

Bir Anjiyotensin-II Reseptör Blokeri Valsartanın Esansiyel Hipertansiyonlu Bireylerde İnsülin Rezistansı Üzerine Etkisi

Doç.Dr. Cemal SAĞ*, Doç.Dr. Kenan SAĞLAM**, Dr. Şeref DEMİRBAŞ**,
Doç.Dr. Mehmet UZUN*, Yrd.Doç.Dr. Oben BAYSAN*,
Doç.Dr. Mustafa ÖZKAN*, Prof.Dr. Ersoy IŞIK*

*GATA, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**GATA, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Hipertansiyon ve insülin direnci arasındaki ilişki iyi bilinmekte olup, insülin direnci kardiyovasküler olaylar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda anjiyotensin II'nin insülin direnci ile ilişkisi gösterilmiş olup, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. Biz bu çalışmada esansiyel hipertansiyonlu 36 hastada bir anjiyotensin reseptör blokeri olan valsartanın esansiyel hipertansif hastalarda insülin direncine etkilerini araştırmaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Hastaların tamamına CIGMA testi (Devamlı Intravenöz Glukoz Modeli ile Tayini) ile insülin direnci çalışıldı. Tedavi öncesi 36 hastanın 20'sinde insülin direnci saptandı. Bütün hastalara 80mg/gün tek doz valsartan tedavisi başlandı. 8 haftalık tedavi sonrası hastalara tekrar fizik muayene ve CIGMA testi uygulandı.

Bulgular: Valsartanın kullanımı sonucu olarak anlamlı sistolik ve diastolik kan basıncı düşüklüğü saptandı. Kolesterol, trigliserit ve glukoz değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik saptanmadı. Tedavi öncesi insülin direnci saptadığımız 20 hasta değerlendirildiğinde; bu grupta insülin direnci ortalama 2.70, tedavi sonrası 2.05, aradaki fark 0.65 (%24) idi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$).

Sonuç: Bu çalışma sonucuna göre anjiyotensin II reseptör blokeri olan valsartanın yeterli antihipertansif etkinliğinin olduğu ve lipid ve glukoz metabolizmasını etkilemediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda valsartanın insülin direncine etkisi iyileştirici yöndeydi fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Valsartan ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi tam olarak açıklayabilmek için vaka sayısının ve ilaç dozunun artırıldığı ilave çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Valsartan, Esansiyel hipertansiyon, İnsülin rezistansı

SUMMARY

The Effect of Valsartan, an Angiotensin II Receptor Blocker, on Insulin Resistance in Patients with Essential Hypertension

Aim: It is well-known that the relation between insulin resistance and hypertension, the insulin resistance is being accepted as a risk factor for cardiovascular events. Some studies point out that there is a relationship between the angiotensin II and insulin resistance and that angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are decreasing the insulin resistance. The aim of this study is to establish the relationship between valsartan, an angiotensin II receptor blocker, and insulin resistance in patients with essential hypertension. After 8 weeks therapy we examined the effect of valsartan on insulin resistance with 36 patients.

Material and Methods: The insulin resistance has been studied with CIGMA (Continuous Intravenous of Glucose with Model Assesment) test on the patients all. Pre-treatment insulin resistance was detected 20 of 36 patients. All patients were received valsartan 80mg/day single dose. After the 8 weeks treatment, the patients were, physically examined again and CIGMA test repeated. After the treatment of valsartan, significant decrease of systolic and diastolic blood pressure was figure out. Before and after the treatment on the value of cholesterol triglyceride and glucose values the insignificant changes were observed.

Results: Before the treatment, when we evaluated the 20 patients, whose insulin resistance were found out in advance, the insulin resistance was about average R: 2.70 in this group, after the tratment it was R: 2.05. The difference between (2.70-2.05) 0.65 (24%) was not statistically significant ($P>0.05$).

Conclusion: According to the result of this study: it has been figured out that valsartan, an angiotensin II receptor blocker, has enough antihypertensive effect and no effect on glucose and lipid metabolism. Although valsartan's effect on insulin resistance was not statistically significant, in our study, we showed that there was little effect. Additional large experimental studies must be performed for exactly establish the relationship between insulin resistance and valsartan.

Key Words: Valsartan, Essential hypertension, Insulin resistance

GİRİŞ

Günümüzde antihipertansif tedavi yaklaşımı geçmişten farklı olarak, bireysel özellikler ön plana alınarak uygulanmaktadır. Antihipertansif tedaviden sadece kan basıncı değerlerini düşürmesi değil, eşlik eden hastalık ve patolojik durumları da iyileştirici etkiler beklenmektedir. Yüksek kan basıncına eşlik eden diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, hiperinsülinemi, hiperreninemi ve hiperlipidemi gibi durumları da iyileştirici etkileri olan antihipertansif ilaçlar öncelikle seçilmelidir.

Hiperinsülinemi son yıllarda hipertansiyon etyolojisinde oldukça sık suçlanan bir faktördür.¹⁻⁴ Hiperinsülinemiyi azaltabilen ilaçlar böylesi hastalarda tercih edilmelidirler. Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri içerisinde egzersiz ve obezitenin düzeltilmesi dışında hiperinsülinemiyi azaltan tedavi seçenekleri için yapılan çalışmalar henüz istenilen sonucu tam olarak vermemiştir.^{5,6} Menapoza girmiş kadın hastalarda hormon replasman tedavisinin insülin direnci üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır.⁷ Bu nedenle olgularımızı hormon almayan hastalar arasından seçtik.

Hiperinsülinemi üzerine etkinliği açısından anjiyotensin II reseptör blokerleri ile yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır.⁸⁻¹⁰

Çalışmamız antihipertansif tedaviye son yıllarda katılan ve birçok yararlı etkisi gösterilen anjiyotensin II reseptör blokerlerinden valsartanın, insülin direnci üzerine etkisini araştırmak için yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu polikliniğine ayaktan başvuran ve hipertansiyon tanısı alan hastalar arasından seçildi. Hastalarda esansiyel hipertansiyonlu olma koşulu arandı ve hipertansiyonun komplikasyon oluşturmadığı hastalar tercih

edildi. Daha önce kullanılan ilaçların insülin düzeylerine ve diğer parametrelere etkisinin olmaması için hastalar bir süre "wash-out" tedavisiz bırakıldı. Hastaların ilk vizitinde arteriyel kan basınçları ölçülüp, anemnez ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların; tam kan sayımı, tam idrar sayımı, tele grafileri, elektrokardiyografileri, rutin biyokimya testleri ve tiroid fonksiyon testleri çalışıldı.

İskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, diyabet, malignite, glukoz metabolizmasını değiştirebilecek gastrointestinal sistem operasyonu geçirmiş olanlar, psikiyatrik bozukluğu olanlar ve hormon replasman tedavisi alan hastalar çalışma grubuna alınmadı.

Hastalara çalışmayla ilgili bilgi verilip yazılı izin belgeleri alındı. Bütün çalışmalar sabah 8:00 ile 10:00 saatleri arasında 12 saat açlığı takiben başlatıldı. Hastaların çalışma öncesi değerlendirilmesinde, arteriyel kan basınç düzeyleri, 10 dk. dinlenme sonrası, sağ kollarından ölçüldü. Bütün hastaların vücut kitle indeksleri ve bel/kalça oranları saptandı. Hastalara test öncesi en az 2 gün sigara ve alkol kullanmamaları sağlandı.

Test esnasında her iki ön kol antekübital vene 16-18 Gauge kateter takıldı. Hastaların sağ kolundan başlangıç insülin ve glukoz düzeyleri için kan örnekleri alındı. Hastanın sol kolundan %20'lik glukoz solüsyonu (1.5 ml/kg/saat-5mg/kg/saat) olacak şekilde Abbott Life Care 5000 infüzyon pompası ile infüze edildi. Aynı anda sağ kol, infüzyonun başlaması ile birlikte termostatlara ayarlı özel bir ısıtıcı kabin içine koyularak kuru havayla ısıtılmaya başlandı. Sağ kol 60°C de 30 dk ısıtıldı. Otuz dakika sonrasında ısıtılma işlemine son verildi. İnfüzyon devam ederken 50., 55. ve 60. dakikalarda sağ koldan insülin ve glukoz düzeyleri için kan örnekleri alınarak teste son verildi. Test işleminin bitmesinden hemen sonra tüm kan örnekleri 5000 devir/dk'da 6 dk santrifüje edildi, insülin ve glukoz seviyeleri için ayrı ayrı tüplere alınan serumlar -20 °C'de saklamaya alındı.

Test sonrası bütün hastalara anjiyotensin II reseptör blokeri olan valsartan 80 mg dozunda başlandı. Dördüncü, beşinci ve 8 haftalık tedavi sonrası hastalar kontrol edildiler.

Son kontrol muayenesinde tüm hastaların vücut kitle indeksleri, bel/kalça oranları, arteriyel kan basınçları tekrar saptandı. Glisemi, total kolesterol ve trigliserit ölçümleri için kan örnekleri alındı. Hastaların tamamına 8 haftanın sonunda tekrar insülin direnci saptanması için CIGMA testi uygulandı. Glisemi, kolesterol ve trigliserit düzeyleri, Olympus AU 600 otoanalizöründe sırası ile heksokinaz metodu, kolesterol oksidaz metodu ve gliserokinaz metodu ile insülin düzeyleri ise RIA (Radio-Immuno Assay) metodu ile çalışıldı.

Sonuçlar SPSS 11.0 programında eşleştirilmiş Student-t testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SEM (Standart Error Mean) olarak ifade edildi.

BULGULAR

Yaş ortalamaları 53 ± 1 olan, 24'ü kadın 12'si erkek toplam 36 hasta ($n=36$) üzerinde yapılan çalışmada en genç hasta 44, en yaşlı hasta 63 yaşında idi. Bu hastaların 20'sinde (%55) insülin direnci saptandı. Hastaların Vücut Kitle İndeksleri ortalaması (VKİ) 29.3 ± 0.7 ve bel/kalça oranları ortalama 0.86 ± 0.01 idi.

Çalışma öncesi ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları sırasıyla 159 ± 2 mmHg ortalama kan basınçları 97 ± 1 mmHg saptanan hastaların tedavi sonrası sistolik kan basınçları ortalama 128 ± 2 mmHg ve diastolik kan basınçları ortalama 81 ± 1.4 mmHg olarak saptandı. Hastaların tedavi sonrası ve tedavi öncesi değerleri karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı değerlerinde ortalama 32 mmHg (%19.8) azalma, diastolik kan basıncında ortalama 16 mmHg (%16.3) azalma saptandı. Her iki sonuç da istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.05$).

Tedavi öncesi ortalama düzeyi 154 ± 11 mg/dl olarak saptanan trigliserit düzeyleri tedavi sonrası 143 ± 12 mg/dl saptandı. Ortalama 11 mg/dl (%7.4) azalma saptanmasına karşın, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). Tedavi öncesi total kolesterol düzeyi 186 ± 5 mg/dl idi. Tedavi sonrası Total kolesterol düzeyi ortalama

189 ± 4 mg/dl saptandı. Tedavi sonrası total kolesterol düzeyinde ortalama 3 mg/dl (%1.6) artış saptandı, fakat bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). Tedavi öncesi açlık glisemi değerleri ortalama 88.5 mg/dl tedavi sonrası ortalama 87.8 mg/dl saptandı. Aradaki fark 0.7 mg/dl olup, değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$).

CIGMA ile yapılan değerlendirme sonucu tedavi öncesi hasta grubunda R: 1.75 olan insülin direnci tedavi sonrası R: 2.02 olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark tedavi sonrasında 0.27 artmış ancak değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). Sadece insülin direncinin var olduğunu saptadığımız hastalar değerlendirildiğinde ise tedavi öncesi ortalama insülin direnci R: 2.7, tedavi sonrası insülin direnci R: 2.05 idi. Aradaki fark 0.65 (%24) idi. İnsülin direncinde meydana gelen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$).

TARTIŞMA

Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması için "risk faktörü" olduğu bilinen bir çok etkenin modifikasyonu ve bunların sonuçları araştırılmaktadır. Esansiyel hipertansiyonun önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinmektedir.¹¹ İnsülin direncinin esansiyel hipertansiyon etyolojisindeki yeri son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. İnsülin direnci hem hipertansiyon hem de endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir.^{8,12} Çalışmamızda insülin direncinin düzeltilmesi için anjiyotensin II reseptör blokerlerinin etkisini, bir anjiyotensin II reseptör blokeri olan valsartan ile araştırdık.

Gaboury ve arkadaşları¹³ insülin dirençli hipertansif bireylerin anjiyotensin II infüzyonuna normotansif bireylere göre çok daha belirgin vazokonstriksiyonla yanıt verdiğini, bu nedenle de anjiyotensin II ile insülin arasında hipertansiyon ve komplikasyonları açısından reseptör ve/veya postreseptör seviyede ilişki olduğunu göstermektedir. Bu bulgu teorik olarak ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin II reseptör blokerlerinin insülin direncini azaltacağını düşündürmektedir.

Falkner ve arkadaşları,¹⁴ insülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi göstermek için hipertansiyon için yüksek risk grubunda olan 17 siyah genç normotansif ve

sınırdaki hipertansif hasta üzerinde insülin direnci araştırmışlardır. Bu hasta grubunda tüm hastalar normal glukoz toleransına sahip iken, açlık insülin düzeyleri hipertansif grupta normotansif gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde insülin seviyeleri ve hipertansiyon ile ilgili; St. Antonio Heart Study çalışmasında¹⁵ Meksikalı Amerikan ve İspanyol olmayan beyaz Avrupalı üzerinde çalışmalar yapılmış bu çalışmalarda artmış açlık insülin düzeyleri hipertansiyon gelişmesinin bir belirleyicisi olarak saptanmıştır.

İnsülin direnci ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da vardır. Örneğin, Haffner ve arkadaşları¹⁶ insülin ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve insülin düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. Bu çalışma sadece arteriyel kan basıncı kontrolünün hipertansiyon tedavisi için yeterli olmadığını, metabolik bir çok faktörün tedavisinin kardiyovasküler risk modifikasyonun da önemli olduğunu göstermektedir. Bizim yaptığımız 8 haftalık 80 mg/gün valsartan uygulamasının kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı düşmeye neden olduğunu saptadık ($P<0.005$), ancak uzun dönem kontrollerinde metabolik düzeltmenin yararları değerlendirilebilecektir. Bu ayrı bir çalışma konusunu oluşturmaktadır.

Olgu grubumuzda VKİ ortalama 29.3 ± 07 kg/m idi. Literatürde genel olarak VKİ'nin 27 veya altında olduğu olgular çalışmaya alınmıştır. Çalışma grubunda bel/kalça oranı $\%0.86$ idi. Şişmanlık, bel/kalça oranı ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon vardır.⁵ Hasta grubumuzda VKİ'nin biraz yüksek olması insülin direnci oranını artırmış ve yeterli yanıtın alınmasını engellemiş olabilir.

Çalışma öncesi ve sonrası basal açlık glisemi değerleri karşılaştırıldığında başlangıç değerleri ortalama 88.5 mg/dl, tedavi sonrası değerleri ortalama 87.8 mg/dl olarak hesaplandı. Aradaki fark 0.6 mg olup, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). Bu bulgu valsartanın glisemi değerleri üzerine etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Bir başka anjiyotensin II reseptör blokeri olan losartan ile yapılan bir çalışmada 6 haftalık tedavi sonrası başlangıç glisemi değerine göre $\%7$ (istatistiksel olarak anlamlı) azalma olduğu saptanmıştır.¹⁷ Losartan'ın etkisini; azalan

noradrenalin düzeylerine ve sistolik kan basıncının düşmesine bağlı artmış kan viskozitesine ve kasların daha fazla kanlanmasına bağlamışlardır. Bu açıklamalar insülin direncinin; hipertansiyonla ilişkisinde sebep değil sonuç olduğunu düşündürür. Bu çalışmanın bulguları ile bizim çalışmanın bulguları benzerlik göstermemektedir. Aradaki fark, vaka sayısından, doz farklılığından veya ACE gen polimorfizminden kaynaklanabiliyor olabilir.

Akbulut ve arkadaşları¹⁸ ACE gen polimorfizmi ve angina pectorisli hastalarda insülin direnci üzerine çalışma yapmışlardır. ACE geni, Insertion (I) ve Deletion (D) alellerinin kombinasyonuna bağlı olarak ACE-II, ACE-ID ve ACE-DD olmak üzere 3 gruptur. Bu çalışmada ACE II genotipine sahip hastalar anlamlı derecede yüksek bazal insülin düzeylerine, insülin direncine ve yüksek plazma fibrinojen konsantrasyonuna sahiptir. I alelinin insülin direnci üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu çalışmada görüldüğü gibi ACE gen polimorfizmi ile insülin direnci arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. ACE-II aleli insülin direnci ile birliktelik göstermektedir.

Çalışmalardan çıkarılan sonuçlar anjiyotensin enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerlerinin insülin direnci üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın sonucunda valsartan'ın insülin direnci üzerine etkili olmadığı söylenebilir. Ancak sınıf etkisini gözönüne alırsak valsartanın da insülin direncini azaltmasını beklerdik. Çalışmamızda olgu sayısının azlığı, genetik farklılıklar, dozun antihipertansif etkisinin yeterli olması ancak insülin rezistansının kırılmasında yetersiz kalmış olması ve VKİ'nin fazla olması gibi nedenler insülin direncinin yeterli düzeyde kırılmamasına bir açıklama olabilir. Bu nedenle çalışmamız yüksek doz ve hasta sayısı ile devam etmektedir.

Sonuç olarak insülin direnci; esansiyel hipertansiyon ve hedef organ hasarıyla ilişkilidir. İnsülin direncinin azaltılması; hipertansiyonun regüle edilmesi ve hedef organ hasarının önlenmesi açısından etkin olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Consensus Development Conference Report on Insulin Resistance. American Diabetes Association 5-6 november 1997. Diabetes Care, 1998; 21:310-4.

2. Krentz JK. Fortnightly Review: Insulin Resistance. BMJ. 1996; 313:1385-9.
3. Maheux P, Jeppesen J, Sheu WH. Additive effects of obesity, hypertension, and type 2 diabetes on insulin resistance. 1994; 24:6959.
4. Erdem ME, Eryılmaz YE, Yılmaz NT, Karşıdağ K. Hiperinsülinemik-öglisemik klemptekniği ile periferik insülin rezistansı saptanan esansiyel hipertansiflerde ACE inhibitörünün periferik rezistans üzerine etkisi. TKD Arşivi 1996; 24:57-61.
5. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship Between insulin sensitivity and Plasma Leptin Concentration in Lean and Obese Men. Diabetes. 1996; 45:988-91.
6. Lemieux S, Despres JP, Moorjani S, et al. Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? Diabetologia 1994; 37:757-61.
7. Munoz J, Anita D, Barbara AG. Obesity Research. Fat distribution and insülin sensitivity in postmenopausal women: Influence of hormon replacement. 2002; 10:424-31.
8. Tezcan H, Yavuz D, Toprak A, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and insulin sensitivity in hypertensive patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2003; 4:119-23.
9. Anthony Mand Karen LG. Valsartan A Review of its Pharmacology and therapeutic Use in Essential Hypertension. Drugs, 1997; 54:299-311.
10. Moan A, Hoieggen A, Seljeflot L, Risanger T, Arnesen H, Kjeldsen SE. The Effect of Angiotensin II Receptor Antagonism With Losartan on Glucose Metabolism and insulin Sensitivity. J Hypertension, 1996; 28:392-6.
11. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1 Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335:765-77.
12. Henry N. Ginsberg. Insulin resistance and cardiovascular disease. The Journal of Clinical Investigation. 2000; 106:453-8.
13. Gaboury CL, Simonson DC, Seely EW, Holenberg NK, Williams GH. Relation of pressor responsiveness to angiotensin II and insulin resistance in hypertension. J. Clin. Invest, 1994; 94:2295-300.
14. Falkner B, Hulman S, Tannenbaum J, Kushner H. Insulin Resistance and Blood Pressure in Black Men Hypertension. 1990; 16:706-11.
15. Kwame O. Insulin Resistance and Systemic Hypertension, Am J Cardiology. 1999; 84:331-61.
16. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. Am J Cardiol. 1999; 8;84(1A):11J-14J.
17. Moan A, Hoieggen A, Seljeflot L, Risanger T, Arnesen H, Kjeldsen SE. Effects of Losartan on insulin Sensitivity in Severe Hypertension. Connection Through Sympathetic Nervous System Activity. J. Human Hypertension 1995; 9(suppl):545-9.
18. Akbulut T, Bilcel T, Terzi S, et al. Relationship between ACE gene polymorphism and ischemic chronic heart failure in Turkish population. Eur J Med Res. 2003; 8:247-53.

Geliş Tarihi: 04.11.2003

Kabul Tarihi: 12.12.2003

Yazışma Adresi: Cemal Sağ, GATA, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara