

Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda HOMA İndeksi ile Sol Ventrikül Fonksiyonu ve Yapısının İlişkisi

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

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

**Çağ Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, EH'li hastalarda sol ventrikül yapısı, fonksiyonu ve HOMA indeksi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Tedavi edilmemiş hipertansiyonu bulunan 73 hasta (21 erkek, ortalama yaş 51.7±9.2) çalışmaya dahil edildi ve kontrol grubu olarak 64 sağlıklı olgu (21 erkek, ortalama yaş 48.9±10.6) seçildi. Tüm olgulara transtorasik ekokardiyografi yapıldı. İnsülin rezistans indeksi için HOMA-indeksi (Homeostasis model assessment) kullanıldı. HOMA-indeksi şu formülle hesaplandı: $HOMA\text{-indeksi} = \frac{\text{Açlık Kan Şekeri (mg/dl)} \times \text{İmmünoreaktif insülin } (\mu\text{U/ml})}{405}$. Hipertansif hastalar, ortalama HOMA indeksi değerlerine göre iki gruba ayrıldı. Her bir denek LV diyastol sonu çap, septal (İVS) ve posterior duvar kalınlığı, sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ), fraksiyonel kısalma (FS), mitral inflow hız paterni, atriyal dolun fraksiyonu (AFF), sol ventrikül outflow hız paterni ve total ejeksiyon izovolum indeksi (TEI indeksi) açısından incelendi.

Bulgular: HOMA indeksi ($p<0.001$), SVKİ ($p<0.001$), AFF ($p<0.0001$), tepe A hızı ($p<0.028$), septal ($p<0.0001$) ve posterior ($p<0.0001$) duvar kalınlıkları hipertansif hastalarda kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksekti ve FS ($p<0.001$), E/A oranı ($p<0.0001$) anlamlı şekilde daha düşüktü. SVKİ ($p<0.01$) ve septal duvar kalınlığı ($p<0.001$), daha yüksek HOMA indeksi bulunan hipertansif hastalarda anlamlı şekilde daha büyüktü. Hipertansif hastalarda Pearson korelasyon analizi ile HOMA-indeksi, TEI indeksi ($r=0.27$, $p=0.01$) ve İVS ($r=0.29$, $p=0.01$) arasında anlamlı ilişki saptandı. SVKİ, FS ve mitral inflow hız paterni, HOMA indeksi ile ilişkili değildi. HOMA-indeksi stepwise regresyon analizinde bağımsız değişken olarak TEI indeksi ($R^2=0.20$, $p=0.0001$) ve İVS ($R^2=0.12$, $p=0.002$), ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu.

Sonuç: Hipertansif hastalarda hem anormal kalp yapısı ve fonksiyonu hem de daha yüksek HOMA indeksi bulunur. Kalp yapısı ve fonksiyonları üzerine hipertansiyonun etkisi HOMA indeksi ile koreledir. IR; EH'li non-diyabetik hastalarda sol ventrikül disfonksiyonuna ve duvar kalınlaşmasına sebep olan önemli bir faktör olabilir.

Anahtar Kelimeler: İnsülin direnci, HOMA-indeks, Esansiyel hipertansiyon, Sol ventrikül hipertrofisi

SUMMARY

Relation of HOMA Index and Left Ventricular Function and Structure with Essential Hypertension

Aim: The purpose of this study was to examine the relationship between left ventricular structure, function and HOMA index in patients with EH.

Material and Methods: We enrolled 73 patients (21 men, mean age 51.7±9.2 years) with untreated hypertension (BP>140 and/or 90 mmHg, fasting glycemia <110 mg/dl) and 64 healthy subjects without diabetes mellitus and hypertension (21 men, mean age 48.9±10.6 years) constituted the control group. In all subjects, transthoracic echocardiography was performed and blood samples were taken. Homeostasis model assessment (HOMA) was calculated by the formula: $HOMA\text{-index} = \frac{\text{Fasting blood glucose (mg/dl)} \times \text{Immunoreactive insulin } (\mu\text{U/ml})}{405}$ for the assessment of IR. Hypertensive patients were divided in two groups by mean HOMA index values. Each subject was examined for LV end-diastolic diameter, septal and posterior wall thickness, LV mass index (LVMI), fractional shortening (FS), mitral inflow velocity pattern, atrial filling fraction (AFF), left ventricular outflow velocity pattern and the total ejection isovolume index (TEI index).

Results: The HOMA index ($p<0.001$), LVMI ($p<0.001$), AFF ($p<0.0001$), peak A velocity ($p<0.028$), septal ($p<0.0001$) and posterior ($p<0.0001$) wall thickness were significantly higher and FS ($p<0.001$), E/A ratio ($p<0.0001$) were significantly lower in hypertensive patients than healthy controls. LVMI ($p<0.01$) and septal wall thickness ($p<0.001$) were significantly higher in those hypertensive patients with higher HOMA index. HOMA-index was univariately related to TEI index ($r=0.27$, $p=0.01$) and septal wall thickness (IVS) ($r=0.29$, $p=0.01$) by Pearson correlation analysis in hypertensive patients.

Conclusions: These results demonstrated that hypertensive patients had both abnormal cardiac structure and function and higher HOMA index. In our study group, the effect of hypertension on cardiac structure and function was correlated with HOMA index. Our results suggested that IR might be an important factor causing left ventricular dysfunction and wall increased thickness in non-diabetic patients with EH.

Key Words: Insulin resistance, Essential hypertension, Left ventricular hypertrophy

GİRİŞ

Sol ventrikül hipertrofisi ve insülin direnci (IR), iyi bilinen bağımsız kardiyovasküler risk faktörleridir.¹⁻³ Framingham Kalp Çalışmasına göre, esansiyel hipertansiyon (EH) kalp yetmezliği gelişmesi için majör etyolojik faktördür ve birlikte sol ventrikül hipertrofisinin bulunması bu riski altı kat artırmaktadır.⁴ Deneysel modellerde, hipertansiyonda IR prevalansının yüksek olduğu ve insülinin fibroblastik miyokard büyümesini teşvik ettiği gösterilmiştir.^{5,6} Sol ventrikül hipertrofisinin, hipertansif hastalarda IR ve insüline bağlı glikoz uptake'yi ve non-oksidatif glikoz metabolizması ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁷ IR'yi kompanze eden hiperinsülinemi, hipertansiyon başlangıcında ve devamında önemli rol oynar. Hiperinsülinemi, in vitro olarak miyokard dokusunun büyümesini uyarır.^{8,9} Ek olarak, in vivo olarak, IR ile sol ventrikül duvar kalınlığının yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Bununla birlikte, sol ventrikül hipertrofisi ve IR hipertansif hastalardaki değişmez patofizyolojik bulgular değildir ve bazı hipertansif hastalarda bulunmazlar.¹¹ Bu nedenle; hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül fonksiyonları ve IR arasındaki olası bağlantıların daha derinlemesine araştırılması gerekir. Non-diyabetik hipertansif hastalarda sol ventrikül fonksiyonu üzerine plazma glikozunun ve insülinin etkileri ile aşırı basınç yüküne karşı miyokard cevabını düzenleyen metabolik değişikliklerin rolü hala tartışmalıdır.^{10,11} IR'yi ölçmek için kullanılan metotların çoğu, pahalı ve zaman alıcı olmaları nedeniyle, geniş popülasyonlarda kullanmak için uygun değildir. HOMA-İndeksi (Homeostasis model assessment) IR'nin kolay ve ucuz tespitini sağlayan, yeni kullanılan bir yöntemdir.¹² Sol ventrikül yapısı, sol ventrikül fonksiyonu ve HOMA indeksi arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda

çalışma vardır ve bu konudaki veriler oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, EH'li non-diyabetik hastalarda sol ventrikül fonksiyonuna ve yapısına ait ekokardiyografi ölçütleri ile IR ilişkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar: Tedavi edilmemiş hafif-orta hipertansiyonlu yetmiş üç hasta (21 erkek, ortalama yaş 51.7 ± 9.2) ve 64 sağlıklı normotansif kontrol (21 erkek, ortalama yaş 48.9 ± 10.6) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Konjestif kalp yetmezliği, valvüler, miyokardiyal veya iskemik kalp hastalığı, diyabetes mellitus (DM), bozulmuş glikoz toleransı (açlık kan şekeri >110 mg/dL), tiroid disfonksiyonu, obezite (vücut kitle indeksi >30 kg/m²) veya kalp fonksiyonunu etkilediği bilinen herhangi bir hastalığı bulunan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastalar böbrek ve bağ dokusu hastalığı açısından negatif öykü, <1.2 mg/dL serum kreatinin değeri ve ekokardiyografik inceleme için normal akustik pencereye sahipti. Çalışmaya katılan olguların yazılı onayları alındı. Yerel etik komite çalışmayı onayladı.

Olguların 15 dakika dinlenme sonrasında ve oturur pozisyonda sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü ve 5 dakika aralıklarla yapılan üç ölçümün ortalaması alındı. Hipertansiyon, >140 mm Hg sistolik kan basıncı ve >90 mm Hg diyastolik kan basıncı olarak tanımlandı. Çalışma sırasında hastalardan hiçbirisi herhangi bir antihipertansif tedavi kullanmıyordu.

Açlık kan şekeri ve insülin seviyelerinin tespiti için, en az 10 saat gece açlığından sonra kan numuneleri alındı. Açlık insülin konsantrasyonları radyoimmünoassay yoluyla

la ölçüldü. Aynı seanslarda, kreatinin, açlık total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL-C) ve trigliserid düzeyleri için de serum numuneleri alındı. IR tespiti için HOMA-indeksi hesaplandı. HOMA-indeksi, Matthews ve ark. tarafından geliştirilen formüle göre hesaplandı: "Açlık kan şekeri (mg/dl) * Açlık immünoreaktif insülin (μ U/ml)/405".¹² Hipertansif hastalar ortalama HOMA-indeksine göre yüksek (Grup I) ve düşük (Grup II) HOMA-indeksi grupları olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen vakaların klinik durumlarından habersiz olan aynı gözlemci tarafından, tüm olgulara eko-kardiyografik inceleme yapıldı (Contron-Sigma 2.5-5 MHz transdüser). Sol ventrikül çapları, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları, Amerikan Ekokardiyografi Derneği kriterlerine göre ölçüldü.¹³ Sol ventrikül fraksiyonel kısalması "[(Diyastol sonu çap-Sistol sonu çap)/Diyastol sonu çap]x100" formülü ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesinin tespiti için Devereux formülü kullanıldı.¹⁴ Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) "Sol ventrikül kitlesi/vücut yüzeyi alanı" ile belirlendi. Pulse doppler eko-kardiyografi, aynı transdüser kullanılarak gerçekleştirildi. Sample volüm, mitral kapak yapraklarının kapanma seviyesinin hemen altında konumlandırılarak şu parametreler hesaplandı: tepe E (E) (erken diyastolde tepe transmitral akış hızı), tepe A (A) (geç diyastolde tepe transmitral akış hızı), tepe E/A oranı (E/A) ve atriyal dolun fraksiyonu (AFF) (A dalgası integrali/toplam transmitral akış integrali). İzovolemik gevşeme süresi (IVRT) ve izovolemik kontraksiyon zamanı (IVCT), mitral ve aort kapakları arasına sample volüm konularak ölçüldü. IVRT ve IVCT, sırasıyla aortik akış hızı profilinin sonu ile mitral akış hızı profilinin başlangıcı arasındaki aralık ve mitral akış hızı profilinin sonu ile aortik akış hızı profilinin başlangıcı arasındaki aralık olarak hesaplandı. Ekokardiyografi incelemesi süresince, kalp hızı eş zamanlı olarak kaydedildi. İVRT ve İVCT, Bazett formülü (zaman/ $\sqrt{R-R}$ aralığı) kullanılarak düzeltildi.

Tüm olgulardan elde edilen total ejeksiyon izovolum indeksi (TEI indeksi), transtorasik ekokardiyografi yoluyla hesaplandı. TEI indeksi, izovolemik kontraksiyon süresi ve izovolemik gevşeme süresi toplamının ejeksiyon süresine bölünmesi şeklinde hesaplandı.¹⁵ Ölçümler, en az beş ardışık kardiyak döngünün ortalamasından elde edildi.

Gözlem-içi değişkenlik için, ekokardiyografik incelemelerin video kayıtları, aynı gözlemci tarafından bir hafta içinde ikinci kez analiz edildi. Gözlem-içi değişkenlik minimaldi (ekokardiyografik parametreler için varyasyon katsayısı, %6 ile %8 arasında değişiyordu).

İstatistiksel analiz: Tüm istatistikler SPSS 11.5 paket programı yoluyla analiz edildi. Parametrik veriler, ortalama±standart sapma (SD) olarak ifade edildi. 2 grup içindeki parametrik verilerin değerlendirilmesi için Student t-testi kullanıldı. Non-parametrik verilerin analizinde Ki-kare ve Student unpaired t-testi kullanıldı. Sol ventrikül fonksiyonu ve çaplarına etki eden olası faktörleri belirlemek için stepwise regresyon analizi kullanıldı. HOMA indeksi ile sol ventrikül çapları, fonksiyonları ve kan basınçları arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi yoluyla araştırıldı. HOMA-indeksinin bu değişkenlerle ilişkisini en iyi şekilde saptamak için sol ventrikül çap ve fonksiyonları için pearson korelasyon analizine sadece hasta grubu alınırken kan basınçları için korelasyon analizine tüm olgular dahil edildi. $p < 0.05$ değerinin istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tedavi edilmemiş hafif-orta hipertansiyonu bulunan 73 hasta (21 erkek, ortalama yaş 51.7 ± 9.2) ve DM ve EH bulunmayan 64 sağlıklı olgu (21 erkek, ortalama yaş 48.9 ± 10.6) çalışmaya alındı. Tablo 1'de özetlendiği gibi, klinik karakteristikler açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hipertansif hastalarda daha yüksek açlık kan şekeri ve insülin konsantrasyonu bulundu. Aynı zamanda hipertansif hastalarda HOMA-indeksi de daha yüksekti. Klinik ve metabolik karakteristikler açısından hipertansif hastaların düşük ve yüksek HOMA-indeks grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Grupların ekokardiyografik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Hipertansif hastalarda normotansiflere göre daha büyük interventriküler septum ve posterior duvar kalınlığı ile SVKİ bulunuyordu, fakat sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVRT, IVCT, tepe E hızı ve TEI indeksi her iki grupta benzerdi (Tablo 3). E/A oranıyla ifade edilen sol ventrikül diyastolik fonksiyonu, hipertansif hastalarda

normotansiflere göre anlamlı şekilde daha düşüktü ve AFF ve tepe A hızı hipertansif hastalarda normotansiflerden daha yüksekti. Daha yüksek HOMA-İndeksi bulunan hipertansif hastalarda, daha düşük HOMA-İndeksi bulunanlardan daha büyük septal duvar kalınlığı (IVS) ve SVKİ vardı (Tablo 4). Kontrol grubundaki tüm olgularda E/A oranı normal sınırlardaydı. Diyastolik disfonksiyon (E/A<1) sıklığı hipertansif grupta %46.6 olarak bulundu.

Tablo 1. Hipertansif ve normotansif grubun klinik ve metabolik karakteristikleri

	Hipertansif grup	Kontrol grubu	P değeri
Sayı	73	64	
Yaş, yıl	51.7±9.2	48.9±10.6	NS
Cinsiyet (Kadın/erkek)	52/21	43/21	NS
SBP, mm Hg	158.3±13.5	109.0±8.5	<0.001
DBP, mm Hg	96.8±5.8	72.5±5.3	<0.001
Boy (m)	1.63±0.06	1.64±0.09	NS
Ağırlık (kg)	69.1±10.9	67.7±9.5	NS
BMI, kg/ m ²	26.1±3.5	25.2±3.9	NS
Açlık kan şekeri, mmol/ l	98.6±10.0	89.6±4.6	<0.001
Açlık insülin, µU/ ml	10.6±6.4	8.4±3.3	<0.01
HOMA-İndeksi	2.6±1.5	1.8±0.7	<0.001
Total-kolesterol (mg/dL)	203.4±34.2	198.3±19.5	NS
Trigliserid (mg/dL)	145.6±80.7	139.1±50.0	NS
HDL-kolesterol (mg/dL)	43.5±12.6	46.6±8.4	NS
LDL-kolesterol (mg/dL)	124.4±43.2	121±16.7	NS

SBP, sistolik kan basıncı; DBP, diyastolik kan basıncı; BMI, vücut kütle indeksi; HOMA-İndeksi, homeostaz model tespiti; HDL-kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; LDL-kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
Değerler ortalama ± SD değerleridir.

Tablo 2. Ortalama HOMA indeksine göre hipertansif hasta grubunun klinik ve metabolik karakteristikleri

	<2.6	>2.6	P değeri
Sayı	40	33	
Yaş, yıl	53.5±10.9	55.4±9.96	NS
SBP, mm Hg	151.9±9.2	159.5±10.2	NS
DBP, mm Hg	95.3±4.2	97.2±5.3	NS
Boy (m)	1.65±0.05	1.67±0.06	NS
Ağırlık (kg)	71.3±11.8	73.1±9.0	NS
BMI, kg/ m ²	28.0±1.6	26.4±3.3	NS
Açlık kan şekeri, mmol/ l	92.0±8.4	104.1±5.7	<0.015
Açlık insülin, µU/ ml	8.1±1.6	16.2±9.0	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	207.5±33.7	219.1±34.1	NS
Trigliserid (mg/dL)	143.5±48.2	173.1±125.5	NS
HDL-kolesterol (mg/dL)	44.5±11.6	47.8±5.3	NS
LDL-kolesterol (mg/dL)	120.8±42.1	132.4±45.8	NS

SBP, sistolik kan basıncı; DBP, diyastolik kan basıncı; BMI, vücut kütle indeksi; HOMA-İndeksi, homeostaz model tespiti; HDL-kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; LDL-kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
Değerler ortalama±SD değerleridir.

Tablo 3. Hipertansif ve normotansif grupların ekokardiyografik parametreleri

	Hipertansif grup	Kontrol grubu	P değeri
Sayı	73	64	
LVED (mm)	48.2±4.7	46.4±5.6	NS
IVSd (mm)	10.3±1.7	9.2±1.5	<0.0001
PWd (mm)	10.1±1.6	9.1±1.1	<0.0001
LVMİ (g/m ²)	111.8±31.1	96.4±18.4	<0.001
FS (%)	37.4±3.9	39.6±3.1	<0.001
Tepe E (mm)	0.65±0.18	0.71±0.12	NS
Tepe A (mm)	0.89±1.1	0.59±0.15	<0.028
E/A oranı	0.9±0.3	1.2±0.4	<0.0001
AFF	7.9±2.0	6.5±1.9	<0.0001
TEI	0.41±0.13	0.43±0.10	NS
IVRT	0.06±0.02	0.06±0.01	NS
IVCT	0.05±0.01	0.05±0.02	NS

LVED, sol ventrikül diyastol sonu çapı; IVSd, diyastolik intraventriküler septum kalınlığı; PWd, diyastolik posterior duvar kalınlığı; LVMİ, sol ventrikül kütle indeksi; FS, fraksiyonel kısalma; AFF, atriyal dolum fraksiyonu; TEI, toplam ejeksiyon izovolüm indeksi; IVRT, izovolemik gevşeme zamanı; IVCT, izovolemik kontraksiyon zamanı
Değerler ortalama ± SD değerleridir.

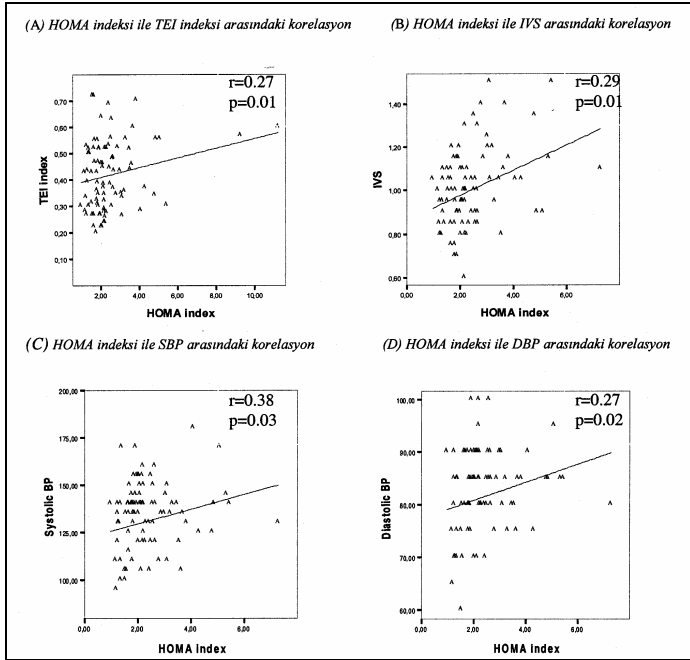
Tablo 4. Ortalama HOMA indeksine göre hipertansif hasta grubunun ekokardiyografik parametreleri

	<2.6	>2.6	P value
Sayı	40	33	
LVED (mm)	48.3±4.8	47.9±4.6	NS
IVSd (mm)	9.8±1.4	11.4±1.9	<0.001
PWd (mm)	10.0±1.5	10.4±1.8	NS
LVMİ (g/m ²)	108.2±28.6	119.8±29.3	<0.01
FS (%)	37.0±3.9	37.4±3.8	NS
Tepe E (mm)	0.67±0.14	0.71±0.25	NS
Tepe A (mm)	0.91±1.31	0.84±0.26	NS
E/A oranı	0.98±0.3	0.87±0.27	NS
AFF	7.7±1.9	8.4±2.0	NS
TEI	0.39±0.13	0.44±0.12	NS
IVRT	0.060±0.02	0.064±0.01	NS
IVCT	0.048±0.01	0.055±0.02	NS

LVED, sol ventrikül diyastol sonu çapı; IVSd, diyastolik intraventriküler septum kalınlığı; PW, diyastolik posterior duvar kalınlığı; LVMİ, sol ventrikül kütle indeksi; FS, fraksiyonel kısalma; AFF, atriyal dolum fraksiyonu; TEI, toplam ejeksiyon izovolüm indeksi; IVRT, izovolemik gevşeme zamanı; IVCT, izovolemik kontraksiyon zamanı
Değerler ortalama ± SD değerleridir.

Hipertansif hastalarda HOMA-İndeksi, Pearson korelasyon analizinde TEI indeksi (r=0.27, p=0.01) ve septal duvar kalınlığı (IVS) (r=0.29, p=0.01) ile anlamlı olarak ilişkili bulundu (Şekil 1). HOMA-İndeksi, çalışmaya katılan tüm olgularda sistolik (r=0.38, p=0.03) ve diyastolik (r=0.27, p=0.02) kan basınçları ile de ilişkiliydi. LVMİ (r=0.05, p=0.66), FS (r=-0.02, p=0.86), sol ventrikül diyastol sonu (r=0.12, p=0.28) ve sistol sonu (r=0.21, p=0.34) çapı, posterior duvar kalınlığı (r=0.07, p=0.53),

sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ($r=-0.97$, $p=0.32$) ve mitral akış hızı paterniyle ($r=-0.03$, $p=0.84$), HOMA-indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 5).



Şekil 1. Hipertansif hastalarda homeostaz model tespiti indeksi (HOMA), diyastolik septal duvar kalınlığı (IVS), toplam ejeksiyon izovolüm indeksi (TEI indeksi) ve tüm deneklerdeki sistolik kan basıncı (SBP) ve diyastolik kan basıncı (DBP).

Tablo 5. HOMA indeksinin Pearson korelasyon analizi ve sol ventrikül çaplarının ve fonksiyonunun değişkenleri

Parametre	Ortalama ± SD	r	P
TEI indeksi	0.41±0.13	0.27	0.01*
IVSd (mm)	1.03±0.17	0.29	0.01*
PWd (mm)	1.01±0.16	0.07	0.53
LVEDD (mm)	48.1±4.8	0.12	0.28
LVESD (mm)	39.2±3.6	0.21	0.34
Sistolik KB (mm Hg)	165.4±11.7	0.38	0.03*
Diyastolik KB (mmHg)	98.3±5.6	0.27	0.02*
LVMI (g/m ²)	111.8±31.1	0.05	0.66
E/A oranı	0.93±0.3	-0.03	0.84
FS	37.4±3.9	-0.02	0.86
LVEF	67.6±5.1	-0.97	0.32

TEI, toplam ejeksiyon izovolüm indeksi; IVSd, diyastolik intraventriküler septum kalınlığı; PWd, diyastolik posterior duvar kalınlığı; LVEDD, sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVESD sol ventrikül sistol sonu çapı; KB, kan basıncı; LVMI, sol ventrikül kütle indeksi; FS, fraksiyonel kısalma; LVEF sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Hipertansif hastalarda, yaş, vücut kitle indeksi, sol ventrikül kütle indeksi, sol ventrikül duvar kalınlığı ve sol ventrikül fonksiyonu gibi faktörlerin birbirleri üzerine etki-

lerini dışlamak için, yukarıdaki ilişkileri değerlendirmede aynı zamanda multipl regresyon analizi de kullanıldı. TEI indeksi ($R^2=0.20$, $p=0.0001$) ve IVS ($R^2=0.12$, $p=0.002$), stepwise regresyon analizinde bağımsız değişken olarak, HOMA-indeksi ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu (Tablo 6). LMI, E/A oranı, AFF, yaş ve vücut kitle indeksi, HOMA-indeksi ile anlamlı ve bağımsız şekilde ilişkiliydi.

Tablo 6. Hipertansif deneklerde HOMA indeksi için bağımsız değişkenlerin multipl regresyon modeli

	b	P	R ²
LVMI	-0.11	NS	
IVSd	0.36	0.002	0.12
PWd	-0.54	NS	
TEI	0.27	0.0001	0.20

LVMI, sol ventrikül kütle indeksi; IVSd, diyastolik intraventriküler septum kalınlığı; PWd, diyastolik posterior duvar kalınlığı; TEI, toplam ejeksiyon izovolüm indeksi.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları, insülin metabolizması değişkenlerinin TEI indeksi, IVS kalınlığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğunu gösterdi. Bu çalışmada, hipertansif hastalarda normotansif olgularla karşılaştırıldığında HOMA indeksi, sol ventrikül duvar kalınlığı, SVKİ, mitral tepe A hızı, AFF ve açlık glukoz ile insülin düzeylerinin daha yüksek, E/A oranı ve FS'in ise daha düşük olduğu saptandı. Diğer taraftan, çalışmamızdaki daha yüksek HOMA seviyesi bulunan hipertansif hastalarda, daha düşük HOMA seviyesi olanlara göre daha yüksek IVS kalınlığı ve daha kötü sol ventrikül fonksiyonu vardı. Esansiyel hipertansiyonda sol ventrikül fonksiyonu ve yapısı üzerine insülin etkisini inceleyen bir çok çalışma yayımlanmıştır.^{10,16-19} Lind ve ark., glikoz klemp tekniğiyle ölçülen insülin direncinin E/A oranı ile ters ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁰ Lind ve ark. yaptığı çalışmada önceden tedavi edilmiş esansiyel hipertansiyonlu 50 hasta alınmış ve çalışmadan 4 hafta önce antihipertansif tedavileri kesilmiştir. Aynı zamanda bu hastalarda glikoz tolerans bozukluğunun bulunup bulunmadığı açık değildir. Bizim çalışmamızda ise glukoz intoleransı bulunmayan ve herhangi bir tedavi almamış hipertansiyonlu olgular alınmıştır. Antihipertansif tedavi insülin direncini ve sol ventrikül fonksiyonlarını değiştirebileceğinden bu farklılık oldukça önemlidir. Bu önemli farklılıklara rağmen, çalışmamızın sonuçları Lind ve ark.'nın önceki bulgularını desteklemektedir.

TEI indeksi açısından hipertansif ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık, fakat diğer sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ölçütlerini, kontrol grubunda anlamlı şekilde daha iyi bulduk. TEI indeksi; preload, kalp hızı, sol ventrikül gevşemesi ve kasılması, sol ventrikül kompliyansı, sol atriyum kasılma kuvveti ve afterload gibi birkaç faktörden etkilenen karmaşık bir ölçümdür. Bu nedenle, TEI indeksi yoluyla tanımlanan sol ventrikül disfonksiyonu, bu değişkenlerden herhangi birisinin yetersizliğine bağlı olabilir.

Çalışmamızda HOMA indeksi, TEI indeksi ve IVS kalınlığı ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu. HOMA indeksi ile IVS kalınlığı arasındaki ilişki, IR'nin sol ventrikül geometrisini etkileyebileceğini göstermektedir.¹⁸ Sol ventrikül disfonksiyonu sık olarak sol ventrikül hipertrofisine eşlik ettiği için, hipertansif hastalığın bu iki sık görülen komplikasyonu arasındaki ilişki doğrusal değildir.

Önceki raporların aksine, LVMI ile IR arasında herhangi bir korelasyon bulamadık, fakat sol ventrikül fonksiyonunun IR ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptadık.^{19,20} Bununla birlikte, daha yüksek HOMA seviyesi bulunan hipertansif hastalarda, daha düşük HOMA seviyesi bulunanlara göre daha büyük septal duvar kalınlığı bulunmaktaydı. Bu veriler, LV hipertrofisinden çok, duvar kalınlığı artışının ve insülin direncinin hipertansif hastalarda sık görülen bir etiyolojik sebep olabileceği hipotezini desteklemektedir.¹⁸ Verilerimiz, insüline dirençli hastalarda ventrikül duvar kalınlığında artış göstermektedir ve bu sonuç Barbagallo ve ark.nın sonuçları ile benzerdir.²¹ Gerçekte çalışmaya aldığımız hastalarda insülin direnci yoktu fakat bu hastalardaki HOMA indeksi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde de yüksek bulundu. Üstelik, daha düşük HOMA indeksi bulunan hastalara kıyasla, daha yüksek IR indeksi bulunan hastalardaki sol ventrikül fonksiyonu daha kötüydü ve LVMI daha yüksekti. Bu verilerde birkaç patofizyolojik faktör rol oynayabilir. Sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesindeki insülin kaynaklı yükselme bu patofizyolojik mekanizmalardan biri olabilir.¹¹ Aynı zamanda insüline bağlı olarak böbrek seviyesinde artmış sodyum geri emilimi yoluyla kan hacmindeki artışta oldukça önemlidir.²² Diğer taraftan, bulgularımız insülin direncinin etkisini doğrudan miyokardiyal duvar kalınlığı üzerine yönelttiğini göstermektedir. Hiperinsülinemi büyümeyi

stimüle edici etkisiyle LV duvar kalınlığını artırabilir. Aslında, insülin,insülin-like growth faktör-1 reseptörünü aktive ederek birçok dokuda hücre proliferasyonunu, DNA ve protein sentezini artırır.^{23,24} Özellikle, insülinin kasa spesifik genler ve stimüle edici protein sentezi yoluyla vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve kardiomyositlerin hipertrofisini uyardığı gösterilmiştir.²⁵

Çalışmamızdaki vaka sayısı, çalışmaya alma kriterlerimizin fazla olması nedeni ile oldukça azdır. Sol ventrikül fonksiyonu, yapısı ve IR üzerine yaş ve cinsiyet farklılıklarının etkisi iyi bilinmektedir. Bu nedenle yaş ve cinsiyet eşlemeli bir kontrol grubu kullanmamış olmamız, çalışmamızın bir başka sınırlamasıdır. Çalışmamızda kullanılan yöntem, insülin-glikoz ve IR ilişkilerini tam olarak yansıtmamış olabilir. Bu nedenle metabolik parametrelerin glikoz klemp gibi diğer bazı tekniklerle daha fazla tanımlanması, IR'nin karmaşık patogenezini daha iyi açıklayabilir.

Mevcut çalışmamız, insülin direnci gibi sol ventrikül hipertrofisi dışındaki faktörlerin, hipertansif hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ve sol ventrikül duvar kalınlığı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak IR; sol ventrikül disfonksiyonunu meydana getiren bir faktör olabilir, fakat EH'li hastalarda kalp hipertrofisi için önemli bir etken değildir.

KAYNAKLAR

1. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implication of left ventricular mass in the Framingham Study. *N Engl J Med* 1990; 332:1541-6.
2. Casale PN, Devereux RD, Milner N, et al. Value of echocardiographic measurements of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1992; 117:831-6.
3. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1972; 287:781-7.
4. Despre's JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart diseases. *N Engl J Med* 1996; 334:952-7.
5. Duerr RL, McKirnan MD, Gim RD, Clark RG, Chien KR, Ross J Jr. Cardiovascular effects of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in chronic left ventricular failure in the rat. *Circulation* 1996; 93:2188-96.

6. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:1457-62.
7. Paolisso G, Galzerano D, Gambardella A, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with a stronger impairment of non-oxidative glucose metabolism in hypertensive patients. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:529-33.
8. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. *Hypertension* 1993; 21:129-35.
9. Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes Care* 1988; 11:500-5.
10. Lind L, Andersson PE, Andren B, Hanni A, Lithell HO. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens* 1995; 13:433-8.
11. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role on insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374-81.
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
13. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and standards in two-dimensional imaging. *Circulation* 1980; 62:212-5.
14. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1550-8.
15. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26:357-66.
16. Jain A, Avendano G, Dharamsey S, et al. Left ventricular diastolic function in hypertension and role of plasma glucose and insulin. Comparison with diabetic heart. *Circulation* 1996; 93:1396-402.
17. Galderisi M, Paolisso G, Tagliamonte MR, et al. Is insulin action a determinant of left ventricular relaxation in uncomplicated essential hypertension? *J Hypertens* 1997; 15:745-50.
18. Paolisso G, Galderisi M, Tagliamonte MR, et al. Myocardial Wall Thickness and Left Ventricular Geometry in Hypertensives. Relationship With Insulin. *AJH* 1997; 10:1250-6.
19. Hara-Nakamura N, Kohara K, Sumimoto T, Lin M, Hiwada K. Glucose intolerance exaggerates left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7:1110-4.
20. Di Bello V, Giampietro O, Pedrinelli R, et al. Can Insulin Action Induce Myocardial Texture Alterations in Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12:283-90.
21. Barbagallo M, Gupta RK, Resnick LM. Cellular ions in NIDDM: relation of calcium to hyperglycemia and cardiac mass. *Diabetes Care* 1996; 19:1393-8.
22. De Fronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1981; 21:165-71.
23. Strauss DG. Growth-stimulatory action of insulin in vitro and in vivo. *Endocrine Rev.* 1984; 5:356-67.
24. Hill DJ, Milner DG. Insulin as growth factor. *Pediatr Res* 1985; 19:879-86.
25. Banskota NK, Taub R, Zellner K, Olsen P, King GL. Characterization of induction of proto-oncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth cells by insulin and IGF-I. *Diabetes* 1989; 38:123-9.

Geliş Tarihi: 01.05.2004

Kabul Tarihi: 11.05.2004

Yazışma Adresi: Harun Evrengül, Yunus Emre Mah., 6402 Sokak, 12/7 Kınıklı, Denizli