda glüköz yüklemesine artmış ET-1 yanıtı rapor edilmiş ve bu sonucun insülin direnç durumlarındakilerle benzer olduğu ileri sürülmüştür (5,19)

Bizim bulgularımızda, iki grup arasında plazma

glüköz, insülin ve lipid değerleri açısından fark olmaması YKA'lı hastalarda, kardiyak sendrom X'in aksine metabolik anormallik olmadığını düşündürmektedir. Yüksek LDL düzeylerinin mikrodolaşımda vazomotor fonksiyonları bozduğu ve koroner akım rezervinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (20). Yine yüksek insülin düzeyi ve açlık hiperglisemisi olanlarda mikrovasküler vazodilatör rezervin bozulduğu gösterilmiştir (21). Yavaş koroner akımın genel olarak mikrovasküler yapıdaki bozulmaya bağlı olduğu öne sürülmektedir. Çalışmamızda koroner akım rezervinin bir göstergesi olarak kabul edilebilecek olan TIMI kare sayısı ile LDL kolesterol, insülin ve glüköz düzeyleri arasında ilişki olmaması; YKA olan hastalarda mikrovasküler disfonksiyonun metabolik anormalliklerden kaynaklanmadığı düşüncesini akla getirebilir.

Yavaş koroner akımlı hastalarda egzersiz testinde saptadığımız negatif iskemi kanıtlarını bulgularımızla birlikte değerlendirdiğimizde bu çalışma, YKA'ın Kardiyak Sendrom X'ten ayrı bir klinik antite olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ancak, Kardiyak Sendrom X'li hastalarda metabolik anormalliklerin asıl etkisinin ET-1 aktivasyonuna bağlı olabileceği göz önüne alınırsa; YKA'ın patogenezinde endotelyal aktivasyonla metabolik durum arasında ilişki olup olmadığı, glüköz yüklemesine ET-1 yanıtının değerlendirileceği çalışmalarla daha da aydınlığa kavuşacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Kemp HG Jr, Vokoanas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. Am J Med. 1973; 54: 735-42.
2. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. J Am Coll Cardiol. 1983;1: 1359-73.

3. Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson PA, Collins P. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993; 70: 513-9.
4. Rosano GMC, Mavrogeni SI, Kaski JC. Reduced uptake and wash-out of thallium in patients with syndrome X. *Br Heart J* 1994; 71(suppl): 64.
5. Piatti P, Fragasso G, Monti LD, et al. Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries: comparison with subjects with insulin resistance syndrome and normal controls. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 1452-60.
6. Abaci A, Oğuzhan A, Eryol NK, Ergin A. Effect of potential confounding factors on the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial frame count and its reproducibility. *Circulation.* 1999; 100: 2219-23.
7. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
8. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries – A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.
9. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: Clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 605-13.
10. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cath Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 117-20.
11. Kaski JC, Elliott PM, Salomone O, et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J.* 1995; 74: 620-4.
12. Hoffmann E, Assennato P, Donatelli M, Colletti I, Valenti TM. Plasma endothelin-1 levels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am Heart J* 1998; 135: 684-8.
13. Cox ID, Botker HE, Bagger JP, Sonne HS, Kristensen BO, Kaski JC. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 455-60.
14. Koçak E, Yeşildağ O, Yazıcı M, Demircan S, Sağkan O, Yılmaz Ö. Sendrom X'li hastalarda istirahat ve efor sonrası endotelin-1 düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 671-4.
15. Yang ZH, Richard V, von Segesser L, et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries. A new mechanism of vasospasm? *Circulation.* 1990; 82: 188-95.
16. Gaspardone A, Ferri C, Crea F, et al. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 2031-4.
17. Dean JD, Jones CJ, Hutchison SJ, Peters JR, Henderson AH. Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X") *Lancet.* 1991; 337: 456-7.
18. Botker HE, Moller N, Ovesen P, et al. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet.* 1993; 342: 136-40.
19. Newby DE, Flint LL, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Reduced responsiveness to endothelin-1 in peripheral resistance vessels of patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1585-90.
20. Kaufmann PA, Gnechi-Ruscione T, Schafers KP, Luscher TF, Camici PG. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 103-9.
21. Tritto I, Ambrosio G. Spotlight on microcirculation: an update. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 600-6.