

Non-Diyabetik Hipertansif Hastalarda Sol Ventrikül Kitlesi ve Fonksiyonları ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki

Yrd.Doç.Dr. Dursun DURSUNOĞLU, Yrd.Doç.Dr. Harun EVRENGÜL,
Uzm.Dr. Bekir KÜÇÜKKAYA, Uzm.Dr. Halil TANRIVERDİ,
Doç.Dr. Asuman KAFTAN, Prof.Dr. Mustafa KILIÇ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

ÖZET

Amaç: Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi ve insülin rezistansı görülür. İnsülin, kardiyomyositler üzerine direkt büyüme sağlayıcı etkiye neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, esansiyel hipertansiyonlu non-diyabetik hastalarda sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları ile insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, tedavi edilmemiş 73 hipertansif (kan basıncı ≥ 140 ve/veya ≥ 90 mmHg, beden kitle indeksi < 30 kg/m²) ve non-diyabetik, glukoz intoleransı olmayan (açlık kan şekeri < 110 mg/dl) 52 kadın ile 21 erkek hasta (ortalama yaşları sırasıyla 53.0 ± 10.7 ve 56.0 ± 9.0) alındı. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve tüm hastalardan açlık kan örnekleri alındı. İnsülin rezistansı (İR) homeostasis model assessment (HOMA) yöntemiyle hesaplandı. $HOMA\text{-indeks} = \text{Açlık kan şekeri (mg/dl)} \times \text{İmmünoreaktif insülin } (\mu\text{U/ml}) / 405$. Her hastada M-mod yöntemiyle interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları, sol atriyum ve sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları ölçüldü; sol ventrikül kitlesi (SVK), SVK indeksi (SVKİ) hesaplandı. Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) hesaplandı. Doppler yöntemiyle mitral E/A oranı ve sol ventrikül global fonksiyonu (miyokardiyal performans indeksi=MPI) hesaplandı ($MPI = (\text{izovolümik kontraksiyon zamanı} + \text{izovolümik relaksasyon zamanı}) / \text{aortik ejeksiyon zamanı}$).

Bulgular: Pearson korelasyon analizinde HOMA-indeksi, MPI ve İVS kalınlığı ile ilişkili bulundu (sırasıyla $r=0.27$, $p<0.01$ ve $r=0.29$, $p<0.01$). SVK, SVKİ, EF, FK, mitral E/A oranı ise HOMA-indeksi ile istatistiksel olarak korelasyon göstermedi. Stepwise regresyon analizinde, bağımsız bir değişken olarak HOMA-indeksi ile MPI ve İVS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu (sırasıyla $R^2=0.30$, $p=0.002$ ve $R^2=0.16$, $p=0.015$).

Sonuç: Sol ventrikül hipertrofisi dışında, insülin rezistansı gibi faktörler, hipertansif non-diyabetik hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu gelişmesinde etkili olabilir. Hipertansif hastalarda insülin rezistansı kardiyak büyümeden ziyade sol ventrikül disfonksiyonuna katkıda bulunuyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, İnsülin rezistansı, Sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları

SUMMARY

The Relationship Between Left Ventricular Mass and Functions and Insulin Resistance in Patients with Non-Diabetic Hypertension

Aim: Both left ventricular hypertrophy and insulin resistance (IR) have often been demonstrated in patients with essential hypertension (EH). Insulin may exert a direct growth-promoting effect on cardiomyocytes. The purpose of this study was to examine the relationship between IR and left ventricular mass and functions in patients with non-diabetic EH.

Material and Methods: We enrolled 73 subjects (52 female, mean age 53.0 ± 10.7 and 21 male, mean age 56.0 ± 9.0 years) with untreated hypertension (BP ≥ 140 and/or ≥ 90 mmHg, body mass index < 30 kg/m², fasting glycemia < 110 mg/dl). Transthoracic echocardiography and blood samples were performed in all subjects. With respect to IR, homeostasis model assessment (HOMA) was calculated. $HOMA\text{-index} = \text{Fasting blood sugar (mg/dl)} \times \text{Immu-noreactive insulin } (\mu\text{U/ml}) / 405$. Each subject was also examined for left ventricular end-diastolic and end-systolic diameter, septal and posterior wall thickness, left ventricular mass (LVM) and mass index (LVMI), left ventricular ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS), for mitral inflow velocity pattern (E/A ratio), and the left ventricular global function (myocardial performance index=MPI) by Doppler technique. MPI was calculated as $(\text{isovolumic contraction time} + \text{isovolumic relaxation time}) / \text{aortic ejection time}$.

Results: HOMA-index was univariately related to MPI ($r=0.27$, $p=0.01$) and septal wall thickness (IVS) ($r=0.29$, $p=0.01$), by pearson correlation analysis. LVM, LVMI, EF, FS and mitral E/A ratio was not statistically correlated with HOMA index. MPI ($R^2=0.30$, $p=0.002$) and IVS ($R^2=0.16$, $p=0.015$) was significantly related to HOMA-index as an independent variable by stepwise regression analysis.

Conclusions: Factors other than left ventricular hypertrophy, such as insulin resistance, may be involved in the development of left ventricular systolic and diastolic dysfunction in hypertensive non-diabetic patients. It was suggested that IR might be contributory to left ventricular dysfunction but was not an important contributor for cardiac hypertrophy in patients with EH.

Key Words: Hypertension, Insulin resistance, Left ventricular mass and functions

GİRİŞ

Hipertansiyonda en sık karşılaşılan kardiyak yapısal anormallik sol ventrikül hipertrofisidir. Yükselmiş sistemik damar direnciyle ardyükte artışa bir yanıt olarak gelişen hipertrofi belli bir noktaya kadar kompensatuvar ya da koruyucu olarak düşünülebilir. Bu noktanın ötesinde, hem sol ventrikül hipertrofisi, hem de insülin rezistansı, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için güçlü bir göstergedir.¹ Hipertansiyon obezlerde sık olarak görülmektedir, bunun nedeni de büyük ölçüde insülin rezistansı (İR) ve bunun sonucunda oluşan yağ doku kitlesindeki artışa sekonder gelişen hiperinsülinemidir.²⁻⁵ İnsülin rezistansı veya hiperinsülinemi kronik sodyum retansiyonuna neden olabilir. İnsülin renal sodyum retansiyonunu ya direkt olarak renal tübüllere olan etkisiyle veya sempatik sinir sistemi stimülasyonu ve anjiyotensin-II aracılığı ile gerçekleşen aldosteron sekresyonunu artırarak indirekt olarak etkiler.⁶

İR, obez olmayan kişilerde de hipertansiyonda rol oynuyor olabilir. Obez olmayan hipertansif hastalarda hiperinsülineminin varlığı yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiş, daha sonra bu çalışmaları izleyen diğer araştırmaların sonuçları önceden saptanan bulguları desteklemiştir. İnsülin rezistansına ek olarak, hipertansiflerde görülen hiperinsülineminin, bu hormonun metabolik klirens hızındaki azalmadan kaynaklandığı ileri sürülmektedir.³

İnsülin rezistansı, miyokardiyal morfoloji ve fonksiyonları değişik yollarla etkileyebilmektedir. İR, iskelet kaslarında azalmış periferik kan akımı ile ilişkilidir ve hiperinsülineminin in vitro olarak miyokardiyal büyümeye neden olduğu bilinmektedir.⁷ IR, aynı zamanda sol ventrikül duvar kalınlığı ile yakından ilişkilidir. Diyabetik ve nondiyabetik hastalarda hiperinsülinemi'nin ateroskleroza

sekonder veya aterosklerotik hastalıktan bağımsız şekilde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını anormal bir şekilde etkilediği bildirilmektedir. Buna karşın insülin rezistansının kalp yapı ve fonksiyonlarını etkilemediğini bildiren yayınlar da mevcuttur.^{3,8} Bu nedenle şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalar, bu konuyu net olarak açıklığa kavuşturamamıştır. Homeostasis assessment (HOMA) modeli, insülin rezistansının değerlendirilmesinde kolay ve pahalı olmayan bir yöntemdir.

Bu çalışmada, hipertansif non-diyabetik hastalarda sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları ile insülin rezistansı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Çalışmaya, Şubat 2002 ile Ocak 2003 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 20-70 yaş arası tedavi edilmemiş 73 hipertansif (kan basıncı ≥ 140 ve/veya ≥ 90 mmHg, beden kitle indeksi < 30 kg/m^2) ve non-diyabetik, glukoz intoleransı olmayan (açlık kan şekeri < 110 mg/dl) 52 kadın ile 21 erkek hasta (ortalama yaşları sırasıyla 53.0 ± 10.7 ve 56.0 ± 9.0) alındı.

Sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonunu etkileyebilecek iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopatiler, romatizmal ya da konjenital kalp hastalığı, diyabetes mellitus, glukoz intoleransı (açlık kan şekeri > 110 mg/dl), tiroid fonksiyon bozukluğu, akut yada kronik solunum sistemi hastalığı olanlar ile renal ya da bağ dokusu hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm olguların anamnezlerinin yanısıra tam fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların hiçbirinde klinik olarak angina

pektoris öyküsü ve geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü yoktu ve istirahat elektrokardiyogramları normaldi. Kardiyovasküler sistem muayenelerinde ise patolojik bir özellik saptanmadı. Hastaların sistolik ve diyastolik arteryel kan basınçları, en az 5 dakika dinlenme sonrası oturur durumda aneroid bir Erka sfigmomanometresi ile Alman Ulusal Kan Basıncı programınca istenilen tekniğe uygun olarak sağ koldan iki kez ölçüldü ve değerler en yakın 2 mmHg olarak kaydedildi ve iki ölçümün ortalaması alındı.⁹

Hipertansif hastalar, ortalama insülin düzeyine göre ortalamanın altında (alt sınır grubu, n=42) ve üzerinde (üst sınır grubu, n=31) olmak üzere iki gruba ayrıldılar.

Ekokardiyografik İnceleme

Tüm olgulara Kontron-Sigma Ekokardiyografi cihazı ile, 2.8 MHz. Prob kullanılarak sol lateral pozisyonda ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak tam ekokardiyografik inceleme yapıldı.¹⁰

M-mod yöntemiyle parasternal uzun eksen penceresinde sol ventrikül diyastol sonu (SVDS) ve sistol sonu (SVSS) çapları (mm), sol ventrikül arka duvar (SVAD) ve interventriküler septum (IVS) kalınlıkları (mm) sistol ve diyastol sonunda ölçüldü. Devereux formülüne göre sol ventrikül kitlesi (g) hesaplandı ve bunun beden yüzeyine bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi (g/m²) elde edildi.

SVSS ve SVDS hacimleri apikal dört boşluk penceresinde iki boyutlu (2D) yöntemle ölçüldü ve Simpson kuralına göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı ((SVDS hacmi-SVSS hacmi)/SVDS hacmi). Doppler yöntemi kullanılarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildi; bu amaçla mitral erken doluş ve geç doluş (atriyal) akım hızları oranı (E/A oranı), E dalgası deselerasyon zamanı (DZ), apikal dört boşlukta renkli M-Mod yöntemi kullanılarak mitral akım yayılım hızı (velocity propagation=VPR) ve isovolumik relaksasyon zamanı (İVRZ) ölçüldü. Sol ventrikül global (sistolik ve diyastolik) fonksiyonlarını değerlendirmek için apikal dört boşluk penceresinde PW Doppler yöntemi kullanılarak Miyokardiyal Performans İndeksi (MPİ) ((isovolumik kontraksiyon zamanı+İVRZ)/aortik ejeksiyon zamanı (EZ)) formülü ile hesaplandı.¹¹

Biyokimyasal Analiz

Tüm olgularda, en az 12 saatlik açlık sonrası alınan kanda şeker, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, üre ve kreatinin düzeyleri Abbot cell-dyn 3500 otoanalizörü ile ölçüldü. Plazma insülin düzeyleri ise RIA (radioimmunoassay) yöntemiyle tayin edildi. İnsülin rezistansı (İR), homeostasis model assessment (HOMA) yöntemiyle hesaplandı. HOMA-indeks= Açlık kan şekeri (mg/dl) X İmmünoreaktif insülin (µU/ml)/405.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen parametrelerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 10.0 for Windows ile yapıldı ve p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenlere ilişkin değerler ortalama± standart sapma; nitelik değişkenlere ilişkin değerler yüzde olarak verildi. İki bağımsız grup ortalama değerinin karşılaştırılması Ki-kare, bağımlı grup ortalama değerinin karşılaştırılması Mann-Whitney U test ile yapıldı. Sol ventrikül boyutları ve fonksiyonlarının korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi ve stepwise regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının temel nitelikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Cinsiyet, yaş ve beden kitle indeksi açısından iki grup arasında anlamlı fark yokken; hipertansif hastaların kontrol grubuna göre hem sistolik, hem de diyastolik kan basınçları anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının temel niteliklerinin karşılaştırılması

	Hipertansif grup (n=73)	Kontrol grubu (n=50)	p<
Cinsiyet			
Kadın	52 (%71.2)	34 (%68)	AD
Erkek	21 (%28.8)	16 (%32)	AD
Yaş (yıl)			
Kadın	53.0±10.7	48.3±12.1	AD
Erkek	56.0±9.0	53.2±14.2	AD
BKİ (kg/m ²)			
Kadın	26.4±3.2	23.8±3.1	AD
Erkek	24.0±3.0	23.6±4.1	AD
SKB (mmHg)			
Kadın	168.4±13.2	110.3±8.2	0.01
Erkek	162.1±9.6	105.4±8.2	0.01
DKB (mmHg)			
Kadın	101.5±6.4	72.6± 5.6	0.01
Erkek	95.3±4.0	71.6± 5.7	0.01

BKİ: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, AD: Anlamlı değil

Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 2’de, ekokardiyografik ölçüm değerlendirmeleri ise Tablo 3’de gösterilmektedir. Hipertansif hasta ve kontrol grupları arasında açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, üre ve kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hipertansif hastalarda, kontrol grubuna göre, interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar anlamlı olarak daha kalın ve sol atriyum çapı daha geniştir. Her iki grup arasında sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları ile sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hipertansif hastalarda, diyastolik disfonksiyon gözlenirken, kontrol grubunda diyastolik fonksiyonlar normaldi. Gerek hipertansif grupta ve gerekse kontrol grubunda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını yansıtan ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma normaldi ve iki grup arasında hiç biri anlamlı fark oluşturmadı. Benzer şekilde sol ventrikül global fonksiyonunu yansıtan miyokardiyal performans indeksi ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hipertansif grup (n=73)	Kontrol grubu (n=50)	p<
İnsülin (µU/ml)	11.7±10.7	8.48±3.46	0.05
Glukoz (mg/dl)	98.1±11.3	89.4±4.2	AD
Total kolesterol (mg/dl)	209.5±34.4	198.2±20.5	AD
Trigliserid (mg/dl)	152.9±80.6	138.2±51.5	AD
HDL-kolesterol (mg/dl)	53.2±12.3	53.4±10.5	AD
LDL-kolesterol (mg/dl)	124.4±23.2	121.4±17.5	AD
Üre (mg/dl)	30.2±5.1	22.2±3.4	AD
Kreatinin (mg/dl)	1.1±0.3	0.9±0.1	AD

AD: Anlamlı değil.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında ekokardiyografik ölçümlerin değerlendirilmesi

	Hipertansif grup (n=73)	Kontrol grubu (n=50)	p<
Kalınlıklar (mm)			
İnterventriküler septum	10.3±1.7	9.0±1.6	0.01
Sol ventrikül arka duvar	10.1±1.6	9.1±1.2	0.05
Sol atriyum çapı (mm)	38.1±3.2	33.1±2.9	0.05
Sol ventrikül çapları (mm)			
Diyastol sonu	48.1±4.8	46.2±5.0	AD
Sistol sonu	39.2±3.6	37.5±3.4	AD
Kitle ve indeksi			
SVK (g)	180±33.2	160.2±20.2	AD
SVKİ (g/m ²)	111.8±31.1	96.8±19.5	AD
Sistolik fonksiyonlar			
EF (%)	67.6±5.1	69.1±3.2	AD
FK (%)	37.4±3.9	39.1±3.2	AD
Diyastolik fonksiyonlar			
Mitral E/A oranı	0.93±0.30	1.26±0.41	0.01
VPR (cm/sn)	49.5±22.0	70.4±43.1	0.05
Global fonksiyon			
MPI	0.41±0.13	0.39±0.11	AD

SVK:Sol ventrikül kitlesi, SVKİ:Sol ventrikül kitle indeksi, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, FK:Fraksiyonel kısalma, VPR:Velocity propagation (mitral akım yayılım hızı), MPI:Miyokardiyal performans indeksi, AD:Anlamlı değil.

Hipertansif hastaların insülin düzeylerine göre biyokimyasal ve ekokardiyografik ölçümlerinin değerlendirilmesi Tablo 4’de gösterilmektedir. Hipertansif hastalarda her iki insülin düzey grubu arasında kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, üre ve kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İnsülin düzeyi üst sınır grubunda, alt sınır grubuna göre, interventriküler septum normal sınırlarda da olsa, anlamlı olarak daha kalındı ve sol ventrikül kitlesi (SVK) ile SVK indeksi üst sınır insülin düzey grubunda, alt sınır grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak artmış saptandı. Her iki insülin düzey grubu arasında, sol atriyum ve sol ventrikül çapları ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri ve global fonksiyon parametresi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ve adı geçen bu ölçümler, her iki grupta da normal sınırlarda idi. Hipertansif non-diyabetik hastalarda HOMA-indeksi ortalama 2.8±1.2 olarak hesaplandı.

Tablo 4. Hipertansif non-diyabetik hastaların insülin düzeylerine göre biyokimyasal ve ekokardiyografik ölçümlerinin değerlendirilmesi

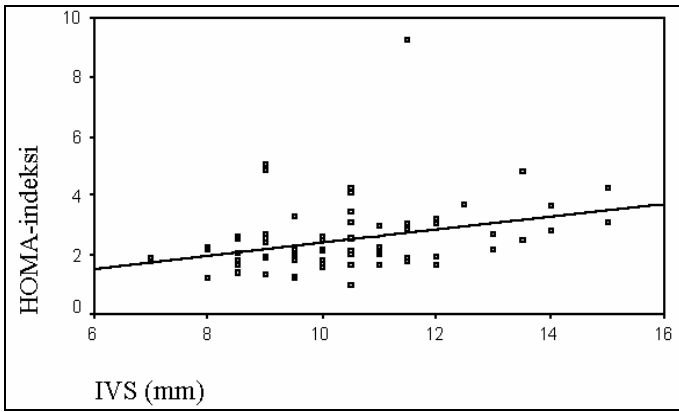
	İnsülin düzeyleri		p<
	Üst sınır grubu (n=31)	Alt sınır grubu (n=42)	
Kan ölçümleri (mg/dl)			
Glukoz	100.2±9.3	98.4±8.5	AD
Total kolesterol	213.4±33.1	203.2±34.0	AD
Trigliserid	156.4±76.1	148.4±54.5	AD
HDL-kolesterol	52.7±13.3	54.1±11.6	AD
LDL-kolesterol	126.2±42.3	121.2±44.0	AD
Üre	30.3±5.1	29±3.9	AD
Kreatinin	1.04±0.2	1.06±0.1	AD
Kalınlıklar (mm)			
İnterventriküler septum	10.8±1.9	9.7±1.3	0.01
Sol ventrikül arka duvar	10.3±1.6	9.9±1.6	AD
Sol atriyum çapı (mm)	38.6±3.5	37.2±2.5	AD
Sol ventrikül çapları (mm)			
Diyastol sonu	48.8±4.6	47.2±4.8	AD
Sistol sonu	31.2±3.0	29.4±3.2	AD
Kitle ve indeksi			
SVK (g)	195.2±38.2	165.2±22.4	0.05
SVKİ (g/m ²)	118.2±31.3	103.3±29.4	0.05
Sistolik fonksiyonlar			
EF (%)	67.9±5.3	67.1±4.2	AD
FK (%)	37.7±3.8	37.1±4.0	AD
Diyastolik fonksiyonlar			
Mitral E/A oranı	0.93±0.28	0.91±0.33	AD
VPR (cm/sn)	50.2±22.0	48.3±21.1	AD
Global fonksiyon			
MPI	0.40±0.13	0.41±0.12	AD

SVK: Sol ventrikül kitlesi, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma, VPR: Velocity propagation (mitral akım yayılım hızı), MPI: Miyokardiyal performans indeksi, AD: Anlamlı değil.

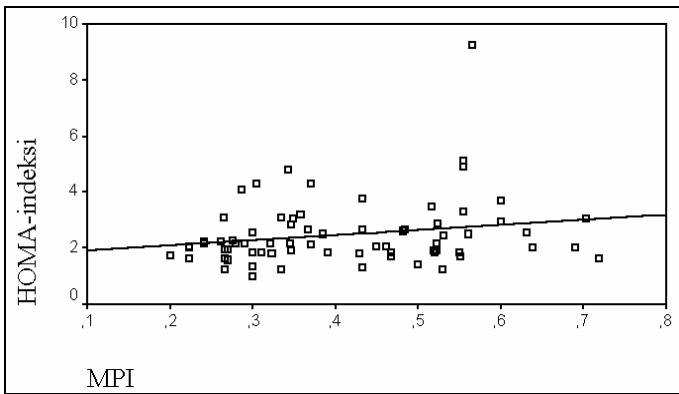
Korelasyon Analiz Sonuçları

Pearson korelasyon analizinde HOMA-indeksi, MPI ve İVS kalınlığı ile ilişkili bulundu (sırasıyla r=0.27,

$p < 0.01$ ve $r = 0.29$, $p < 0.01$). Hipertansif non-diyabetik hastalarda HOMA-indeksinin İVS kalınlığı ile ilişkisi Şekil 1'de; MPI ile ilişkisi ise Şekil 2'de gösterilmiştir. Ayrıca sistolik ve diyastolik kan basınçları HOMA-indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdi (sırasıyla $r = 0.38$, $p = 0.03$ ve $r = 0.27$, $p = 0.02$). Sol ventrikül arka duvar, sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, SVK, SVKİ, EF, FK, mitral E/A oranı ise HOMA-indeksi ile istatistiksel olarak korelasyon göstermedi (her biri için $p > 0.05$). MPI ve İVS, stepwise regresyon analizinde, bağımsız bir değişken olarak HOMA-indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu (sırasıyla $R^2 = 0.30$, $p = 0.002$ ve $R^2 = 0.16$, $p = 0.015$).



Şekil 1. Hipertansiflerde HOMA-indeksi ile interventriküler septum (IVS) kalınlığı arasındaki ilişki ($r = 0.29$, $p < 0.01$)



Şekil 2. Hipertansiflerde HOMA-indeksi ile MPI arasındaki ilişki ($r = 0.27$, $p < 0.01$)

TARTIŞMA

Hipertansif kişilerde kalpteki en erken değişiklikler fonksiyoneldir. Hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden önce sol ventrikülde sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda değişiklikler görülebilir.^{12,13} Bunlar mi-

nimal artmış sol ventrikül kas kitlesi ve süpernormal kontraktilite artışını yansıtan artmış inotropik durumla, yüksek oranda fraksiyonel kısalmayla birlikte duvar stresindeki artıştır. Kalpte en erken gelişen değişiklik, izovolümetrik relaksasyonda uzamayla karakterize diyastolik disfonksiyondur. Bu durum sol ventrikül hızlı doluş hızını azaltır ve muhtemelen ekokardiyografi'de artmış pasif katılığa bağlı A dalga amplitüdü rölatif olarak artar. Biz hastalarımızda, sağlıklı kontrol grubuna göre interventriküler septum, sol ventrikül arka duvar kalınlıklarının ve sol atriyum çapının normal sınırlarda da olsa, rölatif olarak anlamlı bir artış gösterdiğini saptadık. Hipertansif hastalarımızın ayrıca diyastolik disfonksiyona sahip olmaları da beklenen bir bulguydu. Diyastolik fonksiyon bozukluğu ya sol ventrikül gevşemesinde uzamayı ya da katılığında artmayı yansıtan bir bulgu olarak, sol ventrikül hipertrofisi bulunan ve bulunmayan koşullarda görülebilmektedir. Böyle bir diyastolik doluş anormalliğine çoğu zaman sol atriyum büyümesi ve dilatasyonu da eşlik etmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi olmayan hipertansiflerde diastolik disfonksiyonun bölgesel, sol ventrikül hipertrofisi varlığında ise homojen olarak tüm miyokard segmentlerinde meydana geldiği ileri sürülmüştür.¹⁴

Hipertansiflerde kardiyak hipertrofi ve koroner arter hastalığı birlikteliği normotansiflere göre daha sıktır. Hipertansiyondan kaynaklanan kardiyovasküler risk, vasküler yüklenmeyi yansıtmaktadır ve bu gençlerde ve orta yaşlılarda daha çok sistolik kan basıncıyla, yaşlılarda ise nabız basıncıyla ilişkilidir.

Prospektif, çarpaz bir çok çalışma; hipertansiyon, insülin direnci ve hiperinsülinemi arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıştır. Bir çalışmada hipertansiyonu olan ve olmayan şişman bireylerde sistemik kan basıncı, oral glukoz tolerans testi ve plazma insülin seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmış ve glukoz toleransı, şişman normotansif bireylerde normal iken, şişman hipertansif bireylerde hafif bozulmuş olarak saptanmıştır. Araştırmacılar İR veya hiperinsülineminin, sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı artışından sorumlu olabileceği sonucuna varmışlardır.^{2,15} İnsülin etkinliğinin bozulmasından birinci derecede sorumlu olan doku, kas dokusudur ve bozulmuş glikojen sentezi de insülin direncinin hücre içi temel bir sonucudur. Esansiyel hipertansiyonun da, insüline direnç yaratan bir durum oldu-

ğu bildirilmekte olup, metabolik olarak obezite ve tip 2 diyabete benzerliği vurgulanmakta ve bunlar gibi metabolik bir bozukluk olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.^{2,15}

İnsülin rezistansının en belirgin olduğu hastalık, hiç şüphesiz tip 2 diyabettir. Framingham çalışmasından sağlanan epidemiyolojik veriler göstermiştir ki; diyabetliler kalp yetersizliği gelişmesi açısından yüksek bir riske sahiptirler. Diyabetiklerde, hastalık seyrinin çok erken dönemlerinde, koroner kalp hastalığı olmaksızın sistolik ve diyastolik anormalliklerin geliştiği görülmüştür. Diyabetik kardiyomyopatiye sistolik ve diyastolik disfonksiyon birlikte mevcut olabilmektedir, ancak diyastolik disfonksiyon daha önce oluşmaktadır. Ventriküler duvar katılığı artışından ise miyokardiyal kollajen birikiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Diyabetin mikrovasküler etkisine bağlı olarak kardiyak ileti sistemindeki etkilenme sonucu çeşitli aritmiler görülebilmektedir. Kalpteki mikrovasküler değişiklikler vücudun tamamındakine benzeyen şekilde interstisyel fibrozis, perivasküler fibrozis, kalınlaşma ve mikroanevrizma oluşumdur.¹⁶

Çalışmamızda hipertansif non-diyabetik hastalarda kan insülin değerlerini, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Hipertansif çalışma hastalarımızın hiçbiri diyabetik değildi ve glukoz intoleransı da yoktu. Ayrıca ventrikül fonksiyonlarını etkileyebilecek koroner arter hastalığı, tiroid, sistemik bağ dokusu, renal ya da pulmoner bir hastalık da söz konusu değildi. Benzer şekilde sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarını etkileyebileceği için, hiçbir hastamız ilaç tedavisi almamaktaydı. Dolayısıyla hasta grubumuzda ekokardiyografik olarak saptadığımız sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunun ve rölatif olarak anlamlı artmış interventriküler septum kalınlığının nedeninin, hipertansiyon ve insülin rezistansı olabileceğini düşündük. Öyleki, insülin rezistansını gösteren HOMA-indeksini, Pearson korelasyon analizinde MPI ve İVS kalınlığı ile ilişkili bulduk (sırasıyla $r=0.27$, $p<0.01$ ve $r=0.29$, $p<0.01$). Stepwise regresyon analizinde, bağımsız bir değişken olarak HOMA-indeksi ile MPI ve İVS istatistiksel olarak anlamlı ilişkili idi (sırasıyla $R^2=0.30$, $p=0.002$ ve $R^2=0.16$, $p=0.015$). Hipertansif non-diyabetik hastalarımızda rölatif olarak serum insülin değerleri daha yüksek olan grupta, insülin değerleri ortalamının altında kalan gruptaki hastalara göre kardiyak yapı

ve fonksiyonlardaki etkilenme, sol ventrikül kitlesi, kitle indeksi ve interventriküler septum kalınlığındaki değişikliklerle sınırlıydı. Bu değişiklikler istatistiksel olarak fazla güçlü değildi.

Lind ve ark., İR ile mitral E/A oranı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişler ve sol ventrikül diyastolik doluşunun önyük, kalp hızı, sol ventrikül kompliyansı, sol atriyum kontraksiyonu, izovolümik gevşeme ve ardyük gibi çeşitli faktörlerden etkilenen kompleks bir olay olduğunu belirtmişlerdir.¹⁷ Bu nedenle, hipertansif non-diyabetik hastalarda da diyastolik disfonksiyon, sözedilen bu değişkenlerin bozukluğu sonucu olabilir.

İnsülin rezistanslı hipertansif ve obez hastalarda Jing-Ren Jeng'in yaptığı bir çalışmada, insülin rezistansı olmayanlara göre, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis duvar kalınlaşması açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterildi.¹⁸

Shigemasa ve ark. ise esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, sol ventrikül fonksiyonu ile insülin rezistansı (İR) arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, sol ventrikül performans indeksi (MPI), sol ventrikül kitle indeksi (SVKI), vücut kitle indeksi ve gece diyastolik kan basıncı ile İR arasında anlamlı ilişki buldular. Burada MPI'nin anlamlılık derecesi diğerlerine göre daha yüksekti ($P=<0.001$).¹⁹ İR ile SVKI arasındaki ilişki, Di Bello ve ark. tarafından da gösterilmiştir.²⁰ Ancak biz, İR ile sistolik ve diyastolik arteriyel kan basınçları arasında anlamlı korelasyon göstermemize karşın; gerek sol ventrikül kitlesi ve gerekse sol ventrikül kitle indeksinin, insülin rezistansı ile ilişkili olmadığını saptadık.

M. Grandi ve arkadaşlarının, diyabetik olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda postprandiyal gliseminin sol ventrikül yapı ve fonksiyonuna olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, obez olmayan ve tedavi almayan, non-diyabetik hastalarda postprandiyal glisemi düzeylerinin sol ventrikül yapısıyla ilişkisiz olduğunu buldular. Ancak bununla birlikte sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun etkilenebileceğini bildirdiler.⁸

Sol ventrikül hipertrofisi ile olumsuz kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki, hipertansiyon ve dislipidemi gibi öteki geleneksel risk faktörlerine göre daha güçlüdür. Bu

nedenle araştırmacılar sol ventrikül hipertrofisini koroner ateroskleroz veya mikroalbuminüri varlığıyla aynı kategoriye koyarak prelinik hastalık olarak kabul etmektedirler. Sol ventrikül hipertrofinde gerileme olduğunda sol ventrikül fonksiyonlarında olumlu yönde değişiklikler olabilir ya da olmayabilir, ancak uzun süreli kardiyovasküler olay riskinde azalma olmaktadır. Bu nedenle hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürmek kadar hipertansiyona bağlı gelişen hemodinamik ve yapısal değişiklikleri olumlu yönde etkileyerek mortalite ve morbiditenin de azaltılması tedavide öncelikli hedeflerdir.²¹

Sonuç olarak, sol ventrikül hipertrofisi dışında, insülin rezistansı gibi faktörler, hipertansif non-diyabetik hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu gelişmesinde etkili olabilir. Hipertansif non-diyabetik hastalarda insülin rezistansının kardiyak büyümeden ziyade sol ventrikül disfonksiyonuna katkıda bulunabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1987; 317:350-7.
2. Schwartz JC. Diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarda yeni ufuklar. Dr. A. Oğuz çevirisiyle; İstanbul; Bonus Ltd. Şti.1998:20-7.
3. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*; Philadelphia; William& Wilkins; 1998:41-88.
4. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern. Med* 1989; 149:1514-20.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
6. PG. Kopelman and Michael S. *Clinical Obesity*, Blackwell Science, Oxford 1998:212-3 .
7. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39:167-74.
8. Grandi AM, Piantanida E, Barlocco E. Postprandial glycemia does not influence left Ventricular morphology and function in non-diabetic essential hypertensives; *Am J Hypertens.* 2002; 15:460.
9. Hense HW, Stieber J. *Blutdruck-Messkurs.* GSF-MEDIS Institut, Heidelberg, 1988:35.
10. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-67.
11. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic function. *J Cardiol* 1995; 26:396-404.
12. Kaplan M. Norman. Definitions, prevalence, and consequences of Hypertension. In: Braunwald, editor. *Heart Disease.* 5. edition; Philadelphia, 1997:814-5.
13. Katsufumi M, Li Yao, Takahisa N, et al. Alteration in Left Ventricular Diastolic Filling and Accumulation of Myocardial Collagen at Insulin-Resistant Prediabetic Stage of a Type II Diabetic Rat Model; *Circulation*; 2001; 101:809-13.
14. Altınmakas S, Yıldız S, Oğuş T, et al. Esansiyel Hipertansiyonda Sol ventrikül kitlesi ile bölgesel diyastolik fonksiyon arasındaki ilişki; *Türk Kardiyol Arş* 2000; 28:678-83.
15. Esler M, Rumanriri M, Viesner G, Kaye D, Hasting J, Lambert G. Sympathetic Nervous system and Insulin resistance: From obesity to diabetes; *Am J Hypertens.* 2001; 14:304-9.
16. Colucci SW, Braunwald E. *Harrison's Principles of Internal Medicine*; USA; McGraw-Hill; 12 edition; 1991:988-91.
17. Lind L, Andersson PE, Andren B, Hanni A, Lithell HO. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens.* 1995; 13:433-8.
18. Ren Jeng J. Carotid Wall thickening, left Ventricular Hypertrophy and insulin resistance in patientst with Hypertension. *Am J Hypertens.* 2002; 15:422-5.
19. Shigemasa T, Kimura K, Miyajima E, Hanada K, Tochicubo O, Umemura S. Relationship between İnsülin resistance and Left ventricular in patients with essential Hypertension; *Am J Hypertens.* 2002; 15:378.
20. Di Bello V, Giampietro O, Pedrinelli R, Matteucci E, Giorgi D. Can insulin action induce myocardial texture alterations in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1999; 12:283-90.
21. Frohlich D. Edward, *Pathophysiology of systemic arterial Hypertension* In; Wayne Alexander R, C. Schlant R, Fuster V. editors; *Hurst's The Heart*; Ninth edition; USA. Mc Graw-Hill; 1998:1635-47.

Geliş Tarihi: 19.09.2003

Kabul Tarihi: 15.11.2003

Yazışma Adresi: Dursun Dursunoğlu, Yunus Emre Mah., 6402 Sokak, No:12, D.1, Denizli