

Obez Hipertansif Postmenapozal Kadınlarda Kinapril, Telmisartan ve Rilmenidinin Kan Basıncı ve İnsülin Direncine Etkileri

THE EFFECTS IN INSULIN RESISTANCE AND BLOOD PRESSURE OF QUINAPRIL, TELMISARTAN AND RILMENIDIN IN OBES POSTMENAUPOUSAL WOMEN WITH HYPERTENSION

Dr. Ebru DEMİR,^a Dr. Yavuz Selim DEMİR,^b Dr. Mehmet ŞAHİN,^c
Dr. Serdar GÜLER,^d Dr. Murat DURANAY^a

^a II. İç Hastalıkları Kliniği, ^bEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

^c İç Hastalıkları Kliniği, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, ISPARTA

^dEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmada bir ACE inhibitörü olan kinapril, AT II reseptör blokeri olan telmisartan ve santral etkili rilmenidinin obez postmenapozal hipertansif kadınlarda kan basıncı ve insülin direncine olan etkileri karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Hipertansiyon tanısı yeni konulmuş olan, obez postmenapozal kadın hastalardan 15'er kişilik 3 grup oluşturuldu. Kan basınçları hastane şartlarında, istirahat sonrası oturur ve yatar pozisyonda 3 kez ölçülerek ve ortalamaları alınarak kayıt edildi. Hastalardan vücut kitle indeksi >27.5 kg/ m² olanlar çalışmaya alındı. Bu hastaların antihipertansif tedavi ile kan basıncı ve insülin direncine yanıtlarını değerlendirmek için 4 hafta süre ile 1. gruba 1x20 mg kinapril, 2. gruba 1x80 mg telmisartan, 3. gruba 1x1 mg rilmenidin verildi. İnsülin direnci homeostaz modeli kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı; İnsülin Direnci (HOMA-IR) = [Açlık plazma insülin (µU/ml) x Açlık plazma glukoz (mmol/L)] / 22.5.

Bulgular: Ortalama sistolik kan basıncı kinapril grubunda 162 ± 12.07 mmHg'dan 131.33 ± 8.55 mmHg'ya (p<0.0001), telmisartan grubunda 165.67 ± 6.23 mmHg'dan 134.33 ± 8.42 mmHg'ya (p<0.0001) ve rilmenidin grubunda 164.67 ± 10.6 mmHg'dan 139.33 ± 7.53 mmHg'ya (p<0.0001) düştü. Ortalama diastolik kan basıncı kinapril grubunda 104.33 ± 7.04 mmHg'dan 82.67 ± 7.04 mmHg'ya (p<0.0001), telmisartan grubunda 105 ± 8.02 mmHg'dan 83 ± 6.21 mmHg'ya (p<0.0001), ve rilmenidin grubunda 106.67 ± 8.59 mmHg'dan, 88 ± 4.93 mmHg'ya (p<0.0001) düştü. HOMA değeri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kinapril ve rilmenidin grubunda düşerken, telmisartan grubunda arttı.

Sonuç: Her üç ilaç da iyi tolere edildiler. Ortalama sistolik ve diastolik kan basıncını etkili olarak azalttılar, fakat insülin direncinde anlamlı değişikliğe neden olmadılar.

Anahtar Kelimeler: İnsülin rezistansı, hipertansiyon, HOMA

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2004, 2:177-184

Abstract

Objective: In this study the effects of Quinapril an ACE inhibitor ; telmisartan an AT II receptor blocker and rilmenidin a centrally effective drug were compared in insulin resistance and blood pressure at women with hypertensive obes postmenauposal.

Material and Methods: Three groups were made by 15 obese postmenauposal patients who where nearly diagnosed by hypertension. Arterial pressure were meanly recorded 3 three times a day in hospital conditions after resting sitting and laying position. Patients whose BMI > 27.5 kg/m² were included into the study. To evaluate the arterial pressure and insulin resistance to anti-hypertansive therapy ; 1x 20 mg quinapril to 1. group; 1x 80 mg telmisartan to 2. group and 1x1 mg rilmenidin to 3. group were given for 4 weeks. İnsülin resistance was formulated by homeostasis model: İnsülin resistance (HOMA-IR) = fasting plasma insulin (µU/ml) x fasting plasma glucose (mmol/L) / 22.5.

Results: Mean systolic blood pressure decreased from 162 ± 12.07 to 131.33 ± 8.55 with quinapril (p<0.0001), from 165.67 ± 6.23 to 134.33 ± 8.42 with telmisartan (p<0.0001) and from 164.67 ± 10.6 to 139.33 ± 7.53 with rilmenidin (p<0.0001). Mean diastolic blood pressure decreased from 104.33 ± 7.04 to 82.67 ± 7.04 with quinapril (p<0.0001), from 105 ± 8.02 to 83 ± 6.21 with telmisartan (p<0.0001) and from 106.67 ± 8.59 to 88 ± 4.93 with rilmenidin (p<0.0001). Although the HOMA value was not signficiant; it decreased in quinapril and rilmenidin group but increased in telmisartan group.

Conclusion: The study drugs were well tolerated and effectively reduced mean systolic and diastolic blood pressure, but did not cause a significant difference in insulin resistance.

Key Words: Insulin resistance, hypertension, HOMA

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 04.05.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ebru DEMİR
Funda Sitesi 651. Sokak
12/4, Çayyolu, ANKARA

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2004, 2

Günümüzde hipertansiyon önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yol açtığı ciddi komplikasyonlarla morbidite ve mortaliteyi arttırır. Yaygınlığı da göz önüne alınırsa, Dünya

Sağlık Örgütü'nün "önemli sağlık sorunu" sınıflaması içine girmektedir.¹

Hipertansiyon aterosklerozu hızlandırır, damar spazmını artırır. Artmış basınca karşı media fibröz doku artışı ile cevap vererek kalınlaşır ve hipertansiyona karşı koyar. Hipertansiyonda medial hipertrofi ile karakterize bu değişiklikler, hem damar lümen daralması olduğu hem de periferik vasküler rezistans artışı ile seyrettiği için, hipertansiyonun sürdürülmesine neden olmakta, sonuçta koroner, serebral ve renal alanda hedef organ hasarına yol açmaktadır.^{2,3}

Hipertansiyon, insülin rezistansı ve obezite arasındaki ilişki son yıllarda birçok çalışmaya konu olmuştur. Hipertansiyonlu hastalarda koroner kalp hastalığı ve inme en fazla morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Kan basıncının kontrolü ile inme sıklığı ilişkisi koroner arter hastalığına göre çok daha belirgindir. Bunun nedeni, kan basıncı kontrolü sağlanırken glukoz, insülin ve lipoprotein metabolizmasındaki anormalliklerin devam ediyor olmasıyla, hipertansiyondan bağımsız olarak koroner arter hastalığı riskinin artmasıdır. Glukoz, insülin ve lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sık görülmektedir. Bu metabolik anormallikler esansiyel hipertansiyon patogenezinde ve komplikasyonlarında rol oynayabilirler. Hipertansiyonlularda insülin aracılı glukoz kullanımında bozukluk olması ve kompanzatuvar hiperinsülineminin sık görülmesi insülin rezistansının hipertansiyon etyopatogenezinde rolü olasılığını arttırmaktadır. Öte yandan, tüm hipertansiyonlularda hiperinsülineminin olmadığı ve hiperinsülinemililerin de hepsinde hipertansiyon olmadığı da bilinmektedir.^{4,5}

Obezlerde, obez olmayanlara oranla insülin rezistansı ve hiperinsülinemi daha şiddetli görülür ve bunlar hipertansiyonla daha yakın ilişki içindedir.⁶ Obezlerde artmış olan yağ dokusu kitlesi insülin rezistansı ve hiperinsülineminin nedenidir. Hiperinsülinemik obez kişilerde iskelet kası kan akımının ve kapiller yoğunluğun azaldığı ve insülin direncinin geliştiği belirlenmiştir.⁷

İnsülin rezistansının kendisinin, hücrelerin enerji ihtiyacını değiştirerek, glukozdan lipid meta-

bolizmasına geçiş yaparak hipertansiyon geliştirdiği düşünülmektedir. İnsülinin vasküler yatak üzerindeki direkt etkisi vazodilatasyondur. İnsülinin vazodilatör etkisine direnç gelişmesi sonucunda vazokonstrüksiyon gelişmektedir. İnsülin düz kas proliferasyonunu stimüle eden bir büyüme faktörüdür. Bu nedenle hiperinsülinemi, vasküler düz kas hipertrofisine ve sonuçta hipertansiyona yol açabilir.^{8,9}

Günümüze kadar hipertansif hastalarda, antihipertansif ilaçların kan basıncı ve insülin direncine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Biz de bu çalışma ile; bir ACE inhibitörü olan kinapril, AT II reseptör blokeri olan telmisartan ve santral etkili rilmenidinin, obez postmenapozal hipertansif kadınlarda kan basıncı ve metabolik parametrelere olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, hipertansiyon tanısı yeni konulmuş olan obez postmenapozal kadın hastalardan 15'er kişilik 3 grup oluşturuldu. Kan basınçları hastane şartlarında, istirahat sonrası oturur ve yatar pozisyonda 3 kez ölçülerek ve ortalamaları alınarak kayıt edildi. Hastalardan vücut kitle indeksi >27.5 kg/m² olanlar çalışmaya alındı.

Bu hastaların antihipertansif tedavi ile kan basıncı ve insülin direncine yanıtlarını değerlendirmek için 4 hafta süre ile 1. gruba 1x20 mg kinapril, 2. gruba 1x80 mg telmisartan, 3. gruba 1x1 mg rilmenidin verildi.

Hastalarımıza başvuru anında ve tedaviden 4 hafta sonra öykü, fizik muayene, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ölçümü, açlık plazma glukozu, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, ürik asit, total kolesterol, HDL, LDL kolesterol ölçümleri yapıldı.

Hastalardan tedavi öncesinde ve sonrasında alınan serumlar -20 derecede derin dondurucuda saklandı. Serumlardan açlık insülin düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında, Coat-A-Count insülin kiti ile çalışıldı.

Tablo 1. Grupların karşılaştırılması

n	Kinapril grubu			Telmisartan grubu			Rilmenidin grubu		
	TÖ	TS	p	TÖ	TS	p	TÖ	TS	p
	15	15		15	15		15	15	
yaş (yıl)	56,53±7,18	56,53±7,18		53,07±5,15	53,07 ± 5,15		61,73±9,79	61,73 ± 9,79	
VKİ (kg/m ²)	33,7±3,78	32,88±3,55	0,000	33,86±3,55	33,41 ± 3,45	0,001	33,21±2,9	32,64 ± 2,94	0,000
Bel/Kalça oranı	0,89±0,04	0,89±0,04		0,92±0,03	0,92 ± 0,03		0,93±0,05	0,93 ± 0,05	
Ağırlık (kg)	80,8±12,82	78,8±12,05	0,000	81±8,65	79,93 ± 8,6	0,001	78,13±7,69	76,8 ± 7,64	0,000
İnsülin (µU/ml)	9,07±4,2	8,4±6,27	İA	7,13±4,53	8,67 ± 6,67	İA	8,93±6,08	9,67 ± 3,77	İA
Kolesterol (mg/dl)	213,07 ± 30,86	214,4±30,56	İA	225,4 ± 27,93	215,33±22,24	İA	229,6±38,49	217,87±34,18	0,023
HDL (mg/dl)	49,07 ± 14,1	49±12,47	İA	51±13,89	47,33 ± 14,16	0,013	48,73±9,82	48,33 ± 10,09	İA
LDL (mg/dl)	125,27 ± 31,36	126,8±27,57	İA	134,73±30,82	131 ± 31,21	İA	141,53±35,37	131,4 ± 33,52	0,032
Trigliserid (mg/dl)	180,07±106,73	175,6±82,58	İA	194,13±110,88	183,33± 99,72	İA	191,13±74,33	178,6 ± 70,27	İA
Ürik asid (mg/dl)	4,17 ± 0,86	4,59±0,96	İA	4,41±1,53	4,63 ± 1,21	İA	4,91±1,3	4,83 ± 1,17	İA
Sistolik kan basıncı	162 ± 12,07	131,33±8,55	0,000	165,67±6,23	134,33 ± 8,42	0,000	164,67±10,6	139,33 ± 7,53	0,000
Diastolik kan basıncı	104,33 ± 7,04	82,67±7,04	0,000	105 ± 8,02	83 ± 6,21	0,000	106,67±8,59	88 ± 4,93	0,000
HOMA	2,37 ± 1,27	1,95±1,48	İA	1,94±1,35	2,35 ± 2,01	İA	2,37±1,79	2,32 ± 0,91	İA

İA: İstatistiksel anlamsız

İnsülin direnci homeostaz modeli kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı;

İnsülin Direnci (HOMA-IR) = [Açlık plazma insülin (µU/ml) x Açlık plazma glukoz (mmol/L)] / 22.5 (10).

Çalışmaya Tip 2 DM tanısı almış hastalar, konjestif kalp yetmezliği olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, malnütrisyonu olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, akut ve kronik enfeksiyonu olanlar, ilaç allerjisi olanlar, sürekli ilaç kullanan hastalar (beta blokerler, aspirin, oral antidiabetikler, glukokortikoidler, nonsteroid antienflamatuarlar), akut ve kronik psikiyatrik bozukluğu olanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalar alınmadı.

Çalışmada elde edilen verilerin analizi IBM ile uyumlu bilgisayarda Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 9.0) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada student-t ve ANOVA testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı.

di. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD) olarak verildi. İstatistiksel olarak anlamlı değer p < 0.05 olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Grupların tedavi öncesi ve sonrası verileri Tablo 1’de karşılaştırılmıştır.

1. Kinapril grubunun karşılaştırılması

Kinapril grubunun tedavi öncesi sistolik kan basıncı ortalama 162 ± 12.07 mmHg, tedavi sonrası sistolik kan basıncı ortalama 131.33 ± 8.55 mmHg olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.0001) (Şekil 1).

Kinapril grubunun tedavi öncesi diastolik kan basıncı ortalama 104.33 ± 7.04 mmHg, tedavi sonrası diastolik kan basıncı ortalama 82.67 ± 7.04 mmHg olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.0001) (Şekil 2).

Kinapril grubu tedavi öncesi HOMA değeri ortalama 2.37 ± 1.27, tedavi sonrası HOMA değeri 1.95 ± 1.48 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0.328).

2. Telmisartan grubunun karşılaştırılması

Telmisartan grubunun tedavi öncesi sistolik kan basıncı ortalama 165.67 ± 6.23 mmHg, tedavi sonrası sistolik kan basıncı ortalama 134.33 ± 8.42 mmHg olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$) (Şekil 1).

Telmisartan grubunun tedavi öncesi diastolik kan basıncı ortalama 105 ± 8.02 mmHg, tedavi sonrası diastolik kan basıncı ortalama 83 ± 6.21 mmHg olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$) (Şekil 2).

Telmisartan grubu tedavi öncesi HOMA değeri ortalama 1.94 ± 1.35 , tedavi sonrası HOMA değeri 2.35 ± 2.01 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.308$).

Telmisartan grubunun tedavi öncesi HDL ortalaması 51 ± 13.89 mg/dl, tedavi sonrası HDL ortalaması 47.33 ± 14.16 mg/dl olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.013$) (Şekil 3).

3. Rilmenidin grubunun karşılaştırılması

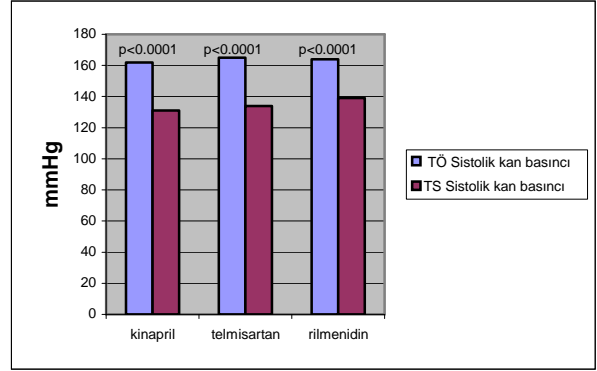
Rilmenidin grubunun tedavi öncesi sistolik kan basıncı ortalama 164.67 ± 10.6 mmHg, tedavi sonrası sistolik kan basıncı ortalama 139.33 ± 7.53 mmHg olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$) (Şekil 1).

Rilmenidin grubunun tedavi öncesi diastolik kan basıncı ortalama 106.67 ± 8.59 mmHg, tedavi sonrası diastolik kan basıncı ortalama 88 ± 4.93 mmHg olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$) (Şekil 2).

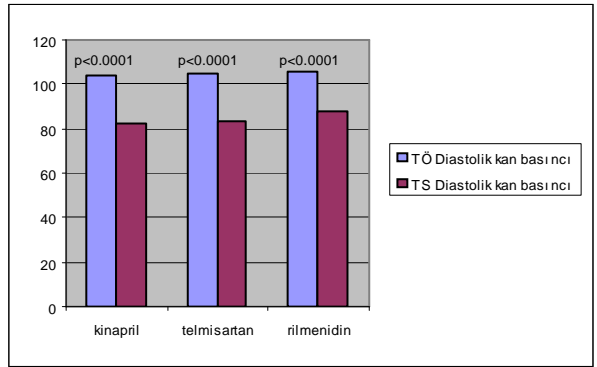
Rilmenidin grubu tedavi öncesi HOMA değeri ortalama 2.37 ± 1.79 , tedavi sonrası HOMA değeri 2.32 ± 0.91 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.939$).

Rilmenidin grubunun tedavi öncesi total kolesterol ortalaması 229.6 ± 38.49 mg/dl, tedavi sonrası total kolesterol ortalaması 217.87 ± 14.16 mg/dl olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.023$) (Şekil 4).

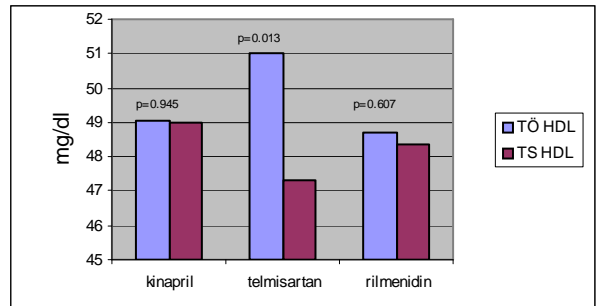
Rilmenidin grubunun tedavi öncesi LDL ortalaması 141.53 ± 131.4 mg/dl, tedavi sonrası LDL ortalaması 131.4 ± 33.52 mg/dl olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.032$) (Şekil 5).



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası Sistolik kan basıncı değerleri.



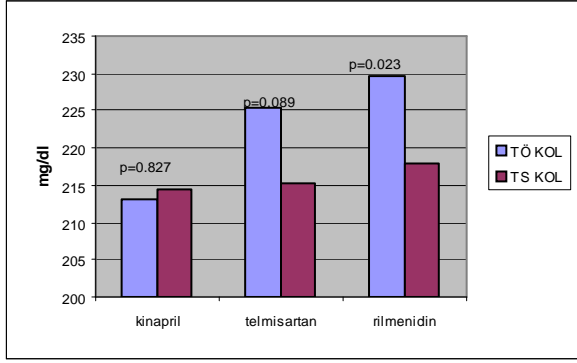
Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası Diastolik kan basıncı değerleri.



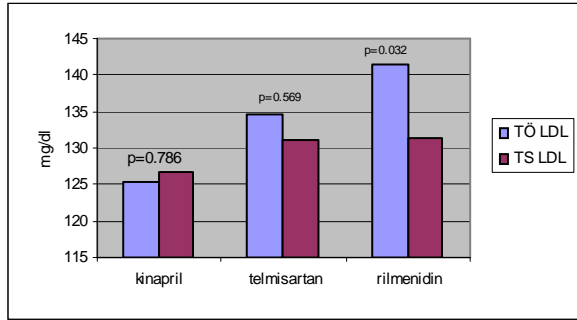
Şekil 3. Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası HDL oranları.

Grupların çoklu karşılaştırılması

Kinapril grubu tedavi sonrası sistolik kan basıncı ortalaması 131.33 ± 8.55 mmHg olup rilmenidin grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (139.33 ± 7.53 mmHg, $p = 0.011$).



Şekil 4. Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası Kolesterol oranları.



Şekil 5. Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası LDL oranları.

Kinapril grubu tedavi sonrası diastolik kan basıncı ortalaması 82.67 ± 7.04 mmHg olup rilmenidin grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (88 ± 4.93 mmHg, $p=0.022$).

Telmisartan grubu tedavi sonrası diastolik kan basıncı ortalaması 83 ± 6.21 mmHg olup rilmenidin grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (88 ± 4.93 mmHg, $p=0.031$).

Tartışma

Hipertansiyon; inme, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı gibi çok tehlikeli ve dramatik sağlık sorunlarına yol açabilme özelliği nedeniyle çok tehlikeli bir durum olarak kabul edilmelidir. Tedavisi ile komplikasyonlarını belirgin oranda azaltabildiğimizden, toplum sağlığı açısından yüz güldürücüdür.

Kan basıncı kontrolü ile kardiyovasküler hastalık riskinde belirgin azalma saptanır. Hipertansiyonun yalnız başına etkisinin gösterildiği en önemli çalışma, McMahon ve arkadaşlarının yayınladığı; 400.000'den fazla vakayı kapsayan hem sistol hem de diyastol kan basıncı değerleri ile koroner arter hastalığı arasındaki doğrusal ilişkiyi gösteren çalışmadır ve kan basıncı düştükçe risk o oranda azalmaktadır. Hipertansif hastalarda en yaygın ölüm nedeni iskemik kalp hastalığı olduğundan, hipertansiyon tedavi planında kan basıncını düşürmekle yetinmeyip, iskemik kalp hastalığı gelişmesinde önemli olduğu bilinen öteki risk faktörlerine de ağırlık verilmelidir. Gerek hiperlipidemi, gerekse diyabet, hipertansiyonlu olgularda görülen kardiyovasküler, serebrovasküler, renal ve retinal komplikasyonların artmasına neden olur.^{11,12}

Hiperinsülineminin ateroskleroza uyardığı ve artırdığı hakkında çok çeşitli veriler vardır. Ancak 1999 yılında sonlanan UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetic Study) çalışmasında, dışarıdan verilen ve sıkı diyabet kontrolü sağlayan hiperinsülinemi değerindeki insülinin, kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmadığı, aksine komplikasyonların azaldığı gözlenmiştir. O halde ateroskleroza yol açan neden hiperinsülinemi değil, hiperinsülinemi tablosu gösteren insülin direncidir denebilir.

İnsülin rezistansı, hücrel bir defekt sonucu oluşmakta ve kompensatuar hiperinsülinemi ile birlikte hipertansiyon, ateroskleroz, dislipidemi, tip 2 diabetes mellitus ve obeziteye neden olmaktadır. Birçok prospektif çalışma insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve artmış kan basıncı arasında korelasyonu göstermiştir. Bu nedenle antihipertansif ilaçlarla yapılan pek çok çalışmada, bu ilaçların insülin direnci üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Çoğu literatürde insülin direncine "Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi" ile bakılmıştır. Bu test insülin direncini belirlemede "gold standart" olarak kabul edilmektedir. Ancak invaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde kullanılmamaktadır. Çalışmamızda HOMA testini kullandık. Bu test, hastadan alınan glisemi ve insülinemi değerlerini kullanarak, beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değer-

lendirebilen, geniş hasta popülasyonlarını pratik olarak inceleme imkanı sağlayan bir testtir.¹⁰

Çalışmamızda her 3 grupta tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düşüşler görüldü ($p<0,0001$). Bu sonuçlar; Amah,¹³ Bakris,¹⁴ Sakalyte ve arkadaşları,¹⁵ Amerena ve arkadaşları,¹⁶ Smith¹⁷ gibi pek çok araştırmacının bulguları ile uyumlu idi. Bununla birlikte gruplar arasında da kan basıncı düşüşleri arasında farklar saptandı. Kinapril grubunun tedavi sonrasındaki sistolik ve diastolik kan basınçları ortalaması, rilmenidin grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sistolik $p<0,011$, diastolik $p<0,022$). Kinapril tedavisi rilmenidin tedavisine göre sistolik ve diastolik kan basıncını daha iyi düşürdü. Telmisartan grubunun ise tedavi sonrası, sadece diastolik kan basıncı ortalaması rilmenidin grubuna göre anlamlı düşme gösterdi ($p<0,031$). Bu sonuçlar ile kinapril ve telmisartanın, rilmenidine göre daha potent antihipertansifler oldukları sonucu çıkarılabilir.

Smith DH¹⁷ ile Amerena ve arkadaşlarının¹⁶ yaptıkları çalışmalarda, telmisartan ve enalapril 12 haftalık tedavi sonrası antihipertansif etkinlikleri açısından karşılaştırılmışlar ve her iki ilaç benzer antihipertansif etkinliğe sahipken, telmisartan daha iyi tolere edilmiştir. Bakris G, ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu kullanarak, hafif ve orta şiddetli hipertansiyonlu hastalarda valsartan ve telmisartanın antihipertansif etkinliklerini karşılaştırmış ve telmisartan daha etkin bulunmuştur.¹⁴ Amah G, rilmenidin ile yaptığı çalışmasında, 6 haftalık tedavi sonrası anlamlı kan basıncı düşmeleri sağlarken, 1mg ile 2 mg'lık dozlar arasında tedavi etkinliği bakımından fark bulmamıştır.¹³

Antihipertansif ilaçların birçoğu insülin sensitivitesine etkileri açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır ve ACE inhibitörlerinin, AT-II reseptör blokerleri de dahil pek çok antihipertansif ilaca göre insülin sensitivitesini düzelttikleri gösterilmiştir. Fogari ve arkadaşları 6 haftalık lisinopril ve losartan tedavisini,¹⁸ başka bir çalışmalarında 6 haftalık perindopril ve losartan tedavisini,¹⁹ Akel ve arkadaşları 8 haftalık enalapril ve losartan teda-

visini²⁰ karşılaştırmışlar ve ACE inhibisyonu ile insülin duyarlılığında anlamlı artışlar saptamışlardır. Paolisso ve arkadaşları insülin rezistansı olan hipertansif hastalarda 2 haftalık kaptopril, enalapril, kinapril, ramipril ve lisinopril tedavileri ile hastaların tamamında insülin sensitivitesinin arttığını göstermişlerdir.²¹ Feldman ve arkadaşları 3 ay kullanılan kinapril ile antihipertansif tedavinin insüline vasküler sensitiviteyi arttırdığını göstermişlerdir.²² Allemann ve arkadaşları ise normotansif vakalarda fosinopril tedavisi ile, hücrel glukoz kullanımının arttığını saptamışlardır.²³ AT II reseptör blokerlerinden losartan ile; Moan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 6 haftalık tedavi sonrası insülin sensitivitesinin arttığı gösterilmişken,²⁴ Lerch ve arkadaşları hipertansif hastaların normotansif çocuklarında 2 hafta verilen losartanın insülin sensitivitesini düzeltmediğini göstermişlerdir.²⁵ Top C ve arkadaşları primer hipertansiyonu olan hastalarda insülin sensitivitesi üzerine valsartanın etkilerine HOMA formülü ile bakmışlar ve insülin duyarlılığını arttırdığını göstermişlerdir.²⁶ De Luca ve arkadaşlarının çalışmasında rilmenidin hipertansif hastalarda insülin duyarlılığını arttırdığı kaydedilmiştir.²⁷ Çalışmamızda kullanılan antihipertansif ilaçların, 4 haftalık tedavi sonrasında insülin sensitivitesi üzerine anlamlı etkileri görülmedi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kinapril ve rilmenidin grubunda HOMA değeri düşerken, telmisartan grubunda artma gözlemlendi.

Vücut ağırlığı ile kan basıncı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Dünyanın değişik bölgelerindeki 52 topluluk üzerinde yapılan Intersalt Çalışması'nda kan basıncı ile en kuvvetli ve tutarlı ilişkiyi gösteren parametrenin vücut ağırlığı olduğu saptanmıştır. Santral obesitesi olanlarda hipertansiyon ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski daha fazladır.²⁸ Şişmanlıktaki hiperinsülineminin, NIDDM, stres, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak koroner arter hastalığı için major bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Eğer non-diabetik bir kişi ideal kilosunun %30-40'ının üstüne çıkacak şekilde şişmanlarsa, o kişide dokulardaki insülin duyarlılığının %35-40 azaldığı gözlenmiştir.

İnsülin düzeyleri vücut kitle indeksi (VKİ) ile direkt korelasyon gösterir. VKİ arttıkça insülin düzeyleri de artar ve glukoz toleransı bozulur.²⁹ Çalışmamızda VKİ'deki azalma; kinapril grubunda 15 hastanın 12'sinde ($p<0.0001$), telmisartan grubunda 15 hastanın 13'ünde ($p=0.001$), rilmenidin grubunda 15 hastanın 12'sinde ($p<0.0001$) gözlenmiştir.

İnsülin direncinde lipid metabolizması etkilenebilir ve dislipidemi görülmektedir. Yüksek insülin düzeylerinin hipertansiyon gelişimi, yüksek trigliserid düzeyleri, düşük HDL ve Tip II diabetle ilişkili olduğu açık olarak gösterilmiştir. Yüksek LDL düzeyleri ile ilişki gösterilememiştir ancak, trigliserid içeriği yüksek olan küçük ve daha yoğun LDL, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile korelasyon gösterir.^{30,31} İnsülin direncinde öncelikle VLDL üretimi ve hepatik sekresyonu artmakta, lipoprotein lipaz enziminin azalışı ile de VLDL yıkımı azalmaktadır. Böylece trigliserid zengin partiküller artarken, HDL azalmakta ve LDL daha küçük ve yoğun partiküller şeklinde oluşmakta ve dolayısıyla koroner ateroskleroz riski artmaktadır. Andreas Moan ile Markku Laakso ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada, losartan tedavisi ile serum total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.^{32,33} Benzer şekilde Y Alleman ve arkadaşlarının çalışmasında, normotansif erkek hastalarda fosinopril tedavisi ile serum total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.³⁴ Hipertansif Tip 2 diabetik hastalarda 12 haftalık losartan veya diltiazem tedavileri ile de, lipid profilinde anlamlı değişimler gözlenmemiştir.³⁵ Smith DHG ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 12 haftalık telmisartan tedavisinin glukoz ve lipid metabolizması üzerine herhangi bir etkisi gösterilmemiştir.³⁶ Atenolole karşı kontrollü bir çalışmada, 8 haftalık rilmenidin tedavisi ile total kolesterol konsantrasyonu hafifçe azalırken (anlamlı değil), LDL kolesterol düşmüştür ($p<0.03$).³⁷ Çalışmamızda kinapril grubunda lipid parametrelerinde değişiklik gözlenmezken, telmisartan grubunda HDL kolesterolde anlamlı düşme ($p=0.013$) saptandı. Rilmenidin grubunda ise total kolesterol ve LDL

düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşmeler kaydedildi (sırasıyla; $p<0.023$, $p<0.032$).

Sonuç olarak her üç antihipertansif ilaç, etkin kan basıncı kontrolü sağlamakla birlikte, insülin direncinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. Çalışma sonunda görüldü ki, hastalar obez olmalarına karşın açlık insülin düzeyleri ortalamaları, insülin direncini yansıtabilecek kadar yüksek değildi. Bu bilginin ışığında, hastaların tedavi öncesinde insülin direncine sahip oldukları gösterilerek çalışmaya dahil edilmeleriyle planlanmış bir araştırma, bize daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir. Bu konuda yapılan çalışmalar ile antihipertansif tedavi yanında, insülin direnci gibi kardiyovasküler hastalık nedeni olabilecek ek risk faktörlerinin de etkisizleştirilmesi amaçlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nurol Arık, Mehmet Korkmaz. Hipertansiyon; 1999: 19.
2. Chobanian AV. 1989 Corcoran Lecture: Adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. Hypertension 1990; 15:666-74.
3. Shichiri M, Hirate Y, Ardo K. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. Hypertension 1990; 15:493-6.
4. Modan M, Halkin H, Luscky SA. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 1985; 75: 809-17.
5. Shen D-C, Shien S-M, Fuh MM-T, Wu D-A, Chen Y-DI, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66-58-3.
6. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. Q J Med 1986; 61:1081-90.
7. Klinik Bilimler & Doktor: Mart 1998, cilt 4, sayı 2, sayfa 173.
8. Yenigün M. Diabetes Mellitusta heredite (Her yönü ile diabetes mellitus kitabından) Ed: Yenigün M. Birinci baskı, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi, 1995, İstanbul, s:81, Bölüm 3.
9. Nurol Arık, Mehmet Korkmaz. Hipertansiyon; 1999: 23.
10. Van Haefen TW. Glucose tolerance, insulin sensitivity and the homeostasis model assessment method (Letter). Diabetes Care 1998; 21:673.
11. Yenigün M. Diabetes mellitus, glukoz tolerans bozukluğu ve hipertansiyonun metabolik birlikteliği. Metabolik yönleri ile diabetes mellitus ve hipertansiyon kitabından bölüm I. Mart Matbaacılık, 1997, İstanbul 11-78.
12. Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. Handbook of Hypertension. Pathophysiology of hypertension. Elsevier Science 1997; 17:117-69.

13. Amah G. Essential arterial hypertension treated with rilmenidin: what dose for what patient? *Presse Med* 1999 Jan 9; 28(1):11-6.
14. Bakris G. Comparison of telmisartan vs. valsartan in the treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002 Jul-Aug; 4(4 Suppl):26-31.
15. Sakalyte G, Kavoliuniene A, Vainoras A, Jurkevicius R. Hypotensive effects of telmisartan on blood pressure during rest and exercise in patients with mild and moderate arterial hypertension. *Medicina (Kaunas)* 2002; 38(9):901-9.
16. Amerena J, Pappas S, Ouellet JP, Williams L, O'Shaughnessy D. ABPM comparison of the anti-hypertensive profiles of telmisartan and enalapril in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *J Int Med Res* 2002 Nov-Dec; 30(6):543-52.
17. Smith DH. Treatment of hypertension with an angiotensin II-receptor antagonist compared with an angiotensin-converting enzyme inhibitor: a review of clinical studies of telmisartan and enalapril. *Clin Ther* 2002 Oct; 24(10):1484-501.
18. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P. Comparative effects of lisinopril and losartan on insulin sensitivity in the treatment of non diabetic hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Nov; 46(5):467-71.
19. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, Preti P, Mugellini A, Corradi L, Lusardi P. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998 Oct; 32(4):616-20.
20. Akel A, Wiecek A, Nowicki M, Kokot F. The effect of treatment with enalapril versus losartan on levels of insulin resistance in patients with essential hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2000 Mar-Apr; 103(3-4):123-31.
21. Paolisso G, Gambardella A, Verza M, D'Amore A, Sgambato S, Varricchio M. ACE inhibition improves insulin-resistant hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1992 Jun; 6(3):175-9.
22. Ross D, Feldman and Nancy D. Schmidt. Quinapril treatment enhances vascular sensitivity to insulin. *J Hypertens* 2001; 19:113-8.
23. Alleman Y, Baumann S, Jost M, Ferrari P, Shaw S, Riesen W, Weidmann P. Insulin sensitivity in normotensive subjects during angiotensin converting enzyme inhibition with fosinopril. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(3):275-80.
24. Moan A, Risanger T, Eide I, Kjeldsen SE. The effect of angiotensin II receptor blockade on insulin sensitivity and sympathetic nervous system activity in primary hypertension. *Blood Press* 1994 May; 3 (3):185-8.
25. Lerch M, Teuscher AU, Beissner P, Schneider M, Shaw SG, Weidmann P. Effects of angiotensin II-receptor blockade with losartan on insulin sensitivity, lipid profile, and endothelin in normotensive offspring of hypertensive parents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998 Apr; 31 (4):576-80.
26. Top C, Cingozbay BY, Terekci H, Kucukardali Y, Onde ME, Danaci M. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension. *J Int Med Res* 2002 Jan-Feb; 30 (1):15-20.
27. De Luca N, Fontana D, et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. *J Hypertens* 2000; 18:1515-22.
28. Reaven GM: Insulin resistance, Hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension: Parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* Vol. 14, No 3, March 1991.
29. Waever JU, et al. Central obesity and hyperinsulinemia in women are associated with polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gene. *J Clin Invest* 1992; 22(4).
30. Golay A, Chen YD, Reaven GM. Effect of differences in glucose tolerance on insulin's Ability to regulate carbon hydrate and free fatty acid metabolism in obese individual. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; 62:1081-88.
31. Haffner SM, Mykkönen L, Stern MP. Greater effect of diabetes on LDL size in women than in man. *Diabetes Care* 1994; 17:1164-71.
32. Andreas Moan at al. The effect of angiotensin II receptor antagonism with losartan on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Journal of Hypertens* 1996, 14:1093-97.
33. Markku Laakso at al. Effects of losartan on insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Hypertension* 1996; 28:392-6.
34. Y Alleman, S Baumann, M Jost, P Ferrari, S Shaw, W Riesen and P Weidmann. Insulin sensitivity in normotensive subjects during angiotensin converting enzyme inhibition with fosinopril. *European Journal of Clin Pharmacol* 1992; 42:275-80.
35. Pedro Luis de Pablos Velasco and Francisco Javier Martinez Martin. Effects of losartan and diltiazem on blood pressure, insulin sensitivity, lipid profile and microalbuminuria in hypertensive Type 2 diabetic patients. *Clin Drug Invesc* 1996 Nov 16(5):361-70.
36. Smith DHG, Neutel JM, Morgenstern P. Once daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. *Adv Ther* 1998 Jul/Aug; 15:229-40.
37. Dallochio M, Grosse P, Fillastre JP, et al. Rilmenidine, a new antihypertensive agent in the first line treatment of essential hypertension. A multicentre-double-blind study versus atenolol? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84(special issue):42.
38. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(4):691-5.
39. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev* 1985; 6(1):45-85.