

## Hipertansif Tip 2 Diyabetik Hastalarda Farklı Antihipertansif İlaç Rejimlerinin İnsülin Direnci Üzerine Etkisi

Müge EREK<sup>1</sup>, Alparslan ERSOY<sup>1</sup>, Canan ERSOY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Hipertansif tip 2 diyabetli hastalarda losartan tedavisinin tek başına ve silazapril veya karvedilol ile kombinasyonunun kan basıncı, glisemik kontrol, insülin direnci (IR) ve lipid profili üzerine kısa dönem etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışma, tip 2 diyabetik ve hipertansif 21 hastada yapıldı. 2 haftalık izlem sonrası (Dönem 1), hastalar 6 hafta süreyle losartan 50 mg/gün aldı (Dönem 2). Sonra 6 hafta süreyle hastalar 3 gruba ayrıldı: losartan 100 mg/gün (Grup 1), losartan 50 mg/gün ve karvedilol 25 mg/gün (Grup 2) veya silazapril 5 mg/gün (Grup 3) (Dönem 3). Losartan tedavisi sonrası ortalama vücut kütle indeksi, kan basıncı, bel ve kalça çevreleri anlamlı azaldı. Dönem 3'te grupların sistolik kan basınçları anlamlı azaldı. Sadece Grup 3'te diyastolik kan basıncındaki azalma anlamlıydı. Grup 1'de vücut kütle indeksi, Grup 1 ve Grup 3'te bel çevreleri, Grup 1'de kalça çevresi anlamlı azaldı. Dönem 1, 2 ve 3'te hastaların açlık ve tokluk glukoz, insülin, HOMA IR, fruktozamin, HbA1c, lipid düzeyleri anlamlı değişmedi. Tip 2 diyabetik hastalarda yüksek doz losartan, losartan+silazapril ve losartan+karvedilol tedavileri kan basıncını düşürdü. Ancak bu rejimler glisemik kontrol, IR ve lipid profilini etkilemedi.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus. Hipertansiyon. İnsülin direnci.

### The Effect of Different Antihypertensive Drug Regimens on Insulin Resistance in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients

### ABSTRACT

We aimed to compare the short-term efficacies of losartan treatment alone and in combination with cilazapril or carvedilol on blood pressure, glycemc control, insülin resistance (IR) and lipid profile in hypertensive type 2 diabetic patients. The study included 21 type 2 diabetic and hypertensive patients. After 2 weeks follow-up (Period 1), patients received losartan 50 mg/day for 6 weeks (Period 2). Then, patients were divided into 3 groups for 6 weeks: losartan 100 mg/day (Group 1), losartan 50 mg/day and carvedilol 25 mg/day (Group 2) or cilazapril 5 mg/day (Group 3) (Period 3). After losartan treatment, mean body mass index, blood pressure, waist and hip circumferences decreased significantly. Systolic blood pressures decreased in all groups in period 3. Only the decrease in diastolic blood pressure in Group 3 was significant. Body mass index in Group 1, waist circumference in Group 1 and Group 3, and hip circumference in Group 1 significantly decreased. In period 1, 2 and 3, glucose, insulin, HOMA IR, fructosamine, HbA1c and lipid values of the patients did not change significantly. High-dose losartan, losartan+cilazapril and losartan+carvedilol treatments decreased blood pressure in type 2 diabetic patients. However, these regimens did not affect glycemc control, IR and lipid profile.

**Key Words:** Antihypertensive Drugs and Insulin Resistance.

Hipertansif hastalarda tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişme riski ve insülin direnci (IR) sıklığı daha yüksek bildirilmektedir<sup>1</sup>. Tip 2 DM; obezite, hipertansiyon (HT), IR ve dislipidemi gibi kardiyovasküler (KV) risk faktörleri ile ilişkili bir hastalıktır ve bu hastalarda KV komplikasyon riski yüksektir<sup>2</sup>. İdeal bir antihipertansif ilacın kan basıncını (KB) düşürürken,

total periferik direnci düşürmesi, kardiyak outputu etkilememesi, lipid ve glukoz metabolizmasını etkilememesi veya olumlu etki yapması istenmektedir. Hipertansif hastaların çoğunda monoterapi, kan basıncı kontrolünü sağlamada yetersiz kalmaktadır. Bu durumda birçok risk faktörü taşıyan diyabetik ve antihipertansif hastalarda kombinasyon tedavisi daha da önem kazanmaktadır. Antihipertansif ilaçlar insülin duyarlılığı, glukoz ve lipid metabolizmaları üzerine farklı etkiler gösterebilir<sup>3</sup>. Hipertansif diyabetik hastalarda renin anjiyotensin sistem blokerleri, antihipertansif ve antiproteinürik etkinlikleri nedeniyle öncelikle tercih edilirler<sup>4,5</sup>. Yeni nesil bir beta bloker olan karvedilol diyabetik hastalarda hemodinamik ve metabolik etkilerindeki farklılıklar nedeniyle ek avantajlar sağlayabilir<sup>6</sup>. Bu çalışmada tip 2 diyabetik ve hipertansif hastalarda, farklı antihipertansif ilaç rejimlerinin

Geliş Tarihi: 13 Ekim 2017  
Kabul Tarihi: 06 Kasım 2017

Dr. Alparslan ERSOY  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji Bilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0224 295 14 13  
E-posta: alpersoy@uludag.edu.tr

(yüksek doz losartan, losartan+silazapril ve losartan+karvedilol) arteriyel KB ve metabolik parametreler (IR, glukoz ve lipid profili) üzerine kısa dönem etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya tip 2 DM'li erişkin 21 hasta dahil edildi. Tüm hastaların tıbbi öyküsü alındı ve tam bir fizik muayeneleri yapıldı. Elektrokardiyografileri ve rutin tetkikleri değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; yaşın >18 olması, önceden hipertansiyon (evre 1: sistolik KB: 140-159 mmHg, diyastolik KB: 90-99 mmHg) ve Tip 2 DM öyküsü ile son 3 ay içerisinde herhangi bir antihipertansif ilaç kullanmamış olmasıydı. Çalışma dışında bırakılma kriterleri; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi), anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) ve beta-blokerlere karşı aşırı duyarlılık ve alerji öyküsü, gebelik, kontrol edilemeyen ya da semptomatik aritmiler, bradikardi (atım hızı 50 atım/dk), hasta sinüs sendromu veya ikinci ya da üçüncü derece kalp bloğu, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, inme, periferik damar hastalığı, kanser, aşikar proteinüri, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı, akciğer ve karaciğer hastalıkları öyküsü idi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden onay alındı.

Hastalar DM tedavisi için diyabetik diyet ve oral anti-diyabetik ilaçlar kullanıyorlardı. Tüm hastalar tedavi öncesi 2 hafta süreyle diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle izleme alındı (Dönem 1). 2 haftalık izlem süresinden sonra tüm hastalara losartan (ARB) 50 mg/gün tek doz olarak başlandı (Dönem 2). Hastalar 6. haftanın sonunda 3 gruba arışık olarak randomize edildiler: 1. gruptaki hastalarda (Grup 1, n:7, 5 kadın, 2 erkek) losartan dozu 100 mg/gün'e artırıldı. 2. gruptaki hastalara (Grup 2, n:6, 3 kadın, 3 erkek) losartan 50 mg/gün tedavisine karvedilol (yeni kuşak beta bloker) 25 mg/gün eklendi. 3. grupta (Grup 3, n:8, 3 kadın, 5 erkek) losartan 50 mg/gün tedavisine silazapril (ACEi) 5 mg/gün eklendi (Dönem 3).

Hastaların sistolik ve diyastolik KB'ları, hasta 10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda 2 dakika ara ile 2 kez civalı sfigmomanometre ile ölçüldü, sonra ortalamaları alınarak kaydedildi. Beden kitle indeksleri (BKİ) [beden ağırlığı (kg) / boy (m<sup>2</sup>)] formülü ile hesaplandı. Bel ve kalça çevreleri (cm) ölçüldü. Bel kalça oranı (BKO) hesaplandı.

En az 8 saat açlık sonrası serum açlık glukoz, 2. saat tokluk glukoz, total kolesterol, trigliserid ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri enzimatik metodlarla, apolipoprotein AI (apo AI) ve apolipoprotein B (apo B) düzeyleri nefelometrik yöntemler ve lipoprotein (a) ELISA ile çalışıldı. HbA1c high performance liquid chromatography ile (BIO RAD Diagnostics Group, California, ABD), insülin düzeyle-

ri radyoimmunassay ile (Medical System DPC, Los Angeles, CA, USA) ve fruktozamin spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Hastaların hiçbirinde serum trigliserid düzeyi 400 mg/dL'den yüksek olmadığı için düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri Friedewald formülüne (LDL kolesterol = Total kolesterol - trigliserid/5 - HDL kolesterol) göre hesaplandı<sup>7</sup>. IR, Homeostasis Model Assessment (HOMA) yöntemi kullanılarak, [Açlık insülin (mIU/mL) x açlık glukoz (mmol/L)]/22.5 matematiksel formül ile hesaplandı<sup>8</sup>. Glukoz değerleri 0.056 sabit sayısıyla çarpılarak mg/dL'den mmol/L'ye çevrildi.

## İstatistiksel analiz

Araştırmanın verileri, lisanslı IBM SPSS (Software package of version 23.0, IBM Corporation, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Grup içi veriler Wilcoxon işaret testi ile karşılaştırıldı. Üç grup arasındaki farklılıklar Kruskal Wallis test ile incelendi. Anlamlılık durumunda iki grup karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplararası karşılaştırmalarda nominal verilerde ki-kare ve Fisher Exact Test kullanıldı. Çalışma parametrelerinde tedavi sonrası değişiklik yüzdeleri "(sonraki değer-önceki değer)/önceki değer x 100" formülü ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık değeri için p<0.05 alındı.

## Bulgular

Çalışmaya katılan 21 (10 erkek, 11 kadın) hastanın ortalama yaşı 58 yıldır (aralık: 45-72). Bilinen DM süreleri 7 yıldır (aralık: 2-20). HT tanısı konulması üzerinden ortalama 7.48 yıl (aralık: 2-30) geçmişti. Tüm hastalarda incelenen parametrelerin tedavi öncesi bazal değerleri, izlem dönemi öncesi (-2. hafta) değerler ile karşılaştırıldı. Sadece bel (p=0.017) ve kalça (p=0.023) çevreleri ile HbA1c (p=0.004) değerlerindeki azalmalar anlamlıydı. HbA1c'deki bu azalma 50 mg/gün losartan tedavisi sonrası da devam etti, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0.431). Losartan tedavisi sonrası 6. haftada ortalama BKİ (p=0.024), sistolik KB (p<0.001), diyastolik KB (p<0.001), bel (p=0.018) ve kalça (p=0.008) çevrelerindeki azalmalar anlamlı bulundu. Dönem 1 ve 2'de 21 hastanın açlık ve tokluk glukoz, insülin, HOMA IR, fruktozamin, HbA1c, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, apo AI, apo B ve lipoprotein (a) düzeylerindeki değişiklikler anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo I).

## Antihipertansif İlaçlar ve İnsülin Direnci

**Tablo I.** İzlem döneminde (Dönem 1) ve 50 mg/gün losartan tedavisi süresince (Dönem 2) 21 hastanın çalışma parametrelerindeki değişiklikler

Değişken	Dönem 1	Dönem 2	
	-2.hafta	Bazal	6.hafta
Vücut ağırlığı (kg)	82.1±11.7	80.7±11.5	79.1±10.9
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	30.6±4.7	30.6±4.7	29.5±5.0 <sup>a</sup>
Sistolik KB (mmHg)	150.3±4.7	149.2±6.4	136.9±5.3 <sup>b</sup>
Diyastolik KB (mmHg)	92.8±3.9	91.2±5.2	81.9±5.1 <sup>b</sup>
Bel çevresi (cm)	101.8±8.7	100.5±9.1	98.4±7.9 <sup>b</sup>
Kalça çevresi (cm)	111.5±11.7	110.1±11.5	108.3±11.4 <sup>b</sup>
Bel kalça oranı	0.916±0.06	0.915±0.06	0.913±0.06
Açlık glukoz (mg/dL)	148±33	150±24	145±31
Tokluk glukoz (mg/dL)	213±61	196±57	192±48
İnsülin (IU/L)	9.5±3.7	9.5±3.8	10.4±4.4
Fruktozamin (mmol/L)	300±84	310±56	295±48
HbA1c (%)	7.7±1.3	7.3±1.2 <sup>c</sup>	7.1±0.9
HOMA IR	3.54±1.3	3.44±1.4	3.67±1.5
Total kolesterol (mg/dL)	196±4	198±34	202±37
HDL kolesterol (mg/dL)	43±11	45±7.7	46±14
LDL kolesterol (mg/dL)	129±37	127±30	128±26
Trigliserid (mg/dL)	124±63	126±44	134±55
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	156±38	153±33	153±28
Apolipoprotein B (mg/dL)	104±34	111±31	105±24
Lipoprotein (a) (mg/dL)	31±34	32±36	32±36

<sup>a</sup>p<0.05 ve <sup>b</sup><0.001 bazal değerler ile karşılaştırıldığında, <sup>c</sup>p<0.01 -2. hafta değerleri ile karşılaştırıldığında.

KB: kan basıncı, HOMA IR: Homeostasis Model Assessment insülin direnci, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein.

Her 3 gruptaki hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları ve DM süreleri benzerdi. Gruplarda incelenen parametrelerin bazal değerleri arasında fark gözlenmedi. Losartan 50 mg/gün verilen Dönem 2'de sistolik KB; Grup 1'de 147±3.9'dan 137±3.9 mmHg'ya (%-6.6, p=0.024), Grup 2'de 148±4.0'ten 135±5.4 mmHg'ya (%-10, p=0.038) ve Grup 3'de 151±6.7'den 138±6.5 mmHg'ya (%-6.9, p=0.011) anlamlı azaldı. Diyastolik KB; Grup 1'de 87±6.3'ten 81±3.7 mmHg'ya (%-5.8, p=0.041), Grup 2'de 92±3.8'den 81±8.1 mmHg'ya (%-11.1, p=0.024) ve Grup 3'de 93±4.0'ten 82±3.7 mmHg'ya (%-11.1, p=0.011) anlamlı azaldı. Sadece Grup 3'te BKİ (31.1±6.7'den 29±7.1 kg/m<sup>2</sup>'ye %-3.7, p=0.014), bel (104±8.3'ten 101±7.0 cm'ye %-2, p=0.017) ve kalça çevreleri (111±12'den 108±11 cm'ye %-2.1, p=0.017) anlamlı düştü. Dönem 2'de her üç gruptaki değişiklikler arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

**Tablo II.** Dönem 2 ve 3'te Grup 1 (losartan 100 mg/gün), Grup 2 (losartan 50 mg/gün+ karvedilol) ve Grup 3'teki (losartan 50 mg/gün+silazapril) hastaların glukoz ve lipid parametrelerindeki değişiklikler

Değişken	Grup	Bazal	6.hafta	12.hafta
Açlık glukoz (mg/dL)	1	141±16	149±45	136±18
	2	162±37	153±28	146±27
	3	149±16	136±17	141±25
Tokluk glukoz (mg/dL)	1	194±25	189±60	189±31
	2	179±56	173±38	168±36
	3	211±77	208±43	215±77
İnsülin (IU/L)	1	11.6±3.3	11.5±6.1	10.0±2.4
	2	8.9±4.9	10.9±4.3	8.5±3.5
	3	8.3±3.2	9.1±2.7	8.1±2.3
Fruktozamin (mmol/L)	1	308±40	321±44	322±32
	2	329±61	282±59	373±92
	3	299±66	282±39	284±34
HbA1c (%)	1	7.9±1.2	7.7±1.1	7.4±1.0
	2	6.9±0.7	6.7±0.5	6.8±0.5
	3	7.2±1.5	7.8±0.7	6.9±0.7
HOMA IR	1	3.9±1.2	4.1±2.2	3.3±0.8
	2	3.3±1.6	3.9±0.9	2.9±1.2
	3	3.0±1.3	3.0±0.9	2.7±0.9
Total kol (mg/dL)	1	205±44	217±52	211±38
	2	192±25	190±31	189±28
	3	197±33	198±24	187±32
HDL kol (mg/dL)	1	44±6	47±21	46±18
	2	46±8	43±8	46±10
	3	46±9	49±11	52±8
LDL kol (mg/dL)	1	136±37	142±31	139±16
	2	119±18	118±23	114±23
	3	126±32	124±21	115±25
Trigliserid (mg/dL)	1	121±39	139±81	134±59
	2	140±53	143±42	144±58
	3	119±45	122±39	101±24
Apo A1 (mg/dL)	1	158±45	159±36	158±31
	2	145±21	150±30	141±24
	3	155±32	151±22	154±26
Apo B (mg/dL)	1	118±49	108±24	112±15
	2	112±16	108±17	113±19
	3	104±20	99±29	93±19 <sup>a</sup>
Lp (a) (mg/dL)	1	69±39	69±38	71±43
	2	7.5±4.4	7.6±4.9	7.6±5.2
	3	18±19	17±16	16±15

<sup>a</sup>p=0.036, bazal değer ile karşılaştırıldığında, HOMA IR: Homeostasis Model Assessment insülin direnci, kol: kolesterol, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Apo A1: apolipoprotein A1, Apo B: apolipoprotein B, Lp (a): lipoprotein (a).

Dönem 3'te randomizasyon sonrası her 3 grupta da sistolik KB'nda anlamlı azalma devam etti (Grup 1'de 128±3.7 mmHg'ya %-7.1, p=0.024; Grup 2'de

120±10.9 mmHg'ya %-14.2, p=0.034 ve Grup 3'de 122±10.3 mmHg'ya %-10.5, p=0.011). Grup 1 (77±4.8 mmHg'ya %0, p=0.083) ve Grup 2'de (75±10 mmHg'ya %-9.3, p=0.066) diyastolik KB anlamlı değişmedi ama Grup 3'te anlamlı azaldı (71±5.3 mmHg'ya %-12.5, p=0.01). BKİ Grup 1'de (30.2±3.2 kg/m<sup>2</sup>'ye %-3.2, p=0.034), bel çevreleri Grup 1 (100±3.2 cm'ye %-1.0, p=0.026) ve Grup 3'te (100±7.4 cm'ye %-1.4, p=0.023), kalça çevreleri Grup 1'de (111±9.1 cm'ye %-1.8, p=0.027) anlamlı azaldı. Dönem 3'te üç grupta da açlık ve tokluk glukoz, insülin, HOMA IR, fruktozamin, HbA1c, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, apo AI ve lipoprotein (a) düzeyleri anlamlı değişmedi. Sadece Grup 3'te tedavi sonrası 12. haftadaki apo B düzeyleri, bazal değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı azaldı (p=0.036), ancak diğer parametrelerdeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo II). Dönem 3'te her 3 protokol ile de yukarıdaki parametrelerdeki yüzde değişiklikler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Hastalarda çalışma süresince ilaçlarla ilişkili ciddi yan etki gözlenmedi.

## Tartışma

Tip 2 DM'de tanı konulduğu anda hastaların 1/3'ünde HT da bulunmaktadır. Diyabetik bir hastada HT varlığı, KV hastalık riskini ve mortaliteyi artırır. HT tedavisi diyabetik hastalarda makro ve mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde büyük önem taşır<sup>9</sup>. Sistolik KB'de 9–11 mmHg ve diyastolik KB'de 2–9 mmHg'lik düşme, 2–5 yıl süre içinde KV olayları %35–70, mikrovasküler komplikasyonları %25–50 azaltmaktadır<sup>10-14</sup>. Çoğu diyabetik hastada KB'nin bu sınırlara indirilmesi için iki veya üç antihipertansif ajanın birlikte kullanılması gerekmektedir<sup>15</sup>. Renin anjiyotensin sistemi üzerine etkili olan ACEi ve ARB'lerin, diyabetik ve hipertansif hastalarda KV olayları azalttığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir. MICRO-HOPE, PERSUADE-EUROPA çalışmalarında yüksek riskli diyabetik ve çoğu hipertansif hastada ACEi ile plasebo kullanımı karşılaştırıldığında, ACEi KB düşüşüne bağlı beklenen etkiden daha yüksek düzeyde KV son nokta azalması sağlamıştır<sup>16,17</sup>. Buna karşın ALLHAT çalışmasının diyabet alt grubunda ACEi ve ARB'lerin spesifik bir kardiyoprotektif etkileri olduğuna dair bir veri elde edilememiştir<sup>18</sup>. Bu nedenle diyabetik hastalarda KB düşüşünün derecesi KV olayların önlenmesinde önemlidir. Hipertansif ve mikroalbuminüri veya aşikar proteinüri tip 2 diyabetik hastalarda ARB'lerin antiproteinürik etkinlikleri birçok çalışmada gösterilmiştir (RENAAL, IDNT, IRMA 2 ve MARVAL)<sup>19-22</sup>. ARB dozu iki katına çıktığı zaman KB'nin daha fazla azalmadığı, fakat proteinüride anlamlı bir azalmanın olduğu gösterilmiştir<sup>21,22</sup>. ACEi tedavisine ARB eklenmesi, anjiyotensin II'deki tam olmayan süpresyonu güçlendirir<sup>23,24</sup>.

Karvedilol beta reseptör blokajı ve vazodilatör etkisi ile (alfa blokaj) KB düşürür, renal hemodinamik, lipid düşürücü ve antioksidan etkileriyle de renoproteksiyon sağlar. Ayrıca hipertansif hastalarda IR'yi azaltır<sup>6</sup>. HT'ü olan tip 2 DM hastalarında karvedilolün kardiyoselektif beta bloker metoprolol ile karşılaştırıldığında metabolik ve renoprotektif olumlu etkileri bildirilmiştir<sup>25</sup>. Konvansiyonel beta blokerlerle karşılaştırıldığı çalışmalar, karvedilolün KV mortalitenin yüksek olduğu tip 2 diyabetli hastalarda daha uygun bir beta bloker olduğunu göstermektedir<sup>26,27</sup>. Monoterapinin KB kontrolündeki yetersizliği göz önüne alındığında, çok sayıda risk faktörü olan diyabetik ve hipertansif hastalarda kombinasyon tedavisi daha da önem kazanmaktadır.

Çalışmamız, evre 1 hipertansif ve diyabetik hastalarda nefroprotektif ve antihipertansif etkinlikleri kanıtlanmış ARB tedavisinin (losartan) tek başına ve ACEi (silazapril) veya karvedilol ile birlikte kullanılmasının kısa dönemde aditif etkilerini karşılaştırmıştır. Losartan (50 mg/gün) tek başına, etkili bir KB düşüşü sağlamıştır. Randomizasyon sonrası sistolik KB, en fazla losartan+karvedilol (-20 mmHg), sonra losartan+silazapril (-15 mmHg) ve en az yüksek doz losartan (-10 mmHg) gruplarında anlamlı düştü. Diyastolik KB losartan+silazapril grubunda 10 mmHg, losartan+karvedilol grubunda 7.5 mmHg düşerken, yüksek doz losartan (100 mg/gün) grubunda değişmedi (ortanca 0 mmHg). Ancak sadece losartan+silazapril grubundaki diyastolik KB düşüşü anlamlıydı. ACEi tedavisinin KB düşürücü etkilerinin karvedilole göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>28-31</sup>. Ancak her üç grubun Dönem 3'teki sistolik ve diyastolik KB değişiklikleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptamadık. Kombinasyon gruplarımızda hasta sayılarının yeterince büyük olmaması ve/veya izlem süresinin kısalığı nedeniyle bulgularımızın başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir. Esansiyel HT'lu hastalarda yapılan bir çalışmada, üç aylık losartan ve enalapril tedavilerinin etkinliğini benzer bulunmuştur<sup>32</sup>. Çalışmamızda losartan dozunun artırılması antihipertansif etkinlikte kombinasyon gruplarında belirgin bir yarar sağlamamıştır. Bununla birlikte HT tedavisindeki çoklu ilaç kullanımının daha etkin olduğunu destekleyen bulgularımız literatürle uyumludur<sup>28-31</sup>.

Hastaların BKİ Grup 1'de (%-3.2), bel çevreleri Grup 1 (%-1.0) ve Grup 3'te (%-1.4), kalça çevreleri Grup 1'de (%-1.8) anlamlı azaldı. Bu durum özellikle Grup 1'deki hastaların çalışma döneminde perhizlerine daha fazla uyum göstermiş olması ile açıklanabilir. Daha önce yapılan büyük ölçekli araştırmalarda glisemik kontrolün KV olaylar üzerindeki etkisi gösterilmiştir<sup>33-35</sup>. HT'nin farmakolojik tedavisi, endokrin sistemde ve glukoz homeostazisinde klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olur. Diğer beta blokerlere kıyasla karvedilol IR, trigliserid ve kolesterol üzerine nötral,

## Antihipertansif İlaçlar ve İnsülin Direnci

hatta yararlı etkiye sahiptir. COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) çalışmasında carvedilol koluna randomize edilen hastalarda yeni DM gelişme riski metoprolol alanlara göre anlamlı derecede daha az bulunmuştur<sup>36</sup>. Tip 2 diyabeti olan hipertansif hastalarda metoprolol ve carvedilolün glisemik kontrol üzerine etkinliklerini karşılaştıran GEMINI (The Glycemic Effect in NIDDM: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) çalışmasında ACEi veya ARB alan 1235 hastanın HbA1c düzeyleri takip edilmiştir. Metoprolol alanlarda bazal düzeye ve carvedilol alanlara göre HbA1c'de artış olduğu, carvedilolde ise değişiklik olmadığı, ayrıca IR indeksinin carvedilol ile anlamlı derecede azaldığı, metoprolol ile arttığı görülmüştür<sup>37</sup>. Ayrıca carvedilol tedavisi total serum kolesterolünde iyileşmeye ve trigliserid düzeyinde metoprolole göre çok daha hafif bir artışa yol açmıştır. Carvedilolün vazodilatör etkisi iskelet kasında miyositlere insülin bağımlı glukoz girişini artırır. Yani glukozun kullanılmasını artırarak dolaşımdaki insülin düzeylerinde azalmaya ve böylece insülin sensitivitesinde artışa yol açar. IR'yi azaltarak sadece glukoz ve trigliserid düzeylerini düşürmez, aynı zamanda HDL kolesterol düzeylerini artırır. Geleneksel beta blokerler (atenolol vb.) ise periferik vazokonstriksiyona yol açarak glukozun kullanılmasını bozar ve insülin sensitivitesini azaltırlar<sup>38</sup>. Son bir klinik çalışmada, amlodipin / benazepril (ACEi) ve valsartan (ARB) / hidroklorotiyazid tedavilerinin tip 2 DM, HT ve mikroalbuminüri olan hastalarda KB düşüşü ve metabolik değişiklikler üzerine etkisi 16 hafta süreyle incelendi. Bu çalışmada, KB düşüşünde farklılık olmamakla birlikte amlodipin / benazepril grubundaki hastaların, valsartan / hidroklorotiyazid grubuna göre daha iyi metabolik sonuçlara sahip olabileceği gösterildi (HbA1c %-0.5, HDL kolesterol 0.07 mmol/L, açlık trigliseridleri -0.4 mmol/L ve ürik asit -57.5 mcmol/L)<sup>39</sup>. Normal glukoz düzeyi sağlandığında mikroanjyopatik lezyonların engellenmesi, fizyopatolojide hipergliseminin önemini göstermektedir. Ancak çalışmamızda altışar haftalık gerek 50 mg/gün losartan tedavisi sonrasında gerekse randomizasyon sonrası dönemde gruplarda glisemik kontrol, IR ve lipid profilinde anlamlı bir değişiklik saptamadık.

HbA1c son 3 aylık, fruktozamin ise son 2-3 haftalık ortalama kan glukoz kontrolünü gösterir. Bu nedenle grupların 12. haftadaki HbA1c ve diğer parametrelerindeki (açlık ve tokluk glukoz, fruktozamin, insülin ve HOMA IR) değişiklikler, tedavi öncesi bazal değerler ile karşılaştırıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum nispeten düşük hasta sayısından kaynaklanmış ve değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşamamış olabilir. Düşük örneklem sayısı nedeniyle tip 2 istatistiki hata yüksek olabilir. Daha fazla sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmalar ile bulgularımızın doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Çalışmamızda, tip 2 diyabetik evre 1 hipertansif hastalarda losartan tedavisi KB anlamlı düzeyde düşürmüştür. Yüksek doz losartan, losartan+silazapril ve losartan+carvedilol tedavilerinin sistolik KB üzerine etkileri benzerken, diyastolik KB düzeyleri kombinasyon tedavileri ile daha iyi düşmüştür. Ancak bu tedavi protokollerinin glisemik kontrol, IR ve lipid profili üzerine etkisi gösterilememiştir. Bulgularımız carvedilol veya ACEi'lerinin, hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda bir ARB ile güvenle kombine edilebileceğini göstermiştir. Bu konuda özellikle KV sonuçları değerlendirmek için, daha büyük hasta gruplarında uzun dönem takipli prospektif çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Ahmad MA, Kapur P, Khanam R, et al. Comparative effect of antihypertensive therapy on blood glucose level in hypertensive patients in an Indian population. *Drug Res (Stuttg)* 2014;64:276-80.
2. Katsiki N, Purrello F, Tsioufis C, Mikhailidis DP. Cardiovascular disease prevention strategies for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1243-60.
3. Karagiannis A, Tziomalos K, Anagnostis P, et al. The effect of antihypertensive agents on insulin sensitivity, lipids and haemostasis. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:792-803.
4. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria Study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2000;345:870-8.
5. Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110: 921-7.
6. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised Trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor DA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
9. García-Donaire JA, Segura J, Cerezo C, Ruilope LM. A review of renal, cardiovascular and mortality endpoints in antihypertensive trials in diabetic patients. *Blood Press* 2011;20:322-34.
10. UKPDS Group: UK Prospective Diabetes Study 38: tight Blood pressure Control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998;317:703-13.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carrthers SG, et al. Effects of intensive and blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
12. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetics on

- albuminuria, retinopathy, and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
13. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational Study. *BMJ* 2000;321:412-9.
  14. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al. Clinical outcomes in the diabetic cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2004;44:643-8.
  15. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2005;28:4-36.
  16. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
  17. On behalf of the EUROPA Investigators: The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA Study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005;26:1369-78.
  18. ALLHAT Collaborative Research Group: Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401-9.
  19. Kurokawa K, Chan JC, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Zhang Z. Renin angiotensin aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes: a subanalysis of Japanese patients from the RENAAL study. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:193-200.
  20. Palmer AJ, Roze S, Rodby RA, Valentine WJ, Ritz E, Lehnert H. Clinical and health economic implications of early treatment with irbesartan of patients with type 2 diabetes mellitus, hypertension and nephropathy irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1721-6.
  21. Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: An IRMA 2 Substudy. *Diabetes* 2006;55:3550-5.
  22. Smith DG, Nguyen AB, Peak CN, Frech FH. Markov modeling analysis of health and economic outcomes of therapy with valsartan versus amlodipine in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) study. J Manag Care Pharm* 2004;10:26-32.
  23. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004;21:471-5.
  24. Black HR. Evolving role of aldosterone blockers alone and in combination with Angiotensin-converting enzyme inhibitors or Angiotensin II receptor blockers in hypertension management: a review of mechanistic and clinical data. *Am Heart J* 2004;147:564-72.
  25. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90:1765-73.
  26. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
  27. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
  28. Himmelmann A, Hansson L, Hansson BG, et al. Long-term renal preservation in essential hypertension. Angiotensin converting enzyme inhibition is superior to beta-blockade. *Am J Hypertens* 1996;9:850-3.
  29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
  30. Ruffalo RR, Feurstein GZ. Pharmacology of Carvedilol: Rationale for use in Hypertension, Coronary artery Disease and congestive heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:247-56.
  31. Albergani F, Paterno E, Venuti RP, et al. Comparison of the effects of carvedilol and nifedipine in patients with essential hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(suppl 1):86-9.
  32. Ruffolo RR, Feuerstein GZ, Ohlstein EH. Recent observations with  $\beta$ -adrenoceptor blockade: beneficial effects in hypertension and heart failure. *Am J Hypertens* 1998;11:9-14.
  33. Song SH, Brown PM. Coronary heart disease risk assesment in diabetes mellitus. Comparison of UKPDS risk engine with Framingham risk assesment function and its clinical implications. *Diabet Med* 2004;21:238-45.
  34. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR. Are lower fasting glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? US Prospective Diabetes Study 61. *Diabetes Care* 2002;25:1410-7.
  35. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291:335-42.
  36. Abraham WT, Hensen J, Schrier RW. Elevated plasma noradrenaline concentrations in patients with low-output cardiac failure: dependence on increased noadrenaline secretion rates. *Clin Sci (Lond)* 1990;79:429-35.
  37. Hall JA, Kaumann AJ, Brown MJ. Selective beta 1 adrenoceptor blockade enhances positive inotropic responses to endogenous catecholamines mediated through beta 2 adrenoceptors in human atrial myocardium. *Circ Res* 1990;66:1610-23.
  38. Ahmed A. Myocardial beta-1 adrenoceptor down-regulation in aging and heart failure: implications for beta-blocker use in older adults with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5:709-15.
  39. Lee IT, Hung YJ, Chen JF, Wang CY, Lee WJ, Sheu WH. Comparison of the efficacy and safety profiles of two fixed-dose combinations of antihypertensive agents, amlodipine/benazepril versus valsartan/hydrochlorothiazide, in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a 16-week, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther* 2012;34:1735-50.