



Ekokardiyografik Olarak Belirlenen Sistolik Pulmoner Arteriyel Basınç Düzeyi ile Kan Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki

The Relationship Between Systolic Pulmonary Arterial Pressure Determined Echocardiographically and Blood Lipid Levels

● Nedret Ülvan¹, ● Hafize Corut Güzel¹, ● Adalet Gürlek²

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Hiperlipidemi, kardiyovasküler riskin iyi bilinen bir metabolik belirteçidir, ancak pulmoner hipertansiyondaki (PH) rolü henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, PH hastalarında, klinik pratikte yeni uygulamalar olan total kolesterol (TK)/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)/HDL ve trigliserid/HDL düzeylerinin değişip değişmediğini değerlendirdik.

Yöntem ve Gereçler: Transtorasik ekokardiyografi yapılan, sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) 40 mmHg ve üzerinde olan 89 erkek (%51,7) ve 83 kadın (%48,3) çalışmaya dahil edildi. Hastaların açlık kan biyokimya değerlerinden TK/HDL, LDL/HDL ve trigliserid/HDL oranları elde edildi. Bu değerler SPSS 21 programı ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Ekokardiyografik olarak elde edilen sPAB değerleri ile TK/HDL, LDL/HDL ve trigliserid/HDL oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (sırasıyla; $p < 0,001$, $r = 0,285$; $p < 0,001$, $r = 0,310$; ve $p = 0,035$, $r = 0,161$). Ciddi PH (sPAB ≥ 60 mmHg) olasılığını; TK/HDL ($\geq 4,1$) oranının, %64 sensitivite - %54 spesifisite, LDL/HDL ($\geq 2,6$) oranının %60 sensitivite - %56 spesifisite ve trigliserid/HDL ($\geq 2,7$) oranının %60 sensitivite - %51 spesifisite ile predikte edici oldukları görüldü (sırasıyla, $p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,024$).

Sonuç: Sonuç olarak araştırmamız, yenilikçi tanısal ve prognostik biyobelirteçler sunarak PH'daki lipidemik değişikliklerin önemini vurgulamaktadır. Bu bulgular PH yönetim stratejilerini yeniden şekillendirme potansiyeline sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, TK/HDL, LDL/HDL, trigliserid/HDL

Abstract

Objective: Hyperlipidemia is a well-known metabolic indicator of cardiovascular risk, but its role in pulmonary hypertension (PH) has not yet been fully determined. Therefore, we evaluated whether the levels of total cholesterol (TC)/high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL)/HDL, and triglyceride/HDL, which are new applications in clinical practice, change in patients with PH.

Material and Methods: Eighty-nine males (51.7%) and 83 females (48.3%) with systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) of 40 mmHg and above, who underwent transthoracic echocardiography, were included in the study. Ratios of TC/HDL, LDL/HDL, and triglyceride/HDL were obtained from the fasting blood biochemistry values of the patients. These values were statistically compared using the SPSS 21 program.

Results: A statistically significant positive correlation was found between sPAP values obtained echocardiographically and the ratios of TC/HDL, LDL/HDL, and triglyceride/HDL (respectively; $p < 0.001$, $r = 0.285$; $p < 0.001$, $r = 0.310$; and $p = 0.035$, $r = 0.161$). The likelihood of severe PH (sPAP ≥ 60 mmHg) was predicted with TK/HDL ratio (≥ 4.1) with 64% sensitivity - 54% specificity, LDL/HDL ratio (≥ 2.6) with 60% sensitivity - 56% specificity, and triglyceride/HDL ratio (≥ 2.7) with 60% sensitivity - 51% specificity (respectively, $p < 0.001$, $p = 0.002$, $p = 0.024$).

Conclusions: In conclusion, our study highlights the significance of lipidemic changes in PH by providing innovative diagnostic and prognostic biomarkers. These findings have the potential to reshape PH management strategies.

Keywords: Pulmonary hypertension, TC/HDL, LDL/HDL, triglyceride/HDL



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Nedret Ülvan, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: +90 535 849 25 60 **E-Posta/E-mail:** ndrtersoy@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5295-5704

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.04.2024



Copyright© 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arteriyollerin ilerleyici obliterasyonu ile karakterize olup pulmoner vasküler direnç artışı ile zamanla sağ kalp yetersizliğine ve ölüme yol açan kompleks ve ilerleyici bir hastalıktır. PH'nin patofizyolojisi oldukça karmaşık olmakla birlikte olası risk faktörleri hastalığın tedavisini ve prognozunu etkilemektedir. PH birçok moleküler mekanizmanın düzensizliğiyle ilişkili çok faktörlü ve heterojen bir hastalıktır. PH'nin fizyopatolojisinde vasküler yeniden şekillenme, proliferatif yolların uyarılması, artan enflamasyon ve oksidatif stres, değişen metabolik sinyaller ve genetik mutasyonlar gibi pek çok faktör yer alır.

PH'de lipid metabolizmasındaki bozuklukları ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (1,2). Ayrıca metabolik sendrom ve insülin direncinin PH'ye yol açan risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (3,4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar PH'deki lipid metabolizması anormalliklerini göstermiş olsa da lipid plazma seviyeleri ve oranları hakkında detaylı bilgi yoktur. Biz de bu çalışmamızda PH hastalarında pratikte kolaylıkla bakılabilen total kolesterol (TK)/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)/HDL ve trigliserid/HDL düzeylerinin pulmoner arter basıncı (PAB) arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamıza Haziran-Eylül 2023 tarihleri arasında dispne şikayeti üzerine hastanemiz kardiyoloji polikliniğimize ayaktan başvuran, 18 yaş ve üzerindeki, triküspid yetersizliği (TY) jet akımı üzerinden hesaplanan sistolik PAB (sPAB) değeri >40 mmHg olan 89 erkek (%51,7) ve 83 kadın (%48,3) toplam 172 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmak istemeyen, akut dekompanse kalp yetersizliği kliniği veya konjesyon bulguları olan, mevcut medikal tedavide statin kullanımı, anormal karaciğer fonksiyon testleri, malignitesi, ileri kalp kapak rahatsızlığı, doğumsal kalp hastalığı, bilinen bağ doku hastalıkları olan ve TY akımı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Transtorasik ekokardiyografi ile hastaların sPAB değerleri iki farklı kardiyolog tarafından ölçüldü. Apikal dört boşluk pencereden renkli Doppler inceleme ile TY akımı üzerinden CW Doppler aracılığıyla Bernoulli eşitliği kullanılarak hesaplanan sPAB değeri 40 mmHg ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bernoulli denklemi ile; pulmoner stenoz olmadığı durumlarda TY akımı üzerinden hesaplanan gradiyente tahmini sağ atriyum basıncı eklenerek sPAB değeri ölçüldü. Sağ atriyum basıncı subkostal pencereden vena kava inferior (VKİ) çapı ve inspiriyum değişkenliği göz önünde bulundurularak hesaplandı. VKİ çapı <2,1 cm altında ve %50'den fazla küçülme oluyorsa 0-5 mmHg (ortama 3 mmHg) ilave edildi. VKİ çapı <2,1 cm ve %50'den az küçülme oluyorsa

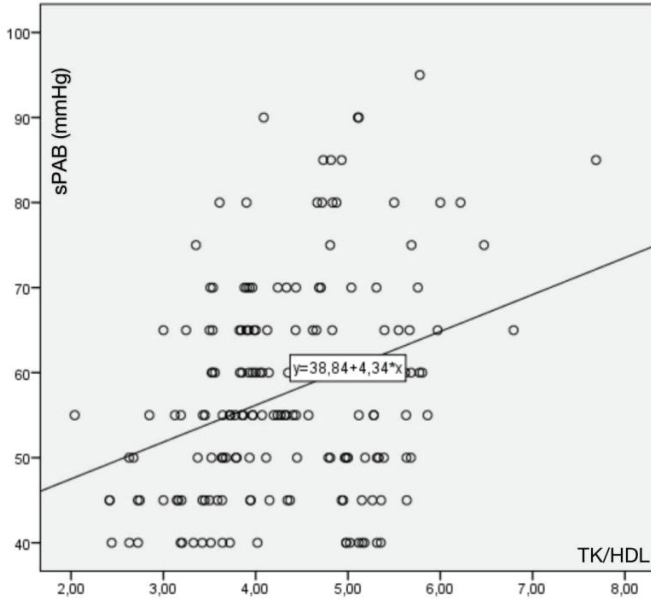
ya da yüzeysel nefes alıp vermekle %20'den az değişkenlik gösteriyorsa 10-20 mmHg (ortalama 15 mmHg) eklendi. Bu iki durumun da olmadığı hastalarda sağ atriyum basıncının 5-10 mmHg (ortalama 8 mmHg) olduğu kabul edildi (5). Serum lipid düzeylerinin ölçümü için hastalardan 12 saatlik açlığı takiben antekubital bölgeden venöz kan örnekleri alındı. Hastaların komorbiditeleri sorgulanarak; koroner arter hastalığı (KAH), arteriyel hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara kullanımı, birinci derece yakınlarında KAH öyküsü ve maligniteler rapor edildi. Çalışmaya hasta alımı başlanmadan önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onayı alındı (karar no: 08-341-15, tarih: 11.05.2015). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan, aydınlatılmış onam formu alındı.

İstatistiksel Analiz

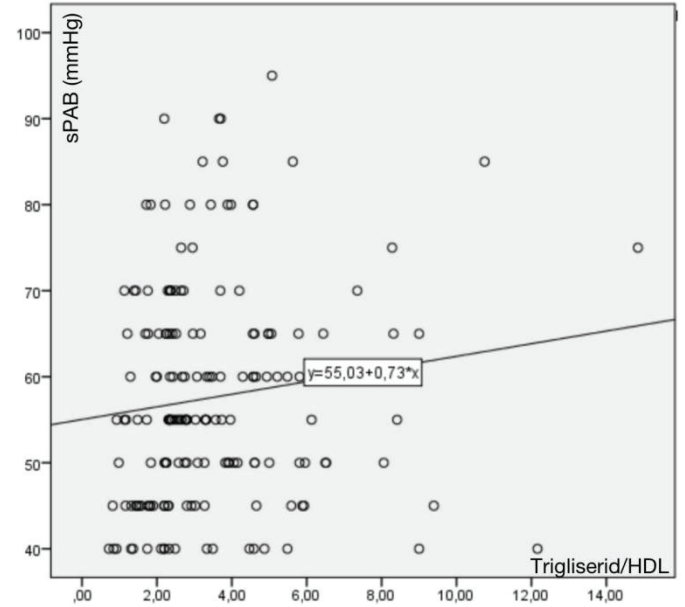
Veriler IBM SPSS 21 istatistik yazılım programı ile analiz edildi. Değişkenlerden biri veya her ikisi de normal dağılmadığında Spearman Rho korelasyon analizi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar dağılımın normal olmamasından dolayı Mann-Whitney U testi ile hesaplandı. Veriler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ikili değişkenler için mutlak sayılar (%) olarak belirtilmiştir. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kadın ve erkek katılımcılar açısından ekokardiyografik olarak belirlenen sPAB, TK, LDL, HDL ve TK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların %32'sinde tip 2 DM ($n=55$), %41,3'ünde HT ($n=71$), %22,7'sinde KAH aile öyküsü ($n=39$) ve %57,6'sında ise sigara içiciliği ($n=99$) mevcuttu. Ortalama sPAB değeri (mmHg) kadınlarda, $58,3 \pm 12,8$; erkeklerde ise $57,1 \pm 12,8$ olarak tespit edildi. sPAB değerleri ile TK/HDL (Şekil 1), LDL/HDL (Şekil 2) ve trigliserid/HDL (Şekil 3) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$, $r=0,285$; $p<0,001$, $r=0,310$; ve $p=0,035$, $r=0,161$). TK-sPAB, LDL-K ve sPAB arasında zayıf pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla $p=0,009$, $r=0,199$; $p=0,002$, $r=0,239$). HDL-K ile sPAB arasında istatistiksel anlamlı korelasyon görülmedi ($p=0,244$, $r=-0,089$). Trigliserid ve sPAB arasında trend bazında pozitif korelasyon vardı ($p=0,059$, $r=0,144$). TK/HDL ($\geq 4,1$) oranının, ciddi PH (sPAB ≥ 60 mmHg) olasılığını; %64 sensitivite - %54 spesifisite [$p<0,001$, eğri altında kalan alan (AUC): 0,656, %95 güven aralığı (GA) (0,575-0,737)] ile predikte ettiği bulundu (Şekil 4). Benzer şekilde LDL/HDL ($\geq 2,6$) oranının %60 sensitivite - %56 spesifisite [$p=0,002$, AUC: 0,640, %95 GA (0,558-0,723)] (Şekil 5) ve trigliserid/HDL ($\geq 2,7$) oranının %60 sensitivite - %51 spesifisite [$p=0,024$, AUC: 0,600, %95 GA (0,516-0,685)] (Şekil 6) ile ciddi PH açısından predikte edici oldukları görüldü.

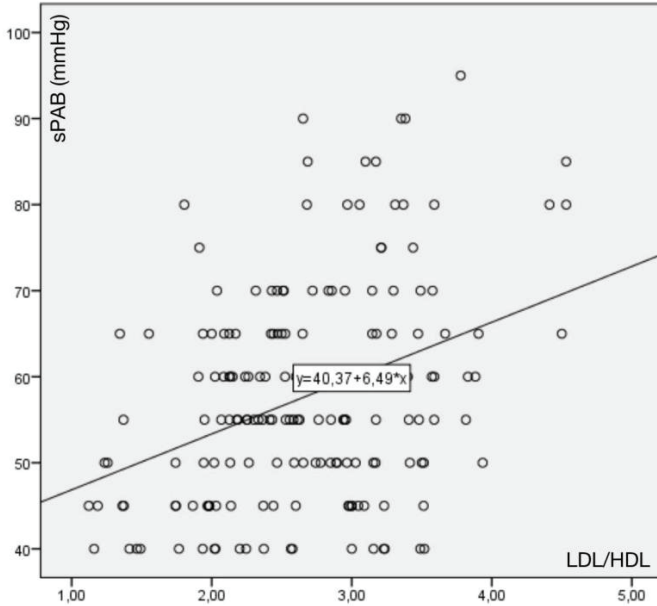


Şekil 1. TK/HDL oranı ile sPAB arasında pozitif korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,285$)
TK: Total kolesterol, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein



Şekil 3. Trigliserid/HDL oranı ile sPAB arasında pozitif korelasyon ($p = 0,035$, $r = 0,161$)

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

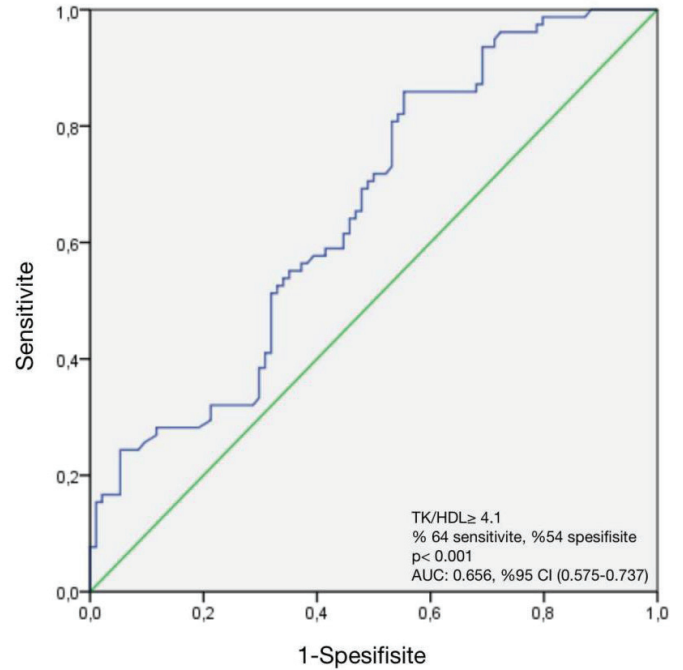


Şekil 2. LDL/HDL oranı ile sPAB arasında pozitif korelasyon ($p < 0,001$, $r = 0,310$)

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

TARTIŞMA

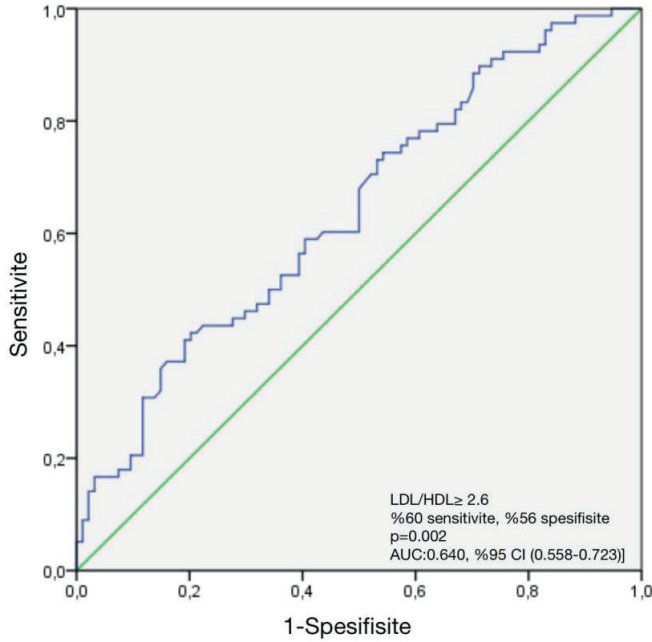
Bu çalışmada kan serum TK ve LDL-K düzeyleri arttıkça hesaplanan sPAB düzeylerinin daha yüksek olduğunu gözlemledik. Ayrıca, yüksek serum trigliserid düzeyleri de artan sPAB ile trend bazında ilişkiliydi. Benzer şekilde, artan kardiyovasküler riskle ilişkili daha yüksek TK/HDL, LDL/HDL ve trigliserid/HDL oranları da yüksek sPAB ile ilişkili olarak bulduk.



Şekil 4. Ciddi pulmoner hipertansiyonu öngörmek açısından TK/HDL oranı eşik değeri. sPAB ≥ 60 mmHg için ROC eğrisi

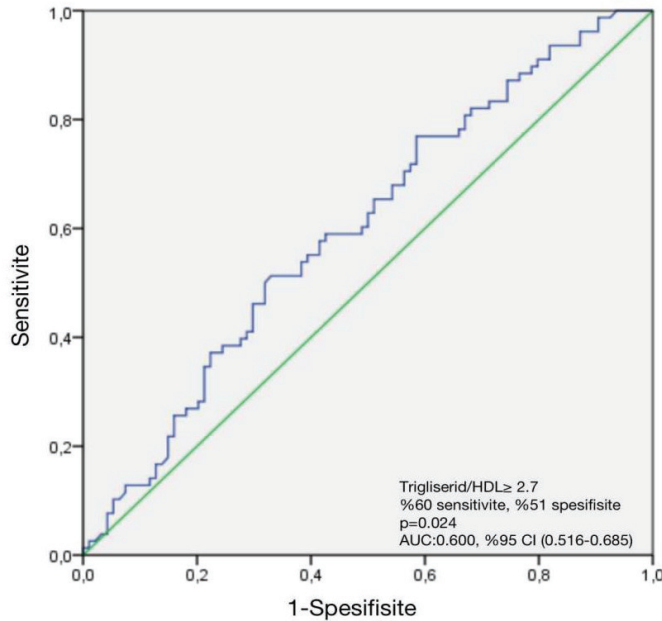
TK: Total kolesterol, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, ROC: Alıcı işletim karakteristiği, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

HDL-kolesterol (HDL-K) düzeylerindeki azalma ve insülin direncindeki artışla yansıtılan metabolik değişiklikler, PH popülasyonunda daha önce tanımlanmıştı (6-9). PH hastalarında düşük HDL-K düzeyi, klinik olarak daha kötü sonuçlar ve daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu



Şekil 5. Ciddi pulmoner hipertansiyonu öngörmek açısından LDL/HDL oranı eşik değeri. sPAB \geq 60 mmHg için ROC eğrisi

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, ROC: Alıcı işletim karakteristiği



Şekil 6. Ciddi pulmoner hipertansiyonu öngörmek açısından Triglisericid/HDL oranı eşik değeri. sPAB \geq 60 için ROC eğrisi

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, ROC: Alıcı işletim karakteristiği

bulgu kardiyovasküler risk faktörlerinden, insülin direncinden ve hastalığın ciddiyetinden bağımsızdı. Bu fenomen, HDL-K'nin anti-enflamatuvar özellikleri, prostasiklin yarı ömrünü uzatma yeteneği ve endotel disfonksiyonundaki koruyucu rolü ile açıklanabilir (6-9). Anormal lipit metabolizması PH patogenezinde

rol oynamaktadır. Literatürde PH hastalarında LDL-kolesterol (LDL-K) seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, bir çalışma bağ dokusu hastalığının tetiklediği enflamasyonun lipid metabolizmasında düzensizliğe yol açabileceğini öne sürmüştür (10-15). Giderek genişleyen bilgi birikimi, PH'nin hem gelişiminin hem de ilerlemesinin altında enflamasyonun ve değişen bağışıklık süreçlerinin yattığını ileri sürmektedir. Enflamatuvar sitokinler, retiküloendotelial sistemi aktive edebilir ve bu da LDL-K'nin reseptörden bağımsız temizlenmesini artırır. Tersine, retiküloendotelial sistemin baskılanması, LDL-K klirensinin inhibisyonuna yol açar. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak, HDL-K ile sPAB arasında korelasyon izlenmezken; LDL-K ve sPAB arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu durum nispeten düşük hasta popülasyonu ile ilişkili olabilir. Bir başka çalışmada; TK, LDL-K ve trigliserid değerleri ile PH arasında ilişki olmadığı; ancak bizim çalışmamıza benzer şekilde trigliserid/HDL oranı ile pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (16). Bir başka çalışmada, KOAH hastalarında TK/HDL, LDL/HDL ve trigliserid/HDL oranlarının artmış olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, KOAH hastalarında LDL/HDL, trigliserid/HDL ve TK/HDL oranlarının 3 yıllık PH insidansı ile pozitif korelasyon, sağkalım oranı ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (17). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde her üç oran da sPAB ile pozitif korelasyon göstermiştir. Buna göre, bu oranları yüksek kişilerde daha yüksek sPAB düzeyleri, dolayısı ile daha sık PH görülmekteydi. PH'de lipid metabolizması ile ilgili farklı bilgilerin olmasından dolayı bu konunun daha detaylı aydınlatılması için daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda hastalara PH sınıflaması açısından V/Q scan, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu yapılamaması başlıca kısıtlama olarak görülmektedir. Nispeten katılımcı sayısının düşük olması ve kontrol grubunun olmaması da başka bir kısıtlayıcı faktördür.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız, PH'de; yeni tanısal ve prognostik biyobelirteçler sunmasıyla, bu hastalıkta lipidemik değişikliklerin önemini vurgulamaktadır. Bu kapsamda klinisyenler, lipid metabolizması bozulmuş hastalarda dispne etyolojisinde mutlaka PH akla getirmelidirler.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya hasta alımı başlanmadan önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 08-341-15, tarih: 11.05.2015).

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan, aydınlatılmış onam formu alındı.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Ü., H.C.G., A.G., Dizayn: N.Ü., H.C.G., A.G., Veri Toplama veya İşleme: N.Ü., H.C.G., A.G., Analiz veya Yorumlama: N.Ü., H.C.G., A.G., Literatür Arama: N.Ü., H.C.G., A.G., Yazan: N.Ü., H.C.G., A.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- West J, Niswender KD, Johnson JA, Pugh ME, Gleaves L, Fessel JP, et al. A potential role for insulin resistance in experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(4):861-871.
- Hemnes AR, Brittain EL, Trammell AW, Fessel JP, Austin ED, Penner N, et al. Evidence for right ventricular lipotoxicity in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(3):325-334.
- Ussavarungsi K, Thomas CS, Burger CD. Prevalence of metabolic syndrome in patients with pulmonary hypertension. *Clin Respir J* 2017;11(6):721-726.
- Hemnes AR, Luther JM, Rhodes CJ, Burgess JP, Carlson J, Fan R, et al. Human PAH is characterized by a pattern of lipid-related insulin resistance. *JCI Insight* 2019;4(1):e123611.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685-713.
- Brunner NW, Skhiri M, Fortenko O, Hsi A, Haddad F, Khazeni N, et al. Impact of insulin resistance on ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(7):721-726.
- Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, Lilienfeld D, Rappaport KM, Reaven GM, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):318-324.
- Heresi GA, Aytakin M, Newman J, DiDonato J, Dweik RA. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):661-668.
- Zhao QH, Peng FH, Wei H, He J, Chen FD, Di RM, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012;110(3):433-439.
- Jankov RP, Luo X, Cabacungan J, Belcastro R, Frndova H, Lye SJ, et al. Endothelin-1 and O2-mediated pulmonary hypertension in neonatal rats: a role for products of lipid peroxidation. *Pediatr Res* 2000;48(3):289-298.
- Kopeć G, Waligóra M, Tyrka A, Jonas K, Pencina MJ, Zdrojewski T, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and survival in pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep* 2017;7:41650.
- Al-Naamani N, Palevsky HI, Lederer DJ, Horn EM, Mathai SC, Roberts KE, et al. Prognostic Significance of Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(1):25-30.
- Wang GF, Guan LH, Zhou DX, Chen DD, Zhang XC, Ge JB. Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol is Significantly Associated with the Presence and Severity of Pulmonary Arterial Hypertension: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Adv Ther* 2020;37(5):2199-2209.
- Jonas K, Magoń W, Waligóra M, Seweryn M, Podolec P, Kopeć G. High-density lipoprotein cholesterol levels and pulmonary artery vasoreactivity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pol Arch Intern Med* 2018;128(7-8):440-446.
- Pašková U. Lipid profile and risks of cardiovascular diseases in conditions of rheumatoid arthritis. *Ceska Slov Farm* 2019;68(6):219-228.
- Fakhry B, Peterson L, Comhair SAA, Sharp J, Park MM, Wilson Tang WH et al. Blood Cholesterol and Triglycerides Associate with Right Ventricular Function in Pulmonary Hypertension.
- Li C, Yan L, Xu J. [Correlations between lipid ratio/oxidative stress status in COPD patients and pulmonary hypertension as well as prognosis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016;41(11):1168-1174.