



T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

HİPERTANSİF HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE
STRESLE İNDÜKLENEN MİYOKARDİYAL DOKU DOPPLER
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Perihan BİLEN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ADNAN BURAK AKÇAY

HATAY – 2012

**T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERTANSİF HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE
STRESLE İNDÜKLENEN MİYOKARDİYAL DOKU DOPPLER
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Perihan BİLEN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ADNAN BURAK AKÇAY**

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı : HİPERTANSİF HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE
STRESLE İNDÜKLENEN MİYOKARDİYAL DOKU DOPPLER
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Perihan BİLEN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
.....Dr.....
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
.....Dr.....
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

I. İÇİNDEKİLER

II. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
III. ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
IV. KISALTMALAR.....	vii
V. TEŞEKKÜR.....	x
VI. ÖZET	xi
VII. ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Kan Basıncının Doğru Olarak Belirlenmesi ve Evrenmesi.....	4
2.1.4. Etyoloji.....	6
2.1.5. Primer Hipertansiyon Patofizyolojisi.....	8
2.1.6. Esansiyel Hipertansiyonun Oluşum Mekanizması.....	13
2.1.7. Hipertansiyonun Komplikasyonları	14
2.2. İnsülin, Etkisi ve İnsülin Direnci	18
2.2.1. İnsülin Direnci.....	20
2.3. Diyastol ve Diyastolik Disfonksiyon	33
2.4. Ekokardiyografi.....	33
2.4.1. M-mod Ekokardiyografi	34
2.4.2. İki Boyutlu B-mod Ekokardiyografi	34
2.4.3. Doppler Ekokardiyografi	34

2.4.4. Doku Doppler Ekokardiyografi.....	35
2.4.5. Stres Ekokardiyografi	36
2.4.6. Sol Ventriküler Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.	45
3.1. Hasta alımı ve dışlama kriterleri	45
3.2. Ekokardiyografik değerlendirme	45
3.3. Diyastolik Disfonksiyon Tanısı ve Evrelemesi	48
3.4. Plazma Glukoz Düzeyi	51
3.5. Plazma İnsülin Düzeyi	51
3.6. İnsülin Direnci Tayini.....	52
3.7. İstatistiksel analiz	52
4. BULGULAR.....	53
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	53
4.2. Hastaların temel ekokardiyografik inceleme sonuçları.....	54
4.3. Hastaların İstirahat ve Stres Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme Sonuçları.....	54
4.4. İnsülin Direnci Olan ve Olmayan Gruplarda Karşılaştırma.....	57
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ	68
7. KAYNAKLAR.....	69
8.ÖZGEÇMİŞ.....	94

II.TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1	JNC 7 bildirisine göre 18 ve daha ileri yaştaki erişkinlerde kan basıncının sınıflandırılması ve hipertansiyonun evrelemesi.....	5
Tablo 2.2	ESC-ESH 2007 kılavuzu kan basıncı değerlerinin sınıflaması	6
Tablo 2.3	Hipertansiyonun sınıflaması	7
Tablo 2.4	Primer hipertansiyon patofizyolojisinde rol oynayan faktörler	8
Tablo 2.5	Sodyum atılımında defekt için öne sürülen mekanizmalar	10
Tablo 2.6	Hipertansiyon'da insülin direnci mekanizmaları	32
Tablo 4.1	Hastaların demografik ve klinik özellikleri	53
Tablo 4.2	Hastalara ait temel ekokardiyografik inceleme sonuçları	54
Tablo 4.3	Hastaların istirahat ve stres sırasındaki doku Doppler parametreleri	55
Tablo 4.4	İnsülin Direnci olan ve olmayan gruplarda klinik ve ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması	57
Tablo 4.5	İnsülin direnci olmayan grupta istirahat ve stres ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması	58
Tablo 4.6	İnsülin direnci olan grupta istirahat ve stres ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması	59
Tablo 4.7	İnsülin direnci olan ve olmayan hastalarda diyastolik disfonksiyon açısından kıyaslanması	60
Tablo 4.8	İnsülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında istirahat ve stres ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik verilerin kıyaslanması.....	61

III. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1	Sol ventrikül doluş örneği.....	39
Şekil 2.2	Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması	42
Şekil 2.3	Grade 1 diyastolik disfonksiyon	43
Şekil 3.1	Bazal septal bölge PW doku Doppler görüntüleme.....	47
Şekil 3.2	Lateral mitral anuler bölge PW doku Doppler görüntüleme	47
Şekil 3.3	Egzersiz öncesi İD olan ve olmayan hastaların diyastolik fonksiyon parametrelerine göre sınıflandırılması	49
Şekil 3.4	Egzersiz sonrası İD olan ve olmayan hastaların diyastolik fonksiyon parametrelerine göre sınıflandırılması	50
Şekil 4.1	İstirahat sırasında bazal septal bölge PW doku Doppler görüntüleme	56
Şekil 4.2	Stres sırasında bazal septal bölge PW doku Doppler görüntüleme	56

IV. KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AF	Atriyal fibrilasyon
ARB	Anjiyotensin reseptör blokleri
ATP	Adult Treatment Panel
AUC	Eğri altında kalan alan
-dp/dt	Basınç Azalmasının Zirve Hızı
CIGMA	Continuous infusion of glucose with model assessment
CMIA	Kemilüminesan Mikropartikül Enzim İmmünolojik Tetkiki
CW	Continue wave
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DD	Diyastolik disfonksiyon
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diabetes Mellitus
DZ	Deselerasyon zamanı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	Avrupa Hipertansiyon Derneği
ESM	Ekstraselüler matriks
ET-1	Endotelin-1
FFA	Serbest yağ asitleri
GDR	Glukoz kullanım hızı
GLUT	Glikoz transport molekülleri

G-6-PDH	Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz
HECT	Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
HOMA	Homeostasis model assestment
HOMA-IR	Homeostasis model insulin resistance index
hsCRP	Yüksek duyarlıklı C reaktif protein
HT	Hipertansiyon
IGFBP-1	İnsülin büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
IL-6	İnterlökin-6
IRS	İnsülin reseptör substratı
ISI HOMA	Hepatik insülin sensitivitesi
IVGTT	İntravenöz glukoz tolerans testi
İD	İnsülin direnci
İVGZ	İzovolumik gevşeme zamanı
İVKZ	izovolumik kontraksiyon zamanı
JNC	Joint National Committee
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
KY	Kalp yetersizliği
KZ	Kontraksiyon zamanı
Mg	Magnezyum
MM	Micromol
MMP	Matriks metalloproteinaz
MS	Metabolik sendrom
Na	Sodyum
NADH	Nikotinamid adenin dinukleotid
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	Nitrik oksit
NYHA	New York Heart Association
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OH	Organ hasarı
Patent	Türk Hipertansiyon Prevelans-İnsidans çalışması
PI-3K	Fosfoinositid-3 kinaz

PIP	Propeptidler içeren prokollajen
PM	Picomol
PPAR	Peroksizom proliferatörleri tarafından etkinleştirilen reseptör
PRA	Plazma renin aktivitesi
PTH	Paratiroid hormon
pvd	Pulmoner ven diyastolik dalgası
pvs	Pulmoner ven sistolik dalgası
PW	Pulsed wave
PWDD	Pulsed wave doku Doppler
RAAS	Renin-anjiyotensin-aldosterosteron sistemi
RLU	Relatif ışık üniteleri
RDD	Renkli doku Doppler
SD	Standart deviasyon
SE	Stres ekokardiyografi
SHBG	Sex Hormonu Bağlayıcı Globulin
SKB	Sistolik kan basıncı
SV	Sol ventrikül
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması
TIMP	Martiks metalloproteinaz doku inhibitörü
TNF-α	Tümör nekroz faktörü alfa
VKİ	Vücut kitle indeksi

V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, her konuda bizleri destekleyip cesaretlendiren, eğitimim için her türlü desteği veren, sabır, hoşgörü ve ilgilerini hiç esirgemeyen değerli hocalarım Prof Dr Fatih YALÇIN'a, Doç. Dr. Ergün SEYFELİ'ye, Doç Dr Adnan Burak AKÇAY'a, Doç Dr Nihat ŞEN'e, Yard. Doç. Dr. Eyüp BÜYÜKKAYA'ya, Yard Doç Dr Mustafa KURT'a, Yard Doç Dr M. Fatih KARAKAŞ'a

Tezimin seçilmesi ve hazırlanmasında bana yol gösteren, asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Adnan Burak AKÇAY'a ve Yard Doç Dr M. Fatih KARAKAŞ'a

Rotasyonlarım süresince desteğini esirgemeyerek bilgi ve tecrübelerini paylaşan Dahiliye AD başkanı Prof. Dr. Hasan Kaya başta olmak üzere tüm Dahiliye AD öğretim üyelerine, Nükleer Tıp AD başkanı Yrd. Doç. Dr. Hülya Yalçın'a, Göğüs Hastalıkları AD başkanı Sebahat GENÇ ve diğer tüm öğretim üyelerine,

Eğitimim sürecinde birlikte yol aldığımız, büyük bir uyum içinde zevkle çalıştığımız Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan asistan arkadaşlarım başta olmak üzere tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatımda güzelden yana ne varsa en çok onların emeği olduğundan sevgili anneme ve babama, hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı güzelleştiren sevgili eşime ve biricik oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Perihan BİLEN

VI. ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipertansiyon (HT) artan oranda tıbbi ve halk sağlığı sorunudur. İnsülin direnci (İD), belirli konsantrasyondaki insüline subnormal biyolojik yanıt alınması olarak tanımlanabilir. Tip 2 DM, HT ve obezite sıklıkla bir arada bulunan hastalıklardır. Bu önemli hastalıkları ilişkili kılan ise İD'dir. Çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografi (EKO) ve doku Doppler parametrelerini kullanarak nondiyabetik hipertansif hastalarda İD'nin stresle ilişkili sol ventrikül fonksiyonlarına etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Esansiyel HT'si olan; 27 İD olan ve 33 İD olmayan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. İstirahatte ve egzersizde konvansiyonel EKO ve doku Doppler kullanılarak bölgesel miyokardiyal fonksiyonlar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda egzersiz stres EKO'da, doku Doppler yöntemini kullanarak, esansiyel HT'li İD olan ve olmayan hastaların verileri kıyaslandığında istirahatte İD olan grupta Em ve Ea değeri anlamlı olarak düşük bulundu. İD olan ve olmayan gruplar kıyaslandığında streste İD olan grupta E/A oranı ve Am değeri anlamlı olarak düşük bulundu. İki gruptaki hastalar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından benzerdi. Diyastolik fonksiyonlar kıyaslandığında istirahatte İD olan 11 hastada diyastolik disfonksiyon (DD) saptanırken İD olmayan 9 hastada DD saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p:0.27). Egzersizde diyastolik fonksiyonlar İD olan ve olmayan gruplar arası kıyaslandığında İD olan 19 hastada ve İD olmayan 14 hastada DD tesbit edildi ve İD olanlarda DD anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0.03).

Sonuc: İD olanlarda egzersizin diyastolik fonksiyonları belirgin olarak kötüleştirdiğini düşünmekteyiz. Sonuçta henüz klinik diyabet gelişmeden tesbit edilebilen İD ileride gelişebilecek DD gelişimi için ön belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, insülin direnci, stres ekokardiyografi, diyastolik disfonksiyon.

VII. ABSTRACT

Objective: Hypertension (HT) is an increasing medical and public health problem. Insulin resistance (IR) may be defined as a subnormal biologic response for insulin in a particular concentration. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and obesity are commonly coexisting diseases. These diseases are related with DM. In our study, we investigated the relationship of IR with left ventricular functions with related stress by using conventional echocardiography (ECHO) and tissue Doppler parameters in the non-diabetic hypertensive patients.

Material and Methods: 60 patients who had essential hypertension with 27 IR and 33 non-IR were included to the study. Regional myocardial functions were evaluated using conventional echocardiography and tissue Doppler imaging at the rest and exercise.

Result: In our study, value of Em and Ea were significantly found low in groups with IR at the rest, when data of essential hypertension patients with IR and non-IR were compared. In stress with IR group E/A ratio and level of Am were significantly found low when compared.

When compared between groups with IR and non IR, E/A ratio and value of Am were found low in group with IR in stress. In both groups were similar in terms of age, gender, body mass index and left ventricular ejection fraction. When compared diastolic functions, diastolic dysfunction (DD) was detected in 11 patients with IR and was detected in 9 patients with non IR at the rest. There was no significant difference between in both groups.(p:0.27) When diastolic dysfunctions were compared between groups with IR and non IR, DD was detected in 19 patients with

IR and was detected in 14 patients with non IR at the exercise. DD was significantly found higher in groups with IR (p:0.03).

Conclusion: It was observed that exercise significantly aggravated diastolic functions in the patients with ID. As a result, IR can be used as a marker on predicting development of DD in the future before clinical diabetes emerged.

Keywords: Hypertension, insulin resistance, stress echocardiography, diastolic dysfunction

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) artan oranda önemli bir tıbbi ve halk sağlığı sorunudur. Prevalansı coğrafik, kültürel, demografik, beslenme ve genetik faktörleri temelinde büyük değişkenlikler göstermekle birlikte özellikle gelişmiş ülkelerde en önemli halk sağlığı problemlerinden birisidir. Son 10 yılda HT prevalansı yaklaşık olarak %10 artmıştır. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000 çalışmasında HT'nin haberdar olma, tedavi alma ve kontrol altında bulunma oranları cinsiyet ve etnik özelliklere göre belirlenmiştir. Çalışmaya katılanların yaklaşık üçte birinin durumlarından habersiz olduğu, yaklaşık 2/3'üne yaşam tarzı değişiklikleri veya ilaç alımı söylenmesine rağmen, sadece %31'inde kan basıncı (KB) kontrolünde <140/90 mmHg seviyelerine ulaşıldığı bildirilmiştir (1, 2).

Geniş toplum çalışmalarında HT'nin yaklaşık % 90'ından fazlasını esansiyel HT'nin oluşturduğu belirlenmiştir. Özel HT kliniklerinde ise bu oran yaklaşık olarak %70-75 dolaylarındadır. Daha seyrek görülen sekonder HT'de ise KB bir patolojiye ikincil olarak yükselmektedir (3, 4).

İnsülin direnci (İD), belirli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (5). İD toplumda sık rastlanan bir fenomendir. Tip 2 diabetes mellitus (DM), obezite ve esansiyel HT gibi hastalıklarda sık görülmekle birlikte non-obez ve normal glikoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında İD tespit edilmiştir (6). İnsüline karşı duyarlılık normal glikoz toleranslı sağlıklı bireylerde de geniş bir aralıkta dalgalanmaktadır (5).

İnsüline bağımlı olmayan Tip 2 DM, HT ve obezite sıklıkla bir arada bulunan ve birbiriyle ilişkili görünen, toplumda sık rastlanan hastalıklardır. Neden oldukları renal ve kardiyovasküler komplikasyonlardan ötürü çok ciddi mortalite ve morbidite artışına sebep olmaktadır. Bu önemli ve yaygın hastalıkları birbiriyle ilişkili kılan

bağ ise İD'dir. Gerek tek başına Tip 2 diyabetin, gerek tek başına HT'nin İD ile ilişkisi ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Çelişkili veriler söz konusu olsa da, İD'nin her iki hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı genel olarak kabul görmüştür (6-12).

Doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme tekniği, ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir bir tekniktir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar.

Primer diyastolik disfonksiyon konjestif kalp yetersizliği olgularının % 50'sinden sorumludur (13, 14). Genellikle primer diyastolik disfonksiyon semptomları egzersizde ortaya çıkar çünkü diyastolik doluş basınçları istirahatte normal olabilir ve yalnızca egzersizde artar (15). Bundan dolayı diyastolik disfonksiyon ve diyastolik doluş basınçları istirahat ve egzersizde ölçülmelidir.

Stres ekokardiyografi (SE) ise, koroner arter hastalığı (KAH) tanısı, miyokard infarktüsü sonrası prognoz belirlenmesi, düşük basınç gradiyenti olan hastalarda aort darlığının fonksiyonel değerlendirilmesi, hipertrofik kardiyomyopatide stres ile sol ventrikül (SV) çıkış yolundaki gradiyentin ölçülmesi gibi çeşitli amaçlarla kullanılabilen bir yöntemdir. Stres yöntemi olarak farmakolojik ajanlar kullanılabildiği gibi fizyolojik stres sağlayan treadmill veya bisiklet egzersiz yöntemi de kullanılabilir.

Biz çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografi (EKO) ve doku Doppler parametrelerini kullanarak nondiyabetik hipertansif hastalarda İD'nin stresle ilişkili SV fonksiyonlarına etkisini araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hipertansiyon

2.1.1.Tanım

Son güncel kılavuz olan Joint National Committee (JNC)'nin 7. raporuna göre sistolik KB (SKB)'nin 140 mmHg veya üzerinde ve/veya diyastolik KB (DKB)'nin 90 mmHg veya üzerinde olması HT olarak tanımlanmıştır (16).

2.1.2.Epidemiyoloji

Hipertansiyon, epidemiyolojik olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hipertansiyon tüm dünyada yetişkin yaş grubunda %26 insidansa sahiptir. Dünyada her yıl 7.6 milyon kişinin ölümüne, 90 milyon kişide sakatlık haline yol açmaktadır (17). Ülkemizde her 4 ölümden 1'inin nedenidir (18). Amerika'da HT prevalansı 1990 yılında 50 milyon iken, 2000 yılında bu değer 65 milyona ulaşmıştır (19).

Ülkemizde KB'nin dağılımı ve HT prevalansı konusunda tüm erişkinlerimiz için geçerli sayılabilecek sonuçları, ilk defa rastgele örneklem yöntemi uygulanan, Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması (TEKHARF) çalışması sağlamıştır. Kohortun 33 yaşını aşkın katılımcılardan oluştuğu hatırd tutulmak kaydıyla TEK HARF çalışması 2009 yılı verilerine göre, antihipertansif ilaç kullanan ya da SKB>140 ve/veya DKB 90 mmHg üstünde olanların prevalansı erkeklerde %38, kadınlarda - öncesine kıyasla hafif azalmayla- %46 bulunmuştur. Buna göre, ülkemizde halen 5.2 milyon erkek ile 6.6 milyon kadın hipertansif hasta olduğu tahmin edilmektedir. Elli yaş ve üzerindeki 10 erkekten 5'i, 10 kadından 7'si HT hastası olduğu söylenebilir (20).

Türk Hipertansiyon Prevalans-İnsidans (Patent) çalışmasında 4 yıllık insidans hızı %21.3 olarak saptanmıştır. Buna göre 18 yaş üstü nüfusta HT prevalansı %31.8 bulunmuştur (erkeklerde %27.5, kadınlarda %36.1). Bu sayılar üzerinden değerlendirme yapıldığında, Türkiye genelindeki hipertansif hasta sayısının 20 milyon civarında olduğu ileri sürülebilir. Toplumda ekonomik olarak etkin kabul gören orta yaş (35-64 yaş) grubunda HT prevalansı erkeklerde %34.8, kadınlarda %50 olarak belirlenmiştir. Geriatrik popülasyonda (65 yaş üzeri) ise oranlar %75.1 ve %81.7 idi. Hipertansiyon sıklığı 30 yaş altında %12 olarak bulunmuştur. Hipertansif hastaların %40'ı hastalıklarının farkındayken, %31'i antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Kan basıncının kontrol altında olma oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8'dir (21, 22).

2.1.3. Kan Basıncının Doğru Olarak Belirlenmesi ve Evrenmesi

Kan basıncının doğru bir şekilde ölçülmesi, hem iyi bir fizik muayenenin parçası olarak, hem de HT tanısının doğru bir şekilde konmasını sağlamak açısından önemlidir. Kan basıncı değerlerine göre yapılan sınıflamalarda birkaç milimetre civalık farklılıklar dahi hastaların hipertansif olup olmamalarını etkileyecektir. Klinik değerlendirmelerde KB ölçümü indirekt yolla yapılmaktadır. Direkt ölçümler ise sadece invazif olarak intraarteriyel yapılabilir.

Klinik pratikte indirekt ölçümler için farklı yöntemleri kullanan cihazlar geliştirilmiştir. Bunlardan bir grubu, oskültatuvar yöntemi kullanan cihazlardır. Bu yöntem klasik olup bir manşon ile kapatılan arter üzerinden oskültasyonla Korotkoff seslerinin saptanması ile KB'nin sistolik ve diyastolik değerleri saptanır. Bu yöntemle SKB olarak ilk işitilen ses (Korotkoff I) alınırken, DKB olarak da işitilen seslerin kaybolduğu an (Korotkoff V) alınır. Ancak, hiperkinetik dolaşım varlığında (ciddi aort yetmezliği, hipertiroidi, A-V fistül varlığı, gebelik gibi) Korotkoff faz V'i almak mümkün olmayabilir (oskültasyonda duyulan sesler basınç değerinin sıfıra inmesine karşın duyulmaya devam eder), bu durumda DKB olarak Korotkoff IV alınabilir (23, 24).

Kan basıncı ölçümü için hastanın en az 30 dakika önceden sigara içmemesi, kafeinli gıdalar almaması ve ölçümden önce en az 5 dakika istirahat etmesi

gereklidir. Standart olarak ölçüm hasta otururken yapılmalıdır. Ortostatik hipotansiyon şüphesi varlığında gerekirse ayakta da ölçüm yapılmalıdır. Hastanın kolu kalp seviyesinde rahat durabilecek şekilde desteklenmeli ve ilk kez ölçüm yapılacak ise her iki koldan da ölçüm alınmalıdır. Bunlardan daha yüksek olan taraf dikkate alınıp sonraki ölçümlerde buradan tekrarlanmalıdır. Ölçüm en az 2 kez birer dakika ara ile yapılmalı ve iki ölçüm arasında belirgin fark yoksa ortalama değerler kaydedilmelidir. Hastanın kol çapına ve uzunluğuna uygun manşon kullanılmalı, stetoskop manşonun altına sokulmamalı, brakial arter üzerine yerleştirilmelidir. Manşon şişirilirken radial arter palpe edilmeli ve nabzın kaybolduğu değer 20-30 mmHg üstüne kadar şişirilmelidir. Manşonun boşaltılma hızı yaklaşık 2 mmHg/sn civarında tutulmalıdır (25, 26).

Daha önceki sınıflamaya (JNC 6) göre normal (120-129/80-84 mmHg) ve borderline (130-139/85-89 mmHg) olarak tanımlanan gruplar birleştirilerek prehipertansiyon olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.1). Yeni sınıflamaya göre prehipertansiyon olarak adlandırılan grup bir hastalık kategorisi değil, HT gelişimi için yüksek riskli bireyleri tanımlamaktadır. Çünkü bu grupta yer alan bireylerde yaşam tarzı değişikliği ile KB'nin HT düzeyine ilerlemesinin önleneceği veya geciktirileceği düşünülmektedir. Prehipertansiyon, ilaç tedavisi için bir endikasyon değildir. Ancak eşlik eden DM ve kronik böbrek yetmezliği de bulunan hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile KB'nin 130/80 mmHg'nin altına düşürülebilmesi durumunda ilaç tedavisi düşünülmelidir (25).

Tablo 2.1. JNC 7 bildirisine göre 18 ve daha ileri yaştaki erişkinlerde kan basıncının sınıflandırılması ve hipertansiyonun evrelemesi

KB	SKB (mmHg)		DKB
Sınıflandırması	(mmHg)		
Normal	<120	ve	<80
PreHT	120-139	veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	veya	≥100

JNC: Joint National Committee, KB: Kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon.

Uluslararası yaygın şekilde kabul gören diğer bir kılavuz, Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ile Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) ortak olarak hazırlamış olduğu kılavuzdur (Tablo 2.2) (26).

Tablo 2.2. ESC-ESH 2007 kılavuzu kan basıncı değerlerinin sınıflaması

Kategori	SKB(mmHg)		DKB(mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Grade 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Grade 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Grade 3 HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik HT	>140	ve	<90

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, ESH: Avrupa Hipertansiyon Derneği, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon.

2.1.4.Etyoloji

KB temelde primer (esansiyel) ile sekonder HT olarak ikiye ayrılır. Esansiyel HT, henüz tam açıklanamayan nedenlerle arteriyel KB'nin sürekli olarak normal kabul edilen değerlerden yüksek olmasıdır. Hipertansif hastaların %90-95'i bu gruba girer. Sekonder HT tanımı ile nedeni bilinen ve bu nedene yönelik tedavi ile KB yüksekliğinin normale dönme potansiyelinin var olduğu klinik durumlar anlaşılır (Tablo 2.3) (27).

Tablo 2.3. Hipertansiyonun sınıflaması (3, 4, 28)

Sistolik ve diastolik HT	Sistolik HT
A-Esansiyel, primer ya da idyopatik	Artmış kalp debisine bağlı olanlar
B-Sekonder (nedeni bilinen)	Aort yetersizliği
Renal	Arteriovenöz fistül
Renal parenkimal hastalık	Patent ductus arteriosus
Akut glomerulonefrit	Tirotoksikoz
Kronik glomerulonefrit	Paget kemik hastalığı
Polikistik böbrek hastalığı	Beriberi
Diabetik nefropati	Hiperkinetik dolaşım
Hidronefroz	Aort duvarının sertleşmesine bağlı
Renovasküler	Ateroskleroz
Renal arter stenozu	Yaşlılık
İntrarenal vaskülit	
Renin salgılayan tümörler	
Primer sodyum retansiyonu	
Liddle sendromu	
Gordon sendromu	
Endokrin	
Akromegali	
Hipo ve hipertiriodizm	
Hiperkalsemi (hiperparatiroidizm)	
Sürenal	
Korteks	
Cushing sendromu	
Primer aldosteronizm	
Konjenital hiperplazi	
Medulla Feokromasitoma	
Sürenal dışı kromafin tümörler	
Karsinoid sendrom	
Eksojen hormonlar	
Östrojen	
Glukokortikoidler	
Mineralokortikoidler	
Sempatikomimetikler	
Tiamin içeren besinler	
Monamin oksidaz inhibitörleri	
Aort koarktasyonu	
Gebelik toksemisi	
Nörolojik hastalıklar	
Kafa içi basıncını artıran hastalıklar	
Beyin tümörü	
Ensefalit	
Uyku apne sendromu	
Akut porfiri	
Guillain barre sendromu	
Ailevi disotonomi	
Akut stres (cerrahi dahil)	
Hipoglisemi, yanık, pankreatit vd.	
İntravasküler hacim artışı	

2.1.5. Primer Hipertansiyon Patofizyolojisi

Primer HT toplumlardaki KB yüksekliğinin %95'inden fazlasından sorumlu olan ve nedenleri tam olarak ortaya konamamış bir klinik durumdur (27). Günümüz verileri ışığında primer HT'nin organizmada KB'yi düzenleyen birçok sistemdeki bozukluklar ve bunlar arasındaki karmaşık ilişkiler yumağından doğduğuna inanılmaktadır. Primer HT patofizyolojisinde rol oynayan temel faktörler tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Primer hipertansiyon patofizyolojisinde rol oynayan faktörler

Genetik Yapı
Fetal yaşamdaki faktörler
Böbrekler, sodyum metabolizması ve tuza duyarlılık
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
Sempatik sinir sistemi
Vasküler yapı
Nitrik oksit
Endotelin
İyon transport anormallikleri
Obezite
İnsülin Direnci

2.1.5.1. Genetik Yapı

Genetik faktörler temelde iki grup olarak değerlendirilebilir:

Monojenik ve polijenik formlar:

Monojenik formlar nadir görülürler ve tek bir gen mutasyonu ile değişen genetik yapı KB'yi düzenleyen sistemde bozukluğa yol açarak HT'a neden olur. Polijenik form çok daha sık görülür ve yüksek olasılıkla birden fazla geni ilgilendiren sorunlar bulunur. Monojenik HT formları otozomal geçişli olup, doğumdan itibaren var olan ciddi HT ile erken yaşlarda gelişen hemorajik inmelerle karakterizedir. En sık görülen form glikokortikoid yanıtı aldosteronizmdir. Aldosteron sentaz geninde mutasyon vardır. Düşük doz steroid ile KB kontrol altına alınabilmektedir. Hipermineralokortikoidizm ve Liddle Sendromu diğer monojenik HT formlarıdır. İlkinde 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin böbreğe

spesifik izoformunda, ikincisinde ise 16. kromozomda böbrek distal tübüler epitel hücrelerindeki Na⁺ kanallarını kodlayan gende defekt vardır (27, 29).

Esansiyel hipertansif hastaların büyük bölümündeki genetik sorunlar polijeniktir. Birçok gen araştırılmış olmakla birlikte, HT patofizyolojisinde rol oynadığına dair en güçlü kanıtları olan genler anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin-2 tip 1 reseptör, beta 2 adrenerjik reseptör, G-protein B3 subunitini kodlayan genlerdir (27, 29).

2.1.5.2. Böbrekler, Sodyum Metabolizması ve Tuza Duyarlılık

Primer HT'nin oluşumunda birçok faktör bir arada rol oynar; ancak böbrekler ve sodyum metabolizmasının yeri ve önemi büyüktür. Birçok çalışmada günlük sodyum alımı ile HT sıklığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (30, 31). Tuz tüketimi yüksek olan toplumlarda HT sıklığı artarken, çok düşük miktarlarda tuz tüketen toplumlarda HT sıklığı azalmaktadır. Orijinali 1998'de basılan ve Nisan 2006'da gözden geçirilen Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) çalışmasında sodyum alımını azaltmanın KB'de düşme ile paralellik gösterdiği ortaya çıkmıştır. İlginç olanı ise bu durumun normotansifler için de geçerli olmasıdır (27).

Böbreklerin de HT gelişiminde rolleri büyüktür. Dahl'ın yaptığı bir çalışmada hipertansif sıçandan alınan böbrek normotansif bir sıçana transplante edildiğinde, bu sıçanda da sodyum retansiyonu ile birlikte HT geliştiği görülmüştür (32). Aynı şekilde hipertansif sıçanlara normotansif sıçan böbreği transplante edildiğinde ise sıçanlarda KB'nin normale döndüğü gözlenmiştir. İnsanlarda da normotansif bir vericiden alınan böbrek, hipertansif bir böbrek hastasına takıldığında HT'nin düzelebileceği bilinmektedir (33). Primer HT'de böbrekten sodyum atılımı ile ilgili defektler için birçok mekanizma ileri sürülmüştür (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Sodyum atılımında defekt için öne sürülen mekanizmalar

Basınç natriürezin yeniden ayarlanması

Genetik defekt

Natriüretik hormonun rolü

Nefron heterojenliği

Nefron sayısında azalma

Hipertansif hasta grubunun önemli bir kısmı tuza duyarlı olarak sınıflanır. Siyah ırkta tuza duyarlılık oranı %70'in üzerinde iken beyaz ırkta bu oran %50-60 civarındadır. Tuz kısıtlaması ile erken dönemde KB'de düşme olan hastalar tuza duyarlı, yanıt vermeyenler ise tuza duyarsız olarak değerlendirilir. Tuza duyarlı hipertansiflerde tuza duyarlı olmayanlara göre mortalite oranı daha yüksektir. İlginç olan bir bulgu ise tuza duyarlı normotansiflerde de tuza duyarlı olmayan normotansiflere göre mortalitenin daha yüksek olmasıdır. Ancak diyetle tuz alımıyla KB arasındaki ilişki değişkenlik arz eder. Diyetle tuz alımının kısıtlanması KB'yi düşürürken, tuz alımının artması hipertansiflerin tümünde KB'yi arttırmaz. Ancak çok tuzlu diyetle artabilir. Tuza duyarlılığın genetik yapı ile ilişkisini gösteren veriler mevcuttur. ACE gen polimorfizmi (I alleli), alfa-addusin ve anjiyotensinojeni kodlayan gen defektleri tuza duyarlılık ve KB'de artma ile ilişkilidir (27, 29).

2.1.5.3.Fetal Yaşam

Brenner ve arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak HT gelişimine yol açabileceğini öne sürmüştür. Birçok gözlem neticesinde doğum ağırlığı ile nefron sayısı arasında yakın bir ilişki olduğu, doğum ağırlığı ile HT gelişimi arasında ters bir ilişki olduğu ve nefron sayısı ile HT arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (27).

2.1.5.4. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin (RAAS) esansiyel HT'deki rolü karmaşıktır. Plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların ancak %20'sinde artmışken, %50'sinde normal, %30'unda düşük bulunmuştur. Fakat bu normal aktivite düzeyleri total vücut sodyumu ile karşılaştırılınca rölative olarak yüksek bulunabilir. Bu değişken PRA seviyelerinin nefron heterojenitesinden kaynaklanabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettikleri, diğer nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı öne sürülmüştür (27).

2.1.5.5. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi esansiyel HT'si olan özellikle genç ve yüksek-normal KB olan hastalarda tanımlanmıştır. Bu bireyler emosyonel ve fiziksel streslere artmış KB ile yanıt verirler. Kalp hızı, kalp debisi, nabız basıncı, plazma noradrenalin düzeyleri bu hastalarda yüksek bulunmuştur. Ancak deneysel olarak noradrenalin infüzyonu başlangıçta KB'yi artırsa da zamanla düşüş görülmüştür. Plazma katekolaminleri ile KB arasında da korelasyon saptanmamıştır. Adrenerjik hiperaktivite gelişmesinde barorefleks duyarsızlığı rol oynayabilir. Labil HT'de de sempatik aktivasyonun rolü olabilir. Sempatik sinir sistemi ile renin salınımı, sodyum metabolizması ve RAAS arasında yakın ilişki söz konusudur (27, 29).

2.1.5.6. Vasküler Reaktivite

Kronik fiziksel ve emosyonel stresin yol açtığı artmış sempatik aktivasyon beraberinde vazokonstriksiyon ve vasküler hipertrofiyi getirir. Bu da periferik damar direncinde ve KB'de artışa sebep olur. Ayrıca hipertansif hastalarda zaman içinde damarlarda gelişen medyal kalınlaşma ve düz kas hücresi hipertrofisi gibi kalıcı yapısal bozukluklar, sekonder nedenli HT'de olduğu gibi neden ortadan kaldırılsa dahi devam edebilen KB yüksekliğine sebep olabilmektedir (27, 29).

2.1.5.7. Nitrik Oksit ve Endotelin

Nitrik oksit (NO), etki süresi son derece kısa ancak yüksek derecede geçirgen potent vazodilatatör bir gazdır. Ayrıca platelet agregasyonu ve adezyonunu, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu inhibe eder. Damar duvar gerilimi gibi uyarılara cevap olarak endotel hücrelerinden salınır. Kan basıncının düzenlenmesinde ve tromboz ve aterosklerozun inhibisyonunda önemli rol oynar. Fonksiyonel çalışmalar hipertansif hastalarda normotansif gruba göre NO bağımlı vazodilatasyonun bozulduğunu göstermiştir. Üstelik bu durum hipertansif ebeveynlerin normotansif olan çocuklarında da gösterilmiştir. Bu durumlarda NO sentaz enziminin aktivasyonunda defekt olduğu ileri sürülmektedir (29).

Endotelin-1 (ET-1) ise endotelin peptid ailesinin en önemli üyesidir. Endotel hücresinde sentezlenir ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunan ET-A reseptörlerini uyarak ciddi vazokonstriksiyona yol açar. İnsan HT patofizyolojisindeki ve normotansiflerde vasküler tonüsün kontrolündeki rolü hala araştırılmaktadır (29).

2.1.5.8. İyon Transport Anormallikleri

Hipertansiyon, arteriyoskleroz, kardiyak hipertrofi, İD, obezite ve tip 2 diyabet tümüyle benzer şekilde sitozolik kalsiyumda artma ve magnezyumda azalma ile birlikte. Hücre içi Mg düzeyi ile KB arasında ters ilişki vardır. Hücre içi Mg düzeyindeki azalmanın sebebi, hücre zarından sodyum bağımlı magnezyum kaçışıdır. Birçok araştırmacı hipertansif hastalar ve diyabetik hastaların hücrelerinde sitozolik serbest sodyum konsantrasyonunun normotansif hastalar ve nondiyabetik hastalara göre arttığını göstermişlerdir (34-37). Hem bu artışların, hem de tuza karşı duyarlılığın oluşmasında aşağıdaki membran iyon transport sistemlerindeki anormalliklerin rolü vardır.

- 1- Na⁺- K⁺ ATPaz
- 2- Na⁺-K⁺ 2Cl⁻ ko-transport
- 3- Na⁺- H⁺ antiport
- 4- Na⁺- Li⁺ kontr-transport
- 5- İntraselüler Ca⁺⁺ disregülasyonu (27, 29).

2.1.5.9. Obezite

Hipertansiyon ve obezite arasındaki ilişki tam olarak belirlenmiştir. Framingham kalp çalışmasında gösterildiği gibi erkeklerde ve kadınlarda HT prevalansı vücut ağırlığındaki artış ile birlikte artmaktadır (38). Çoğunlukla obez gruplarda HT prevalansı %50'lere yaklaşır. Obezite ile ilişkili HT'nin patofizyolojisi karmaşıktır. Obezlerde İD, leptin, tuza duyarlılık ve uygunsuz sempatik sinir sistemi aktivitesi KB'nin yükselmesinde rol oynamaktadır (29).

2.1.5.10. İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve HT poligenik hastalıklardır. İnsülin direnci, iskelet kaslarında glikozun kullanımının azalması ile karakterizedir. İnsülin direncinin HT'nin bir nedeni mi olduğu yoksa her iki hastalığın temel bir defektten mi kaynaklandığı tam olarak yanıtlanamamıştır. Hiperinsülinemi sodyum tutulumuna, hücresel proliferasyon ve matriks genişlemesi gibi vasküler yanıtlara neden olur. Ayrıca anjiotensin-2, ET ve vazoaaktif intestinal peptid gibi nörohümorale faktörleri artırarak endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu hızlandırır. Çeşitli büyüme faktörlerine etkisi ile de ateroskleroza hızlandırarak damar hasarı yapar (29).

2.1.6. Esansiyel Hipertansiyonun Oluşum Mekanizması

Normal KB: Kan basıncı, kalp debisi ile periferik arter direncinin ürünüdür.

Sistemik KB: Kalp Debisi x Periferik Arteriyel Direnç

Bu denklemin bileşenlerini düzenleyen nöral, hümorale ve metabolik etkenler belirli bir dengede kaldıkça, KB 'normal' sayılan düzeylerde bulunmaktadır. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde bunların ürünü olan KB da artmakta, diğer ifadeyle HT ortaya çıkmaktadır (39).

2.1.7.Hipertansiyonun Komplikasyonları

Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı klinik pratikte kardiyak, renal, serebral ve oküler komplikasyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinin koroner kalp hastalığı veya kalp yetersizliği (KY) nedeniyle, %33'ünün inme nedeniyle ve %10-15'inin renal yetersizlik nedeniyle öleceği bilinmektedir (40).

2.1.7.1.Serebrovasküler Komplikasyonlar

Hipertansiyona ikincil vaskülopati serebral fonksiyonları da etkilemektedir. Hipertansiyon primer serebral veya laküner infarktın ve serebral kanamanın en önemli tedavi edilebilir nedenidir. Hipertansif hastalarda inme riski normotansif bireylere oranla 3 kat artmıştır (41).

2.1.7.2.Böbrek Komplikasyonları

Son iki dekada artan son dönem böbrek yetersizliği prevalansının en önemli iki nedeni diyabetik nefropati ve hipertansif nefrosklerozdur. Renal arter ve arteriollerde HT'nin neden olduğu değişiklikler (hyalen arterioller skleroz, miyointimal hipertrofi ve hiperplazi ve fibrinoid nekroz) nefrosklerozun temel patofizyolojik mekanizmasıdır (42, 43). Kan basıncı ve serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı ve ilerleyici bir ilişki mevcuttur. Hipertansiyon aynı zamanda edinsel renal hastalıkların progresyonunu hızlandırmaktadır. Hipertansiyonun erken dönemlerinde, artmış KB'ye adaptasyon için preglomerüler arteriollerde vasokonstriksiyon gelişerek glomerüler kapillerin artmış sistemik KB'den korunmasını sağlar. Ancak zaman içinde artmış sistemik basınç yükü devam eder ve adaptif mekanizma yetersiz hale gelir. Bu durum renal hasarın oluşma sürecini başlatır (44, 45).

2.1.7.3.Kardiyak Komplikasyonlar

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerindedir. Artmış KB'nin kardiyovasküler sistemde neden olduğu

komplasyonlar; sol ventrikül hipertrofisi (SVH), KY, KAH ve kardiyak aritmilerdir.

Hipertansiyon, kardiyovasküler sistemde en sık SVH'ye neden olmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en güçlü bağımsız öngördürücülerindedir. Hipertansif hastalarda SVH ile inme, iskemik kalp hastalığı ve KY arasında doğrusal bir ilişki olduğu bildirilmiştir (46, 47). Hipertansif hastalarda SVH'nin prevalansı %20-30 arasındadır (48, 49). Sol ventrikül hipertrofisinin patogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da hemodinamik stres ve renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonunun patogenezi önemli olduğu bilinmektedir. Hipertansiyonun erken dönemlerinde, artan basınç ve hacim yüküne bağlı kardiyak miyositlerde hipertrofi gözlenir. Kalbin artan iş yüküne cevabı olarak gelişen bu durum adaptif bir mekanizmadır. Basınç ve hacim yükünün devam etmesi zamanla hipertrofiye olmuş miyosit liflerinin kalınlaşp kısalarak esnekliğini kaybetmesine ve dolayısıyla kalbin relaksasyonunun bozulmasına neden olur (50).

Hipertansiyonun kardiyak komplasyonlarından bir diğeri KY'dir. Hipertansiyon, KY'nin en önemli nedenlerinden biridir. Kalp yetersizliğinin en önemli nedeni olan iskemik kalp hastalığı vakalarının birçoğunun daha önceden var olan HT zemininde ortaya çıktığını dikkate alırsak aslında KY gelişiminde HT'nin rolünün önemini düşünülenden daha fazla olduğu anlaşılır. Diyastolik bozulma, ventriküler disfonksiyonun en erken ve en sık görülen belirtisidir. Ventriküler relaksasyon bozukluğunda, diyastolik hacmin korunmasını sağlamak için sol atriyal basınç artar ve zamanla pulmoner venöz HT ve pulmoner konjesyon gelişir. Diyastolik KY semptomları HT'nin erken evrelerinde dahi görülebilir. Hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyondan farklı olarak sistolik disfonksiyon uzun süre sessiz seyredebilir. Bunun en önemli nedeni kompensatuar mekanizmaların semptomatik KY'ye geçiş sürecini yavaşlatmasıdır (sempatik sistem aktivasyonu ve nörohumoral aktivasyon gibi). Genel olarak ventriküler sistolik disfonksiyon ventriküler dilatasyonun zaman içinde ilerlemesiyle ortaya çıkmaktadır (51, 52).

Hipertansiyon, KAH için major bir risk faktörüdür. Hipertansif hastalarda KAH gelişim mekanizması birçok patofizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Koroner arter hastalığı riski KB düzeyiyle özellikle de SKB düzeyiyle ilişkilidir. Hipertansiyona bağlı miyokard hipertrofisi ve kalbin iş yükünün artışı miyokardın

oksijen ihtiyacını artırır. Zaten sınırdaki olan koroner rezerv aterosklerotik plak formasyonu ile birleşince ciddi koroner iskemiye neden olabilir. Hipertansif hastalarda damar duvar hasarına bağlı inflamasyon, trombosit agregasyonu, endotelial ve düz kas hücre proliferasyonu aterosklerotik sürece katkıda bulunur. Hipertansif ratlar ile normotansif kontrol denekleri karşılaştırıldığında, hipertansif ratlarda kapiller yoğunluğunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (53).

Hipertansiyon direkt olarak veya SVH, KY ya da KAH'a ikincil olarak aritmilere ve ani ölüme neden olmaktadır. Hipertansif hastalarda en sık gözlenen aritmi atriyal fibrilasyondur (AF). Hipertansiyonda artan sol atrial çap AF'ye zemin hazırlamaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalar ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) yeni başlangıçlı AF ve AF nüksünü azaltma eğilimi taşıdığını göstermektedir (54, 55).

2.1.7.4.Oküler Komplikasyonlar

Hipertansiyona bağlı organ hasarının en önemli göstergesi retinopatidir. Hipertansiyona bağlı retinopati, retinal mikrosirkülasyonda HT'nin oluşturduğu değişiklikler nedeniyle oluşmaktadır. Kontrolsüz HT'nin göstergesi olan retinopati, aynı zamanda HT'nin ciddiyetini gösteren prognostik bir indikatör olarak kabul edilmektedir (56, 57).

2.1.7.5.Hipertansiyonun Miyokard Üzerine Etkisi

Hipertansiyonda, miyosit hipertrofisine ilave olarak miyokarda yeniden şekillenme meydana gelmektedir. Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda hipertansif kalp hastalarında ekstrasellüler matriks (ESM)'de fibriler kollajen miktarının arttığı ve fibrosis meydana geldiği gösterilmiştir (58-60). Reaktif ve ilerleyici interstisyel ve perivasküler fibrozis, miyokard sertliğine ve diyastolik disfonksiyon (DD)'a neden olmaktadır. Fibriler kollajen fibroblastlar tarafından sentez edilir. Normal erişkinde kalpteki hücre popülasyonunun üçte ikisini fibroblastlar oluşturmakta ve bu oran yaşla artış göstermektedir. Yaşlılarda diyastolik relaksasyon gecikmesinin nedeni budur. Fibroblastlar tip 1, tip 3, tip 4 ve tip 6 kollajen sentez eder ve bunları ESM'de depolarlar. Fibriler kollajen tip 1,

propeptidler içeren prokollajen (PIP) olarak sentez edilmekte ve ESM'de depolandıktan sonra propeptidler enzimatik olarak ayrılarak kana salgılanmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda fibriler tip 1 kollajen sentezinin anormal şekilde arttığı, bu hastaların hem koroner sinüs kanında hem de periferik kanında yüksek PIP değerlerinin saptanması ile gösterilmiştir (60). Ekstrasellüler matriksdeki kollajen miktarı, kollajen yapımı ile yıkımı arasındaki hız ve derece ile tayin edilir. Kollajen yıkımı matriks metaloproteinazlar (MMP) ve bunların doku inhibitörleri (TIMP) tarafından kontrol edilmektedir. Matriks metaloproteinaz doku inhibitörleri aktif MMP'lere 1:1 oranında bağlanarak MMP'leri inhibe etmektedir. Bir çalışmada SVH gelişmiş hipertansif hastalarda TIMP değerleri yüksek, MMP-2 düzeyi ise düşük bulunmuştur. Matriks metaloproteinaz-2 fibriler kollajen peptidleri ve yeni sentez edilmiş kollajen fibrillerini yıkan, parçalayan enzimdir. Sol ventrikül hipertrofisi olmayan hipertansiflerde ise MMP/TIMP dengesi normal bulunmuştur (61, 62). Bu nedenle SVH gelişmiş hipertansiflerde artmış kollajen sentezine ilave olarak MMP'lerde azalma ve TIMP'lerde artma meydana gelmesi nedeni ile de ESM'de yeniden şekillenme, fibrozis ve sertlikte artma oluşmaktadır. Bu durum, miyokardın relaksasyon hızında yavaşlamaya, diyastolik emmede azalmaya ve sertlikte de artmaya neden olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu ve diyastolik KY'ye neden olmaktadır. Fibröz doku birikiminin sürekli artmaya devam etmesi durumunda da zamanla miyosit kontraksiyonunun miyokardiyal güce dönüşmesi bozularak sistolik KY gelişmektedir.

Kollajen sentezi, kalbin yükleri (önyük, ardyük), RAAS, sempatik sinir sistemi ve büyüme faktörleri ile aktive edilmektedir. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin kronik aktivasyonu ESM'de kollajen miktarını artırarak miyokardda sertliğe neden olmaktadır (63-65). Çalışmalarda anjiyotensin-II ve ET-1'in basınç yükü varlığında miyokardda fibrozis oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Anjiyotensin-II, miyosit hipertrofisi ve fibroblast proliferasyonuna katkıda bulunmakta ayrıca anjiyotensin II, MMP aktivitesini azaltarak kollajen yıkımını da azaltmaktadır. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi muhtemelen bu etkileri kısmen ET-1 üzerinden yapmaktadır (66).

2.2. İnsülin, Etkisi ve İnsülin Direnci

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Birbirine iki disülfür köprüsü ile bağlı 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Beta hücreleri pankreas kütesinin yaklaşık %1'ini oluşturur (67).

İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen ve enerji homeostazisini sürdüren en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir. Glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini uyardıkları gibi birçok membran enzimini aktive ve inaktive edebilir, birçok protein ve mRNA'nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilirler (67). İnsülinin sentezi şu şekilde gerçekleşir:

- 1) Nükleusta insülini kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu gerçekleşir.
- 2) Oluşan mRNA sitoplazmaya gelerek kaba endoplazmik retikulumda translasyona uğrar.
- 3) Polipeptit sentezi, N-Terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.
- 4) Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru uzayarak sonuçta preproinsülini oluşturur.
- 5) Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsülin oluşur.
- 6) Proinsülin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınarak orada proteazların etkisiyle c-peptid segmentini kaybeder ve insüline dönüşür. Dönüşüm golgi cisimciğinden oluşan depo veziküllerinde devam eder.
- 7) İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C-peptid de salgılanır (67). Proinsülinin bir kısmı intakt olarak dolaşıma verilir. Dolaşımdaki insülin benzeri immün reaktivitenin %20'sini teşkil eder. Proinsülinin biyolojik etkinliği insülininkinin %10'u kadardır (67).

C-peptid insülin sekresyonunun periferik göstergesidir ve insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz (68). İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glikoz, aminoasitler (özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaaktif intestinal peptit, kolesistokinin), büyüme hormonu, glikokortikoidler, prolaktin, plasental laktojen hormon, cinsiyet hormonları ve parasempatomimetik ajanlardır. Hipertroidi, β hücrelerinin glikoza duyarlılığını

arttırır. Paratiroid hormonun (PTH) düşük dozlarda beta hücrelerini uyarırken yüksek dozlarda inhibe eder. Somatostatin ve epinefrin insülin sekresyonunu inhibe ederler. İnsülinin glikoz metabolizması üzerine etkileri özellikle üç dokuda belirginleşir: karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glikoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde, glikojen sentezini arttırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glikoz taşıyıcılarını arttırarak glikoz alımını çoğaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür. İnsülin, yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır (67).

İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çoğu dokuda, hücre membranlarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörü, tek bir polipeptit olarak sentezlenir, glikozillenir ve alfa beta subünitlerine ayrılır. Bunlar daha sonra disülfid bağlarıyla bağlı bir tetramer oluşturmak üzere bir araya gelirler. Her beta subunitinin hidrofobik bölümü plazma membranı içinde yer alır. Hücre dışında bulunan alfa subunitini insülin bağlanma bölgesi içerir. Beta subunitinin sitozolik bölümü, bir tirozin kinazdır ve insülin ile aktive olur. İnsülinin kendi reseptörünün alfa subünitlerine bağlanması, konumsal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, beta subunitlerine iletilir ve beta subunitindeki özgün bir tirozin biriminin hızlı otofosforilasyonuna neden olur. Ancak, reseptör tirozin kinazın, insülinin hücre içi etkileriyle bağlantısını sağlayan birçok aracı molekül vardır (67). İnsülin aktivitesinin bir kısmının, hedef proteinlerin serin veya treonin birimlerinin fosforilasyonu veya defosforilasyonu ile olduğu bilinmektedir. Bu nedenle reseptör tirozin kinaz aktivitesiyle insülin reseptör substratı (IRS-1, IRS- 2) adı verilen bir peptidin tirozinlerinin fosforile edildiği düşünülmektedir. İnsülin reseptör substratı-1 geni silinmiş farelerde glikoz homeostazının bozulduğu, glikoza intoleransın geliştiği bulunmuştur. Belirgin diyabet oluşmaması, kaybolan IRS-1 yerine, kısmen IRS-2 tarafından tutulmasıyla açıklanmıştır. Birçok dokuda insülin varlığında glikoz taşınımı artmaktadır. İnsülin, glikoz taşıyıcılarının (glikoz transport molekülleri, GLUT) hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine devamlı hareketini sağlamaktadır. Çizgili kas ve yağ dokusunda insülin GLUT-4 yardımıyla transloke olur. İnsülin bağlandıktan sonra, hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır. Hücre

içinde, insülin lizozomlarda yıkılır. Reseptörler de yıkılabilir, fakat çoğu hücre yüzeyine geri döner. Yüksek insülin düzeyleri reseptör yıkımını artırır, böylece yüzey reseptörlerinin sayısı azaltılır (down regülasyon) (67).

İnsülinin bağlanması çok geniş etkilere yol açar. En erken yanıt, glikozun hücre içine girişinin artmasıdır. Bu olay, membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde olmaktadır. İnsülinin neden olduğu fosforilasyonla ilişkili enzimatik aktivite değişiklikleri ise, dakikalar ve saatler içinde meydana gelir. İnsülin aynı zamanda birçok enzimin miktarını da artırır. Bunun için ise saatler veya günler gereklidir. İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit, plasentada yıkılır. Pankreastan salındıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkılır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar, tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır (67).

2.2.1. İnsülin Direnci

2.2.1.1. Tanım ve İnsidans

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi çevresel dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. Bu şekilde kan şekerinin yükselmesi önlenir. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine insülin aracılığı ile olan glukoz tutulumu azalır. Bu durumda oluşan İD'yi karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1.5-2.0 kat yüksek bir seviye oluşur (6). Telafi yolu ile artmış olan bu yüksek insülin düzeyi İD'yi gösterir.

İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testi (OGTT) olan sağlıklı bireylerin

%25'inde ve esansiyel HT'li hastaların da %25'inde İD saptanmıştır (6, 9). Bu yüzden İD toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir. İnsüline bağımlı olmayan diyabet, esansiyel HT ve koroner kalp hastalığı önemi giderek artan morbidite ve mortaliteden sorumlu olmakla birlikte yine de İD ile bunlar arasındaki bağıntıya ilişkin birçok konu henüz açıklığa kavuşmamıştır (5, 69). Örneğin relatif hiperinsülinemi ve insülin rezistans sendromuna ilişkin diğer özellikler sağlıklı görünümdeki kişilerin bir bölümünde belirlenebilirken insülin rezistansının prevalansı bilinmemektedir (70).

İnsülin rezistansının iyi bir şekilde tanımlanmamış oluşu klinikte kullanımını sınırlamaktadır (71). İnsüline karşı duyarlılık, normal glukoz toleranslı ve görünürde sağlıklı insanlarda bile çok geniş bir aralıkta (üç kat ile dört kat) dalgalanmaktadır (5). Ayrıca insülin duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olan vücut yağı olguların sadece üçte birinde İD ile ilişkili bulunurken intraabdominal yağ dokusu olguların büyük bir çoğunluğunda İD ile ilişkili bulunmuştur. Son yapılan çalışmalarda viseral yağ birikiminin hepatik İD ile genel obezitenin ise periferik (kas) İD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72).

2.2.1.2. Etiyopatogenez

İnsülin etki mekanizmaları 3 faza ayrılarak incelenebilir. Bunlar insülinin reseptöre bağlanması, hücre içi sinyal iletimi, hormon efektör sistemleridir. Bu fazlardan herhangi birindeki defekt İD'ye yol açabilir (73, 74). İnsülin direnci, insülinin normal etkilerine fizyolojik cevabın bozulduğu bir durumdur. Ayrıca, glukoz homeostazisinde insülin etkisinin bozulması ya da insüline verilen yanıtta eksiklik de denebilir. İnsülinin hedef dokular da pleiotropik etkileri vardır. Tanımlamanın yapıldığı ilk yıllarda İD hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin sayısında veya aktivitesinde azalma sonucu oluşan bir fenomen olarak düşünülmüştü. İnsülin direnci nedeni tam olarak bilinmeyen ve insülinin pleiotropik etkilerinden herhangi birine veya birden fazla sebebe bağlı olabilen, gerek moleküler defektler gerekse insülinin hedef dokularındaki etkilenmelerin farklı düzeylerde olması gibi, karmaşık mekanizmalara bağlıdır. İnsülin direncinin tedavi edilmesindeki başarı, mekanizmanın anlaşılmasında yatmaktadır. İnsülin direnci klinik açıdan, %80'i kas

ve %5-10'u yağ dokusunda glukoz tutulumu ve metabolizması üzerinde insülin etkisinin bozulmasıdır (75, 76).

Günümüzde HT, koroner kalp hastalığı, obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı fizyopatolojisindeki temel etken olan İD, toplumun %25'inde bulunan ve genetik olarak geçen hücre içi bir patolojidir. İnsülinin glukoneojenik prekürsörleri ve glukagonu baskılayarak indirekt yolla hepatik glukoz üretimini engellediği ve tip 2 DM'de açlık hiperglisemisi gelişiminin hepatik glukoz üretimindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Karaciğer spesifik insülin reseptörleri olmayan farelerde karaciğerde insülin etkisi engellenirse, ağır bir glukoz intoleransı ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelişecektir. Bu bize karaciğerin postprandial glukoz dengesinde indirekt etkiden daha çok direkt etki yaptığını ve insülinin kan şekerinin düşürücü etkisinde, kas glukoz kullanımının artmasından çok karaciğerde glukoz üretiminin baskılanmasının önemli rol oynadığını göstermektedir. Fare çalışmaları primer hepatik İD'de belirginleşen hiperinsülineminin bir süre sonra pankreatik insülin sekresyonunda herhangi bir defekt olmaksızın insülin reseptör "down-regulation" mekanizmasıyla sekonder ekstrahepatik bir İD'nin gelişimine, hiperinsülinemiye ve glukoz intoleransına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalmaya neden olur. Bu durum glukoneojenik yolun aktive olarak karaciğerde glukoz üretiminin baskılanamaması, lipojenik yolun aktive olarak trigliserid üretiminin artışına yol açmaktadır (77, 78).

Periferik İD, metabolik sendromda erken ve temel sorun olsa bile, hiperglisemiye belirleyen faktör beta hücrelerinin yeterliliğidir. Eğer beta hücrelerinde bir defekt yoksa, İD hiperinsülinemi ile aşılabilecek ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Beta hücrelerinde düzensizlik başladığında, düzensizlik ve yetersizliğe paralel olarak glukoz intoleransı da başlar. Sonuç olarak, beta hücre düzeyinde İD tip 2 DM'de insülin sekresyonunun bozulmasına katkıda bulunmaktadır (79, 80). İnsülinin kas hücresi ve yağ hücresi biyolojisinde önemli bir yeri vardır. Bu hücrelerdeki insüline bağlı glikojen sentezindeki azalmanın ana göstergesinin insüline bağlı glukoz transportundaki defekt olduğu saptanmıştır. Yağ hücresinde GLUT-4 ekspresyonunda bir bozukluk, kas hücresinde ise ekspresyonda değil GLUT-4'u taşıyan veziküllerin sitozolden plazma membranına translokasyonunda ve plazma membranıyla füzyonunda bozukluk vardır. İnsülin direnci durumunda her iki dokuda

insülinin reseptörüne bağlanmasında ve IRS'larının fosforilasyonunda azalma bulunur. Doku spesifik özelliklerden bir başkası ise yağ hücresinde IRS-1 ekspresyonunun azalmış olması ve buna bağlı olarak fosfoinositid-3 kinaz (PI-3K)'ın IRS-1 ile ilişkili aktivitesinde azalma görülmesi ama IRS-2 ile ilişkili aktivitesinin devam etmesidir. Kas hücresinde ise IRS-1 ve IRS-2 proteinlerinin düzeylerinin normal olmasına karşın her iki IRS'lar ile ilişkili PI-3K aktivitesinde azalma bulunmaktadır (81, 82). Yağ hücresindeki İD bu hücreden birçok humoral faktörün salınmasına neden olmaktadır. Yağ hücresinden salınan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve adiponektinin İD gelişmesinde rol oynadıklarını göstermektedir. Yağ hücresindeki İD varlığı adipositten salgılanan hormonlar aracılığı ile hem kas hem de karaciğer dokusunda İD gelişmesini sağlayabildiği öne sürülmüştür (83).

İnsülin direnci hiperglisemi ortaya çıkmadan yıllarca önce mevcuttur. İnsülin direnci geliştiğinde pankreas insülin sekresyonunu artırarak bunu kompanse eder ve böylece kan glukoz düzeyi normal kalır. Zamanla pankreasın insülin sekresyonu İD' nin ortaya çıkardığı ihtiyaçları karşılayamaz ve sonuçta diyabet ortaya çıkar. Glukoz intoleransının başlangıcı ve diyabet gelişimi arasındaki sürede İD' nin etkileri ortaya çıkar. Vasküler ve metabolik değişimler KAH riskini artırır (79, 80, 84). Sık rastlanan ve kolay tanınan bir kaç klinik özellik İD gelişimi ile ilgilidir. Santral obesite, fiziksel inaktivite, ileri yaş ve genetik faktörler İD' nin başlamasına katkıda bulunmaktadır. Bozulmuş insülin toleransı tip 2 DM olan kişilerin birinci derece yakınlarında, gestasyonel diyabet hikayesi olan kişiler ve polikistik over sendromlu bayanlarda sıklıkla bulunur (85, 86). İnsülin direncine neden olan genetik defektin çoğu kişide poligenik olduğu kabul edilen bir görüştür. Şiddetli İD ve tip 2 DM'li hastaların bir kısmında peroksizom proliferatörleri tarafından etkinleştirilen reseptör (PPAR) gama'da dominant mutasyonlar tanımlanmıştır (87).

2.2.1.3. İnsülin Direnci Ölçüm Metodları

A.İndirekt Metodlar (İnsülin Direncinin Kalitatif Değerlendirilmesi)

I. Tek Kan Örneğinde Basit İnsülin Direnci Ölçüm Metodları

1. Açlık glisemi düzeyi
2. Açlık insülin düzeyi

3. Açlık glisemi/insülinemi oranı
4. Açlık insülin/glisemi oranı
5. Açlık insülin/C-peptid oranı
6. McAuley indeksi
7. İnsülin FFA indeksi
8. Hepatik insülin sensitivitesi(ISI HOMA)
9. HOMA-IR
10. Quicky indeksi
11. Reciprocal Açlık insülin resistance index
12. Açlık Belfiore index
14. Raynaud index

II. Oral Glukoz Tolerans Testinde İnsülin Direnci Ölçüm Metodları

1. OGTT 'de 1. saat insülin düzeyi
2. OGTT 'de 1. saat glisemi düzeyi
3. OGTT 'de 1. saat insülin glisemi oranı
4. OGTT 'de 2. saat insülin glisemi oranı
5. OGTT 'de AUC glukoz– AUC insülin oranı
6. İnsülin 120 dak-1(μ U/ml)
7. Düzeltilmiş insülin cevabı
8. İnsülinojenik İndeks
9. OGTT İnsülin toplamı

B. Direkt Metodlar (İnsülin Direncinin Kantitatif Değerlendirilmesi)

I. İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar (HOMA dışındakiler ekzojen glikoza karşı insülin cevabının ölçümüne dayanır)

1. Homeostasis model assestment (HOMA)
2. Continuous infusion of glucose with model assestment (CIGMA)
3. Minimal model (Sık aralıklı IVGTT)
4. Hiperglisemik klemp

II. Sadece insülin direncini ölçen metodlar

1. Öglisemik hiperinsülinemik klemp (HECT)
2. İnsülin tolerans testi

C. Önerilen Yeni Göstergeler

1. İnsülin büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1)
2. Solubl CD36
3. Ferritin
4. C-Reaktif Protein
5. Adiponektin
6. Tümör Nekroz Faktör alfa
7. Sex Hormonu Bağlayıcı Globulin (SHBG)

2.2.1.4.İnsülin Direncinin İndirekt Ölçümü

A.Tek Kan Örneğinde Basit İnsülin Direnci Ölçüm Metodları

1.Açlık Glisemi Düzeyi: Açlık glisemi düzeyi klinikte en basit insülin sensitivite indeksi olarak değerlendirilebilir (88). Açlık 90 mg/dl ve üzeri glukoz değeri en basit insülin sensitivite indeksidir. Nondiabetiklerde iskelet kasındaki İD açlık ve 2.saat kan şekeri düzeyinin önemli belirleyicisidir ve hepatic İD ile kuvvetli bağlantısı vardır (89).

2. Açlık İnsülin Düzeyleri: Son yıllarda yapılan gözlemler açlık insülin düzeyinin de tek başına İD'yi doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glikoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi 313 mU/ml olanların %74'ünde, 318mU/ml olanlarında tümünde İD saptanmıştır (90, 91). Yine başka yapılan bir çalışmada açlık insülin düzeyi >12.2 mU/l olanlarda İD olarak kabul edilmektedir (92).

3. Açlık Glisemi/İnsülinemi Oranı: Gliseminin (mg/dL) olarak, insülinin de (mU/l) olarak birbirlerine oranlanması ile bulunan değer İD değeri olarak kullanılmıştır. Açlık glisemi/insülinemi oranının bu şekilde < 4.5 olması İD kabul edilir (88).

4. Açlık İnsülinemi/Glisemi Oranı Pm/Mm: Serum insülin düzeylerinin (picomol) ve glukoz düzeylerinin (micromol) molar olarak birbirleriyle oranlanması İD olarak kullanılmıştır. Caro tarafından erkeklerde yapılan bir çalışmada molar insülin/glisemi oranının > 22 olması İD olarak değerlendirilmiştir (93).

5. İnsülin/C-Peptid Oranlarına Göre İnsülin Direnci: Klinikte pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren popülasyon çalışmalarında hastadan elde edilen açlık insülin ve C-peptid değerlerini birbirleriyle oranlayarak İD varlığı hakkında fikir edilebilir. Oranlar, periferik İD ölçümünde "altın standart" olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir

korelasyon gösterirler ($p < 0.01$). Serum insülin düzeylerinin (picomol) ve C peptid düzeylerinin (picomol) molar olarak birbirleriyle oranlanması İD olarak kullanılmıştır. İnsülin (pM)/C-peptid (pM) oranı > 0.1 bulunması hastada periferik İD varlığını gösterecektir (93).

6. McAuley İndeksi: Açlık insülin düzeyi ve trigliserid düzeyi kullanılarak yapılan bu kombine testin İD'yi göstermede anlamlı olabileceği ileri sürülmüştür (94).

7. İnsülin FFA İndeksi: Açlık insülin ve FFA (free-fatty acid, serbest yağ asitleri) düzeyleri kullanılarak oluşturulan bu kombine testinde İD'yi daha duyarlı gösterebileceği ileri sürülmüştür (95).

8. Hepatik İnsülin Sensitivitesi (Isı Homa): Formülü $(22.5 \times 18) / \text{Açlık insülin} \times \text{Açlık glukoz}$ olarak hesaplanır. Bazal hepatik glukoz aşırı üretimi İD'ye bağlıdır. Hepatik insülin sensitivitesi (ISI HOMA) hepatik glukoz üretimini yansıtır. Non diabetiklerde iskelet kasındaki İD açlık ve 2. saat kan şekeri düzeyinin önemli belirleyicisidir ve hepatik İD ile kuvvetli bağıntısı vardır (89).

9. HOMA-IR: Sadece glisemi ve insülin düzeyinin basit olarak hesaplanması ile elde edilen HOMA-IR (Homeostasis model insulin resistance index) öglisemik klempten yakın korelasyon göstermiştir ($r = 0.83$, $p < 0.01$). Bu yüzden İD'yi saptamada güvenilir bir test olarak öngörülmüştür (96).

10. Quicky İndeksi: Açılımı Quantitative Insulin Sensitivity Check Index'dir. Tek kan örneğinde açlık insülin ve açlık glisemi değerlerinden matematiksel olarak hesaplanan bu testte cut-off değeri nonobezler için $0.382 + 0.007$, obezler için $0.331 + 0.01$, diabetikler için $0.304 + 0.007$ bulunmuştur (97).

11. Resiprokal Açlık İnsülin Rezistans İndeksi: Formülü $1 / \text{HOMA-IR}$ olarak hesaplanabilen ve sadece açlık insülin düzeyinin kullanılabilirdiği basit bir testtir (98).

12. Açlık Belfiore İndeksi: Formülü $2 / [(\text{insülin } 0' \times \text{glukoz } 0') + 1]$ ile açlık glisemi ve insülinemi düzeylerinden elde edilir (99).

13. Raynaud İndeksi

B. Oral Glukoz Tolerans Testinde İnsülin Direnci Ölçüm Metodları

1. OGTT 'de 1. Saat İnsülin Düzeyi: Normal bireylerde OGTT de glukoz verilmesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 150 mU/mL altındadır. Bunun üstündeki değerler İD'yi gösterir (100).

2. OGTT 'de 1. Saat Glisemi: Adult Treatment Panel (ATP) III 'e göre metabolik sendromlu bireylerde OGTT'de glukoz verilmesinden 1 saat sonra plazma glukoz düzeyinin >155 mg/dL olması Tip 2 diabeti predikte etmektedir (101).

3. OGTT 'de 1. Saat İnsülin Glisemi Oranı: Normal bireylerde OGTT'de glukoz verilmesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 150 mU/ml altındadır. Bunun üstündeki değerler İD'yi gösterir (88).

4. OGTT 'de 2. Saat Glisemi/İnsülinemi Oranı

5. OGTT 'de AUC Glukoz-AUC İnsülin Oranı: Oral glukoz tolerans testinde 1. ve 2. saatler arasında eğri altında kalan alanın (AUC) trapezoidal metoda göre hesaplanmış alan formülü ile glukoz ve insülin için ayrı ayrı hesaplanarak birbirine oranlanır (98).

6. İnsülin 120 Min-1 (μ U/MI)

7. Düzeltilmiş İnsülin Cevabı (Corrected İnsülin Response): Bu testte 2 saatlik OGTT 'de elde edilen glisemi ve insülin değerleri (0. dakika ve 120. dakika) kullanılır. Bu indeks öglisemik klemple orta derecede bir bağıntı göstermektedir ($r=0.6$). Test ile aynı zamanda insülin sekresyonunu da ölçmek mümkündür (102).

8. İnsülinojenik İndeks: Oral glukoz tolerans testinde 30. dakikadaki insülin ve glisemi düzeyinin oranlanmasıyla elde edilen bu test insülin sensitivitesi yanında insülin sekresyonu hakkında da bilgi verir.

9. OGTT İnsülin Toplamı: Oral glukoz tolerans testinde açlık, 1. saat ve 2.saat insülin düzeylerinin toplamı ile hesaplanır (100).

2.2.1.5. İnsülin Direncinin Direkt Ölçümü

A. İnsülin Direncini ve Sekresyonunu Birlikte Ölçen Metodlar

1.Homeostasis Model Assesment (HOMA): Normal bireylerde ($r: 0.83, p< 0.0$) ve diyabetik hastalarda ($r: 0.92, p< 0.0001$) HOMA, HECT ile güçlü korelasyon gösterir (88).

2. Glikozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CİGMA): Hem glukoz intoleransı, insülin rezistansı hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı arteriyalize edilir (60°C sıcaklıktaki-sıvı olmayan ortamda 30 dakika bekletilerek). Diğer koldan 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu 3

değerin ortalamasından elde edilen rakamlar (glukoz mmol/l, insülin mU/ml, C-peptid mmol/L birimlerine dönüştürülerek) hastanın beta hücre fonksiyonunu, İD'yi değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü korelasyon vardır (normal bireylerde: 0.79, $p < 0.0002$; diyabetik hastalarda $r: 0.91$, $p < 0.0002$) (103).

3. Minimal Model (Sık Aralıklı İVGTT): İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 08.00'de 10 saatlik açlık sonrası başlatılır. -15, -10, -5, -1 ve 0. dakikalarda kan örnekleri alındıktan sonra 0.5 gr/kg glukoz hızla İV olarak verildikten sonra 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160 ve 180.dakikalarda kan örnekleri tekrar alınır. Bergman tarafından geliştirilen bir bilgisayar programı (Minmod) yardımıyla glukoz duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Minimal model, daha az invaziv oluşu, yapılımlı için çok kompleks donanım ve özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle özellikle bilimsel araştırmalarda yaygın kullanılan değerli bir testtir. Alınan örnek sayısının, dolayısıyla kan miktarının bir dezavantaj olabileceği görüşünden yola çıkılarak, daha az örnek alınmasıyla da sağlıklı sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir (104).

4. Hiperglisemik Klemp: Hasta HECT 'de olduğu gibi teste hazırlanır. Glisemi düzeyini 210 mg/dl düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla testin ilk 14 dakikasında 9.622 mg/m² dozunda hızlı ve yüksek dozda glukoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5-10 dakika aralarla alınan arteryalize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan glisemi değerini bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek glukoz infüzyon dozları yeniden belirlenir. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı (M değeri) 8.03}0.68 mg.kg-1.dk-1, erken faz insülin salınımı (0-10 dk.) 47.6}6, geç faz insülin salınımı 64} 3 mU/mL (ortalama 65.8 mU/mL) olarak bildirilmiştir. Testin nisbeten invaziv oluşu, bu konuda deneyim edinmiş eleman gerektirmesi, pahalı olması nedeniyle rutin kullanımda yeri yoktur, araştırma amacıyla kullanılır (105).

B. Sadece İnsülin Direncini Ölçen Metodlar

1. Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp: Periferik İD'yi belirlemede "gold standart" olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını

saptamaya dayanır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı (GDR) 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. Periferik İD olan bireylerde GDR azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (106, 107).

2. İnsülin Tolerans Testi: İnsülinin İV verilmesini izleyerek lineer olarak azalan glisemi düzeyi insülin sensitivitesini yansıtır (100).

2.2.1.6. Muhtemel Yeni Metodlar

1. İnsülin Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1 (IGFBP-1) (Insülin Growth Factor Binding Protein-1): İnsülin büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) İD'yi değerlendirmede yeni bir değerlendirme metodudur. Fakat bu konuda daha fazla çalışmalara gereksinim vardır (108).

2. Solubl CD36: Okside LDL lipoproteinleri temizleyerek köpük hücre oluşumuna yol açan makrofaj üzerindeki proaterojenik CD36 molekülü makrofaj üzerinde bulunmaktadır. İnsülin direncinde makrofajlardaki değişmiş insülin sinyal iletisi makrofajlardaki CD36'nın artmış ekspresyonuna yol açar. Diyabetiklerde ve İD'de solubl CD36'nın arttığı bildirilmiştir. Gelecekte İD'nin muhtemel bir markeri olarak öngörülmektedir (109).

3. C-Reaktif Protein: Artmış trigliserid düzeyi, azalmış HDL, artmış KB ve açlık plazma glukozu ile yakın ilişkili bulunan ve de sistemik subklinik inflamasyonun bir markeri olan yüksek duyarlıklı C reaktif proteinin (hs-CRP) İD ile de doğrudan bağıntılı olduğu gösterilmiştir (110-112).

4.Ferritin: Son zamanlarda ferritinin hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi ile ilişkisi bulunmuştur. Özellikle açlık glukozu ve açlık insülin düzeyleri ile ferritin arasında pozitif bağıntı gösterilmiştir (113, 114).

5. Adiponektin: Yağ dokusundan salgılanan bir sitokin olan adiponektin düzeyinde azalma, İD'de artma ile ilişkili bulunmuştur (115). Yine adiponektin düzeyinde azalma diyabet gelişmesinde bir risk olarak öngörülmüştür (116, 117).

6. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF-ALFA): Tümör nekroz faktör alfanın HOMA ve insülin klemp ile ilişkisi kanıtlanmıştır (118, 119).

7. Sex Hormon Bağlayıcı Globulin: Düşük sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinin hiperandrojenemik obez kadınlarda İD markeri olarak öngörülmüştür (120).

2.2.1.4.İnsülin Direnci ve Hipertansiyon

İnsüline bağımlı olmayan Tip 2 diyabet, HT ve obezite sıklıkla bir arada bulunan ve birbiriyle ilişkili görünen, toplumda sık rastlanan hastalıklardır. Obezite ve diyabet olmaksızın da HT ve İD birlikte olabilmektedir (7, 121). Non-obez hipertansiflerde hiperinsülinemi bulunduğu ilk kez Welborn tarafından 1966 yılında bildirilmiştir (122). Daha sonra 1976'da Berglund, 1978'de Reaven ve Hoffman bu birlikteliği doğrulamışlardır. İD ile HT arasındaki bu etkileşimin ortak bir genetik komponenti de bulunabilir (8, 123). Örneğin Avrupalı beyazlarda İD ve HT arasında sıkı bir ilişki varken normotansif siyahlar ve pima Hintlilerinde benzer bir ilişki yoktur. Bununla birlikte birçok hipertansif siyah insülin rezistandır. Hatta ailesinde HT öyküsü bulunan sağlıklı olguların bile %5'inde insülin duyarlılığının azaldığı, bazal ön kol damar basıncının ve Na/Li kontrtransportunun arttığı saptanmıştır (124).

Esansiyel HT etiopatogenezinde rol oynayan faktörlerden birisi de İD ve buna bağlı artmış insülin düzeyleridir. Birçok çalışma İD, hiperinsülinemi ve HT arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmıştır (7-9, 121, 125). Ferrannini ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada esansiyel HT'si olan ancak diyabeti olmayan ve kiloları normal bireylerde %25 oranında İD tespit etmişler ve İD'nin şiddeti ile KB yüksekliği arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (9). Yine metabolik sendromlu bir hasta grubunda yapılan çalışmada KB seviyeleri ile insülin düzeyleri ve klempleme tekniği ile hesaplanan İD arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ancak sonuçlar faktör analizi yöntemi kullanılarak değerlendirildiğinde KB'nin İD ile kuvvetli bir ilişki göstermediği görülmüştür (126). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise İD ne kadar fazla ise plazma insülin düzeyi ve KB'nin de o oranda yüksek olarak saptandığı bildirilmiştir (127).

2.2.1.5. Hipertansiyonda İnsülinin Nedensel Rolü

İnsülin direncini açıklamak için insülinin reseptörüne bağlanma anormalliklerini, glikoz transportundaki defektleri, insülin sensitif hücrelerde sinyal ileti yollarındaki değişiklikleri ve glikoliz, glikoz oksidasyonu veya glukagon sentezindeki metabolik anormallikleri içeren birtakım mekanizmalar ileri sürülmüştür. Esansiyel HT'de İD'nin rolü ile ilgili henüz herşey bilinmemektedir (128). Konu ile ilgili birkaç noktaya özellikle değinmek gerekir. İlki, İD esansiyel HT'de sıktır. İkincisi, obezite İD ile ilgili her vakayı açıklayamaz. Üçüncüsü, insülin duyarlı dokularda insülin doğrudan kalsiyum pompasını stimüle eder ve hücreden kalsiyum kaybına yol açar ve bir adipositte artan sitozolik kalsiyum düzeyleri İD'yi indükleyebilir (129-131). Eğer bir hücre insüline rezistan ise insülin uyarısı ile gelişen hücresel kalsiyum kaybı azalacaktır ve vasküler düz kas hücrelerinde artan intraselüler kalsiyum düzeyi vazokonstriktörlere duyarlılığın artmasına ve KB'nin yükselmesine neden olacaktır.

İnsülin direnci ve HT arasındaki bağlantıyı açıklamak için ileri sürülen diğer iki mekanizma artmış adrenerjik sinir sistemi aktivitesi ve artmış renal sodyum retansiyonudur (132, 133). Her iki hipotezin altında hipertansif kimselerde İD'nin selektif olabileceği tahmini yatar. Buna göre iskelet kası ya da karaciğerde ya da her ikisinde varolan İD dolaşımdaki insülin düzeyini artıracaktır. Bununla birlikte renal tübül veya adrenerjik sinir sisteminde yok denilecek kadar az bir rezistans olacaktır. Sonuçta vazokonstriktör hipotezinin doğru olması için adrenerjik sinir sisteminin aktivasyonu ile indüklenen vazokonstriksiyon ile insülinin direkt vazodilatatör etkisi arasında bir dengesizlik olmak zorundadır. Glikoz yüklemesine hiperinsülinemik bir yanıt ve İD tuza duyarlı normotansif kişilerde tanımlanmış olmakla beraber tuza duyarlı olmayan normotansiflerde böyle bir durum gösterilmemiştir(134, 135). Tuza duyarlı olmayan hipertansiflerle karşılaştırıldığında tuza duyarlı hipertansiflerde bu tuza duyarlılığı İD ile sıklıkla ilişkili olan dolaşımda artmış LDL düzeyi gibi metabolik anormalliklerle birlikte (134-136). Bu nedenle KB'nin tuza olan duyarlılığı lipid ve glikoz metabolizması bozuklukları ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Plazma renin düzeyleri düşük olanlara kıyasla plazma renin düzeyleri normal ya da yüksek olan sağlıklı gönüllülerde hiperlipidemi ve bozulmuş insülin

duyarlılığı tanımlanmıştır (137, 138). Bunun için bu kaynaklardan elde edilen veriler çelişkilidir. Tuza duyarlı bireyler daha önce değinildiği gibi muhtemelen daha düşük plazma renin aktivitesine sahiptir. Şimdilik tuza duyarlı bireyler artmış karbonhidrat ve lipid anormallikleri için riskli bir gurubu teşkil ederler (139). Tuz duyarlılığı ve İD'nin ortak genetik birlikteliği de düşünülmektedir (140).

Kısaca, insüline bağımlı olmayan DM'u veya obezitesi olmayan bazı esansiyel HT'li hastalarda da İD vardır. Bazı kanıtlara dayanılarak söylenebilir ki İD Na⁺ reabsorbsiyonunda artış, artmış vasküler tonus ve adrenerjik sinir sistemi aktivasyonu ile sonuçlanır. Alternatif bir görüşe göre ise İD renin anjiyotensin sisteminin anormal regülasyonu ile ilişkilidir. Çevresel faktörler bu defekti şiddetlendirebilir. Örneğin, İD olan hastalar kilo aldığında ya da İD'yi artıran diüretik, beta bloker gibi ilaçlar kullandıklarında HT daha da kötüleşebilir. Yine de bu hastalarda İD'nin primer defekt mi yoksa diğer birtakım anormalliklerin belirteci mi olduğu açık değildir (141). Esansiyel HT'de insülinin etkinliği bozulmuştur (Tablo 2.11) (142).

Tablo 2.6. Hipertansiyon'da insülin direnci mekanizmaları

-
- 1- İskelet kasında azalmış non-oksitatif glikoz metabolizması**
 - 2- Post-reseptör defektler**
 - PI3K-Akt yoluyla sinyalizasyonda azalma
 - Plazma membranına GLUT-4 mobilizasyonunda azalma
 - İnsülin aracılı glikoz transportunda azalma
 - Glikojen sentaz aktivitesinde azalma
 - Artmış Reaktif Oksijen Türevleri
 - 3- İskelet kası lif tipinde değişim**
 - Yağ dokusu artışı
 - İnsüline duyarlı yavaş kasılan iskelet kas liflerinde azalma
 - 4- İskelet kası kan akımında azalma**
 - Nitrik oksit oluşumunda azalma
 - Vasküler hipertrofi
 - Artmış vazokonstriksiyon
-

(PI3K: Fosfoinositid-3 kinaz, GLUT: Glikoz transport molekülleri)

Tedavi edilmemiş esansiyel HT hastalarının açlık ve postprandial plazma insülin düzeyleri, yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş normotansif hastalara göre vücut ağırlığından bağımsız olarak daha yüksektir. KB ile plazma insülin seviyeleri arasında direkt bir korelasyon görülmüştür. Sekonder HT'de ise plazma insülin seviyeleri ile KB arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle İD ve

hiperinsülinemi HT'nin bir neticesi değil, her ikisi de bu duruma zemin hazırlayan bir genetik yatkınlığın sonuçlarıdır. Hipertansif ebeveynlerin çocuklarında anormal glikoz metabolizmasının görülebilmesi bu tespiti desteklemektedir (142).

2.3. Diyastol ve Diyastolik Disfonksiyon

Diyastolün değişik tanımlamaları yapılmakla beraber, klinik olarak genellikle aort kapaklarının kapanmasından mitral kapakların kapanmasına kadar olan dönem diyastol olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikülün normal diyastolik fonksiyonu, kalbin istirahatte ve egzersizde normal diyastol sonu volümünü, diyastolik basıncı artırmadan (12 mmHg 'nın üzerine çıkarmadan) sağlayabilmesi olarak tanımlanır (143).

Diyastolik disfonksiyon için değişik tanımlamalar vardır.

a) Ventrikülün doluş kapasitesinin sol atriyum basıncında kompensatuar artış olmadan sağlanamaması.

b) Ortalama pulmoner kapiller basıncının 12 mmHg 'nın altında olması durumunda ventrikül doluşunun bozulmasına bağlı kardiyak debide azalma.

c) Bir veya her iki ventrikülün doluşuna rezistans varlığı ile birlikte basınç-volüm eğrisinin yukarıya doğru kayması (Aynı volümün dolması için daha yüksek basıncın gerekmesi).

Bu tanımlamaların ortak özelliği, ventrikül doluşunun engellenmesi ve ventrikül içi basıncın artarak konjesyona neden olmasıdır. Diyastolik disfonksiyon ventrikülün gevşemesinin bozulması (erken diyastolü kapsar), kompliansın azalması (erken ve geç diyastol boyunca doluşu etkiler) ve perikardiyal sınırlama ile olmaktadır (144).

2.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, çoğu kalp hastalıklarının teşhis ve takibinde çok önemli bir rol oynar. Bunun nedeni güvenilir, non-invaziv, tekrarlanabilir, nispeten pahalı olmayan ve kalp hastalıklarını kesin tanımlayabilme yeteneğine sahip bir teknik olmasıdır (145). Ekokardiyografi, ultrasonik dalgaları kullanarak kalbin fonksiyonu ve yapısı hakkında bilgiler veren girişimsel olmayan bir yöntemdir. Vücuttan yansıyan ultrasonik dalgalar EKO cihazında toplanır ve bilgisayar programı yardımıyla görüntü haline getirilir. Bu yansıyan dalgalardan sırasıyla büyüklüğüne

göre A-mod, mesafe ve hareketine göre M-mod ve çok sayıda yansıma noktalarının birleştirilmesiyle de B-mod (iki boyutlu) görüntüleme elde edilir (146).

2.4.1. M-mod Ekokardiyografi

Ultrasonografinin kalp hastalarında ilk kullanım şeklidir. Günümüzde tek başına nadiren kullanılır. Çünkü tek bir ultrasonik dalga ile yalnız bir aks boyunca kalbin zamana göre mesafesinin kaydını yapmaktadır. Bununla birlikte M-mod teknikleri mükemmel temporal rezolüsyon sağlar ve duvar kalınlığı, boşlukların genişliği ve kapak hareketlerinin değerlendirilmesinde çok faydalıdır (145).

2.4.2. İki Boyutlu B-mod Ekokardiyografi

İki boyutlu EKO genel anlamda kalbin anatomik ve fonksiyonel yapısı hakkında bilgi verir. Özellikle bölgesel duvar hareketlerinin, kapak yapılarının, kalsifikasyonların ve perikardiyal efüzyon varlığının değerlendirilmesinde çok yararlıdır (147). İki boyutlu EKO, SV ve çevresini birçok düzlemde görüntüleyebildiğinden odacık hacimlerinin ve ejeksiyon fraksiyonu (EF)'nin hesaplanması konusunda M-mod EKO'dan belirgin olarak daha üstündür (148).

2.4.3. Doppler Ekokardiyografi

Hareket eden cisimlere gönderilen ve onlardan geri dönen ultrasonik dalgaların frekansları arasındaki farkın değerlendirilmesi sonucu Doppler geliştirilmiştir. Sabit bir referans noktasına doğru yaklaşan dalgasal hareketin dalga boyu kısalır, frekansı artar. Eğer uzaklaşmaktaysa dalga boyu uzar, frekans azalır. Buna göre hedef nesneye giden ve yansıyan dalganın frekans değişimlerini ölçerek bu nesnenin hareket hızının ve yönünün belirlenebilmesi mümkündür. Kan akımını temsil edebilecek en iyi yansıtıcı nesnelere eritrositler seçildiğinde, kan akımlarının frekans değişimleri de ölçülebilir. Kullanılan Doppler sisteminde transdüserden uzaklaşan kırmızı hücrelerden gelen sinyaller mavi, transdüser

yaklaşan kırmızı kan hücrelerinden gelen sinyaller kırmızı renkte kodlanmaktadır (147, 149, 150).

2.4.4. Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku Doppler EKO son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

1. Renkli Doku Doppler (RDD): İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir. Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (151).

2. Pulsed Wave Doku Doppler (PWDD): Sample volüm miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için sample volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri -20 cm/sn ile $+20$ cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için

miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir (151).

2.4.5. Stres Ekokardiyografi

Ekokardiyografi yöntemi, kalbin duvarlarının anatomisini ve kasılma durumunu görünür hale getirdiğine göre, istirahatta ve stres durumunda miyokard segmentlerinin hareket durumlarını gösterebileceği açıktır. Bu gerçek stres ekokardiyografi (SE) kavramını ortaya koymuştur (152). Günümüzde SE en yaygın olarak, iki boyutlu transtorasik EKO yöntemi ile yapılmaktadır. Gerekli görülen durumlarda transözofajiyal EKO ile de yapılmaktadır. M-Mode EKO yöntemi, segment hareketlerinin ölçümünde yardımcı olarak kullanılmaktadır. İki boyutlu görüntüleme olarak, modern makinelerde standart olan harmonik görüntüleme kullanılmaktadır. Endokard sınırını daha iyi belirlemek için, gereken olgularda, sol tarafa geçebilen kontrast ajanlar kullanılmaktadır. Bugün SE yöntemleri, kullanılan stres ajanına dayalı olarak adlandırılmaktadır. Buna göre en yaygın kullanılan SE yöntemleri şunlardır (153):

A. Egzersiz stres EKO

1. Koşu bandı (“Treadmill”)
2. Bisiklet

B. Egzersiz dışı stres EKO

1. Dobutamin
2. Dipiridamol

Bisiklet ergometresi: Bisiklet ergometresi ile yapılan egzersiz EKO 2 türlü yapılmaktadır:

1. Oturur (“upright”) pozisyonda;
2. Yatar (“supine”) pozisyonda.

Yatar pozisyonda yapılan test son zamanlarda daha çok tercih edilmektedir. Bunun için, hastanın yatar pozisyonda pedal çevirmesini sağlayacak şekilde, üzerine pedal takımı monte edilmiş özel yapılmış masa gereklidir.

Testin yapılışı

Önce istirahat görüntüleri kaydedilir. Sonra, 25 Watt ile teste başlanır; 2 dk'da bir 25 Watt artırılarak maksimal egzersize ulaşılır. Pedal hızı ("cadence") olarak çoğunlukla 60 rpm kullanılır. Testin her evresinde görüntü kaydı yapılır. Test bitiminden sonra, eğer duvar hareket bozukluğu olmuşsa, düzelme süreci izlenir. Testin önemli dezavantajlarından biri, hastaların bir kısmının pedal çevirmeyi becerememeleridir; hastalar özellikle yatar pozisyonda pedal çevirmede zorlanmaktadırlar. Buna karşılık yatar pozisyonda venöz dönüş, dolayısıyla preload artmakta ve eğer varsa iskemi daha erken evrelerde ortaya çıkmaktadır. Testin her evresinde görüntü alınmakla birlikte, genellikle değerlendirme, istirahat ve pik egzersiz dönemlerinin görüntüleri üzerinden yapılmaktadır (153-155).

SE'in klinik kullanım alanları şöyle sıralanabilir:

1. KAH tanısı,
2. Miyokard infarktüsü sonrası risk belirlenmesi,
3. Miyokardiyal canlılık araştırması,
4. Dispne ve yorgunluk semptomlarının araştırılması,
5. Preoperatif risk belirlenmesi,
6. Kapak hastalığının derecesinin belirlenmesi,
7. Pulmoner HT değerlendirilmesi (156).

SE, iskemik kalp hastalığı dışında, kapak hastalarının, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati hastaların ve pulmoner HT'li hastaların değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (157, 158).

2.4.6. Sol Ventriküler Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi

2.4.6.1. Sol Ventrikül Relaksasyonunun Değerlendirilmesi

İzovolumetrik Gevşeme Zamanı (İVGZ): İzovolumetrik gevşeme zamanı, SV hacminin sabit kaldığı aort kapağın kapanmasından mitral kapağın kapanmasına kadar geçen süredir. Dolayısıyla İVGZ aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir (159).

Basınç Azalmasının Zirve Hızı (-dp/dt): İnvaziv bir gösterge olan ve kateter sırasında ölçülebilen $-dp/dt$ birim zamandaki basınç azalmasını verir. Peak $-dp/dt$ relaksasyon süresince sadece bir anı yansıtmaması ve SV ve aort basınçlarından etkilenmesi en önemli dezavantajıdır.

Gevşeme zaman sabiti (tau): İlk kez 1976 da Weiss ve arkadaşları tarafından ortaya atılan formüle göre hesaplanan önemli bir diyastolik performans göstergesidir. Dolayısıyla tau, aort kapağın kapanmasından mitral kapağın kapanmasına kadar olan basınç azalma dalgasının herhangi bir noktasından hesaplanabilir.

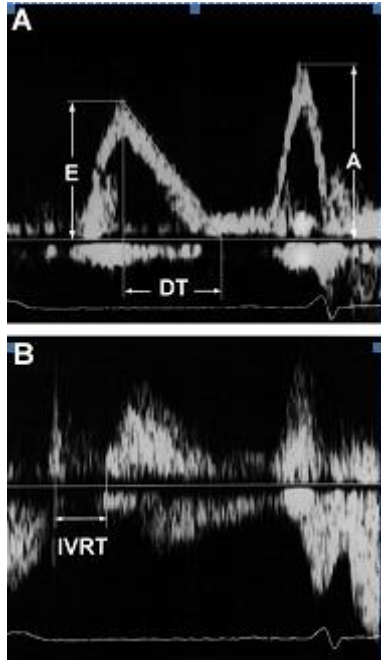
Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ekokardiyografik metodlar mitral ve pulmoner ven inflow pulsed-wave (PW) Doppler EKO'dur (160, 161). Bu teknikler primer SV relaksasyonunu değerlendirmez, fakat bunun yerine değişmiş SV diyastolik fonksiyonunun özelliklerinin etkilerini diyastolik akım velositelerini ölçerek değerlendirir. Diyastolik akım velositelerindeki değişiklikler de mitral orifisdeki basınç gradienti değişikliklerinden ve pulmoner venlerdeki sistolik ve diastolik akım velositelerindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu tür Dopplerlerde elde edilen indekslerin diagnostik değeri kalp hızından ve ventrikül yüklenme durumundan güçlü bir şekilde etkilenmesi nedeniyle bir miktar sınırlıdır (162, 163). Son zamanlarda iki yeni teknik PW Doppler doku görüntüleme ile miyokardial veya mitral annüler hareketin değerlendirilmesi ve SV kavitesi içinde renkli M-mod velosite propogasyon yöntemi SV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Doku Doppleri miyokardial relaksasyon miyokardial velosite dinamiklerini değerlendirmesi nedeniyle avantajlıdır (164). Oysa renkli M-mod SV relaksasyonunun intraventriküler basınç gradiyentleri üzerine etkisini ve SV kavitesi içinde kan akımı propogasyonunu ölçer (165). Mitral infow ve pulmoner ven Dopplerinden farklı şekilde doku Doppleri ve renkli M-mod relatif olarak yükten bağımsızdır.

2.4.6.2. Sol Ventrikül Doluş Gradyentlerinin Pulsed –Wave Doppler ile İncelenmesi

Doluş basınçlarının ölçülmesinde en doğru sonuçların alındığı standart yöntem kalp kateterizasyonudur. Bu yöntem girişimsel olması ve her hastaya uygulanamaması, zor ve pahalı bir işlem oluşu takip amacıyla tekrarının mümkün olmayışı gibi nedenlerle pratikte kullanım alanı kısıtlı kalmıştır. Ekokardiyografi ise kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, güvenilir ve zararsız oluşu ile gerek tanı gerekse takipte kullanılabilir.

Transmitral akım hızlarının PW Doppler kaydı ile SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilk kez 1982’de Kitabake ve ark. tarafından uygulanmıştır (166). Ventriküler doluş esnasında intraventriküler gradyentler Doppler velosite değişiklikleri arasındaki ilişki invazif olarak SV basınç ölçümleri ile aynı anda Doppler ölçümleri yapılarak gösterilmiştir (167). Şekil 6’da erken diyastol esnasında SV basınç değişikliklerini, PW Doppler mitral inflowu ve miyokardial doku Doppler paternini göstermektedir.



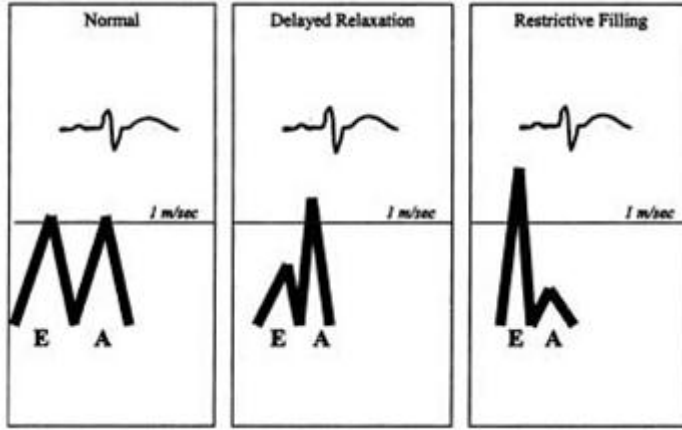
Şekil 2.1.Sol ventrikül doluş örneği

İzovolumetrik gevşeme zamanı esnasında, miyokardiyumun depolarizasyonundan önce dış miyokard duvarının aktif relaksasyonuna ve hızlı SV basınç değişiminin başlamasına yol açar. İzovolumetrik gevşeme zamanı ölçümü sample volümü mitral yaprakçıkların uçlarına yerleştirip SV çıkış yoluna doğru, aort kapağın kapanması tespit edilene kadar kaydırmakla yapılabilir. Ayrıca continuous wave (CW) Doppler ile eş zamanlı aort ve mitral akım kayıtları alınarak hesaplanabilir. Aort ileri akımının bittiği nokta ile mitral diyastolik akımının (E) başladığı nokta arasındadır. İzovolumetrik gevşeme zamanı genellikle deselerasyon zamanıyla (DZ) paralellik gösterir. Aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir (168). Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atrium basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltır. İzovolumetrik gevşeme zamanı uzaması sol atrial doluş basıncı artmadan, 65-90 ms, 50 yaş üstünde 70-110 ms gibi değerler normal kabul edilir. Miyokardial duvar relaksasyon ve intraventriküler basınç düşmesi devamlılık gösterdiğinden SV basıncının sol atrial basınçtan daha düşük hale gelmesini sağlar ve böylece İVGZ biterek mitral kapak açılır. Sol atrium-SV basınç gradiyenti ve İVGZ 'yi takiben emme etkisi erken SV doluşuna (E dalgası) olanak sağlar. Erken diyastolde E velositesinin DZ ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının tepesi ile bitimine kadar olan süredir. Deselerasyon zamanı mitral kapak açıldığında sol atrium-SV basınç gradienti, sol atrium kompliyansı, sol ventriküler kompliyansı, relaksasyon hızı, miyokard vizkoelastik güçleri, perikardial sınırlama-gerilme ve sol-sağ ventrikül etkileşimi gibi birçok kuvvetin kombinasyonu ile belirlenir (169-171). Basınçlar middiastolde eşitlendiği anda inertial güçler nedeni ile içeri doğru akım devam eder. Sonrasında sol atrial kontraksiyon tekrar sol atrial-SV gradyente yol açarak geç SV doluşuna neden olur (A dalgası). Sol atriyum kasılması genellikle SV gevşemesini tamamladıktan sonra oluşması nedeniyle peak velosite ve süre sol ventriküler boşluk kompliansı, atriyal volüm ve atriyal kontraktileteye bağlıdır.

Mitral inflow PW Doppler örnek volümünün mitral yaprakçıklarının uçları arasına yerleştirilerek kayıt edilir. Mitral inflow E/A oranı yaşa bağlıdır ve dört majör paterni mevcuttur (Şekil 2.3). Normal mitral inflow 60 yaşa kadar sağlıklı insanlarda E/A oranı >1.0 (172). Diyastolik disfonksiyonun erken evrelerinde

relaksasyon süresi mid ya da geç diastolde uzamıştır ve böylece SV basıncında daha yavaş bir azalmaya neden olur. Bununla beraber normal SV ve sol atriyum kompliansı ile atriyal ve ventriküler basınçları normal seviyede kalır. Küçük E dalgası, uzamış İVGZ ve DZ ve E/A oranının ters dönmesi yüksek rezidüel atrial preload ve normal atriyal kontraktiliteden kaynaklanır. Sol ventrikül hipertrofinin derecesi ile mitral inflow A dalgası arasındaki yakın bir ilişkinin olması atriyal katkının SV hipertrofinin artışıyla daha önemli hale geldiğini göstermektedir (173). Sağlıklı bireylerin aksine ki bu kişilerde atriyal kontraksiyon kardiyak output'a 20% oranında katkıda bulunur, anormal relaksasyonlu hastalarda kardiyak outputa 35% katkı yapacak şekilde sol atrial kontraksiyona sahip olabilirler(174). İleri evrelerdeki hastalarda ise artmış miyokardial stiffness diyastolik doluş esnasında boşluk kompliansında azalma ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol atriyum basıncının artışı bozulmuş SV relaksasyonunu aşar ve altta yatan SV relaksasyon anormalliğini gizleyerek psödonormal mitral inflowa neden olur (175). Transmitral akım velositesinin önyüke ve SV relaksasyonuna diyastolik özellikleri arasındaki kötü korelasyona neden olur (176).

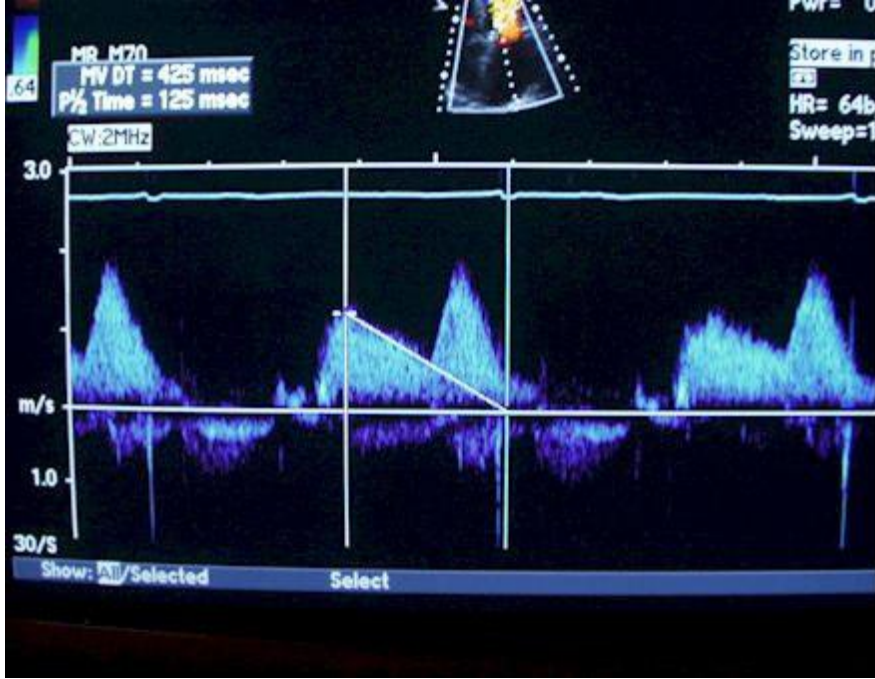
Valsalva manevrası, nitrogliserin veya diüretik uygulaması gibi önyük azaltan girişimler E/A oranında azalmaya (0.5 den daha fazla bir değişim ile beraber), DZ uzamasına neden olan psödonormal mitral inflow akımı anormal relaksasyon veya hatta normal inflow patternine dönüşebilir (grade 2 DD) (177). Ventrikül kompliansındaki ciddi anormalliklerde belirgin E dalga velositesindeki artış ile karakterize ileri DD gelişir. Nonkompliyant ventrikülde SV ve sol atriyum basınçlarının erken diyastolik doluşu takiben hızla eşitlenmesi nedeni ile DZ oldukça kısalmır. Kötü sol atrial fonksiyon ve SV diyastolik basınç yükselmesi sonucunda sınırlı geç diyastolik sol atriyum-SV basınç gradyenti olması nedeni ile A dalga amplitüdü küçülür. Başlangıçta restriktif mitral inflow patterni valsalva manevrası, nitrogliserin veya diüretik uygulaması ile önyük azalmasına cevap olarak düzelebilir. Ancak sonuç olarak önyük azaltılması ile düzelmeyen geri dönüşümsüz restriktif patern oluşur.



Şekil 2.2. Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması

Bir arada incelemek gerekirse anormal Doppler örnekleri aşağıdaki şekilde sınıflanabilir

Uzamış Relaksasyon (grade 1): Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler; SVH, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokard iskemisidir. Uzamış gevşeme örneğinde İVGZ ve DZ uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1 den küçük olur (Şekil 2.4). A hızındaki artma atrium katkısının arttığına göstergesidir. E/A oranı 1 den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır. Ancak ileri yaş için fizyolojiktir. Uzamış gevşeme örneğinde pvd (pulmoner ven diyastolik dalgası), E hızı ile benzerdir ve azalır, pvs (pulmoner ven sistolik dalgası) artar pvs/pvd oranı artar. Pva dalga hızı ve süresi genellikle normaldir, ancak SV diyastol sonu basıncı yükseldiğinde artmaya başlar. Kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılan çalışmalarda, SV diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur. Uzamış gevşeme örneği grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğunda izlenir.



Şekil 2.3. Grade 1 diyastolik disfonksiyon

Pseudonormal Patern (grade 2):Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte, transmitral akım pulsed wave Doppler analizinde, normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve DZ normaldir (160- 200). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte SV doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nın üstü olarak belirlenmiştir (178). Yalancı normal örneğin birbirinden ayrılması oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılarından biri pulmoner ven akımı PW Doppler eğrisidir. Sol atriyum doluş basıncındaki artma durumunda pvs dalga hızı azalır, pvd dalga hızı artar ve pvs/pvd oranı tersine döner. Pva dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. Hastalarda SV anormal boyutları, sistolik fonksiyon bozukluğu veya artmış duvar kalınlığı ile birlikte tespit edilen normal E/A oranı, sol atriyum basıncı ile maskelenen bozulmuş gevşemeden şüphelenmemizi sağlayabilir. İlave olarak, ayrımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli testler geliştirilmiştir.

Geri dönüşümlü restriktif patern (grade 3): Restriktif diyastolik doluş terimi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiomyopatiden ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji, SV

kompliansında azalma ve sol atrium basıncında belirgin artış yapan herhangi bir kalp hastalığı sonucu görülebilir. Dekompanse konjestif KY'ye ilerlemiş restriktif kardiyomyopati, ciddi KAH, akut ciddi aort yetersizliği bunlara örnek sayılabilir. Sol atrium basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, İVGZ kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diastolik doluş, esneyemeyen SV'ye olduğundan erken diastolik basınç hızlı bir artış gösterir, sol atriyum ve SV basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir DZ'ye neden olur. Atrial kasılma sol atriyum basıncını arttırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü SV basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir.

Sol ventrikül diastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı ($>1\text{m/sn}$), azalmış A hızı ($A \ll E$) ve kısalmış DZ (<160) ve İVGZ ($<70\text{msn}$) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı > 2 dir, ve bazen 5 den büyük olabilir. Bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve grade 3 diastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir (Şekil 2.3).

Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern (grade 4): Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, SV kompliansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem grade 4 diastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu bulgu SV sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir. Fonksiyonel kapasite New York Heart Association (NYHA) sınıf 4 ile uyumludur. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25mmhg 'nın üzerinde tespit edilmiş (179). Geri dönüşümsüz restriktif örnekte, yüksek sol atriyal basıncı belirgin olarak azalmış SV kompliansında hızlı ve kısa süreli doluşa neden olur ve yükselen SV basıncı A hızının ileri derecede azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış art yük nedeniyle pva ters akım kaybolması da izlenir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Alımı ve Dışlama Kriterleri

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine Eylül 2010 ve Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran hastalardan HT tanısı alan veya HT nedeniyle takip ve tedavi edilen 27 İD olan ve 33 İD olmayan gönüllü 60 hasta çalışmaya alındı. Hastaların rutin fizik muayene, boy ve vücut ağırlığı ölçümü, KB ölçümü, rutin biyokimyasal testler, elektrokardiyografi çekimi yapıldıktan sonra hastalar istirahat ve egzersiz stres ekokardiyografik değerlendirmeye alındı.

Diyabetes mellitus, KAH, AF, hipertrofik kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı, bölgesel duvar hareket bozukluğu, herhangi bir derece mitral ve aort darlığı, orta ve ciddi mitral ve aort yetersizliği, organik kapak hastalığı, kapak hareketlerini kısıtlayan kalsifikasyon varlığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, geçirilmiş kalp cerrahisi, kollajen doku hastalığı, depo hastalıkları, kas distrofisi olan ve bisiklet egzersizi yapmasını engelleyebilecek ortopedik problemi olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı olurları alınmıştır.

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

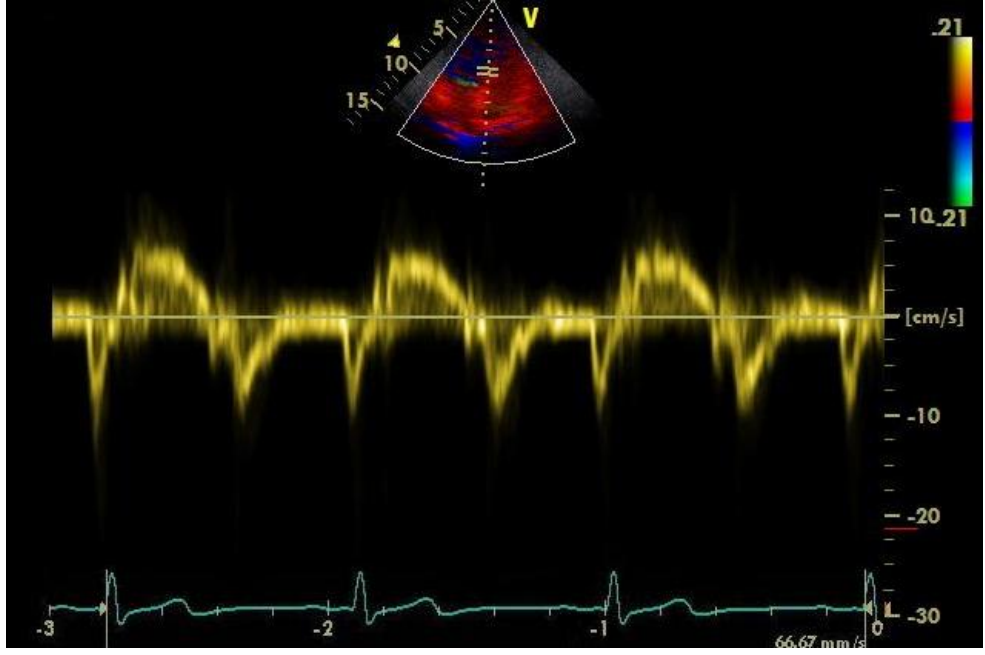
Ekokardiyografik incelemeler 2.5 MHz, Vivid 7 Dijital ultrason cihazı (Horten, Norway, GE) kullanılarak 2 boyutlu, M-mod, PW Doppler, PW doku Doppler ekokardiyografik parametreler elde edilmiştir. Ekokardiyografik

değerlendirme, hastalar sol lateral pozisyonda yatırılarak, parasternal ve apikal görüntülerden gerçekleştirilmiş, teknik yetersizliğe sahip hastalar araştırmaya dahil edilmemiş ve ölçüm ve kayıtlar normal inspiryum ve ekspiryum sonu yapılmıştır. 2 boyutlu B-mod görüntülerden sol atrium, aort kökü, ascendan aort, SV çıkış yolu çapları alınmıştır. EKG kayıtları ile birlikte SV boyutları, interventriküler septum ve SV arka duvar ölçümleri mitral yaprak uçlarından uzun eksenin M-mod ile dik kesilmesiyle elde edilmiştir.

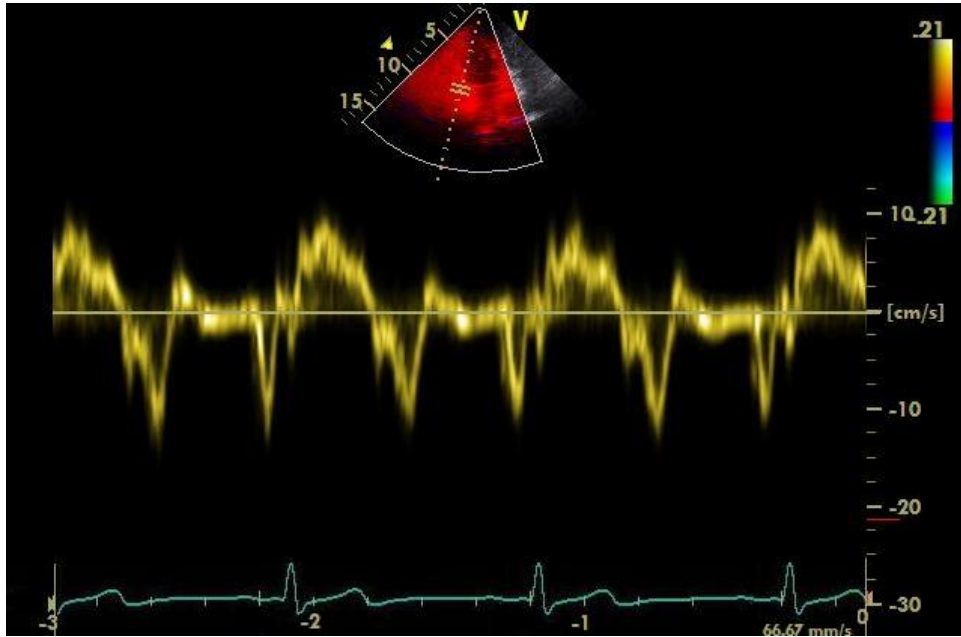
Sol ventrikül duvar hareketleri hasta sol semilateral pozisyonda standart sol parasternal ve apikal görüntülerle değerlendirildi.

Transmitral akış hızları, diyastol boyunca uzanan mitral yaprakçıkların uçları arasında 1 ila 3 mm örneklem hacmi kullanılarak apikal pencereden kayıt edilmiştir. Transmitral akım taramalarından aşağıdaki değişkenler ölçülmüştür: erken diyastolik dolumun zirve hızı (E), atriyal kontraksiyondaki geç dolum (A), E/A oranı, E dalgasının yavaşlama zamanı.

Doku Doppler Görüntüleme, yeni ve standart ekokardiyografik görüntüleme tekniğine ek olarak kullanılır. PWDD görüntüleri, transducer frekansı 3,5-4 MHz, renkli Doppler tarama oranı 100-140 Hz, Nyquist limiti 15-20 cm/s'e kadar uygulandı. PWDD ölçümleri apikal 4 boşluk pencereden bazal septal, bazal lateral mitral annular bölgede 5 mm örneklem hacmi kullanılarak elde edilmiştir. Sistolik miyokardiyal hız (Sm: bazal septal bölge, Sa: lateral mitral anuler bölge), erken diyastolik (Em: bazal septal bölge, Ea: lateral mitral anuler bölge) ve geç diyastolik (Am: bazal septal bölge, Aa: lateral mitral anuler bölge), ölçümler yapıldı. (Şekil 3.1 ve 3.2)



Şekil 3.1. Bazal septal bölge PW doku Doppler görüntüleme

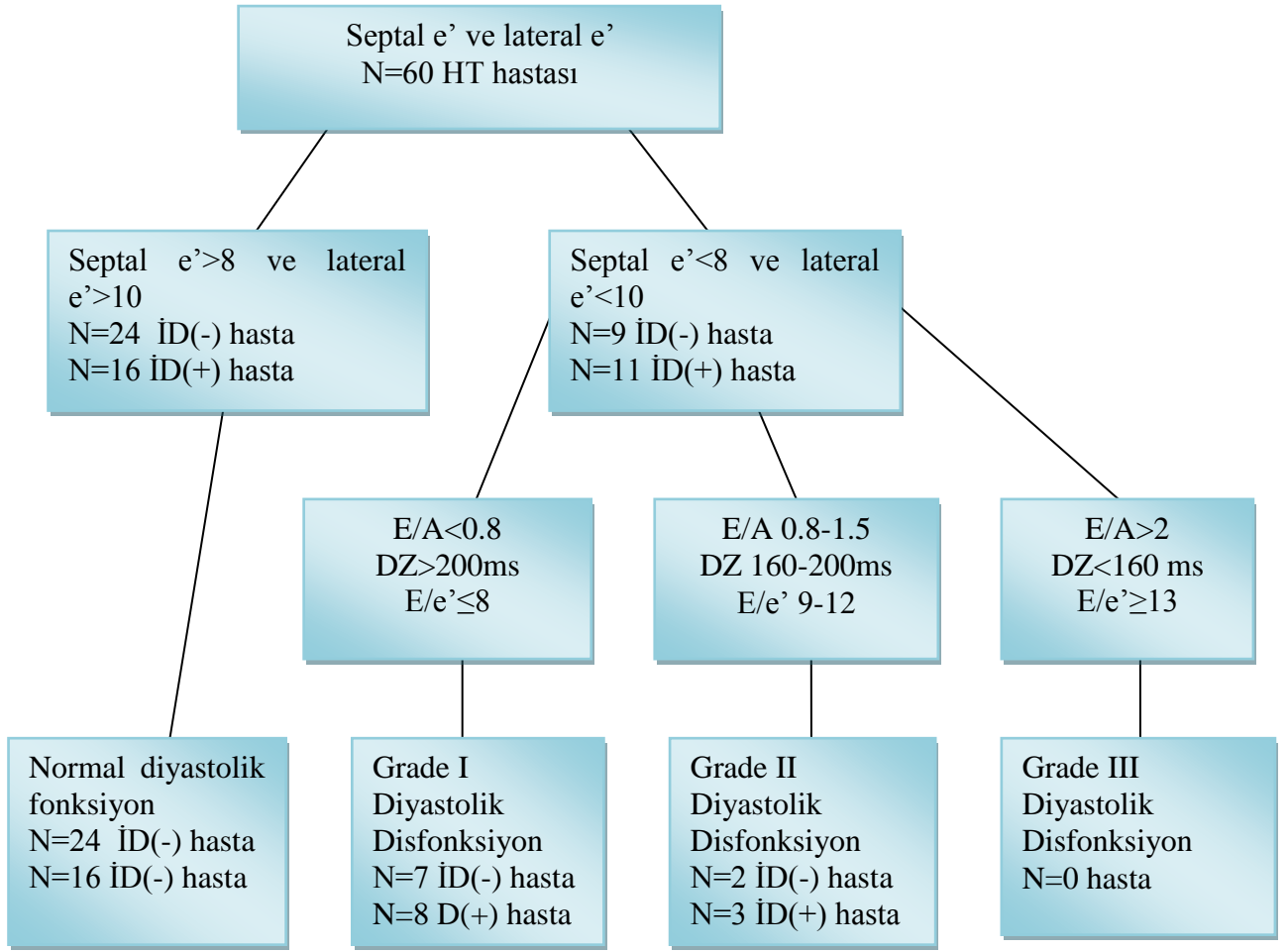


Şekil 3.2. Lateral mitral anuler bölge PW doku Doppler görüntüleme

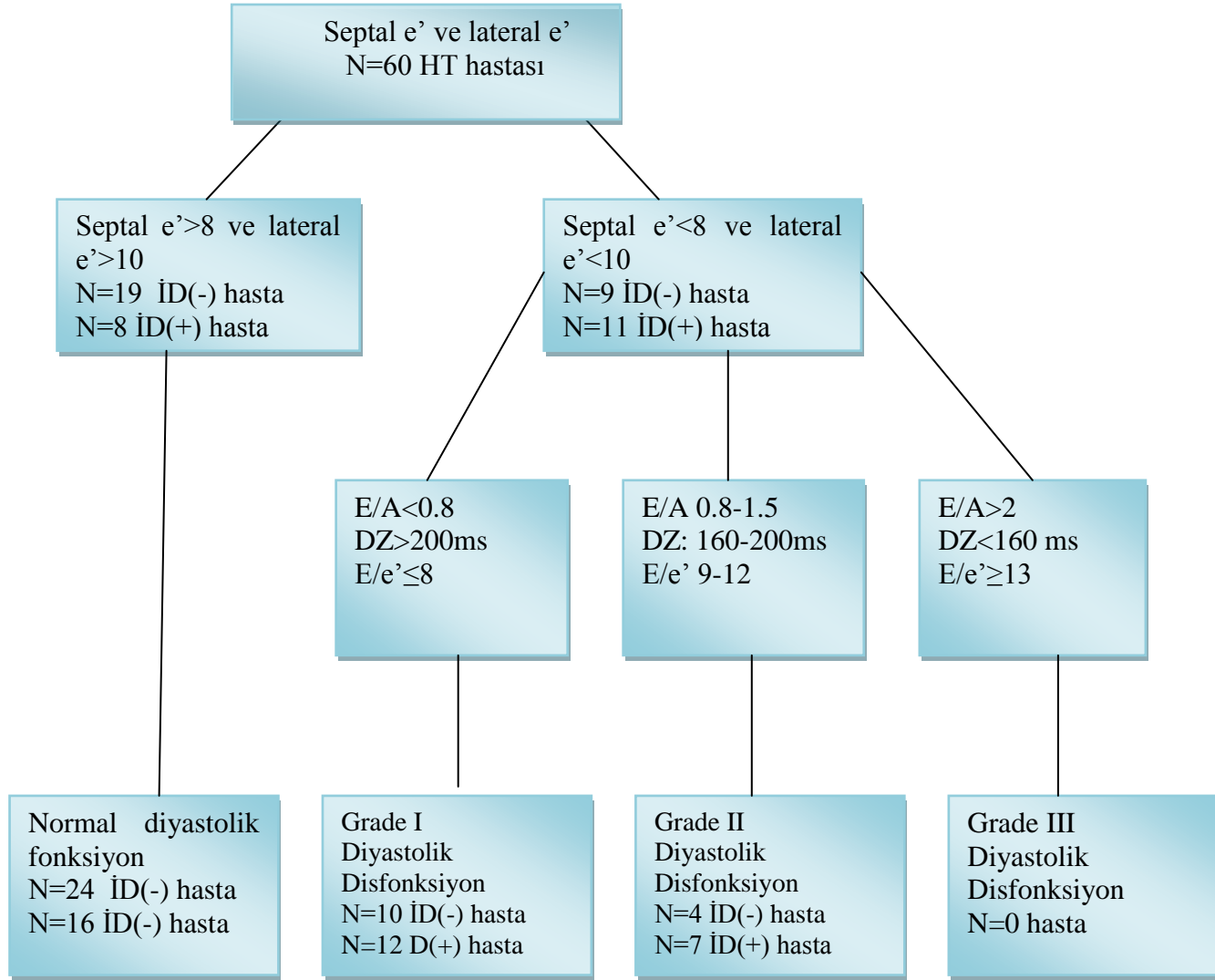
Stres ekokardiyografi için fizyolojik stres yöntemi olan supin pozisyonda bisiklet ergometrisi kullanıldı. Bisiklet egzersizi esnasında ekokardiyografik parametrelerin ölçümü kayıt edilmiş egzersiz testi ikişer dakikalık intervallere bölünmüştür. Elektrokardiyografi ve KB monitorizasyonu yapılarak submaksimal egzersizde olguların kalp hızı 100/dk'nın üzerinde iken 2 boyutlu EKO ile duvar hareketleri değerlendirilmiştir (180). Pulsed wave Doppler ile transmitral, PWDD tekniği ile de bazal septal ve lateral mitral annular bölge miyokardiyal sistolik ve diyastolik dalga hızlarını içeren ölçümler alınmıştır.

3.3. Diyastolik Disfonksiyon Tanısı ve Evrelemesi

Hastalar normal diyastolik fonksiyon, grade I, grade II ve grade III olarak dört gruba ayrıldı. Septal ve lateral e' velositelerine göre septal $e' > 8\text{cm/sn}$ ve lateral $e' > 10\text{cm/sn}$ olarak ölçülen grup normal diyastolik fonksiyon olarak değerlendirildi. Diyastolik disfonksiyonu olan grup şu kriterlere göre ayrıldı: E/A oranı, E/e' oranı, DZ (Şekil 3.3, şekil 3.4) (181).



Şekil 3.3: Egzersiz öncesi İD olan ve olmayan hastaların diyastolik fonksiyon parametrelerine göre sınıflandırılması HT: Hipertansiyon, İD: İnsülin direnci, DZ: Deselerasyon zamanı.



Şekil 3.4: Egzersiz sonrası İD olan ve olmayan hastaların diyastolik fonksiyon parametrelerine göre sınıflandırılması HT: Hipertansiyon, İD: İnsülin direnci, DZ: Deselerasyon zamanı.

3.4. Plazma Glukoz Düzeyi

Glukoz, Heksokinaz/G-6-PDH (Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz) metodu ile Architect c8000 cihazında ölçülmüştür. Glikoz, adenzin trifosfat ve Mg iyonlarının varlığında heksokinaz ile fosforlanarak glikoz-6-fosfat ve adenzin difosfatı üretir. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz, nikotinamid adenin dinükleotidin azalmış nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'e aynı zamanda azalması ile spesifik olarak G-6-P'yi 6 fosfoglukonata oksitler. Bir NADH mikromolu her bir tüketilen glikoz mikromölü için üretilir. Üretilen NADH, ışığı 340 nm'de absorbe eder ve spektrofotometrik olarak yükselmiş absorbans olarak tespit edilebilir (182).

3.5. Plazma İnsülin Düzeyi

ARCHITECT İnsülin tetkiki, insan serumu veya plazmasında bulunan insan kaynaklı insülinin kantitatif tesbiti amaçlı bir Kemilüminesan Mikropartikül Enzim İmmünolojik Tetkikidir (CMIA). ARCHITECT İnsülin tetkiki, insan serumunda bulunan insan kaynaklı insülinin belirlenmesi için CMIA teknolojisi ile Chemiflex® gibi esnek tetkik protokoller kullanan bir adımlı (one step) bir immünolojik tetkikdir. Örnek, anti-insülin kaplı paramanyetik mikropartiküller ve anti-insülin akrininium etiketli konjugat birleştirilir. Örnekte mevcut insülin, anti-insülin kaplı mikropartiküllere ve anti-insülin akrininium etiketli konjugata tutunur. Yıkamadan sonra Pre-Trigger(%1.32 (w/v) hidrojen peroksit içermektedir) ve Trigger Solüsyonları(0.35N sodyum hidroksit içermektedir) reaksiyon karışımına ilave edilir; elde edilen kemilüminesan reaksiyon, relatif ışık üniteleri (RLU) olarak ölçülür. Örnekteki insülin miktarı ve ARCHITECT *i**(*i* = immünotetkik) optik sistemi ile tespit edilen RLU arasında doğrudan bir orantı bulunmaktadır. İnsülin Architect i2000 cihazında ölçülmüştür (183).

3.6. İnsülin Direnci Tayini

İnsülin direnci HOMA formülü ile hesaplandı [HOMA: Açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukoza (mg/dl)/405]. HOMA değerinin 2.7'den düşük olması normal, 2.7'den büyük olması insülin direnci olarak kabul edildi (184, 185).

3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Sayısal verilerin dağılım özellikleri normalite testleri ile değerlendirildikten sonra gruplar arasındaki farklar Mann-Whitney-u Testi ve Wilcoxon Sıra Toplamları testleri kullanılarak ölçüldü. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare testi kullanıldı. p değerinin $<0,05$ olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Eylül 2010 ve Şubat 2011 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinde değerlendirilen ve çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan 33 İD olmayan hasta ve 27 İD olan toplam 60 esansiyel HT'li hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1' de belirtilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n=60
Yaş (yıl)	51.2±8.9
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (%)	36/24 (60/40)
Vücut ağırlığı (kg)	81.9±12.2
Boy (cm)	164±10.1
VKİ (kg/m ²)	30.1±3.3

Kategorik değerler sayı(%) olarak, nümerik değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.
VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 51.2±8.9 yıl olup hastaların 36'sı (%60) kadın 24'ü (%40) ise erkek idi. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi 30.1±3.3 kg/m² idi.

4.2. Hastaların Temel Ekokardiyografik İnceleme Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait temel ekokardiyografik inceleme sonuçları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama SV sistol sonu ve diyastol sonu çapları sırasıyla 3.0 ± 0.4 cm, 4.9 ± 0.4 cm idi. Ortalama interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları ise sırasıyla 1.0 ± 0.09 ve 0.9 ± 0.07 cm ölçüldü. Sistolik disfonksiyonu olmadığı bilinen hastaların ortalama SV EF % 65 ± 11 olup tüm değerler normal sınırlar içerisindeydi.

Tablo 4.2. Hastalara ait temel ekokardiyografik inceleme sonuçları

Sol ventrikül sistol sonu çapı (cm)	3.0 ± 0.4
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (cm)	4.9 ± 0.4
İnterventriküler septum kalınlığı	1.0 ± 0.09
Posterior duvar kalınlığı	0.9 ± 0.07
EF (%)	65 ± 11

Kategorik değerler sayı(%) olarak, nümerik değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. EF: Ejeksiyon fraksiyonu.

4.3. Hastaların İstirahat ve Stres Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme Sonuçları

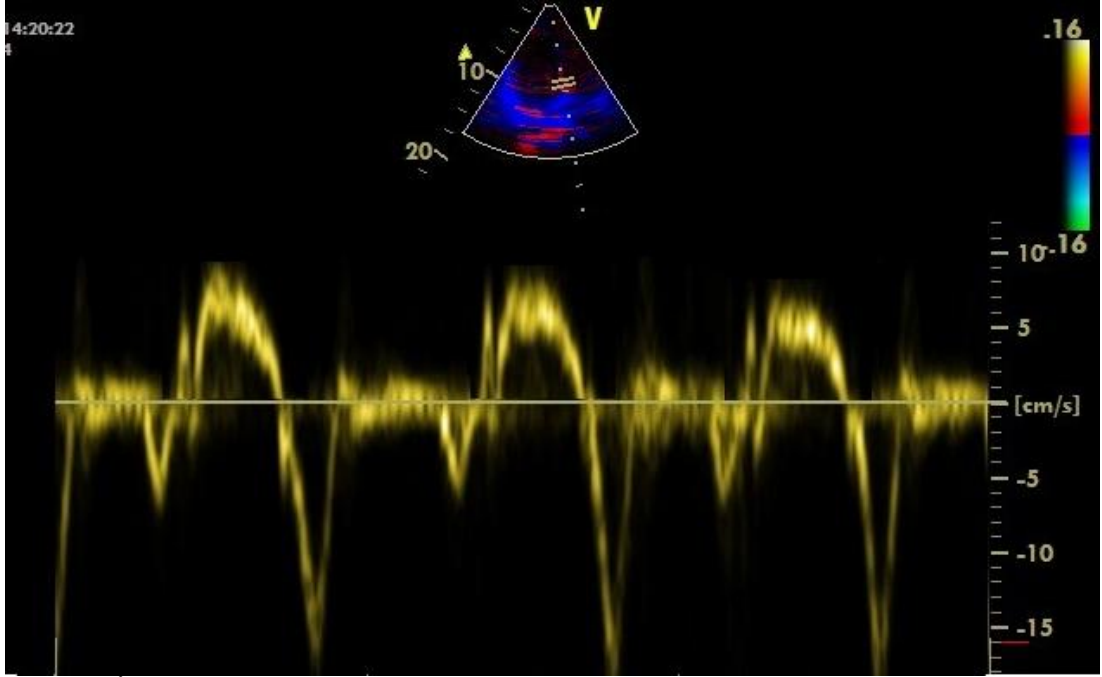
Hastaların istirahat ve fizyolojik stres sırasındaki bazal septal bölgeden ve lateral mitral anuler bölgeden elde edilen doku Doppler ekokardiyografik parametreleri tablo 4.3'de gösterilmiştir. Hastaların istirahat ve stres sırasında doku Doppler görüntülerinden elde edilen verilere göre mitral E dalga velositesi 72.93 ± 19 'den 76.21 ± 24 (p:0.234), mitral A dalga velositesi 70.76 ± 14 'den 77.86 ± 15 'e (p:0.001) yükselmiştir. E/A oranı 1.03 ± 0.2 'den 0.97 ± 0.28 'e (p: 0.034) düştü. E/e' oranı 8.66 ± 1.6 'dan 8.38 ± 1.35 'e (p:0.230) düştü. Mitral DZ 214.73 ± 18 'den 229.58 ± 23 'e (p:0.627) yükselmiştir. Ortalama bazal septal miyokardiyal sistolik dalga hızı (Sm) 6.85 ± 1.2 'den 8.71 ± 1.7 cm/s'ye (p:0.000), lateral mitral anuler bölge miyokardiyal sistolik dalga hızı (Sa) 8.4 ± 1.7 'den

10.6±2.2'ye (p:0.000) yükselmiştir. Bazal septal miyokardiyal bölgeden elde edilen erken diyastolik dalga hızı (Em) 8.28±1,6'dan 9.05±2.9'a (p:0.018), lateral mitral anuler bölge erken diyastolik dalga hızı (Ea) 10.21±3.2'den 12.63±4.5'e (p:0.000) yükselmiştir. Bazal septal bölgeden elde edilen geç diyastolik dalga hızı (Am) 9.6±1.7'den 8.65±3.6'ya (p:0.045), lateral mitral anuler bölgeden elde edilen geç diyastolik dalga (Aa) 11.2±2.9'dan 10.93±2.9'a (p:0.504) düştü.

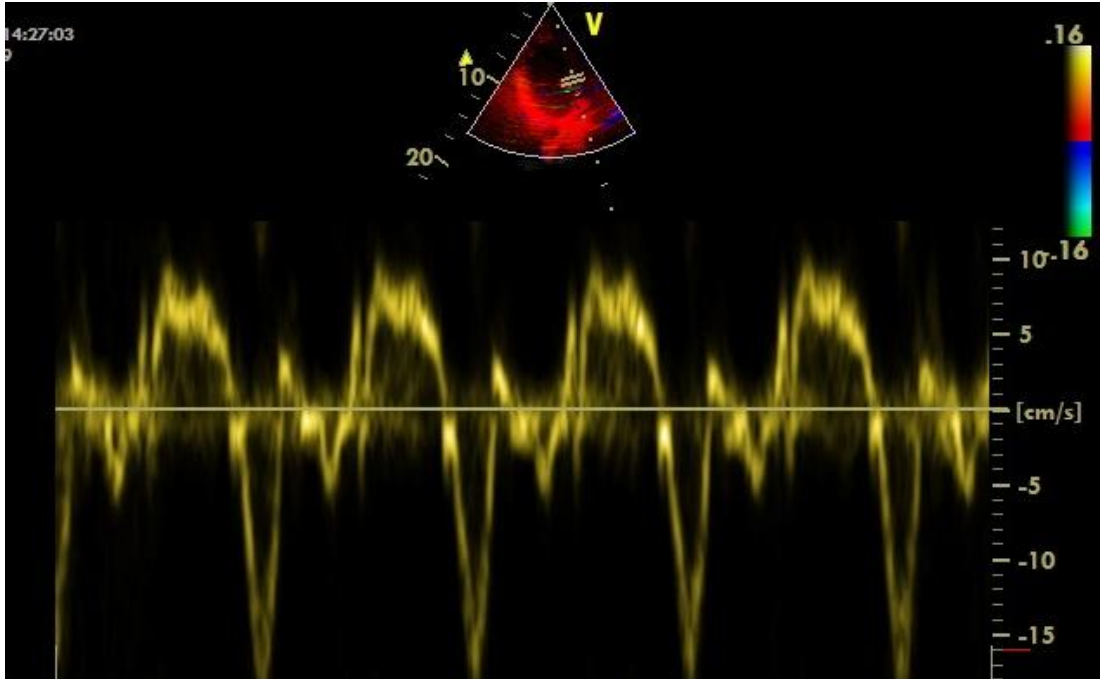
Tablo 4.3.Hastaların istirahat ve stres sırasındaki doku Doppler parametreleri

	İstirahat	Stres	p değeri
Mitral E	72,93±19	76,21±24	0,234
Mitral A	70,76±14	77,86±15	0,001
E/A oranı	1,03±0,2	0,97±0,28	0,034
E/e'	8,66±1,6	8,38±1,35	0,230
Mitral DZ (ms)	214,73±18	229,58±23	0,627
Sm (cm/s)	6,85±1,2	8,71±1,7	0,000
Em (cm/s)	8,28±1,6	9,05±2,9	0,018
Am (cm/s)	9,65±1,7	8,65±3,6	0,045
Sa (cm/s)	8,45±1,7	10,7±1,8	0,000
Ea (cm/s)	10,21±3,2	12,63±4,5	0,000
Aa (cm/s)	11,23±2,9	10,93±2,9	0,504

Kategorik değerler sayı(%) olarak, nümerik değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. p<0.05 anlamlı kabul edildi. DZ: Deselerasyon zamanı, Sm: Bazal septal miyokardiyal sistolik dalga hızı, Em: Septal miyokardiyal erken diyastolik dalga hızı, Am: Bazal septal bölge geç diyastolik dalga hızı, Sa: Lateral mitral anuler bölge miyokardiyal sistolik dalga hızı, Ea: Lateral mitral anuler bölge erken diyastolik dalga hızı, Aa: Lateral mitral anuler bölgeden elde edilen geç diyastolik dalga.



Şekil 4.1 İstirahat sırasında bazal septal bölge PW doku Doppler görüntüleme



Şekil 4.2 Stres sırasında bazal septal bölge PW doku Doppler görüntüleme

4.4. İnsülin Direnci Olan ve Olmayan Gruplarda Karşılaştırma

Tablo 4.4’de İD olan ve olmayan grupların klinik ve ekokardiyografik verileri karşılaştırılmıştır. Buna göre İD olan ve olmayan gruplar arasında insülin düzeyi ve HOMA değerleri dışında anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.4. İnsülin Direnci olan ve olmayan gruplarda klinik ve ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması

	İD (+)(n=27)	İD(-)(n=33)	P
Yaş	51.2±9.2	51.2±8.9	0.84
Cinsiyet (E/K)	10/17	14/19	0.62
Boy	165.9±9.3	163.7±10.8	0.86
Kilo	82.5±10.8	81.4±13.4	0.79
VKİ	29.9±2.6	30.3±3.8	0.72
Glukoz	94.3±9.5	95±11.9	0.71
İnsülin	13.9±2.2	6.4±1.9	<0.001
HOMA	3.1±0.49	1.4±0.4	<0.001

Kategorik değerler sayı (%) olarak, nümerik değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. p<0.05 anlamlı kabul edildi. İD: İnsülin direnci, VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA: Homeostasis model assestment.

Tablo 4.5’de İD olmayan grubun istirahat ve stres ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik verileri karşılaştırılmıştır. İnsülin direnci olmayan grupta mitral DZ 216,18±15’den 200,81±17’ye (p: 0,000) düştü. Sm istirahatte 7,12±1,2’den streste 9,09±1,6’ya (p: 0,000) yükseldi. Em 8,66±1,7’den 9,54±2,8’e (p:0,048) yükseldi. Sa 8,69±1,7’den 10,96±1,7’ye (p:0,000) yükseldi. Ea 10,96±3,3’den 13,00±4,0’a (p:0,000) yükseldi.

Tablo 4.5. İnsülin direnci olmayan grupta istirahat ve stres ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması

	İstirahat	Stres	p değeri
Mitral E	76,72±19	80,96±25	0,258
Mitral A	71,39±14	75,30±13	0,173
E/A Oranı	1,07±0,2	1,04±0,3	0,327
E/e’	8,66±1,5	8,32±1,06	0,189
Mitral DZ (ms)	216,18±15	200,81±17	0,000
Sm (cm/s)	7,12±1,2	9,09±1,6	0,000
Em (cm/s)	8,66±1,7	9,54±2,8	0,048
Am (cm/s)	9,84±1,7	10,15±2,7	0,578
Sa (cm/s)	8,69±1,7	10,96±1,7	0,000
Ea (cm/s)	10,96±3,3	13,00±4,0	0,000
Aa (cm/s)	11,03±2,9	11,18±2,8	0,821

Kategorik değerler sayı(%) olarak, nümerik değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. p<0.05 anlamlı kabul edildi. DZ: Deselerasyon zamanı, Sm: Bazal septal miyokardiyal sistolik dalga hızı, Em: Septal miyokardiyal erken diyastolik dalga hızı, Am: Bazal septal bölge geç diyastolik dalga hızı, Sa: Lateral mitral anuler bölge miyokardiyal sistolik dalga hızı, Ea: Lateral mitral anuler bölge erken diyastolik dalga hızı, Aa: Lateral mitral anuler bölgeden elde edilen geç diyastolik dalga.

Tablo 4.6’da İD olan grubun istirahat ve stres ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik verileri karşılaştırılmıştır. İnsülin direnci olan grupta mitral A dalga velositesi 70,00±14’den 81,00±17’ye (p:0,001) yükseldi. Sm istirahatte 6,51±1,3’den streste 8,25±1,8’e (p:0,000) yükseldi. Sa 8,14±1,6’dan 10,55±1,9’a (p:0,000) yükseldi. Ea 9,29±3,0’dan 12,18±5,1’e (p:0,000) yükseldi.

Tablo 4.6. İnsülin direnci olan grupta istirahat ve stres ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması

	İstirahat	Stres	p değeri
Mitral E	68,29±18	70,40±22	0,614
Mitral A	70,00±14	81,00±17	0,001
E/A Oranı	0,98±0,3	0,88±0,3	0,058
E/e’	8,65±1,6	8,46±1,6	0,640
Mitral DZ (ms)	212,96±22	264,74±35	0,450
Sm (cm/s)	6,51±1,3	8,25±1,8	0,000
Em (cm/s)	7,81±1,4	8,44±2,9	0,191
Am (cm/s)	9,40±1,5	8,51±2,2	0,103
Sa (cm/s)	8,14±1,6	10,55±1,9	0,000
Ea (cm/s)	9,29±3,0	12,18±5,1	0,000
Aa (cm/s)	11,48±3,0	10,62±3,0	0,143

Kategorik değerler sayı(%) olarak, nümerik değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi. DZ: Deselerasyon zamanı, Sm: Bazal septal miyokardiyal sistolik dalga hızı, Em: Septal miyokardiyal erken diyastolik dalga hızı, Am: Bazal septal bölge geç diyastolik dalga hızı, Sa: Lateral mitral anuler bölge miyokardiyal sistolik dalga hızı, Ea: Lateral mitral anuler bölge erken diyastolik dalga hızı, Aa: Lateral mitral anuler bölgeden elde edilen geç diyastolik dalga.

İD olan ve olmayan hastalar istirahat ekokardiyografik parametreler kullanılarak DD gradelendirmesi yapıldı. Buna göre: İD olan grupta 16 hasta ve İD olmayan grupta 24 hasta normal diyastolik fonksiyonlara sahipti. İstirahatte İD olan grupta 8 hastada grade 1 DD ve 3 hastada grade 2 DD vardı. İstirahatte İD olmayan grupta 7 hastada grade 1 DD ve 2 hastada grade 2 DD vardı. Egzersiz sonrası EKO parametreleri tekrar değerlendirildi. Buna göre: İD olan grupta normal gruptan grade 1 DD evresine 6 hasta, normal diyastolik fonksiyon grubundan grade 2 DD evresine

2 hasta, grade 1 DD evresinden grade 2 DD evresine 2 hastanın geçtiği görüldü. Egzersiz sonrası İD olmayan grupta normal gruptan grade 1 DD evresine 4 hasta, normal diyastolik fonksiyon grubundan grade 2 DD evresine 1 hasta, grade 1 DD evresinden grade 2 DD evresine 1 hastanın geçtiği görüldü. Diyastolik fonksiyonlar açısından kıyaslandığı zaman istirahatte İD olan grupta 11 hastada DD saptanırken İD olmayan grupta 9 hastada DD saptandı ve her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p:0.27). Egzersizde diyastolik fonksiyonlar İD olan ve olmayan gruplar arası kıyaslandığında İD olan grupta 19 hastada ve İD olmayan grupta 14 hastada DD tesbit edildi ve İD olan grupta DD anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0.03). İD olan ve olmayan gruplar istirahat ve egzersiz sonrası diyastolik fonksiyon parametrelerine göre kıyaslandığı zaman İD olan grupta egzersiz sonrası diyastolik fonksiyonlarda anlamlı bozulma olduğu görüldü.

Tablo 4.7. İnsülin direnci olan ve olmayan hastalarda diyastolik disfonksiyon açısından kıyaslanması

	İD (+) (n=27)	İD(-) (n=33)	p
Diyastolik disfonksiyonu			
olan hasta sayısı	11	9	0.27
(İstirahat)			
Diyastolik disfonksiyonu			
olan hasta sayısı	19	14	0.03
(Stres)			

Kategorik değerler sayı(%) olarak, nümerik değerler ortalama+standart sapma olarak verildi, gruplar arası kıyaslama Kikare testi ile yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. İD: İnsülin direnci

İnsülin direnci olan (n=27) ve olmayan (n=33) gruplarda karşılaştırılan istirahat ve stres ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik veriler kıyaslandığı zaman E/A oranı stresde İD olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu (p: 0,037). İstirahat Em değeri İD olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu (p: 0,045). İnsülin direnci olan ve olmayan gruplar kıyaslandığı zaman stres Am değeri İD olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu (p: 0,015). İnsülin direnci olan ve olmayan gruplar kıyaslandığı zaman istirahat Ea değeri İD olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu (p:0,049).

Tablo 4.8. İnsülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında istirahat ve stres ekokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik verilerin kıyaslanması

	İD(-) (n:33)	İD(+) (n:27)	p değeri
Mitral E (istirahat)	76,72±19	68,29±18	0,090
Mitral E (stres)	80,96±25	70,40±22	0,093
Mitral A (istirahat)	71,39±14	70,00±14	0,707
Mitral A (stres)	75,30±13	81,00±17	0,155
E/A Oranı (istirahat)	1,07±0,2	0,98±0,3	0,236
E/A Oranı (stres)	1,04±0,3	0,88±0,3	0,037
E/e' (istirahat)	8,66±1,5	8,65±1,6	0,979
E/e' (stres)	8,32±1,06	8,46±1,6	0,684
Mitral DZ (istirahat)	216,18±15	212,96±22	0,516
Mitral DZ (stres)	200,81±17	264,74±35	0,299
Sm (istirahat)	7,12±1,2	6,51±1,3	0,074
Sm (stres)	9,09±1,6	8,25±1,8	0,074
Em (istirahat)	8,66±1,7	7,81±1,4	0,045
Em (stres)	9,54±2,8	8,44±2,9	0,148
Am (istirahat)	9,84±1,7	9,40±1,5	0,323
Am (stres)	10,15±2,7	8,51±2,2	<0,015
Sa (istirahat)	8,69±1,7	8,14±1,6	0,217
Sa (stres)	10,96±1,7	10,55±1,9	0,386
Ea (istirahat)	10,96±3,3	9,29±3,0	0,049
Ea (stres)	13,00±4,0	12,18±5,1	0,495
Aa (istirahat)	11,03±2,9	11,48±3,0	0,563
Aa (stres)	11,18±2,8	10,62±3,0	0,475

Kategorik değerler sayı(%) olarak, nümerik değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. p<0.05 anlamlı kabul edildi. İD: İnsülin direnci, DZ: Deselerasyon zamanı, Sm: Bazal septal miyokardiyal sistolik dalga hızı, Em: Septal miyokardiyal erken diyastolik dalga hızı, Am: Bazal septal bölge geç diyastolik dalga hızı, Sa: Lateral mitral anuler bölge miyokardiyal sistolik dalga hızı, Ea: Lateral mitral anuler bölge erken diyastolik dalga hızı, Aa: Lateral mitral anuler bölgeden elde edilen geç diyastolik dalga.

5.TARTIŞMA

Esansiyel HT, toplumda oldukça sık rastlanılan ve SV kitlesini artıran, KY'ye kadar ilerleyen sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen bir hastalıktır. Diyastolün değişik tanımlamaları yapılmakla beraber, klinik olarak genellikle aort kapaklarının kapanmasından mitral kapakların kapanmasına kadar olan dönem diyastol olarak tanımlanmaktadır. SV'nin normal diyastolik fonksiyonu, kalbin istirahatte ve egzersizde normal diyastol sonu volümünü, diyastolik basıncı artırmadan (12 mmHg 'nın üzerine çıkarmadan sağlayabilmesi olarak tanımlanır (143). HT'de reaktif ve ilerleyici interstisyel ve perivasküler fibrozis, miyokard sertliğine ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna ve daha da ilerlerse diyastolik KY'ye neden olmaktadır (58). Fibröz doku birikiminin sürekli artmaya devam etmesi durumunda da zamanla miyozit kontraksiyonunun miyokardiyal güce dönüşmesi bozularak sistolik KY gelişebilir.

Hipertansif hastalarda kardiyak komplikasyonların değerlendirilmesi için en çok başvurulan yöntem şüphesiz EKO'dur. Geleneksel ekokardiyografik yöntemler ile SVH, diyastolik fonksiyon bozukluğu, diyastolik veya sistolik KY gibi komplikasyonların tanısı konulabilmektedir. Doku Doppler EKO ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan yeni bir yöntem olup, konvansiyonel PW Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Bu yeni teknoloji sayesinde HT'nin neden olduğu altta yatan kompleks fizyopatolojik ve histopatolojik mekanizmaların miyokardiyal doku düzeyinde etkilerini tespit edebilme şansı elde edilmektedir.

Ekokardiyografi yöntemi, kalbin duvarlarının anatomisini ve kasılma durumunu görünür hale getirdiğine göre, istirahatta ve stres durumunda miyokard segmentlerinin hareket durumlarını gösterebileceği açıktır. Bu gerçek SE kavramını

ortaya koymuştur (152). Günümüzde SE en yaygın olarak, iki boyutlu transtorasik EKO yöntemi ile yapılmaktadır. Gerekli görülen durumlarda transözofajiyal EKO ile de yapılmaktadır. M-Mode EKO yöntemi, segment hareketlerinin ölçümünde yardımcı olarak kullanılmaktadır. İki boyutlu görüntüleme olarak, modern makinelerde standart olan harmonik görüntüleme kullanılmaktadır. Endokard sınırını daha iyi belirlemek için, gereken olgularda, sol tarafa geçebilen kontrast ajanlar kullanılmaktadır (153).

İnsülin direnci, belirli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (5). İD toplumda sık rastlanan bir fenomendir. Tip 2 DM, obezite ve esansiyel HT gibi hastalıklarda sık görülmekle birlikte non-obez ve normal glikoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında İD tespit edilmiştir (6). İnsüline karşı duyarlılık normal glikoz toleranslı sağlıklı bireylerde de geniş bir aralıkta dalgalanmaktadır (5).

65 yaş üstü bireylerde miyokardiyal DD prevalensi oldukça yüksektir. Bu prevalens genel populasyonda %16 iken metabolik sendromu olanlarda %35'dir (186, 187). DM hızlanmış ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı için iyi bilinen potent bir risk faktörüdür. Koroner ateroskleroz yokluğunda kardiyak disfonksiyon görülmesi diyabetik kardiyomiyopati olarak adlandırılır. İD, hiperglisemi ve artmış serbest yağ asidi metabolizması, koroner mikrovasküler hastalık, sempatik sinir sistemi disfonksiyonu ve ventriküler remodeling diyabetiklerde bu durumun görülmesine yol açabilir (188). Glukoz intoleransı ve DM, LV sistolik mekanizmaları ve diyastolik doluşu olumsuz etkiler ve bu durum normal ventrikül fonksiyonunda dahi görülebilir, beraberinde HT oluşu bu patolojiyi güçlendirir (189-192). Bozulmuş LV relaksasyonun Doppler paterni erken ve geç diyastolik akımın azalması ile karakterizedir ve diyastolik disfonksiyonun erken bir işaretidir (grade 1) (193). Koroner arter hastalığı olmayan ve sistolik fonksiyonları normal olan diyabetik hastalarda sıklıkla anormal LV relaksasyonu görülür. Dispne aşikar hale geldiğinde ise bu durum izole diyastolik KY ile karakterizedir. Bu değişikliklerin temelinde miyokardiyal fibrozis ve apoptozis bulunur (194).

Diyastolik fonksiyonlar ve LV doluş basınçları koroner mikrosirkülasyondaki değişiklikler ile değişebilir. Diyabetik kalpte miyokard hücre hasarı, reaktif fibrosis

ve hipertrofiye yol açan mikrovasküler bozulma gösterilmiştir (195). Strong Heart çalışmasında DM ilişkili LV relaksasyon bozukluğu HT ile olana benzer şekilde idi ve anormal LV relaksasyonu bu iki durum birlikte ise daha ciddi olduğu gösterilmiş (192). Diyastolik disfonksiyon, KAH olmayan diyabetik, hipertansif bireylerde, non-diyabetik hipertansif bireylere göre daha fazla görülür (196, 197). Boyer ve arkadaşları tarafından asemptomatik, normotansif tip 2 DM hastalarında %47 oranında DD tesbit edilmiştir (198). Valle ve arkadaşları normal LV sistolik fonksiyonu olan hastaların %51.3'ünde subklinik LV diyastolik disfonksiyonu saptamışlardır (199). Bu oldukça yüksek bir orandır. Sol ventrikül DD'si açlık plazma glukozu ve HbA1c seviyeleri ile ilişkilidir. Ancak glisemik kontrol DD'yi geri döndüremez, HbA1c seviyesinin >8 olması DD ile ilişkili bulunmuştur (200-202). Strong Heart çalışmasında glisemik kontrol DD'nin ekokardiyografik bulguları ile ilişkili bulunmuştur (192). Ancak Gough ve ark. normotansif diyabetik hastalarda 6 aylık izlem boyunca hedef HbA1c seviyelerini korumalarına rağmen SVDD'de iyileşme bulamamışlardır (203). Bizim çalışmamızda istirahat sırasında İD olanların %40'ında ve İD olmayan hipertansif hastaların % 27'sinde DD tesbit edildi.

İnsülin direnci diyabetin oluşumundan bir dekat veya daha fazla önce bir sürede görülür ve tip 2 DM için patogenetik bir faktördür (204). Ayrıca İD'nin tip 2 DM'de kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (205). İnsülin direnci varlığı DM'de sistolik KY gelişimini diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak predikte etmektedir (206). Populasyon temelli çalışmalarda prediyabet ve SVDD arası ilişki araştırılmıştır (207). Beklenildiği gibi glukoz metabolizma bozukluğunun varlığı ve derecesi SVDD gelişimi için güçlü bir prediktördür. Bu bulgulara göre glukoz metabolizma bozukluğuna yol açan İD, SVDD gelişimine yol açıyor olabilir ve bu iki durumun birlikteliği SVDD için önemli belirleyicilerdir.

Diyabetin kronik KY ile olan birlikteliği iyi bilinmektedir (208, 209). Daha önceki çalışmalarda İD hiperglisemiden bağımsız olarak sistolik KY gelişiminde predispozan bir faktördür (206, 210). Ingelsson ve arkadaşları İD'nin diyabet ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kronik KY'nin en güçlü glukometabolik prediktörü olduğunu göstermişlerdir (210). Wang ve arkadaşları kardiyak hastaları ve kontrol grubunu içeren bir çalışmada azalmış E' velositesinin kardiyak ölüm için

bağımsız bir prediktör olduğunu göstermişlerdir (211). From ve arkadaşları artmış E/E' oranının diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümle birlikteliğini gösterdi (212). Mogelvang ve arkadaşları genel populasyonda doku Doppler görüntüleme ile değerlendirilen SVDD'nin ölüm için bağımsız ve güçlü bir prediktör olduğunu gösterdi (213). Kalp yetersizliği gelişimi için asemptomatik erken DD'nin prediktif değerinin olabileceği düşünülmektedir (211). Ayrıca asemptomatik erken DD diyabetik kardiyomyopatinin en önemli karakteristiğidir (214, 215). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada sistolik kalp yetersizliği yoktu.

İnsülin miyokardiyal kollajen depozisyonunu matriks metalloproteinaz down-regülasyonu ve metalloproteinaz doku inhibitörleri upregülasyonu yolu ile artırır ve substratlar glukozdan serbest yağ asitlerine kayar (216, 217). Relaksasyon aktif, dinamik ve enerji gerektiren bir miyokardiyal süreçtir bozulmuş relaksasyon azalmış enerji sunumundan kaynaklanabilir. İnsülin direnci olan bireylerde serbest yağ asidi metabolizması bozuklukları anormal miyokardiyal relaksasyonda önemli rol oynuyor olabilir. Serbest yağ asitlerinin yüksek seviyeleri glukoz oksidasyonunu inhibe ederek azalmış miyokardiyal ATP sunumuna neden olmaktadır (218). İnsülin direnci, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açarak anjiotensin yanıtını artırmaktadır (132, 219). Ayrıca anjiotensin 2'nin kollajen yapımını stimüle edici etkisi de artmaktadır (220). Sonuçta oluşan fibrozisin SVDD gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabetin erken dönemlerinde miyokardiyal etkilenme minimal ve parsiyel olarak reversibl iken hastalık ilerlediğinde kollajen birikmesi ile SVDD ilerleyerek irreversibl faza doğru gidiş görülmektedir (221). Ayrıca İD arteriyel sertliği etkilemektedir (222). MacIsaac ve arkadaşları tip 2 DM'de arteriyel rezistans ve DD arasında ilişki olduğunu göstermiştir, bu durum glukoz metabolizması bozukluklarının vasküler ve SVDD gelişiminde ortak patofizyolojik mekanizmalara bağlı olduğunu düşündürmektedir (223). Bizim çalışmamızda tüm hastalar hipertansif idi.

Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda egzersizde kalp hızı artınca relaksasyon anormalliği artar (224-226). Diyastolik disfonksiyon riski olan hastaların dinamik egzersiz ile diyastolik fonksiyonel rezervi değerlendirilebilir. Bu teknik egzersiz dispnesi ve normal istirahat ventriküler sistolik ve DD olan hastaların egzersizi ile doluş basınçlarının arttığının düşünüldüğü durumlarda kullanılabilir

(227). Diyastolik stres EKO ile noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Doku Doppler görüntüleme ile miyokardiyal relaksasyon veya diyastolik fonksiyon diyastolde mitral anulus velositesi ölçülerek değerlendirilebilir. LV doluş basınçları artınca mitral E velositesi progresif olarak artar (177). Bizim alımmamızda istirahat diyastolik fonksiyonu normal olduğu halde egzersiz sonrası bazı hastalarda DD geliştiiği görüldü. Bu İD olan grupta anlamlı olarak daha fazla idi (p:0.03).

alımmamızda egzersiz stres EKO'da, doku Doppler görüntüleme yöntemini kullanarak, esansiyel HT'li İD olan ve olmayan hastaların verileri kıyaslandığı zaman istirahat sırasında İD olan grupta Em ve Ea değeri anlamlı olarak düşük bulundu. İnsülin direnci olan ve olmayan gruplar kıyaslandığı zaman streste İD olan grupta E/A oranı ve Am değeri anlamlı olarak düşük bulundu.

Hastalar kendi ilerinde İD olan ve olmayan gruplara ayrıldığında, her iki gruptaki hastalar yaş, cinsiyet, VKİ, SV EF açısından benzer özellikler taşıymaktaydı. Diyastolik fonksiyonlar açısından kıyaslandığı zaman istirahatte İD olan grupta 11 hastada DD saptanırken İD olmayan grupta 9 hastada DD saptandı ve her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p:0.27). Egzersizde diyastolik fonksiyonlar İD olan ve olmayan gruplar arası kıyaslandığında İD olan grupta 19 hastada ve İD olmayan grupta 14 hastada DD tesbit edildi ve İD olan grupta DD anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0.03). Bu durum daha önceki çalışmalarda gösterilen stres sırasında DD'de artma ile uyumlu bulundu.

Daha nceki çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda istirahat ile kıyaslayınca dinamik egzersiz boyunca doluş basınçlarının ve DD'nin arttığı gösterilmiştir (228-230). Biz de bu çalışmalarla uygun olarak İD olan hastalarda egzersizin diyastolik fonksiyonları daha belirgin olarak kötüleştirdiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak henüz klinik diyabet gelişmeden tesbit edilebilen İD ileride gelişebilecek DD gelişimi için n belirteç olabilir. Bu konuda prospektif daha geniş ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızdaki kısıtlamalardan biri, Pulsed doku Dopplerinin açı bağımlı olması ve muhtemel artefaktların varlığı idi. Ayrıca kalbin boşlukta bütünsel hareketinin de bölgesel doku Doppler hızlarını etkileyip miyokardiyal fonksiyonların değerlendirmesini kısıtladığı söylenebilir.

Stres ekokardiyografi için seçilen fizyolojik sempatik aktivasyon sağlayan supin bisiklet egzersizi, her ne kadar egzersiz süresince ekokardiyografik incelemeyi mümkün kılıyor olsa da operatör açısından uygulama zorluğu taşımakta ve hasta uyumunu zorlaştırmaktadır. Ancak dobutamin streste görülen kardiyak önyükte azalmaya neden olmadığı için egzersiz stres ekokardiyografinin daha gerçekçi dinamik ölçümlerin tespitine olanak sağladığı düşünülebilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda egzersiz stres EKO'da, doku Doppler görüntüleme yöntemini kullanarak, esansiyel HT'li İD olan ve olmayan hastaların verileri kıyaslandığı zaman istirahat sırasında İD olan grupta Em ve Ea değeri anlamlı olarak düşük bulundu. İnsülin direnci olan ve olmayan gruplar kıyaslandığı zaman streste İD olan grupta E/A oranı ve Am değeri anlamlı olarak düşük bulundu. Her iki gruptaki hastalar yaş, cinsiyet, VKİ, SV EF açısından benzer özellikler taşımaktaydı. Diyastolik fonksiyonlar açısından kıyaslandığı zaman istirahatte her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken egzersizde İD olan grupta DD sayısında anlamlı artış görüldü. Sonuç olarak henüz klinik diyabet gelişmeden tesbit edilebilen İD ileride gelişebilecek DD gelişimi için ön belirteç olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951 Mar;41(3):279-81.
2. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 2004 Oct 25;164(19):2126-34.
3. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection Ea, Treatment of High Blood Pressure(JNC VI). NIH Publication No. 98-4080.
4. Summary of 1993 World Health Organisation-International Society of Hypertension guidelines for the management of mild hypertension. Subcommittee of WHO/ISH Mild Hypertension Liaison committee. *BMJ* 1993 Dec 11;307(6918):1541-6.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 Dec;37(12):1595-607.
6. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 Jun;64(6):1169-73.
7. Bonora E, Zavaroni I, Alpi O, Pezzarossa A, Bruschi F, Dall'Aglio E, et al. Relationship between blood pressure and plasma insulin in non-obese and obese non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1987 Sep;30(9):719-23.

8. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*1991 Mar;14(3):173-94.
9. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*1987 Aug 6;317(6):350-7.
10. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *Am Heart J*1991 Apr;121(4 Pt 2):1274-82.
11. J. E. Abnormal insulin secretion and action in persons at risk for NIDDM in Perspectives of the hyperinsulinemia/insulin resistance syndrome in NIDDM. In: Standl E (ed), *MMV Medizin Verlag München*, ;21-321990.
12. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*1992 Oct 17;340(8825):925-9.
13. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol*1976 Nov 4;38(5):645-53.
14. Grossman W, McLaurin LP. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med*1976 Mar;84(3):316-26.
15. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*1991 Apr;17(5):1065-72.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*2003 May 21;289(19):2560-72.
17. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*2008 May 3;371(9623):1513-8.

18. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye' nin Hastalık Yükü Çalışması, Ankara, Türkiye 2006, T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzı sıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, ISBN:975-590-198-1. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 701 HM Yayın No İ. SB-HM-2007/11, Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic. Ltd Şti. 1. Basım Ankara, Mart 2007.

19. Kannel WB, Wolf PA. Framingham Study insights on the hazards of elevated blood pressure. JAMA2008 Dec 3;300(21):2545-7.

20. Onat A, Uğur M, Çiçek G ve ark. TEKHARF 2009 taraması: Kırsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski. Türk Kardiyol Dern Arş 2010; 38:159-163

21. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. J Hypertens2005 Oct;23(10):1817-23.

22. Turgan Ç, Arıcı M, Sindel Ş, Erbay B, Karatan O, Hasanoğlu E, ve ark. Türk Hipertansiyon İnsidans Çalışması, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, 2008, Antalya.

23. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension2005 Jan;45(1):142-61.

24. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens2003 May;21(5):821-48.

25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension2003 Dec;42(6):1206-52.

26. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force

for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*2007 Jun;28(12):1462-536.

27. Erdem Y. Hipertansiyon patofizyolojisi. Oto MA (ed), Türk kardiyoloji seminerleri Ankara, Pelin Ofset 2002;2(2):100-7.

28. Kaplan NM LE. *Clinical Hypertension* S.34-98, 7 baskı. Williams and Wilkins Inc, 1998.

29. E. I. Esansiyel hipertansiyonun etiyopatogenezi. Demiralp E. (ed). Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Kardiyoloji Ankara, Ortadoğu Yayıncılık 2005; cilt 1, sayı 33:6-11.

30. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*1988 Jul 30;297(6644):319-28.

31. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med*2001 Dec 18;135(12):1019-28.

32. Graf C, Maser-Gluth C, de Muinck Keizer W, Rettig R. Sodium retention and hypertension after kidney transplantation in rats. *Hypertension*1993 May;21(5):724-30.

33. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, Kashgarian M, Welchel JD, Jones P, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med*1983 Oct 27;309(17):1009-15.

34. Yasmin F, Haleem DJ, Haleem MA. Intraerythrocyte and serum electrolytes in diabetic patients with hypertension. *J Coll Physicians Surg Pak*2006 Jul;16(7):445-9.

35. Shahid SM, Jawed M, Mahboob T. Ionic and allied variations in normotensive and hypertensive diabetic patients. *J Pak Med Assoc*2005 Apr;55(4):153-8.

36. Wells IC, Agrawal DK, Anderson RJ. Abnormal magnesium metabolism in etiology of salt-sensitive hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res*2004 May;98(2):97-108.
37. Tepel M, Bauer S, Hussein S, Raffelsiefer A, Zidek W. Increased cytosolic free sodium concentrations in platelets from type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients is associated with hypertension. *J Endocrinol*1993 Sep;138(3):565-72.
38. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*2002 Aug 1;347(5):305-13.
39. Abaoğlu-Aliksanyan.: Semptomdan Teşhise 10. Baskı, Cilt1, İstanbul 2003, sayfa 574-594.
40. Zipes PD, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis: Kaplan NM eds. *Braunwald's Heart Disease . A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p.967.
41. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
42. Griffin KA, Abu-Amarah I, Picken M, Bidani AK. Renoprotection by ACE inhibition or aldosterone blockade is blood pressure-dependent. *Hypertension*2003 Feb;41(2):201-6.
43. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension*2004 Nov;44(5):595-601.
44. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*1982 Sep 9;307(11):652-9.
45. Abbate M, Benigni A, Bertani T, Remuzzi G. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant*1999 Feb;14(2):304-12.

46. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986 Aug;105(2):173-8.
47. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990 May 31;322(22):1561-6.
48. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Lutas EM, Spitzer MC, Crowley JS, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986 Mar;7(3):639-50.
49. Liebson PR, Grandits G, Prineas R, Dianzumba S, Flack JM, Cutler JA, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993 Feb;87(2):476-86.
50. Sasayama S, Franklin D, Ross J, Jr. Hyperfunction with normal inotropic state of the hypertrophied left ventricle. *Am J Physiol* 1977 Apr;232(4):H418-25.
51. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 Dec 18;288(23):2981-97.
52. Weir MR. Providing end-organ protection with renin-angiotensin system inhibition: the evidence so far. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006 Feb;8(2):99-105; quiz 6-7.
53. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS, Reddy HK, Campbell SE. Myocardial fibrosis: role of ventricular systolic pressure, arterial hypertension, and circulating hormones. *Basic Res Cardiol* 1991;86 Suppl 3:25-31.
54. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006 May;151(5):985-91.

55. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005 Mar;149(3):548-57.
56. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994 Jan;112(1):92-8.
57. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004 Mar 13;328(7440):634-40.
58. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007 Feb 20;115(7):888-95.
59. Diez J, Panizo A, Gil MJ, Monreal I, Hernandez M, Pardo Mindan J. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):1026-32.
60. Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Martinez Ubago JL, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004 Sep 7;110(10):1263-8.
61. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* 2006 May 2;113(17):2089-96.
62. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002 Aug;40(2):136-41.
63. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991 Jun;83(6):1849-65.

64. Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, Zou Y, Shiojima I, Mizuno T, et al. Angiotensin II partly mediates mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res*1995 Aug;77(2):258-65.
65. Weber KT, Sun Y, Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension*1994 Jun;23(6 Pt 2):869-77.
66. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Mano T, Nishikawa N, Kondo H, et al. Roles of renin-angiotensin and endothelin systems in development of diastolic heart failure in hypertensive hearts. *Cardiovasc Res*2000 Aug;47(2):274-83.
67. Kayaalp SO. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Cilt 2. Ankara, Feryal Matbaacılık 2000;1252-72.
68. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition. New York, McGraw-Hill Companies 2001;Vol. 2:2109-37.
69. Bell PM. Clinical significance of insulin resistance. *Diabet Med*1996 Jun;13(6):504-9.
70. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*1989 Mar 16;320(11):702-6.
71. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*1978 Dec;27(12 Suppl 2):1893-902.
72. Miyazaki Y, DeFronzo RA. Visceral fat dominant distribution in male type 2 diabetic patients is closely related to hepatic insulin resistance, irrespective of body type. *Cardiovasc Diabetol*2009;8:44.
73. Lutt WW, Macedo MP, Sadri P, Legare DJ, Reid MA, Guarino MP. Pharmaceutical reversal of insulin resistance. *Proc West Pharmacol Soc*2004;47:30-2.

74. Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes*2005 Jan;54(1):275-83.
75. Bohlooly YM, Olsson B, Bruder CE, Linden D, Sjogren K, Bjursell M, et al. Growth hormone overexpression in the central nervous system results in hyperphagia-induced obesity associated with insulin resistance and dyslipidemia. *Diabetes*2005 Jan;54(1):51-62.
76. Vaccaro O, Masulli M, Cuomo V, Rivellese AA, Uusitupa M, Vessby B, et al. Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance. *Metabolism*2004 Dec;53(12):1522-6.
77. Puljak L, Pagliassotti MJ, Wei Y, Qadri I, Parameswara V, Esser V, et al. Inhibition of cellular responses to insulin in a rat liver cell line. A role for PKC in insulin resistance. *J Physiol*2005 Mar 1;563(Pt 2):471-82.
78. Reid MA, Lutt WW. Pattern of insulin delivery affects hepatic insulin sensitizing substance (HISS) action and insulin resistance. *Can J Physiol Pharmacol*2004 Dec;82(12):1068-74.
79. Ahren B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab*2005 Jan;7(1):2-8.
80. Wittmann I, Soltesz G, Jermendy G, Nagy J. [Decreased first-phase secretion of insulin may play a role in the development of insulin resistance]. *Orv Hetil*2004 Nov 7;145(45):2267-72.
81. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr*2005 Jan;15(1):131-6.
82. Danielsson A, Ost A, Lystedt E, Kjolhede P, Gustavsson J, Nystrom FH, et al. Insulin resistance in human adipocytes occurs downstream of IRS1 after surgical cell isolation but at the level of phosphorylation of IRS1 in type 2 diabetes. *FEBS J*2005 Jan;272(1):141-51.

83. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Sakai N, Yamashita S, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem*2005 Mar;51(3):578-85.
84. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes*2004 Dec;53 Suppl 3:S34-8.
85. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*2005 Mar;90(3):1360-5.
86. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, Rewers M, Mykkanen L, Selby J, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*1996 Jun;45(6):742-8.
87. Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes*1992 Nov;41(11):1473-90.
88. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*1998 Aug;83(8):2694-8.
89. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, DeFronzo RA. Strong association between insulin resistance in liver and skeletal muscle in non-diabetic subjects. *Diabet Med*2008 Nov;25(11):1289-94.
90. Altuntaş Y, Korugan Ü, Hekim N Comparison of insulin tolerance test with various simple and safe methods in the prediction of insulin sensitivity. *Turkish J Endocrinol Metab* 1998; 2(3):159-62.
91. Karşıdağ K. Diabetes Mellitus'ta Modern tanı testleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996;7:504-7.
92. Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetes*1995 Sep;44(9):1121-5.

93. Caro JF. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab*1991 Oct;73(4):691-5.
94. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*2001 Mar;24(3):460-4.
95. Belfiore F, Cavaleri A, Camuto M, Fagone S and Milazzo P. Insulin sensitivity towards glycemia and blood free fatty acids, as deduced from basal data or oral glucose tolerance test values, in various disease states. *Diabetologia* 2001 (Suppl 1):A712.
96. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*2000 Jan;23(1):57-63.
97. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*2000 Jul;85(7):2402-10.
98. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab*2002 Jan;87(1):144-7.
99. Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L, et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care*2002 Aug;25(8):1371-7.
100. Vidal-Puig A, Moller D. Insulin resistance: Classification, prevalence, clinical manifestations, and diagnosis. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. *Androgen excess disorders in women*. Philadelphia: Lippincott Raven;1997. p. 227-36.
101. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, Groop L. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care*2009 Feb;32(2):281-6.

102. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E. Comparison of several formulas to assess insulin action in the fasting state with the hyperglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in healthy individuals. *Rev Invest Clin*2003 Jul-Aug;55(4):419-22.
103. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*2000 Jan 15;151(2):190-8.
104. Rosolova H, Mayer O, Jr., Simon J, Sefrna F. [Detection of risk of insulin resistance in the population]. *Cas Lek Cesk*1998 Feb 9;137(3):80-3.
105. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*1985 Winter;6(1):45-86.
106. 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 Jul;28(7):412-9.
107. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia*1985 Jul;28(7):401-11.
108. Motaghedi R, Gujral S, Sinha S, Sison C, Ten S, Maclaren NK. Insulin-like growth factor binding protein-1 to screen for insulin resistance in children. *Diabetes Technol Ther*2007 Feb;9(1):43-51.
109. Handberg A, Levin K, Hojlund K, Beck-Nielsen H. Identification of the oxidized low-density lipoprotein scavenger receptor CD36 in plasma: a novel marker of insulin resistance. *Circulation*2006 Sep 12;114(11):1169-76.
110. Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Okumura T, Yoshii S, et al. C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*2002 Dec;51(12):1578-81.
111. Meng YX, Ford ES, Li C, Quarshie A, Al-Mahmoud AM, Giles W, et al. Association of C-reactive protein with surrogate measures of insulin resistance among nondiabetic US from National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Clin Chem*2007 Dec;53(12):2152-9.

112. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004 Jun 15;109(23):2818-25.
113. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 2004 Oct;27(10):2422-8.
114. Fumeron F, Pean F, Driss F, Balkau B, Tichet J, Marre M, et al. Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes Care* 2006 Sep;29(9):2090-4.
115. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jan;89(1):87-90.
116. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2004 Sep;53(9):2473-8.
117. Snijder MB, Heine RJ, Seidell JC, Bouter LM, Stehouwer CD, Nijpels G, et al. Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the hoorn study. *Diabetes Care* 2006 Nov;29(11):2498-503.
118. Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003 Jan;27(1):88-94.
119. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 Apr;26(4):871-6.
120. Kajaia N, Binder H, Dittrich R, Oppelt PG, Flor B, Cupisti S, et al. Low sex hormone-binding globulin as a predictive marker for insulin resistance in women with hyperandrogenic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007 Oct;157(4):499-507.

121. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism*1990 Feb;39(2):167-74.
122. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet*1966 Jun 18;1(7451):1336-7.
123. Reaven GM, Hoffman BB. Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Am J Med*1989 Dec 8;87(6A):2S-6S.
124. Ferrari P, Siccoli MM, Fontana MJ, Bianchetti MG. Abnormalities in insulin sensitivity, vascular resistance and erythrocyte cation transport are independent genetic traits in familial hypertension. *Blood Press*1999;8(2):102-9.
125. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*1991 Jun;34(6):416-22.
126. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension*1997 Nov;30(5):1144-9.
127. Reaven GM. Relationship between insulin resistance and hypertension. *Diabetes Care*1991 Nov;14 Suppl 4:33-8.
128. Hopkins PN, Hunt SC, Wu LL, Williams GH, Williams RR. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance: links in a chain or spokes on a wheel? *Curr Opin Lipidol*1996 Aug;7(4):241-53.
129. Levy J, Gavin JR, 3rd, Morimoto S, Hammerman MR, Avioli LV. Hormonal regulation of (Ca²⁺ + Mg²⁺)ATPase activity in canine renal basolateral membrane. *Endocrinology*1986 Dec;119(6):2405-11.
130. Draznin B, Lewis D, Houlder N, Sherman N, Adamo M, Garvey WT, et al. Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes. *Endocrinology*1989 Nov;125(5):2341-9.

131. Draznin B, Sussman KE, Eckel RH, Kao M, Yost T, Sherman NA. Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *J Clin Invest* 1988 Dec;82(6):1848-52.
132. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991 Jun;87(6):2246-52.
133. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975 Apr;55(4):845-55.
134. Sharma AM, Schorr U, Distler A. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 1993 Mar;21(3):273-9.
135. Sharma AM, Ruland K, Spies KP, Distler A. Salt sensitivity in young normotensive subjects is associated with a hyperinsulinemic response to oral glucose. *J Hypertens* 1991 Apr;9(4):329-35.
136. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgherri G, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1994 Feb;23(2):195-9.
137. Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens* 1994 Oct;7(10 Pt 1):886-93.
138. Townsend RR, Zhao H. Plasma renin activity and insulin sensitivity in normotensive subjects. *Am J Hypertens* 1994 Oct;7(10 Pt 1):894-8.
139. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Valenti M, De Mattia G, Santucci A, et al. Relationship between insulin resistance and nonmodulating hypertension: linkage of metabolic abnormalities and cardiovascular risk. *Diabetes* 1999 Aug;48(8):1623-30.
140. Fuenmayor N, Moreira E, Cubeddu LX. Salt sensitivity is associated with insulin resistance in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998 Apr;11(4 Pt 1):397-402.

141. Dluhy RG, Lawrence JE, Williams GH. Insulin resistance and hypertension. In: Kronenberg HM, Larsen PR, Melmed S, Polonsky KS (eds), Williams Textbook of Endocrinology. Tenth edition. Philadelphia, WB Saunders Company 2003;552-86.
142. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004 May;286(5):H1597-602.
143. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. J Am Coll Cardiol 1993 Oct;22(4 Suppl A):49A-55A.
144. Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA. Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure. Am Heart J 1995 Jul;130(1):153-66.
145. Gök H. Klinik kardioloji. İkinci baskı. Ekokardiyografi, bölüm 8. 2002;123-153
146. Weyman AE, Arthur E. Principles and Practice of Echocardiography. 2th ed. USA, Lea and Febiger, 1994.
147. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. Am J Cardiol 1989 Jul 1;64(1):66-75.
148. DeMaria AN, Blanchard DG. Ekokardiyografi: In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst' s The Heart. Türkçe 1. Baskı. 2002, 343-460.
149. Nanda NC. Doppler Echocardiography. 2th ed. Pennsylvania, USA: Lea and Febiger, 1993.
150. Walton S, Leech G. An Introduction to Doppler Echocardiography. 1th ed, London: Current Medical Literature Ltd, 1994.
151. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. J Am Soc Echocardiogr 2001 Dec;14(12):1143-52.

152. Mason SJ, Weiss JL, Weisfeldt ML, Garrison JB, Fortuin NJ. Exercise echocardiography: detection of wall motion abnormalities during ischemia. *Circulation* 1979 Jan;59(1):50-9.
153. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.488.
154. Picano E. Stress echocardiography, 4th ed. Berlin: Springer; 2003. p.103.
155. Marwick TH. Stress echocardiography: Its role in the diagnosis and evaluation of coronary artery disease, 2nd ed. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003. p.1.
156. Armstrong WF, Zoghbi WA. Stress echocardiography: current methodology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jun 7;45(11):1739-47.
157. Aviles RJ, Nishimura RA, Pellikka PA, Andreen KM, Holmes DR, Jr. Utility of stress Doppler echocardiography in patients undergoing percutaneous mitral balloon valvotomy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001 Jul;14(7):676-81.
158. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR, Jr. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002 Aug 13;106(7):809-13.
159. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997 Apr;10(3):246-70.
160. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997 Apr;10(3):271-92.
161. Kuecherer HF, Kusumoto F, Muhiudeen IA, Cahalan MK, Schiller NB. Pulmonary venous flow patterns by transesophageal pulsed Doppler echocardiography: relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J* 1991 Dec;122(6):1683-93.

162. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JI, Yoran C, Frater RW, et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986 Jul;74(1):187-96.
163. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987 Oct;10(4):800-8.
164. Fleming AD, Xia X, McDicken WN, Sutherland GR, Fenn L. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging. *Br J Radiol* 1994 Jul;67(799):679-88.
165. Ludwig DS, Vidal-Puig A, O'Brien RM, Printz RL, Granner DK, Moller DE, et al. Examination of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene promoter in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Feb;81(2):503-6.
166. Okubo M, Watanabe H, Fujikawa R, Kawamura T, Egusa G, Yamakido M. Reduced prevalence of diabetes according to 1997 American Diabetes Association criteria. *Diabetologia* 1999 Oct;42(10):1168-70.
167. de Pablos-Velasco P, Ricart W, Monereo S, Moreno B, Marrugat J. The relation between physical activity and metabolic control in type 2 diabetes with <20 years of evolution. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1648-50.
168. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002 Sep;19(9):708-23.
169. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD, Cheng CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation* 1995 Oct 1;92(7):1933-9.
170. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988 Aug;12(2):426-40.

171. Courtois M, Kovacs SJ, Jr., Ludbrook PA. Transmitral pressure-flow velocity relation. Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation* 1988 Sep;78(3):661-71.
172. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. *Circulation* 1991 Sep;84(3):977-90.
173. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Owa M, Nakasone I, Sakakibara H, et al. Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol* 1984 Feb 1;53(4):586-9.
174. Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A, Mustafa J, Siegel RJ. Comparison of myocardial tissue Doppler with transmitral flow Doppler in left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001 Dec;14(12):1153-60.
175. Matsuda Y, Toma Y, Moritani K, Ogawa H, Kohno M, Miura T, et al. Assessment of left atrial function in patients with hypertensive heart disease. *Hypertension* 1986 Sep;8(9):779-85.
176. Courtois M, Vered Z, Barzilai B, Ricciotti NA, Perez JE, Ludbrook PA. The transmitral pressure-flow velocity relation. Effect of abrupt preload reduction. *Circulation* 1988 Dec;78(6):1459-68.
177. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997 Aug;30(2):474-80.
178. Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, Gemelli M, Franceschini-Grisolia E, Longhini C, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart J* 1994 Aug;128(2):293-300.
179. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. *Circulation* 1990 May;81(5):1488-97.
180. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, Shiota T, Deserranno D, Popovic ZB, et al. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic

manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation*2006 May 30;113(21):2524-33.

181. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*2009 Feb;22(2):107-33.

182. 2007 Abbott Laboratories / Printed in Germany / ARCHITECT Glucose Eylül 2007

183. 2006 Abbott Laboratories / Printed in Germany / ARCHITECT İnsülin Ağustos 2006.

184. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens*2001 Mar;19(3 Pt 2):523-8.

185. Damcı T. Sendrom X. İlkova H, editör. Diabet, obezite ve metabolizma hastalıkları. İstanbul: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu; Yayın No: 20; 2000. p. 129-31.

186. de las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, Waggoner AD, Soto PF, Gropler RJ, et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J*2007 Mar;28(5):553-9.

187. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J*2003 Feb;24(4):320-8.

188. Karnik AA, Fields AV, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy. *Curr Hypertens Rep*2007 Dec;9(6):467-73.

189. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation*2001 Jan 2;103(1):102-7.

190. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000 May 16;101(19):2271-6.
191. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, Palmieri V, Liu JE, Paranicas M, et al. Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2001 Jun 1;87(11):1260-5.
192. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jun 1;37(7):1943-9.
193. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997 Jul;30(1):8-18.
194. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000 Dec 8;87(12):1123-32.
195. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, Asakura T, Saito F, Maehara K, et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels* 1997;12(6):267-74.
196. Govind S, Saha S, Brodin LA, Ramesh SS, Arvind SR, Quintana M. Impaired myocardial functional reserve in hypertension and diabetes mellitus without coronary artery disease: Searching for the possible link with congestive heart failure in the myocardial Doppler in diabetes (MYDID) study II. *Am J Hypertens* 2006 Aug;19(8):851-7; discussion 8.
197. Wachter R, Luers C, Kleta S, Griebel K, Herrmann-Lingen C, Binder L, et al. Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *Eur J Heart Fail* 2007 May;9(5):469-76.
198. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004 Apr 1;93(7):870-5.

199. Valle R, Bagolin E, Canali C, Giovinazzo P, Barro S, Aspromonte N, et al. The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Eur J Echocardiogr* 2006 Jan;7(1):40-4.
200. Piccini JP, Klein L, Gheorghiade M, Bonow RO. New insights into diastolic heart failure: role of diabetes mellitus. *Am J Med* 2004 Mar 8;116 Suppl 5A:64S-75S.
201. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001 Jun 5;103(22):2668-73.
202. Sanchez-Barriga JJ, Rangel A, Castaneda R, Flores D, Frati AC, Ramos MA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction secondary to hyperglycemia in patients with type II diabetes. *Arch Med Res* 2001 Jan-Feb;32(1):44-7.
203. Gough SC, Smyllie J, Barker M, Berkin KE, Rice PJ, Grant PJ. Diastolic dysfunction is not related to changes in glycaemic control over 6 months in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. A cross-sectional study. *Acta Diabetol* 1995 Jun;32(2):110-5.
204. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004 Jul;53(7):1782-9.
205. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002 Jul;25(7):1135-41.
206. Ingelsson E, Arnlov J, Sundstrom J, Zethelius B, Vessby B, Lind L. Novel metabolic risk factors for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005 Dec 6;46(11):2054-60.
207. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungen HD, Scherer M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* Jul;53(7):1331-40.

208. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001 Apr 9;161(7):996-1002.
209. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974 Jul;34(1):29-34.
210. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005 Jul 20;294(3):334-41.
211. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003 Mar 5;41(5):820-6.
212. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* Jan 26;55(4):300-5.
213. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P, et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation* 2009 May 26;119(20):2679-85.
214. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994 Jul;17(7):633-9.
215. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007 Jun 26;115(25):3213-23.
216. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006 Apr 25;113(16):1966-73.
217. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997 Apr;34(1):25-33.

218. Liedtke AJ, DeMaison L, Eggleston AM, Cohen LM, Nellis SH. Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res*1988 Mar;62(3):535-42.
219. Gaboury CL, Simonson DC, Seely EW, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of pressor responsiveness to angiotensin II and insulin resistance in hypertension. *J Clin Invest*1994 Dec;94(6):2295-300.
220. Sartori M, Ceolotto G, Papparella I, Baritono E, Ciccariello L, Calo L, et al. Effects of angiotensin II and insulin on ERK1/2 activation in fibroblasts from hypertensive patients. *Am J Hypertens*2004 Jul;17(7):604-10.
221. Miric G, Dallemagne C, Endre Z, Margolin S, Taylor SM, Brown L. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozotocin-diabetic rats. *Br J Pharmacol*2001 Jul;133(5):687-94.
222. Park JS, Nam JS, Cho MH, Yoo JS, Ahn CW, Jee SH, et al. Insulin resistance independently influences arterial stiffness in normoglycemic normotensive postmenopausal women. *Menopause* Jul;17(4):779-84.
223. MacIsaac RJ, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Smith TJ, Hao H, Matthews DG, et al. Association between intrarenal arterial resistance and diastolic dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*2008;7:15.
224. Liu CP, Ting CT, Lawrence W, Maughan WL, Chang MS, Kass DA. Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertrophy. Systolic versus diastolic determinants. *Circulation*1993 Oct;88(4 Pt 1):1893-906.
225. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation*1992 May;85(5):1743-50.
226. Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, Copelas L, Feldman MD, Phillips PJ, et al. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole. *J Clin Invest*1991 Mar;87(3):1023-31.
227. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, Ommen SR, Stussy VL, Bailey KR, et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic

dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005 Jan;18(1):63-8.

228. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004 Apr 21;43(8):1399-404.

229. Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernandez AM, Tebar FJ, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart* 2003 Oct;89(10):1152-6.

230. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Fang ZY, Haluska B, Leano R, Marwick TH. Myocardial and vascular dysfunction and exercise capacity in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005 Dec 15;96(12):1686-91.

ÖZGEÇMİŞ

24.01.1981 tarihinde Adıyaman doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Adıyaman ve Eskişehir'deki farklı okullarda tamamladım. 1997 yılında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 6 yıl sonra Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2003 yılında Hatay Samandağ Batıyaz Köyü Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak göreve başladım. Sonra Samandağ merkez 1 nolu Sağlık Ocğında görevime devam ettim. Ekim 2008 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD. 'da asistan doktor olarak göreve başlamış olup, halen görevime burada devam etmekteyim.

Dr. Perihan BİLEN