

İnsülin Direnci Bulunan Hipertansif Hastalarda AT1 Reseptör Antagonisti Valsartan'ın İnsülin Direnci Üzerine Etkinliği

THE EFFECT OF VALSARTAN AN AT1 RECEPTOR BLOCKER, ON INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WHO HAVE INSULIN RESISTANCE

İlgın KARACA*, Ali Erhan KILIÇOĞLU**, Mehmet AKBULUT**, Erdoğan İLKAY***, Murat PEKDEMİR****, Nadi ARSLAN*****

* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kardiyoloji AD,
** Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kardiyoloji AD,
*** Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kardiyoloji AD,
**** Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım AD,
***** Prof.Dr., Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kardiyoloji AD, ELAZIĞ

Özet

İnsülin Rezistansı (İR), hipertansif hastalardaki sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonunun en önemli belirleyici olarak gösterilmektedir. İR'nin hipertansif hastalarda, bir çok hastalığın gelişimine zemin hazırlaması nedeni ile, antihipertansif tedavide sadece kan basıncının düzenlenmesi değil, var olan İR'nin engellenmesi gereği ön plana çıkmıştır.

Amacımız bir AT 1 reseptör antagonisti olan valsartan'ın, İR saptanan hipertansif vakalarda İR üzerine etkisini göstermektir.

Materyel ve Metod: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD'da, hipertansif ve insülin tolerans testi ile İR saptanan 32 hastaya (ortalama yaş 56.21±10); 80 mg/gün dozunda valsartan 8 hafta süre ile verildi.

Sonuç: Sekiz haftanın sonunda, valsartan verilen hastalar da sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı anlamlı şekilde azalırken (178.66±18.33mmHg'dan 146.66±16.47 mmHg'a; 104.66±10.08mmHg'dan 88±7.14mmHg'a; 128.64±11.19mmHg'dan 107.87±8.36mmHg'a) (p=0.0001), KİTT değeri %2.46 ± 0.78'dan, %1.92 ± 0.67'a düştü (p=0.001). Bu düşme insülin direncinde anlamlı bir artış olarak yorumlandı.

Sonuçta, AT1 reseptör antagonisti olan valsartan, kan basıncı kontrolünde etkili bulunurken, insülin rezistansı üzerine olumsuz etkisi gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Valsartan, İnsülin direnci, AT1 reseptör antagonisti

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:117-120

Geliş Tarihi: 03.08.2000

Yazışma Adresi: Dr.İlgın KARACA
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, 23200, ELAZIĞ

Summary

Insulin resistance (IR) is one of the most important determinant of LVH and dysfunction in hypertensive patients. Because IR in hypertensive patients plays a role in the development of a variety of diseases.

Purpose: The aim of the treatment is not only to reduce blood pressure but also to prevent the IR. Our aim in this study was to evaluate the effect of valsartan, an AT 1 receptor antagonist, on IR.

Materials and Methods: At Fırat University Medical Faculty department of cardiology, we gave 80 mg /day valsartan to 32 hypertensive patients (12 male, 20 female, mean age 56.21 ± 10). for 8 weeks, in whom IR was demonstrated by insulin tolerance test (KİTT). At the end of treatment IR was assessed by insulin tolerance test (KİTT) again. Paired t- test was used for in-group comparison.

Results: Valsartan reduced both systolic, diastolic and mean blood pressure at the end of 8 weeks significantly (from 178.66±18.33mmHg to 146.66±16.47; from 104.66±10.08mmHg to 88±7.14mmHg; from 128.64±11.19mmHg to 107.87±8.36mmHg) (p=0.0001). The KİTT value was 2.46% ± 0.78% before treatment and 1.92 ± 0.67% after treatment, the change was 22.13% (p=0.001).

As a result, valsartan increased the IR significantly beside effective blood pressure control in hypertensive patients in whom IR was found.

Key Words: Valsartan, Insulin resistance, AT1 receptor blocker

T Klin J Cardiol 2001, 14:117-120

Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı hipertansiyon patogeneğinde önemli bir etkidir (1). Tedavisiz hipertansif hastalarda, serum insülin konsantrasyonunda yükseklik, insülin ile stimüle edilen glukoz uptake bozuklukları ve sıklıkla lipid anormallikleri vardır. Bunların altında yatan sebep, insülinin mitojenik karakteri ile vasküler düz kas hücrelerinde yaptıkları büyüme, strüktüel değişiklikler ve aterosklerozdur (2). Yine hipertansif hastalardaki artmış kardiyak sempatik sinir sistemi aktivasyonu, sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül disfonksiyonu ile insülin rezistansı arasında kuvvetli korelasyon olduğu bildirilmiştir (1,3). Hipertansiyonun tedavisinde sadece kan basıncının kontrolü değil, insülin rezistansı ile direkt ilişkisi olduğu gösterilmiş olan glukoz ve lipid metabolizma bozuklukları ile birlikte kardiyak remodelingin de düzeltilmesi gereklidir. Aksi takdirde hipertansiyonun sebep olduğu hedef organ hasarlarını önlemek mümkün olmayabilir. Amacımız, AT1 reseptör antagonisti olan valsartanın insülin rezistansı tespit edilen hipertansif popülasyonda ki etkinliğini incelemekti.

Materyel ve Metod

Çalışmaya insülin tolerans testi ile insülin rezistansı saptanmış olan 32 orta ve hafif hipertansif hasta (20 kadın, 12 erkek; yaş ortalaması 56.21±10 - Minimum 35, maksimum75) alındı. Hastaların tamamında hipertansiyon tanısı yeni konmuş veya daha öncesinden antihipertansif tedavi almıyordu. Şiddetli ve malign hipertansiyon tanısı konmuş vakalar, diyabetik vakalar ve ailesinde diyabet öyküsü olan hastalar ile vücut insülin metabolizmasına etkili ilaç kullanan hastalar çalışma grubuna alınmadı. Hastaların ortalama vücut kitle indeksleri 28.07±3.7 idi.

Hipertansiyon tanısı en az 3 haftadır tuzdan fakir diyet alan hastalarda, sabah saatlerinde olmak kaydı ile en az üç ardaşık gün ölçümünde, kan basıncının 140/90 mmHg'nın üzerinde bulunması ile kondu. Kan basıncı ölçümleri, Erka marka manşonlu tansiyon cihazı ile sağ koldan Korotkof sesleri kullanılarak, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülerek yapıldı. Ortalama kan basıncı= Diyastolik Kan Basıncı + [Sistolik Kan Basıncı - Diyastolik Kan Basıncı] / 3 formülü ile hesaplandı..

İnsülin Rezistansının ölçülmesi: Tüm vakalar 12 saatlik açlık periyodundan sonra, sabah

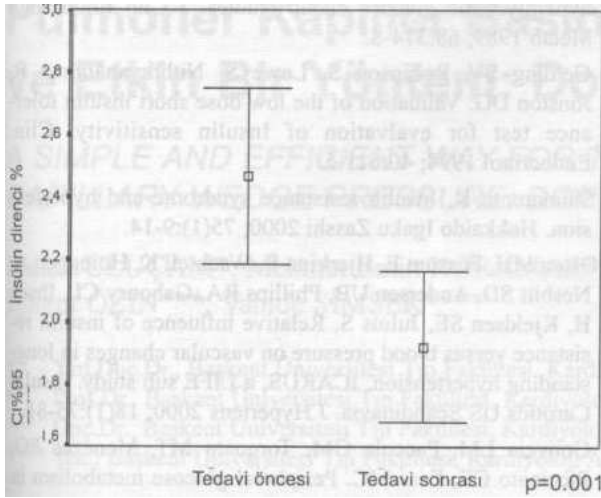
8.30'da servise alındı. İntra venöz kanül ile antekübital venden damar yolu açılarak, %0.9'luk sodyum klorürü infüzyonu 1 saat süre ile verildikten sonra bazal insülin tolerans testi uygulandı. İnsülin tolerans testi, uygulamak üzere 0.1 Ünite/kg dozunda kristalize insülin intravenöz yoldan bolus olarak yapıldı. Ardından 3-6-9-12-15. dakikalarda venöz kan örnekleri alındı. Son kan örneği alındıktan sonra hipoglisemi önlemek amacıyla ile 15 dk süre ile %5 dekstroz infüzyonu yapıldı. Alınan venöz kan örnekleri hızlıca santrifüj edilerek 'glukoz oksidase' metodu ile kan glukoz seviyesi ölçüldü. İnsülin direncini göstermede, plazma glukoz seviyesinin değişmez sabit hızı (KİTT) = $0.693 / t^{1/2}$ formülü ile hesaplandı. Plazma glukoz yarılanma zamanı ($t^{1/2}$), intra venöz insülin ve-rildikten sonra 3 ila 15. dakikalar arasında plazma glukoz konsantrasyon analizi "slop of the least square" yöntemi ile ölçüldü (4,5). Bulunan KİTT değeri 15 dakika içinde, verilen dozda insülinin, kan şekerinde yüzde kaç azalma yaptığının göstergesidir. Değerin yükselmesi IR'da azalma, düşme ise IR'da artış olarak yorumlandı.

Hastaların tamamına, tedavi öncesi sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları ve insülin rezistansı ölçülerek kaydedildikten sonra, 80 mg/gün valsartan tedavisi başlandı. Altmış gün sonunda, aynı şartlarda, tekrar hastaların kan basınçları ve insülin tolerans testi ile insülin rezistansı ölçülerek kaydedildi. İnsülin rezistansındaki değişiklikleri ve sistolik diyastolik ve ortalama kan basıncındaki değişiklikler tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldı. Karşılaştırmada paired t testi kullanıldı.

Sonuç

Altmış günlük tedavi sonunda, valsartan tedavisi alan hastalarda, sistolik kan basıncı 178.66 ± 18.33'den 146.66±16.47'e %17.91 azalma saptandı (p=0.0001). Diyastolik kan basıncı da 104.66 ± 10.08'den 88 ± 7.14'e; %15.90 azalma (p= 0.0001), ortalama kan basıncı da 128.64 ± 11.19'dan 107.87 ± 8.36'a; %16.14'lük azalma saptandı (p=0.0001).

Tedavi sonunda insülin tolerans testi ile ölçülen insülin rezistansında, KİTT değeri 2.44±0.78'den 1.9±0.67'e %22.13'lük düşme gösterdi (p= 0.001). Bu düşme, insülin direncinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir artış olarak yorumlandı (Şekil 1).



Şekil 1. Altmış günlük tedavi sonrası 80 mg/gün valsartan'ın insülin rezistansı üzerine etkisi.

Tedavi süresince hastalarda yan etki gözlenmedi. Sonuçta AT1 reseptör antagonisti olan valsartan'ın kan basıncı kontrolünde etkin olmasına rağmen insülin direnci saptanan hipertansif vakalarda, direnç artışına yol açtığı gösterildi.

Tartışma

İnsülin rezistansı ve sonucunda oluşan hiperinsülinemi, sempatik sinir sisteminde aktivasyona yol açması, renal sodyum tutulumunda artma, renin-angiotensin-aldosteron sisteminde aktivasyon ve vasküler düz kas hücrelerinde Ca birikimine neden olarak hipertansiyon patogenezinde doğrudan rol oynar (6). Kronik sistolik hipertansiyon ile birlikte var olan karotid arterlerdeki baro reseptör duyar-sızlaşması ve vasküler düz kas hücrelerindeki hipertrofiye, insülin rezistansının henüz anlaşıl-mayan mekanizmaları ile etken olduğu bazı çalış-malarda gösterilmiştir (7). Yine bazı yazarlarca kronik hipertansif hastalardaki sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonunun en önemli belirleyicisi olarak gösterilen insülin rezistansının, glukoz intoleransı, dislipidemi ve non oksidatif metabolik bozukluklar ile birlikte olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (3,6,8,9). İnsülin rezis-tansının doğrudan etkilediği bu metabolik bozuk-luklar, başta ateroskleroz olmak üzere bir çok hastalığın gelişimine zemin hazırlar. Bugün için hipertansiyon tedavisinde sadece kan basıncının etkin kontrolü yeterli görülmemekte, insülin rezis-

tansının proveke ettiği dislipidemi ve glukoz meto-bolizma bozukluklarının düzenlenmesi önem kazanmaktadır (10).

Antihipertansif olarak kullanılan ilaçların in-sülin rezistansı üzerine etkisini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. ACE inhibitörleri ile anji-yotensin II'nin blokajına bağlı olması muhtemel düzelmeler rapor edilmiştir, fakat kesin mekanizma bilinmemektedir (11,12). Anti hipertansif amaçla kullanılan, AT1 reseptör blokerlerinin ise, insülin rezistansı üzerine etkisi tartışmalıdır (11-13). Caldiz ve arkadaşları enapril ve losartan'ı karşılaştırdıkları çalışmalarında, enapril'i 30 günlük tedavi sonunda insülin rezistansı üzerine etkili bulurken, aynı süre içinde losartan'ı etkisiz bulmuşlardır (12). Bizim çalışmamızda da AT1 reseptör antagonisti olarak kullandığımız valsartan, 60 günlük tedavi sonunda insülin rezistansını anlamlı olarak arttırmıştı. Düşüncemiz ile pareler yöndeki bir sonuç da, Chow ve arkadaşlarının çalışmasında yayınlandı (14). Chow ve ark ACE inhibitörü olarak benazepril'i, AT1 reseptör antagonisti olan valsartan ile, hipertansif ratlarda 12 haftalık tedavi protokolü ile karşılaştırdı. Sonuçta, ACE inhibitörü benazepril, insülin rezistansını düzeltmede etkili bulunurken, valsartan çalışmamız verileri ile uyumlu olacak şekilde dirençde artışa yol açtı (14).

Renin-angiotensin-aldosteron sistemi üzerine ACE inhibitörleri ve AT1 reseptör blokerlerinin teorik farklılıkları önemlidir. ACE inhibitörleri anjiyotensin II düzeyini düşürmekte, fakat kronik tedavide anjiyotensin II plasma konsantrasyonu tekrar yükselmektedir. AT1 Reseptör antagonistleri kullanımında ise plasma anjiyotensin II düzeyi yükselmekte fakat anjiyotensin II' nin vazokonstriksiyon ve proliferatif etkileri bloklanmaktadır (15). Sonuçta, ACE inhibitörlerine oranla çok daha etkin bir anjiyotensin II blokajı sağlanabilmekle birlikte, ACE inhibitörleri ile tedavide sağlanan bradikinin ve nitrit oksit konsantrasyonlarında artış, AT1 reseptör blokerleri ile sağlanamamaktadır (15,16). Yapılan çalışmalar ACE inhibitörlerinin kardiyak remodeling üzerine etkilerinde, bradikinin ve nitrit oksidin major rol oynadığını göstermiştir. ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğinde ise bu mediyatörlerin etkisi yoktur (15). AT1 reseptör blokajı sırasında, anjiyotensin II'nin diğer reseptörler, AT2,AT3,AT4 üzerine olan etkileri henüz tam olarak açıklanamamıştır. AT2 reseptörlerinin, va-

zodilatasyon ve antiproliferatif etkilerinin olduğu gösterilmişse de, AT3 ve AT4'ün fonksiyonları henüz tam olarak açıklanamamıştır. İki grubun insülin rezistansına etkilerindeki farklılıkları bu teoriler ile açıklayabiliriz. Fakat literatürde AT1 reseptör antagonistlerinin, insülin rezistansına olan olumlu etkilerini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Higashiura ve ark. AT1 reseptör antagonisti candesartan ile esansiyel hipertansiyonda saptadıkları insülin sensitivitesini iyileştirdiklerini bildirmişlerdir (17). Ura ve arkadaşları, ACE inhibitörleri ile AT1 reseptör antagonistlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda insülin direnci üzerine benzer olumlu değişiklik oluşturduklarını yayınlamışlardır (11). Sasaki ve ark. Esansiyel hipertansiyonlu hasta grubunda, candesartan'ın insülin sensitivitesi üzerine etkisini 5 günlük tedavi sonrasında araştırmışlar ve etkili bulmuşlardır (18).

Literatürde karşılaştığımız, AT1 reseptör antagonistlerinin insülin rezistansı üzerine etkisini inceleyen çalışma sonuçlarındaki farklılıklar, araştırmalarda değişik AT1 reseptör blokerlerinin kullanılmış olmasına ya da tedavi protokollerindeki, ilacı kullanma sürelerine bağlı olabilir. Anjiyotensin II'nin, henüz fonksiyonları tam olarak anlaşılammış AT2, AT3 ve AT4 reseptörleri üzerindeki etkilerinin bulunması, değişik AT1 blokerlerinin bu reseptörlere olan etkilerinin saptanması ile, farklılıkların daha iyi açıklanabileceğini düşünüyoruz. Sonuçta biz, bir AT1 blokeri olan valsartan'ı insülin rezistansının olduğu hipertansif vakalarda, 8 haftalık tedavi sonucunda kan basıncının kontrolünde etkili bulurken insülin rezistansında artışa neden olduğunu bulduk..

KAYNAKLAR

1. Watanabe K, Sekiya M, Tsurvoka T, Funada J, Kameoka H, Miyagawa M, Kohara K. Relationship between insulin resistance and cardiac sympathetic nervous function in essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(8):1161-8.
2. Corry DB, Tunk ML. Glucose and insulin metabolism in hypertension. *Am J Nephrol* 1996; 16(3):223-36.
3. Watanabe K, Sekiya M, Tsurvoka T, Funada J, Kameoka H. Effect of insulin resistance on left ventricular hypertrophy and dysfunction in essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(8):1153-60.
4. Bonoro E, Moghetti P, Zancanano C, Cigolini M, Querene M, Cacciatori V. Estimates of in vivo insulin action in man: Comparison of Insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:374-8.
5. Gelding SV, Robinson S, Lowe S, Niththyananthan R, Jonston DG. Validation of the low dose short insulin tolerance test for evaluation of Insulin sensitivity. *Clin. Endocrinol* 1994; 40:611-5.
6. Shimamoto K. Insulin resistance syndrome and hypertension. *Hokkaido Igaku Zasshi* 2000; 75(1):9-14.
7. Olsen MH, Fossum E, Hjerkin E, Wachtell K, Hoieggan A, Nesbitt SD, Andersen UB, Phillips RA, Gaboury CL, Ibsen H, Kjeldsen SE, Julius S. Relative influence of insulin resistance versus blood pressure on vascular changes in long-standing hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. *Insulin Carotids US Scandinavia. J Hypertens* 2000; 18(1):75-81.
8. Gouveia LM, Paccola GM, Torqoato MT, Menezes FO, Piccinato CE, Foss MC. Peripheral glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res* 2000; 32(1):35-9.
9. Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscione T, Bonser RS, Camici PG. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1999; 42(1):246-53.
10. Imura O, Shimamoto K, Matsuda K, Matsuda A, Takizawa H, Higashiura K, Miyazaki Y, Hirata A, Ura N, Nakagawa M. Effects of angiotensin receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor on insulin sensitivity in fructose-fed hypertensive rats and essential hypertensives. *Am J Hypertens* 1995; 8(4):353-7.
11. Ura N, Higashiura K, Shimamoto K. The mechanisms of insulin sensitivity improving effects of angiotensin converting enzyme inhibitor. *Immunopharmacology* 1999; 44(1-2):153-9.
12. Caldiz CI, de Cingolani GE. Insuline resistance in adipocytes from spontaneously hypertensive rats: effect of long-term treatment with enapril and losartan. *Metabolism* 1999; 48(8):1041-6.
13. Suzuki M, Kanazawa A, Hasegawa M, Harano Y. Improvement of insulin resistance in essential hypertension by long-acting Ca antagonist benidipine.. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21(8):1327-44.
14. Chow L, De Gasparo M, Levens N. Improved glucose metabolism following blockade of angiotensin converting enzyme but not angiotensin AT1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1995; 282(1-3):77-86.
15. Ellis ML, Patterson JH. A new class of antihypertensive therapy: angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacotherapy* 1996; 16(5):849-60.
16. Higashiura K, Shimamoto K. The effects of angiotensin II receptor antagonists on insulin resistance. *Nippon Rinsho* 1999; 57(5):1182-6.
17. Higashiura K, Ura N, Miyazaki Y, Shimamoto K. Effect of an angiotensin II receptor antagonist, candesartan, on insulin resistance and pressor mechanisms in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13 Suppl 1:71-4.
18. Sasaki K, Kushiro T, Nakagawa S, Kanmatsuse K. Effects of angiotensin II receptor antagonist on insuline sensitivity and sympatic activity in spontaneously hypertensive rats. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999; 41(7):692-6.

