



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETİ VE HİPERTANSİYONU OLAN HASTALARDA
TELMİSARTAN VE İRBESARTAN TEDAVİLERİNİN İNSÜLİN DİRENCİNE
ETKİSİ**

Dr. Babürşah TAŞLI

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2006



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETİ VE HİPERTANSİYONU OLAN HASTALARDA
TELMİSARTAN VE İRBESARTAN TEDAVİLERİNİN İNSÜLİN DİRENCİNE
ETKİSİ**

Dr. Babürşah TAŞLI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ercan TUNCEL

BURSA 2006

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii–iii
İngilizce Özet	iv–v
Giriş	1–17
Gereç ve Yöntem	18–22
Bulgular	23–30
Tartışma ve Sonuç	31–38
Kaynaklar	39–48
Teşekkür	49
Özgeçmiş	50

ÖZET

İnsülin direnci ve buna bağlı oluşan hiperinsülinemi, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gelişmesinde önemli rol oynamakta, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili artmış risk faktörlerine yol açmaktadır. Bu risk faktörleri arasında dislipidemi, hemostazda değişme ve kronik inflamasyon bulunmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan Anjiyotensin II reseptör blokerlerinden telmisartan ve irbesartanın, Anjiyotensin II reseptör blokajı etkisinin yanında karbonhidrat ve lipid metabolizmasını düzenleyen, inflamasyonu baskılayan intrasellüler hormon reseptörü PPAR γ 'yı aktive edebildikleri gösterilmiştir. Bu ikili etki sayesinde telmisartan ve irbesartanın insülin direncinin sebep olduğu kardiyovasküler risklerin tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, telmisartan ve irbesartanın tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda insülin direnci, inflamasyon, lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. polikliniklerine başvuran tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu olan 53 hasta çalışmaya alındı. Hastalar üç guruba ayrıldı. Birinci guruba (n=18) sadece diyet ve egzersiz tedavisi, 2. guruba (n=18) bu tedaviye ilaveten telmisartan, 3. guruba (n=17) irbesartan tedavisi uygulanarak 6 hafta izlendi. Çalışmanın sonunda bütün guruplarda BKİ, ortalama ağırlık, bel/kalça oranı, sistolik/diyastolik kan basıncı ve insülin direncinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı. Telmisartan ve irbesartan gurubunda serum hs-CRP düzeyi tedavi öncesine göre anlamlı şekilde azaldı. Telmisartan gurubunda, tedavi öncesine göre HDL kolesterolde anlamlı şekilde artma, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve A1c de anlamlı şekilde azalma saptandı. Diyet-egzersiz yapan gurup ve irbesartan gurubunda tedavi sonunda, total kolesterol, TG, LDL kolesterol, HDL kolesterol, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve A1c de anlamlı olmayan değişiklikler izlendi.

Sonuç olarak, telmisartan ve irbesartan tedavilerinin insülin direnci üzerine olan etkileri arasında bir fark olmadığı, insülin direncini azaltmada diyet ve egzersiz yapan kontrol gurubuna istatistiksel anlamda bir üstünlük sağlamadıkları görüldü.

Anahtar kelimeler: İnsülin direnci, Tip 2 diyabet, Hipertansiyon, Telmisartan, İrbesartan.

SUMMARY

THE EFFECT OF TELMISARTAN AND IRBESARTAN TREATMENTS ON INSULIN RESISTANCE OF PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2 AND HYPERTENSION

Insulin resistance and hyperinsulinemia that occurs due to insulin resistance play an important role on the development of type 2 diabetes and hypertension while causing increased risk factors associated with cardiovascular diseases. Among these risk factors are dyslipidemia, change in hemostasis and chronic inflammation. It is shown that apart from their angiotensin II receptor blockage effect, angiotensin II receptor blockers telmisartan and irbesartan can activate intracellular hormone receptor PPAR γ that regulates carbohydrate and lipid metabolism and suppresses inflammation. Owing to this dual effect, it is considered that telmisartan and irbesartan can be used for the treatment of insulin resistance and cardiovascular risks caused by it. The aim of this study was to compare the effects of telmisartan and irbesartan on insulin resistance, inflammation, lipid and carbohydrate metabolism of patients with type 2 diabetes and hypertension.

53 patients with type 2 diabetes and hypertension who were admitted to Uludağ University Faculty of Medicine Internal Diseases Department polyclinics were included in the study. Patients were separated into three groups. Only diet and exercise treatment were applied on the first group (n=18), in addition to this treatment, second group (n=18) was administered telmisartan and third group (n=17) was administered irbesartan and they were followed for 6 weeks. Significant decrease was detected in BMI, average weight, waist/hip ratio, systolic/diastolic blood pressure and insulin resistance in each group at the end of treatment. Serum hs-CRP level significantly decreased in telmisartan and irbesartan group in comparison to pre-treatment period. When compared to the pre-treatment period, significant

increase in HDL Cholesterol and significant decrease in fasting blood glucose, postprandial blood glucose and A1c were detected in telmisartan group. Insignificant decreases were detected in total cholesterol, TG, LDL cholesterol, HD cholesterol, fasting blood glucose, postprandial blood glucose and A1c in diet-exercise applied control group and in irbesartan group.

In conclusion, it was found that there was no difference between the effects of telmisartan and irbesartan treatments on insulin resistance and that they were not statistically superior to the exercise and control group in terms of decreasing insulin resistance.

Key words: Insulin resistance, Type 2 diabetes, Hypertension, Telmisartan, Irbesartan.

GİRİŞ

Tip 2 diyabet, ülkemiz de içinde olmak üzere tüm dünyada sıklığı giderek artan, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Hipertansiyon da diyabetli hastaların büyük bir kısmına eşlik eden, diyabete bağlı komplikasyonları arttıran bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu birliktelik kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı ölüm nedenlerinin başında yer alırken, artan tıbbi maliyetler ve insan işgücü kaybı nedeniyle topluma oldukça büyük yükler getirmektedir. Beslenme alışkanlığında ve yaşam tarzındaki değişikliklere bağlı olarak epidemi şeklinde artarak halk sağlığını etkileyen bu hastalıklara karşı geliştirilecek yeni tedavi seçeneklerinin bir taraftan etyopatogenezi düzeltirken diğer taraftan komplikasyonları engellemesi sayısız yararlılara yol açacaktır.

Tip 2 diyabet kronik, ilerleyici bir hastalıktır ve insanların yaşam süresinin uzaması, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması ile diyabet insidans ve prevalansında önemli artışlar olmuştur (1). Gelecek 25 yılda dünyada diyabetli nüfusun 150 milyondan 300 milyona çıkarak ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir (2). Bozulmuş insülin sekresyonu ya da insülin direnci tip 2 diyabet gelişiminin altında yatan temel mekanizma olarak kabul edilmektedir (3–7). İnsülin direnci; eksojen ve endojen insülinin etkilerine biyolojik yanıtın bozukluğu anlamına gelmekte ve tip 2 diyabet fizyopatolojisinde sebeplerden biri olarak yer almaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi aynı zamanda artmış ateroskleroz (AS) nedeni ile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların oluşumunu hızlandırmakta ve hipertansiyon etyolojisinde de önemli rol oynamaktadır (4–5).

Normal olarak kan glikozunun %75'i insülinin etkisi ile iskelet kasında metabolize edilmektedir ve kasta insülin direnci gelişmesi diyabet oluşumunu tetikleyen temel bozukluk olarak kabul edilmektedir (6). Prospektif bir

çalışmada, normal glikoz değerlerine sahip 151 olgu ile bozulmuş glikoz toleransına sahip 49 olguda obezite, insülin direnci ve pankreas beta hücresi fonksiyon bozukluğunun tip 2 diyabet gelişmesindeki rolleri incelenmiştir. Sonuçta insülin direncinin 6 yılda %27'lik birikmiş insidans ile tek başına en güçlü diyabet belirleyicisi olduğu saptanmıştır (6). Başka bir çalışmada anne ve babası diyabetli olan 155 çocuk 25 yıl süre ile izlenmiş ve diyabet gelişen olgularda hastalığın ortaya çıkmasından on yıl öncesinde insülin direnci geliştiği bildirilmiştir. Ancak diyabetin ortaya çıkmasından birkaç yıl öncesine kadar insülin salınım bozukluğuna ilişkin hiçbir bulguya rastlamamış, az sayıda olguda ise diyabetin başlamasından önce, insülin salınımında kademeli bir azalma gözlemlenmiştir (8). Tüm bu ve benzeri çalışmalar insülin direncini tip 2 diyabet oluşumunda ve tedaviye yanıtta rol oynayan temel bozukluk olarak öne çıkartmaktadır.

1. İnsülin Direncinin Tanımı

İnsülin direnci ilk kez 1988 yılında Reaven tarafından bildirilerek Sendrom X olarak adlandırılmış ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörü olarak benimsenmiştir. İnsülin direnci, insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. Normalde insülin hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılamakta, periferik dokularda glikozun ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlamaktadır. İnsülin direncinde, insülinin periferik etkileri azalarak hepatik glikoz yapımı artmakta, kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile gerçekleşen glikoz alımı azalmakta ve hiperglisemi gelişmektedir. Hiperglisemi nedeniyle beta hücrelerinden sürekli olarak insülin salgılanarak bu durum kompanse edilmeye çalışılmakta, sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1–2 kat artış oluşmaktadır (9).

İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glikoz tolerans testine (OGTT) sahip bireylerin

%25'inde, esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %50-60'ında saptanmaktadır (9). Bu sebeple insülin direnci toplumda sık rastlanan bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

2. İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması

İnsülinin glikoz metabolizması üzerine biyolojik etkilerini gösterebilmesi için önce hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanması gerekmektedir. Bağlanmadan sonra reseptördeki tirozin kinaz aktive olmakta ve bu esnada oluşan ikincil haberciler fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonlarını içeren bir seri olayı başlatarak hücre içi glikoz metabolizmasının uyarılmasına yol açmaktadırlar. İnsülin direnci hücrel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. Yapılan çalışmalar, insülin direnci gelişimine en önemli katkının postreseptör düzeydeki bozuklukların neden olduğunu göstermektedir. Postreseptör bozukluklar genel olarak şu başlıklar altında toplanmaktadır (9).

- A-** İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması (10–11).
- B-** İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde bozukluklar (12).
- C-** Azalmış glikoz transportu (13).
- D-** Glikoz fosforilasyonunun azalması (14).
- E-** Glikojen sentezinde bozulma (15).

İnsülin aracılığı ile olan glikoz metabolizmasında bozukluk veya insülin direnci, iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer olmak üzere başlıca üç dokuda oluşmaktadır. İnsülin kas ve yağ dokusunda glikozun alımını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarırken, karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlamakta, glikoneogenez ve glikojenolizisi inhibe ederek glikoz üretiminin azalmasını sağlamaktadır (16).

2.1. İskelet kasında İnsülin direnci

Yapılan birçok çalışmada tip 2 diyabetlilerde insülin ile uyarılmış glikoz kullanımındaki azalmanın en çok iskelet kasında olduğu gösterilmiştir (17–18). İskelet kasında insüline bağlı glikoz kullanımında azalma tip 2 diyabetikler dışında non-diyabetiklerde de görülebilmektedir (9).

İnsülin sinyal sisteminde çok sayıda bozukluk tanımlanmasına rağmen, insülin direncinde kastaki primer biyokimyasal bozukluk hala tam olarak açıklanamamıştır. İnsülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glikoz oksidasyonunun bozulduğu gösterilmiştir. İnsüline bağlı glikoz alımı ve glikoz fosforilasyonu ile heksokinaz II ekspresyonunun uyarılması azalmış olup bu durumun genelde glikoz toksisitesine bağlı olduğu düşünülmekte ise de biyokimyasal bozukluk tam olarak ortaya konamamıştır. İnsülin reseptör bağlanması önemli bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde azalmanın az olması, reseptörlerdeki bu değişikliklerin muhtemelen sekonder olarak geliştiğini göstermekte ve olayın postreseptör düzeyde olduğunu düşündürmektedir (19).

2.2. Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

İnsülinin en önemli etkilerinden biri, lipolizi baskılayarak yağ asidi substratlarının okside olmasını önlemektir. Obezlerde lipolizin baskılanmasının sağlıklılara göre daha az olduğu ve artan esterleşmemiş yağ asitleri (*Non Esterified Fatty Acids*: NEFA) düzeylerinin de tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (20, 23). Yağ dokusunda hormon sensitif lipaz (HSL), trigliseridden esterleşmemiş yağ asidi ve gliserol oluşumunu sağlamak ve bu olay normalde insülin tarafından inhibe edilmektedir. Yağ dokusundaki lipolizin insülin etkisinde olması bu şekilde açıklanmaktadır. Tip 2 diyabette ve obezitede ise bu etkiye karşı direnç gelişmekte, HSL aktivitesinde artış olmakta ve NEFA salınması artmaktadır (20–22). Yükselen NEFA düzeyleri diyabetlilerde glikoneogenez

yolu ile hipergliseminin daha da artmasına yol açmakta ve yüksek plazma NEFA düzeyleri insülin ile uyarılmış glikoz alımını azaltmaktadır. Artmış NEFA düzeyleri ayrıca hem hepatik NEFA oksidasyonunu hem de hepatik glikoz üretimini uyarmaktadır. Randle siklusu olarak ta bilinen bu glikoz-yağ asidi siklusunda glikoneogenezin uyarılması yanında portal dolaşımdaki insülin düzeyi azalmaktadır. NEFA düzeylerinin kronik yüksekliği pankreas beta hücresinin insülin salgılamasını olumsuz etkilemektedir (24).

2.3. Karaciğerde İnsülin Direnci

Hepatik insülin direncinin postreseptör mekanizmalar ile geliştiği, en önemli katkısı da NEFA artışının yaptığı bilinmektedir. Genel olarak, tip 2 diyabette hepatik insülin direncinin neden olduğu açlık hiperglisemisinden sorumlu mekanizmanın hepatik glikoz yapımındaki artış olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glikoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yoluyla olmaktadır. Hepatik glikoneogenezdeki artışın hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik hormon ve prekürsörlerin artması ile gerçekleştiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, hepatik glikoz çıkışının diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat daha yüksek olduğu ve açlık plazma konsantrasyonlarının doğrudan arttığı ileri sürülmüştür (10, 19).

3. İnsülin Direncinin Klinik Önemi ve Metabolik Sendrom

İnsülin direncini oluşturan glikoz metabolizma bozukluğu, dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve diğerleri Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yayınlanan *The Adult Treatment Panel III* (ATP III) raporunda Metabolik Sendrom (MS), American College of Endocrinology tarafından İnsülin Resistans Sendromu (IRS) olarak adlandırılmıştır (25). ATP III tarafından MS'un kardiyovasküler hastalık ile sonuçlanacağı ve çoğunluğunun Tip 2 diyabet gelişme riski taşıdığı ileri sürülmüştür. Bunun yanında tip 2 diyabet geliştikten sonra kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmektedir.

Bugün insülin direnci merkezinde gelişen klinik tablolar MS'un komponenti olarak kabul edilmektedir. Dünyada yüksek kalorili diyet ve sedanter yaşam tarzına bağlı olarak MS sıklığı giderek artmakta ve bir epidemi haline dönüşmektedir. MS'un önemi, toplumda birincil derecede ateroskleroz ve buna bağlı kardiyovasküler hastalık sıklığını arttırmasıdır. Ateroskleroz, önlenmesi ve tedavisi konusunda sağlanan son derece umut verici gelişmelere rağmen, iskemik kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi klinik tablolara yol açarak, halen dünyada en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (26). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri, kalıtsal özellikler (yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık), fizyolojik özellikler (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, viseral obesite, hiperkoagulabilite) ve alışkanlıklar (sigara, uygunsuz beslenme, hareketsiz yaşam) olmak üzere üç ana başlık altında toplanmaktadır. MS'u oluşturan komponentlerin aterosklerozun risk faktörleri ile bu şekilde örtüşmesi; MS'un önlenmesi, tanısı ve tedavisini son yılların en güncel konularından biri haline getirmiştir.

3.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization: WHO*),1998 yılında MS tanı kriterlerini gösteren bir kılavuz yayınlamıştır. ABD'de, 2001 yılında yayınlanan ulusal kolesterol eğitim programı erişkin tedavi paneli 3 (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III: NCEP ATP III*) kılavuzunda hekimlerin pratiklerinde kolaylıkla kullanabileceği ölçülebilir bir tanımlama öngörülmüştür (27) (Tablo-1). Bugün için NCEP ATP III kılavuzu daha yaygın kabul görmekte ve kullanılmaktadır. Bu kılavuza göre bel çevresi, kan basıncı, açlık kan şekeri, serum trigliserid ve HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) parametrelerinden üçünün sınır değerlerinin üzerinde olması MS tanısı için yeterli olmaktadır. Farklı MS tanı kriterlerinin yanında Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Gurubu; MS tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır (28). Bu gerekçeyle insülin direncini içeren WHO tanı

kriterleriyle insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001 NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşan yeni bir tanı kılavuzu önermektedir (Tablo-2).

Tablo-1: Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP ATP III ve WHO kılavuzları.)

Risk faktörü	ATP III	WHO
Obesite	Bel çevresi Erkek > 102cm Kadın > 88cm	BKİ ≥ 30 kg/m ² ve / veya bel/kalça oranı Erkek > 0.90 Kadın > 0.85
Kan basıncı (sistolik/diyastolik)	≥ 130 / ≥ 85 mmHg	> 140 / > 90 mmHg
Açlık glikozu	≥ 110 mg/dl	-
Mikroalbuminuri	-	≥ 20 µg/dakika
Trigliserid	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
HDL kolesterol	Erkek < 40mg/dl Kadın < 50mg/dl	Erkek < 35mg/dl Kadın < 39mg/dl

ATP: en az 3 kriter gerekli, WHO: Tüm kriterler gerekli.

BKİ: Beden kitle indeksi.

Tablo–2: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Gurubu MS tanı kriterleri.

Aşağıdakilerden en az biri

- İnsülin direnci.
- Bozulmuş glikoz toleransı.
- Aşikâr diabetes mellitus.

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

- Hipertansiyon (Kan basıncı >130/85mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak).
- Dislipidemi (Trigliserid düzeyi >150mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40mg/dl, kadında < 50mg/dl).
- Abdominal odezite (BKİ >30kg/m² veya bel çevresi: erkekte > 102cm, kadında > 88cm).
- Mikroalbuminuri (İdrar albumin atılımı > 20 mcg/dak veya albumin/kreatinin oranı > 30mg/g).

3.2. Epidemiyoloji

MS, 2000’li yılların epidemisi olarak kabul edilmekte ve sıklığı yaş ile artış göstermektedir. 50 yaş üzerinde daha yüksek düzeylere ulaşmakta ve 40–50 yaşlarında kadınlarda %18, erkeklerde %23 iken 60–70 yaşlarına gelindiğinde her iki cinste de %40–45 civarında görülmektedir. Yaşa uyarlanmış ortalama sıklık ABD’de %23,7’dir ve yaklaşık 47 milyon Amerikalı etkilenmektedir (29). Ülkemizde 1990 yılından beri yürütülmekte olan “Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması” (TEKHARF) çalışmasında MS komponentlerinin ayrı sıklıkları ve artış oranları ile birlikte sendromun sıklığı da değerlendirilmektedir. TEK HARF çalışmasının verilerine göre toplumumuzda 1990 yılında erişkinlerde hipertansiyon sıklığı %33,7 bulunmuş ve takipte 1998 yılına gelindiğinde bu sıklığın %10 arttığı görülmüştür. Bu çalışmada obezite sıklığı 1990 yılında kadınlarda %28, erkeklerde %9 olduğu bulunmuş ve bu sıklığın takip eden yıllarda erkeklerde daha fazla arttığı gözlenmiştir. Diyabet sıklığının 1990 yılında erkeklerde

%4,5, kadınlarda %7,3 bulunduğu ve takipte sıklığın yılda %6'lık bir artış gösterdiği saptanmıştır (30). TEKHARF 2000 yılına ait veritabanı incelendiğinde MS, 30 yaş üzeri erkeklerimizin %28'inde, kadınlarımızın %45'inde tespit edilmiştir. MS'da açlık serum insülin düzeyleri diyabeti olmayan bireylerde bile %40–50 civarında yüksek bulunmuştur. MS'li erkeklerin %15,5'i, kadınların %11,3'ü koroner kalp hastalığı tanısı almıştır. Buna göre, ölkemizdeki tüm koroner kalp hastaları arasında MS'den kaynaklananların payı %53 bulunmuştur (31). Ölkemizde MS sıklığını saptamak üzere yapılan bir başka çalışma olan "Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması" (METSAR) 2001 yılı başında başlamış 2004 yılında tamamlanmıştır. 4264 kişinin tarandığı bu çalışmanın sonuçlarına göre ölkemizde erişkinlerde MS görölme sıklığı %33,9 olarak tespit edilmiş ve yaşın artmasıyla her iki cinsiyette MS sıklığının arttığı tespit edilmiştir (32).

4. İnsülin Direnci ve İnflamasyon

C-reaktif protein (CRP), akut faz proteinlerinin prototipidir. Pnömokokların kapsül antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Pentraksinler olarak bilinen protein ailesindedir. Normal insan serumunda 0,5 ng/dl düzeylerindedir. İnflamasyonun ortaya çıkışından 6 saat kadar sonra serum düzeyi yükselmeye başlamaktadır. En yüksek düzeyde bile katabolizması sabit kaldığı için, serum CRP düzeyini belirleyen faktörün hepatositlerden sentez hızı olduğu düşünölmektedir. Yarı ömrü kısa olduğundan inflamasyon sonlanınca hızla normale dönmemektedir (33–34). Klasik yöntemlerle 0,3–0,5 mg/dl' den daha düşük CRP düzeyleri ölçölememektedir. Gerek diyabetik, gerekse nondiyabetik bireylerde kardiyovasköler risk artışına yol açan durumun sublinik kronik bir inflamasyon olduğu ve bu durumda 0,3–0,5 mg/dl' den daha düşük düzeylerin tespit edilmesinin gerektiği belirtilmektedir. Yeni geliştirilen tekniklerle 0,01–0,05 mg/dl düzeyinde bile, yüksek duyarlılıkla CRP ölçömleri yapılabilmektedir (35–36).

İnflamasyonun ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (37). İnterlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü (TNF), gibi proinflatuvar sitokinlerin insülin direnci ve de kardiyovasküler hastalık ilişkisinde önemli rol oynadıkları, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve lökositlerin bu ilişkide katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (38-39). Ayrıca, akut faz belirteçlerinden biri olan C-reaktif proteinin (CRP) aterosklerozda ve endotelial disfonksiyonda önemli bir gösterge olduğu bildirilmiştir (40-41). Yakın zamanda yapılan ve yaklaşık 14000 kadının sekiz yıl takip edildiği bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri olan MS'lu kadınlarda kardiyovasküler olay sıklığının arttığı bildirilmektedir (42).

CRP, yapılan çalışmalar sonucu kardiyovasküler hastalık gelişmesinde güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (43). CRP düzeylerinin yükselmesinin, beden kitle endeksi artışı, serum lipidlerinin ve açlık glikoz düzeylerinin yükselmesi ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (40, 44). Birçok çalışmada inflamasyonun hiperinsülinemi ve insülin direnci ile de ilişkili olabileceği ileri sürölmüştür (44-45). İnsülin direnci ateroskleroz çalışmasında (IRAS), 1008 diyabeti olmayan olguda CRP düzeyleri, belirgin biçimde, yüksek kan basıncı, artmış trigliserid ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ve yüksek açlık insülin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (44).

Sonuç olarak, insülin direnci ve inflamasyon belirteci olan CRP arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır ve insülin dirençli hastalardaki sistemik inflamatuvar yanıtı paralel olarak ateroskleroz gelişimi oluşabilmektedir. İnsülin direncinin erken ve etkili tedavi edilmesi kardiyovasküler hastalık gelişiminin önlenmesinde önemli yararlar sağlayabilecektir(46).

5. İnsülin direnci ve Peroksizom Proliferatör Aktivasyonlu Reseptör (PPAR)

Nükleer reseptör ailelerinden biri olan PPAR'lar, transkripsiyon faktörleri olarak çok sayıda genin ekspresyonunu düzenlemektedir. Transkripsiyon faktörlerine benzer şekilde PPAR'lar birçok genin tanımlanması ve yapımını düzenlemekte, glikoz ve lipid metabolizmasını, vasküler tonusu, inflamasyonu etkilemektedir. PPAR'ların tanımlanmış üç gurubu vardır. Bunlar PPAR α , PPAR δ ve PPAR γ olarak bilinmektedir (47–50).

PPAR α asıl olarak karaciğer, kalp, kas ve damar duvarında bulunmaktadır. Fibrik asit türevleri tam veya parsiyel PPAR α agonisti olarak etki göstermektedirler. Genel olarak PPAR α 'nın aktivasyonu serbest yağ asidi oksidasyonu, lipoprotein seviyesini düzenleyen birçok genin kontrolü ve antiinflamatuvar etkilere yol açmaktadır. PPAR α agonistlerinin ateroskleroz gelişimini azalttığı saptanmıştır (51–52).

PPAR δ birçok dokuda sentezlenmekte, deri, beyin ve yağ dokusunda yüksek oranda bulunmaktadır. PPAR δ geni silinmiş farelerde yara iyileşmesinde gecikme ve myelinizasyonda azalma görülmüştür. Günümüzde PPAR δ ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve çalışmalar devam etmektedir (49).

PPAR γ asıl olarak yağ dokusunda bulunmakta ancak pankreatik β hücreleri, vasküler endotel ve makrofajlarda da bulunduğu bilinmektedir. PPAR α 'nın yoğun olarak bulunduğu dokularda düşük düzeyde bulunmaktadır (53). PPAR γ , sentetik ligandı olan thiazolidinedionlar (TZD) tarafından aktive edilmektedir. Çalışmalarda bu ilaçların periferik dokularda PPAR γ yolu ile glikoz alınımlarını artırarak insülin duyarlaştırıcı olarak etki gösterdiği ve açlık-postprandiyal kan şekeri, serbest yağ asidi düzeyini düşürdükleri gösterilmiştir (54). PPAR γ 'nın aktivasyonu birçok hedef genin transkripsiyonunu uyararak hepatik yağ asidi metabolizmasını

hızlandırmaktadır. Adipositlerin ise farklılaşmasını ve serbest yağ asidi alımını arttırarak plazma serbest yağ asidi düzeyini düşürmektedir. PPAR γ agonistleri yağ dokusunda adiponektin üretimini arttırmaktadır. Adiponektin periferik dokularda insülin duyarlılığını sağlamakta, makrofajların fagositik aktivitesini, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) üretimini, endotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltmakta ve antiinflamatuvar, antiaterojenik etkinlik göstermektedir (55–56). Yapılan çalışmalarda obezlerde düşük olan adiponektin düzeyinin diyabet gelişiminde rol oynadığı, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişki gösterdiği saptanmıştır (57).

PPAR γ aktivasyonunun; glisemik kontrol, insülin direnci, lipid metabolizması, vasküler tonus ve inflamasyon üzerine olumlu etkide bulunduğu, ateroskleroz sürecini yavaşlattığı ileri sürülmektedir (58).

6. İnsülin direnci ve Hipertansiyon

Prospektif çapraz kontrollü birçok çalışma ile insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (59–61). İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon ilişkisinde birtakım faktörler suçlanmaktadır. Suçlanan bu faktörler, sempatik sistem aktivitesinde artış, vasküler düz kas hücresinde proliferasyon, iyon transport sistemindeki bozukluklar, renal sodyum reabsorbsiyonunda artma ve normal sodyum düzeyine vasküler yanıtın artışıdır (59).

Obez, diyabeti bulunmayan bireylerde ve kilosunu normal tip 2 diyabetli bireylerde vücut sodyum içeriği belirgin olarak artmıştır ve diüretik tedavi vücut sodyum içeriğini azaltarak kan basıncını düşürmektedir. Esansiyel hipertansiyonlu bireylerde, gerek böbrekte gerekse böbrek dışı dokularda sodyum taşınmasında bozukluklar tanımlanmıştır. Kilo kaybı ve uzun süreli fiziksel egzersiz, insülin duyarlılığını arttıran, gerek açlık ve gerekse toklukla uyarılan insülin düzeyini azaltan faktörlerdir ve kan basıncını düşürmektedirler. Bu faktörler idrarla sodyum atılımını artırıcı etki

yapmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda kan basıncındaki azalma ile açlıkta plazma insülin konsantrasyonundaki azalma birbiriyle doğrudan ilişkili bulunmuş ve böbrekte sodyum tutulumunun düzenlenmesinde insülinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. İnsülinin antinatriüretik etkisi vücudun sodyum içeriğini ve hücre içi sodyum konsantrasyonunu yükseltmekte ve damar düz kas hücrelerinin anjiyotensin II ve norepinefrine (NE) duyarlılığını arttırmakta ve vazokonstriksiyona neden olmaktadır (67).

Diyetle karbonhidrat alımındaki değişiklikler veya insülin infüzyonu ile plazma insülin konsantrasyonunda oluşan artışlar kas, karaciğer ve yağ dokusunda NE tüketiminde artışa neden olurken, tersine karbonhidrat alımının kısıtlanması NE tüketimini azaltmaktadır. İnsanlarda plazma insülin konsantrasyonu artışı ile plazma NE konsantrasyonu arasındaki ilişki doza bağımlı bir ilişkidir (67). Yapılan alışmalar, insülinin sistemik kan basıncı üzerindeki temel etkisinin hormonun arteriyoller üzerindeki doğrudan vazodilatatör etkisi ile sempatik sinir sistemini uyarmasına bağlı olarak gelişen dolaylı vazokonstrüktör etkisi arasındaki denge üzerinden olduğunu göstermektedir (67). Eğer insülinin arteriyol direnci üzerindeki doğrudan vazodilatatör etkisi azalır veya insülinin sempatik sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkisi artarsa net sonuç kan basıncının artması şeklinde olmaktadır (68).

1987 yılında insülin klemp tekniği kullanılarak esansiyel hipertansiyonlu, normal ağırlıkta ve diyabeti bulunmayan bireylerde kan basıncı arttıça insülin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (17). İnsülinin aracılık ettiği total glikoz kullanımı esansiyel hipertansiyonlu bireylerde yaklaşık olarak %30–40 azalmıştır ve insülin direnci kan basıncının yüksekliği ile yakından ilişkilidir. Bir çalışmada, hipertansiyonu olan ve olmayan obez bireylerde sistemik kan basıncı, oral glikoz toleransı ve plazma insülin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış, glikoz toleransı obez normotansif bireylerde normal iken, obez hipertansif bireylerde hafif bozulmuş olarak bulunmuştur. Obez hipertansif bireylerde, oral glikoz verilmesine plazma

insülin yanıtı obez normotansifi bireylere göre üç kat artmış olarak saptanmıştır. Bu durum obez hipertansif bireylerde insülin direncinin daha ciddi klinik sonuçlara neden olabileceğini göstermiştir (62). Yapılan çalışmalar sonucu, esansiyel hipertansiyonlu bireylerin %60'ında insülin direnci olduğu sonucuna varılabilirken, plazma insülin düzeyi ile hipertansiyon gelişiminin önceden saptanabileceği de ileri sürülmektedir (63–66).

7. İnsülin direnci ve Renin-Anjiyotensin Sistemi

İn vitro ve in vivo çalışmalar, renin-anjiyotensin sistemiyle (RAS) insülin direnci patogenezi arasında bir ilişki olabileceğini ileri sürmüştür. Anjiyotensin II'nin (AT2) insülin sinyal yolları, oksidatif stres, sempatik aktivite ve adipogenez üzerindeki etkileri aracılığı ile glikoz metabolizmasını etkileyebileceğini düşündüren çalışmalar vardır (69–70). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE) ya da AT2 reseptör blokerleri (ARB) aracılığı ile AT2 oluşumu inhibisyonu ya da AT2 reseptör aktivasyonu engellenerek glikoz metabolizmasında olumlu değişimler elde edilebilmektedir (71).

Bir ACE inhibitörü olan lisinoprilin *kullanıldığı Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* çalışmasında diüretik kullanan grup ile karşılaştırıldığında lisinopril kullanan grupta yeni gelişen diyabet oranında %43 risk azalması, kaptoprilin kullanıldığı *Captopril Prevention Project (CAPPP)* çalışmasında ise beta bloker ve diüretik ile karşılaştırıldığında kaptopril kullanan grupta yeni gelişen diyabet oranında %14 risk azalması izlenmiştir (72). ACE inhibitörlerin AT2 oluşumunu azaltarak glikoz metabolizması üzerine olumlu etki ile insülin duyarlılığını arttırdığı sanılmaktadır (71). Bununla birlikte, yeni çalışmalarda ACE inhibitörlerinin antidiyabetik özelliklerinin, nitrik oksit, glikoz transporterleri (özellikle GLUT 4) ve bradikinin düzeylerinde artış sağlamalarına bağlı olduğunu da düşündüren sonuçlar bildirilmiştir (71).

ACE inhibitörlerinin antidiyabetik etkilerinin gösterilmesiyle, insülin direncini düzeltmede ve tip 2 diyabeti önlemede ARB'lerin en az ACE inhibitörleri kadar etkili olması beklenmektedir. ARB'lerin diyabet gelişimini nasıl azalttığı ile ilgili başlıca 3 mekanizma öne çıkmaktadır.

1. Obez bireylerde serbest yağ asidi düzeyleri yükselmiştir ve bunun en önemli nedeni adipositlerin farklılaşmasındaki yetersizliktir. Anjiyotensin II, AT-1 reseptörüne bağlı mekanizma yolu ile adiposit proliferasyonunu inhibe etmekte ve AT-1 reseptör blokajı adipositlerin proliferasyonunu stimule etmektedir (73-74).

2. Plazma serbest yağ asidi düzeylerindeki artışa bağlı olarak insüline bağlı glikoz metabolizmasında rol oynayan bir enzim olan fosfoinozitol-3 kinaz aktivasyonunda azalma gelişmektedir. AT2'nin kardiyak dokuda fosfoinozitol-3 kinaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. AT-1 reseptörünün blokajı insüline bağlı glikoz metabolizmasında artışa neden olabilmektedir. (75).

3. Oksidatif stresin diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş insülin sekresyonuna sebep olan, insülin direncini artıran ve diyabet gelişimini hızlandıran, stres tarafından aktive edilen iletişim yolları vardır. Ayrıca, reaktif oksijen çeşitleri RAS'ı aktive eder ve oksidatif stresin artışında AT2'nin rolüne dair güçlü deneysel kanıtlar mevcuttur. Bu AT-1 reseptör aktivasyonuna bağlanabilmekte ve AT-2 reseptör stimülasyonu ile önlenabilmektedir (76).

ARB'lerin kullanıldığı klinik çalışmalarda, anjiyotensin II reseptör blokajının insülin duyarlılığını artırıp tip 2 diyabet insidansını düşürebileceğini gösteren bazı kanıtlar elde edilmiştir (71). *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) çalışmasında, losartan tedavisi uygulanan hipertansif hastalarda yeni ortaya çıkan tip 2 diyabet insidansının atenolol tedavisi uygulanan hastalardan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bildirilmiştir (77). *Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation*

(VALUE) çalışmasında, valsartan tedavisi uygulanan hipertansif kişilerde yeni ortaya çıkan tip 2 diyabet insidansının amlodipin gurubundan daha düşük olduğu gözlenmiştir (78). *Candesartan in Heart Failure Assessment of Mortality and Morbidity and Preserved Left-Ventricular Ejection Fraction* (CHARM Preserved) çalışmasında kandesartan verilen hastalarda yeni ortaya çıkan tip 2 diyabet riski plasebo gurubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (71).

Anjiyotensin II reseptör blokajının metabolik etkilerini araştıran çalışmaların çoğunda losartan ya da kandesartan gibi yapısı losartana benzeyen diğer bazı ARB'ler kullanılmıştır. ARB'lerden özellikle telmisartan ve irbesartanın PPAR γ agonisti olabileceği çalışmalarla gösterilmiştir (71). Telmisartanın kısmi PPAR γ agonoisti işlevi olabileceği, PPAR γ 'nın hedefi olan karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilgili genlerin ekspresyonunu etkileyebileceği ve yağdan, karbonhidrattan zengin bir diyetle beslenen sıçanlarda glikoz, insülin ve trigliserid düzeylerini düşürdüğü göstermiştir (79–80). Terapotik olarak uygun konsantrasyonlarda test edilen telmisartanın PPAR γ agonisti etkisi yapabildiği, görece yüksek konsantrasyonlarda irbesartanla da PPAR γ aktivasyonu sağlanabildiği izlenmiştir (81). Bu moleküllerin AT2 tip 1 reseptörleri bulunmayan hücrelerde de PPAR γ aktivasyonu sağlayabildikleri gösterildiği için, telmisartan ve irbesartanın PPAR γ aktivasyonu sağlayabilme özelliğinin AT2 reseptör blokajından bağımsız olduğu düşünülmektedir (81).

Anjiyotensin II, metabolik ve kardiyovasküler sistem hastalıkları ile ilişkili inflamasyonu etkilemektedir. Nükleer transkripsiyon faktörü kapa-B (NF- κ B); sitokinler, kemokinler ve adhezyon molekülleri gibi birçok inflamatuvar genin düzenlenmesinden sorumlu temel transkripsiyon faktörüdür. Anjiyotensin II'nin AT–1 reseptörleri aracılığı ile NF- κ B'nin aktivitesini hızlandırmak ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmak gibi proinflamatuvar etkileri bilinmektedir. AT–1 reseptör antagonistleri Anjiyotensin II etkisine yanıt olarak ortaya çıkan NF- κ B aktivitesini

engellemektedirler (82). Telmisartanın NF-κB aktivitesi üzerindeki etkisi ile ilgili literatürde bilgi olmamasına rağmen irbesartan ile ilgili yapılan bir çalışmada irbesartanın AT2 aracılığı ile olan NF-κB aktivite artışını inhibe ettiği gösterilmiştir (83).

Bu çalışmada, tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda, son yıllarda kullanıma giren ve antihipertansif etkilerinin yanında PPARγ agonistik etkilerinin de olduğu ileri sürülen telmisartan ve irbesartanın insülin direnci, inflamasyon belirleyicileri, glikoz ve lipid metabolizması üzerine olan etkilerini kısa dönemde değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine Temmuz ve Ekim 2006 tarihleri arasında ayaktan başvuran tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalar üzerinde planlandı. Çalışmaya alınma ve çıkarılma kriterleri şunlardır.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. 18–70 yaş gurubundaki hastalar.
2. Beden kitle indeksi (BKİ) 27kg/m^2 ve üzerinde olan hastalar.
3. Daha önceden tip 2 diyabet tanısı almış ve diyet, egzersiz ile kan şekeri regülasyonu sağlanan hastalar ve diyet, egzersizin yanı sıra insülin direncine doğrudan etkisi olmayan bir sülfonilüre gurubu ilaç olan oral glimepid tedavisi alan hastalar.
4. Daha önce hipertansif oldukları bilinen ve bu sebeple diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile kan basıncı regülasyonu sağlanmaya çalışılan hastalar ile daha önce hipertansif oldukları bilinmeyen, poliklinik kontrollerinde oturur pozisyonda 10 dakika istirahatten sonra iki dakika arayla sağ kol brakiyal arterden ölçülen kan basıncı değerleri ortalaması sistolik: 140 mmHg ve diyastolik: 90 mmHg ve üzeri olan hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. ARB'lere karşı aşırı duyarlılık ve alerji öyküsü olan hastalar.
2. Glimepid dışında başka bir sülfonilüre gurubu ilaç kullanan hastalar.
3. Laktasyon ve gebeliği olan kadın hastalar.
4. Sistemik veya lokal enfeksiyon öyküsü olan hastalar.

5. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar.
6. Kreatinin klirensi 60 ml/dakika altında son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar.
7. Anemi veya lökopeni saptanan hastalar.
8. Kortikosteroid ilaç tedavisi alan hastalar.
9. Dehidratasyon, hiperpotasemi saptanan hastalar.
10. Renal arter stenozu olan hastalar.
11. İnsülin direncini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar.

Çalışmaya, kriterlere uygun tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu olan 60 hasta alındı. Tip 2 diyabetli hastalar çalışmaya alınırken diyabet yaşı, glisemi kontrolü önemsenmedi. Çalışma öncesi tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olurları alındı. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik komitesinden onay alındı (27 Haziran 2005 Sayı: B.30.2.ULU.0.00.01.02.020/6483).

Çalışma protokolü

Tüm olguların çalışma öncesi yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Boy ve ağırlık ölçümleri yapılarak kg/boy^2 (kg/m^2) formülüyle beden kitle indeksleri hesaplandı (BKİ), bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı ve bel/kalça oranı hesaplanıp kaydedildi. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri, elektrokardiyografik incelemeleri, biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı.

Daha sonra bütün hastalar, boy ve ağırlıkları dikkate alınarak aynı diyetisyen tarafından düzenlenen diyet ve egzersiz ile 3 hafta boyunca izlendi. Bu süre içinde diyet ve egzersize ek olarak antidiyabetik tedavi amaçlı glimeprid tedavisi alan hastalar tedavilerini aksatmadan sürdürdü ve üçüncü haftanın sonunda hastalar 3 guruba rastgele randomize edildi.

Kontrol gurubu: (n:18) Tip 2 diyabet ve hipertansiyon dışında sistemik hastalıkları olmayan ve hipertansiyon tedavisi için diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile izlenen hastalar.

Gurup-A: (n:18) Tip 2 diyabet ve hipertansiyon dışında sistemik hastalıkları olmayan ve hipertansiyon tedavisi için diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak oral telmisartan 80mg/gün tek doz tedavisi alan hastalar.

Gurup-B: (n:17) Tip 2 diyabet ve hipertansiyon dışında sistemik hastalıkları olmayan ve hipertansiyon tedavisi için diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak oral irbesartan 300mg/gün tek doz tedavisi alan hastalar.

Üçüncü haftanın sonunda kontrol gurubundan 2, Gurup-A'dan 2, Gurup-B'den 3 hasta herhangi bir neden belirtmeden çalışmadan çekilmek istediklerini bildirdi. Çalışmaya devam eden hastalara üçüncü haftanın sonunda genel değerlendirmeler yapıldı. Sistolik ve diyastolik kan basınçları, oturur pozisyonda 10 dakika istirahat ettikten sonra sağ kol brakial arterden 2 dakika ara ile 2 defa ölçüldü. Boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Ağırlık, BKÍ ve Bel/kalça oranları kaydedildi. Biyokimyasal parametrelerinin ölçümü için 12 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. Hastalar çalışmaya alındıktan sonra, çalışma tamamlanana kadar ilaç dozlarında, diyet ve egzersiz programlarında değişiklik yapılmadı. Gurup-A hastaları günde tek doz 80 mg oral telmisartan, Gurup-B hastaları 300 mg oral irbesartan tedavilerini aldı. Kontrol gurubundaki hastalar hipertansiyon tedavisi için ilaç verilmeden sadece başlangıçta planlanan diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile izlendi. Guruplardaki hastalar toplam 6 hafta süre ile kendilerine uygulanan tedavi planlarını uyguladı. Telmisartan 80mg/gün ve irbesartan 300mg/gün oral kullanımları iyi tolere edildi ve bizim tarafımızdan saptanan ya da hastalar tarafından bildirilen herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Altıncı haftanın sonunda hastalar tekrar değerlendirildi ve çalışmanın başında yapılan genel değerlendirme tetkikleri ve ölçümleri tekrarlandı.

Laboratuar yöntemleri

Tüm hastalardan 12 saat açlık sonrası 5 dakika ara ile 3 defa venöz kan örneği alındı ve bu örneklerden glikoz ve insülin düzeyleri çalışılarak insülin direnci hesaplandı. İnsülin direnci, *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR) index [Açlık glikoz (mmol/l) x Açlık insülin (U/ml) / 22,5] formülüne göre hesaplandı (84). Açlık kan glikozu (AKG), tokluk kan glikozu (TKG), Hemoglobin A1c (A1c), total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) ölçümleri için 12 saat açlık sonrası venöz kan örneği alındı. hs-CRP ölçümü için alınan kan örnekleri santrifüje edilerek, elde edilen serumlar -20C⁰ de çalışma gününe kadar saklandı. Aynı işlemler altıncı haftanın sonunda tüm hastalar için tekrarlandı.

Alınan venöz kan örneklerinden açlık ve tokluk kan glikozu, total kolesterol (Tot-kol), trigliserid (TG) ve HDL-kolesterol (HDL-kol), otoanalizör (Aeroset System Operations Manual, Abbot Laboratories. Illinois, ABD), A1c düzeyleri high performance liquid chromatography (HPLC BIO RAD Diagnostic Group, California, ABD) ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı.

LDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülüne göre hesaplandı (85)

LDL-kolesterol = Total kolesterol - [(trigliserid/5) + HDL kolesterol]

hs-CRP ölçümleri Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıklarının İmmünoloji ve Seroloji Laboratuvarı'nda chemiluminescence immünometrik yöntemle (Immulite 2000 ABD) yapıldı.

İnsülin düzeyleri ölçümleri Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuar'ında chemiluminescence enzyme immunoassay yöntemle (Immulite 2000) çalışıldı.

İstatistiksel yöntemler

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 13,0 (Inc. Chicago) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için iki gurup karşılaştırmalarında Student's-t testi, ikiden fazla gurup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen veriler için iki gurup karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi ve ikiden fazla gurup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayıları ile değerlendirildi. Tüm testlerde anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi değerleri Tablo-3'te görülmektedir. Bu değerlerin istatistiksel açıdan karşılaştırılmasında sadece hs-CRP düzeylerinin kontrol gurubunda diğer guruplara göre anlamlı olarak düşük bulunduğu saptandı (p=0,023). Diğer değerler açısından guruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo-3: Çalışma guruplarının karakteristikleri ve laboratuvar değerleri.

	Kontrol gurubu	Gurup-A	Gurup-B	p
Hasta sayısı (n)	18	18	17	AD
Cinsiyet (E/K)	10/8	7/11	8/9	AD
Yaş (Yıl)	52,9 ± 2,1	53,7 ± 1,7	50,2 ± 1,6	AD
BKİ (kg/m ²)	31,54 ± 0,90	31,81 ± 0,91	32,34 ± 0,94	AD
Ağırlık (kg)	84,17±3,25	84,72±2,57	87,06±2,59	AD
Bel/kalça	0,960 ± 0,01	0,918 ± 0,01	0,946 ± 0,01	AD
STA (mmHg)	143,6 ± 1,1	148,9 ± 1,9	145,6 ± 1,9	AD
DTA (mmHg)	92,3 ± 0,56	94,9 ± 0,99	91,7 ± 1,06	AD
AKG (mmol/l)	7,23 ± 0,27	8,16 ± 0,43	8,02 ± 0,38	AD
TKG (mmol/l)	10,85 ± 0,70	11,76 ± 0,78	11,68 ± 0,62	AD
A1c %	7,27 ± 0,24	7,46 ± 0,24	7,30 ± 0,26	AD
Total kolesterol (mg/dl)	203,2 ± 9,28	187,2 ± 8,63	202,9 ± 9,28	AD
Trigliserid (mg/dl)	157,8 ± 16,85	177,7 ± 19,96	149,5 ± 10,13	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	44,56 ± 1,78	45,67 ± 1,79	46,18 ± 2,28	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	127,06 ± 7,66	106,28 ± 6,98	128,88 ± 8,11	AD
hs-CRP (mg/dl)	0,240 ± 0,06	0,411 ± 0,04	0,451 ± 0,08	0,023
HOMA-IR	4,69 ± 0,33	4,59 ± 0,36	5,08 ± 0,39	AD

E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Beden kitle indeksi, STA: Ortalama sistolik arteryel tansiyon (mmHg), DTA: Ortalama diastolik arteryel tansiyon (mmHg), AKG: Açlık kan glikozu (mmol/l), TKG: Tokluk kan glikozu (mmol/l), A1c: Glikozillenmiş hemoglobin, hs-CRP: Yüksek duyarlıklı CRP (mg/dl), HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirme-insülin direnci, AD: Anlamlı değil.

Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri Tablo-4'te gösterilmektedir.

Tablo-4: Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin değişimi.

	Kontrol gurubu			Grup-A			Grup-B		
	TÖ	TS	p	TÖ	TS	p	TÖ	TS	p
BKİ	31,54±0,90	30,62±0,99	0,002	31,81±0,91	30,57±0,99	0,001	32,34±0,94	31,44±0,98	0,021
Ağırlık (kg)	84,17±3,25	81,56±3,18	0,001	84,72±2,57	81,39±2,69	0,001	87,06±2,59	84,65±2,67	0,023
Bel/kalça	0,960±0,01	0,946±0,16	0,002	0,918±0,01	0,897±0,01	0,008	0,946±0,01	0,926±0,19	0,003
STA	143,6±1,1	141,0±0,63	0,001	148,9±1,9	135,3±2,01	0,001	145,6±1,9	136,4±2,35	0,006
DTA	92,3±0,56	90,7±0,31	0,003	94,9±0,99	86,5±1,32	0,001	91,7±1,06	86,94±1,25	0,006
AKG	7,23±0,27	6,50±0,26	AD	8,16±0,43	6,80±0,26	0,009	8,02±0,38	6,79±0,29	0,013
TKG	10,85±0,70	9,85±0,79	AD	11,76±0,78	9,64±0,70	0,015	11,68±0,62	10,54±0,49	AD
A1c %	7,27±0,24	6,88±0,10	AD	7,46±0,24	6,63±0,24	0,002	7,30±0,26	6,73±0,11	AD
T.Kol.	203,2±9,28	212,2±11,2	AD	187,2±8,63	196,2±10,1	AD	202,9±9,2	200,6±6,51	AD
TG	157,8±16,8	170,6±20,9	AD	177,7±19,9	178,6±17,2	AD	139,5±10,1	146,7±14,8	AD
HDL Kol.	44,56±1,78	44,72±1,96	AD	45,67±1,79	49,33±2,33	0,019	46,18±2,28	46,29±2,28	AD
LDL Kol.	127,06±7,6	133,56±9,9	AD	106,28±6,9	110,78±7,3	AD	128,88±8,1	125,82±5,7	AD
hs-CRP	0,240±0,06	0,209±0,06	AD	0,411±0,04	0,191±0,04	0,001	0,451±0,08	0,279±0,06	0,039
HOMA-IR	4,69±0,33	4,03±0,28	0,043	4,59±0,36	3,24±0,36	0,002	5,08±0,39	3,80±0,27	0,003

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, AD: Anlamlı değil, BKİ: Beden kitle indeksi, Bel/kalça: Bel çevresinin kalça çevresine oranı (cm), STA: Ortalama sistolik arteriyel tansiyon (mmHg), DTA: Ortalama diastolik arteriyel tansiyon (mmHg), AKG: Açlık kan glikozu (mmol/l), TKG: Tokluk kan glikozu (mmol/l), A1c: glikozillenmiş hemoglobin, T.Kol: Total kolesterol (mg/dl), HDL kol: Yüksek dansiteli kolesterol (mg/dl), TG: Trigliserid (mg/dl), LDL kol: Düşük dansiteli kolesterol (mg/dl), hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı CRP (mg/dl), HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirme-insülin direnci.

Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması Tablo-5’de gösterilmektedir.

Tablo-5: Çalışma grupları arasında tedavi sonrası değerlerin, tedavi öncesi değerlere göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol gurubu	Gurup-A	Gurup-B	p
BKİ (kg/m ²)	- 0,030 ± 0,007	- 0,039 ± 0,009	- 0,027 ± 0,01	AD
Ağırlık (kg)	-0,030 ± 0,007	-0,039 ± 0,009	-0,027 ± 0,01	AD
Bel/kalça	- 0,016 ± 0,004	- 0,021 ± 0,006	- 0,010 ± 0,005	AD
STA (mmHg)	- 0,017 ± 0,004	- 0,088 ± 0,017	- 0,060 ± 0,02	0,019
DTA (mmHg)	- 0,017 ± 0,004	- 0,087 ± 0,013	- 0,050 ± 0,016	0,001
AKG (mmol/l)	- 0,082 ± 0,046	- 0,134 ± 0,046	- 0,129 ± 0,049	AD
TKG (mmol/l)	- 0,063 ± 0,061	- 0,159 ± 0,048	- 0,050 ± 0,075	AD
A1c %	- 0,068 ± 0,025	- 0,106 ± 0,026	- 0,060 ± 0,032	AD
T.Kol.(mg/dl)	0,061 ± 0,053	0,058 ± 0,045	0,011 ± 0,045	AD
TG(mg/dl)	0,139 ± 0,109	0,109 ± 0,121	0,081 ± 0,097	AD
HDL Kol(mg/dl)	0,004 ± 0,023	0,082 ± 0,031	0,015 ± 0,039	AD
LDL Kol(mg/dl)	0,076 ± 0,071	0,086 ± 0,084	0,022 ± 0,067	AD
hs-CRP (mg/dl)	- 0,284 ± 0,211	- 0,329 ± 0,253	- 0,192 ± 0,159	0,015
HOMA-IR	- 0,093 ± 0,078	- 0,257 ± 0,063	- 0,223 ± 0,053	AD

AD: Anlamli değil, STA: Ortalama sistolik arteryel tansiyon, DTA: Ortalama diyastolik arteryel tansiyon, AKG: Açlık kan glikozu, TKG: Tokluk kan glikozu, A1c: Glikozillenmiş hemoglobin, T.Kol: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL Kol: Yüksek dansiteli kolesterol, LDL Kol: Düşük dansiteli kolesterol, hs-CRP: Yüksek duyarlı CRP, HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirme-insülin direnci.

Kontrol gurubunda ortalama ağırlık tedavi öncesi 84,17±3,25 kg’dan 81,56±3,18 kg’a, BKİ 31,54±0,90 kg/m²’den 30,62±0,99 kg/m²’ye, bel/kalça oranı 0,960±0,01’den 0,946±0,16’ya indi. Gurup-A da ortalama ağırlık tedavi öncesi 84,72±2,57 kg’dan 81,39±2,69 kg’a, BKİ 31,81±0,91 kg/m²’den 30,57±0,99 kg/m²’ye, bel/kalça oranı 0,918±0,01’den 0,897±0,01’e indi. Gurup-B de ortalama ağırlık 87,06±2,59 kg’dan 84,65±2,67 kg’a, BKİ 32,34±0,94 kg/m²’den 31,44±0,98 kg/m²’ye, bel/kalça oranı 0,946±0,01’den 0,926±0,19’a indi. Kontrol gurubunda tedavi sonunda ortalama ağırlık (p=0,001), BKİ (p=0,002) ve bel/kalça oranında (p=0,002) tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma görüldü. Gurup-A da tedavi sonunda ortalama ağırlık (p=0,001), BKİ (p=0,001) ve bel/kalça oranında (p=0,008) tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma saptandı. Gurup-B de tedavi sonunda ortalama ağırlık (p=0,023), BKİ (p=0,021) ve bel/kalça oranında

($p=0,003$) tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı azalma bulundu. Çalışma gurupları ortalama ağırlık, BKİ, bel/kalça oranındaki azalmalar açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo-4, Tablo-5).

Ortalama sistolik kan basıncı tedavinin sonunda kontrol gurubunda $143,6\pm 1,1$ mmHg'dan $141\pm 0,63$ mmHg'ya, gurup-A da $148,9\pm 1,9$ mmHg'dan $135,3\pm 2,01$ mmHg'ya, gurup-B de $145,6\pm 1,9$ mmHg'dan $136,4\pm 2,35$ mmHg'ya indi. Kontrol gurubunda ($p=0,001$), gurup-A da ($p=0,001$) ve gurup-B de ($p=0,006$) ortalama sistolik kan basıncında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (Tablo-4). Guruplar ortalama sistolik kan basıncı azalması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi ($p=0,019$, Tablo-5). Guruplar bu yönden ikili olarak karşılaştırıldığında, gurup-A ile gurup-B arasında ortalama sistolik kan basıncı azalması açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Gurup-B ile kontrol gurubu arasında ortalama sistolik kan basıncı azalması açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Gurup-A ile kontrol gurubu arasında ortalama sistolik kan basıncı azalması açısından gurup-A lehine istatistiksel anlamlı bir fark saptandı ($p=0,002$). Ortalama sistolik kan basıncındaki değişimler Grafik-1 de görülmektedir.

Ortalama diyastolik kan basıncı tedavinin sonunda kontrol gurubunda $92,3\pm 0,56$ mmHg'dan $90,7\pm 0,31$ mmHg'ya, gurup-A da $94,9\pm 0,99$ mmHg'dan $86,5\pm 1,32$ mmHg'ya, gurup-B de $91,7\pm 1,06$ mmHg'dan $86,94\pm 1,25$ mmHg'ya indi. Kontrol gurubunda ($p=0,003$), gurup-A da ($p=0,001$) ve gurup-B de ($p=0,006$) ortalama diyastolik kan basıncında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (Tablo-4). Guruplar ortalama diyastolik kan basıncı azalması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı ($p=0,001$, Tablo-5). Guruplar bu yönden ikili olarak karşılaştırıldığında, gurup-A ile gurup-B arasında ortalama diyastolik kan basıncı azalması açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Gurup-B ile kontrol gurubu ortalama diyastolik kan basıncı azalması açısından

istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Gurup-A ve kontrol gurubu karşılaştırıldığında, ortalama diyastolik kan basıncı azalması açısından gurup-A lehine istatistiksel anlamlı bir fark izlendi ($p=0,001$). Ortalama diyastolik kan basıncındaki değişimler Grafik–2 de görülmektedir.

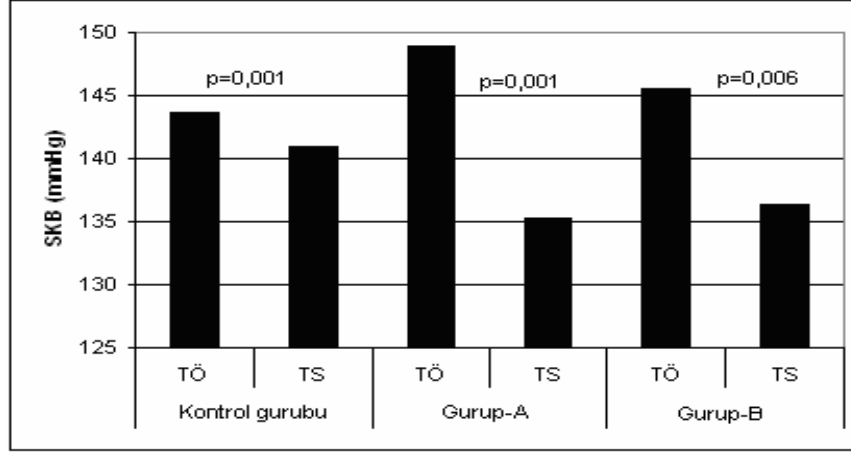
Kontrol gurubunda AKG $7,23\pm0,27$ mmol/l'den $6,50\pm0,26$ mmol/l'ye, TKG $10,85\pm0,70$ mmol/l'den $9,85\pm0,79$ mmol/l'ye, A1c $7,27\pm0,24$ 'ten $6,88\pm0,10$ 'a indi. Gurup-A da AKG $8,16\pm0,43$ mmol/l'den $6,80\pm0,26$ mmol/l'ye, TKG $11,76\pm0,78$ mmol/l'den $9,64\pm0,70$ mmol/l'ye, A1c $7,46\pm0,24$ 'ten $6,63\pm0,24$ 'e indi. Gurup-B de AKG $8,02\pm0,38$ mmol/l'den $6,79\pm0,29$ mmol/l'ye, TKG $11,68\pm0,62$ mmol/l'den $10,54\pm0,49$ mmol/l'ye, A1c $7,30\pm0,26$ 'dan $6,73\pm0,11$ 'e indi. Kontrol gurubunda, AKG, TKG, A1c de tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı olmayan azalma saptandı. Gurup-A da AKG ($p=0,009$), TKG ($P=0,015$), A1c de ($p=0,002$) tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma izlendi. Gurup-B de AKG'nda tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma ($p=0,013$), TKG ve A1c de tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı olmayan azalma saptandı. Guruplar AKG, TKG, A1c üzerine olan etkiler açısından karşılaştırıldığında guruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo–4, Tablo–5).

Kontrol gurubunda total kolesterol $203,2\pm9,28$ mg/dl'den $212,2\pm11,2$ mg/dl'ye, TG $157,8\pm16,8$ mg/dl'den $170,6\pm20,9$ mg/dl'ye, HDL kolesterol $44,56\pm1,78$ mg/dl'den $44,72\pm1,96$ mg/dl'ye, LDL kolesterol $127,06\pm7,6$ mg/dl'den $133,56\pm9,9$ mg/dl'ye yükseldi. Gurup-A da total kolesterol $187,2\pm8,63$ mg/dl'den $196,2\pm10,1$ mg/dl'ye, TG $177,7\pm19,9$ mg/dl'den $178,6\pm17,2$ mg/dl'ye, HDL kolesterol $45,67\pm1,79$ mg/dl'den $49,33\pm2,33$ mg/dl'ye, LDL kolesterol $106,28\pm6,9$ mg/dl'den $110,78\pm7,3$ mg/dl'ye yükseldi. Gurup-B de total kolesterol $202,9\pm9,2$ mg/dl'den $200,6\pm6,51$ mg/dl'ye, LDL kolesterol $128,88\pm8,1$ mg/dl'den $125,82\pm5,7$ mg/dl'ye inerken, TG $139,5\pm10,1$ mg/dl'den $146\pm14,8$ mg/dl'ye, HDL kolesterol $46,18\pm2,28$ mg/dl'den $46,29\pm2,28$ mg/dl'ye

yükseldi. Kontrol gurubunda total kolesterol, TG, HDL kolesterol ve LDL kolesterolde tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı olmayan değişiklikler saptandı. Gurup-A da HDL kolesterolde tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir artma saptandı (p=0,019). Total kolesterol, TG, LDL kolesterolde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan değişiklikler saptandı. Gurup-B de total kolesterol, TG, HDL kolesterol ve LDL kolesterolde tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı olmayan değişiklikler izlendi. Guruplar bu değişimler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-4, Tablo-5).

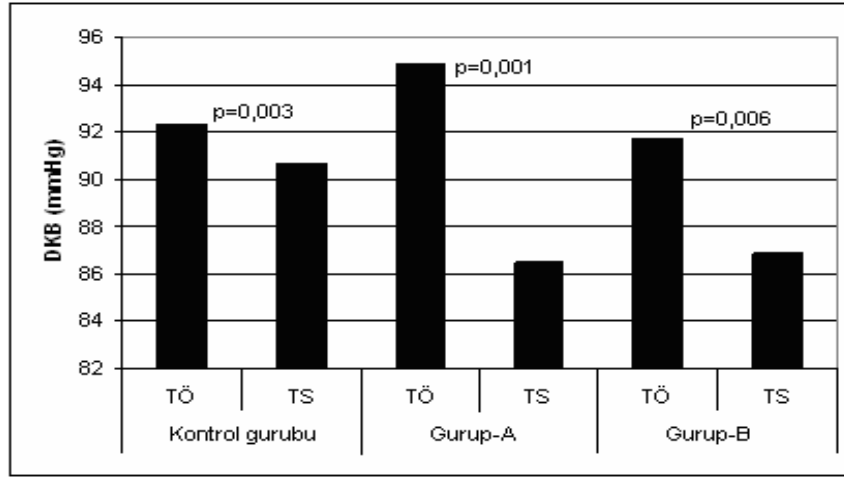
hs-CRP, kontrol gurubunda $0,240 \pm 0,06 \text{mg/dl}$ 'den $0,209 \pm 0,06 \text{mg/dl}$ 'ye, gurup-A da $0,411 \pm 0,04 \text{mg/dl}$ 'den $0,191 \pm 0,04 \text{mg/dl}$ 'ye, gurup-B de $0,451 \pm 0,08 \text{mg/dl}$ 'den $0,279 \pm 0,06 \text{mg/dl}$ 'ye indi. Kontrol gurubunda hs-CRP de tedavi sonunda istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalma, gurup-A (p=0,001) ve gurup-B de (P=0,039) istatistiksel açıdan anlamlı olan bir azalma saptandı (Tablo-4). Guruplar hs-CRP deki azalma açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu (p=0,039, Tablo-5). Guruplar bu yönden ikili olarak karşılaştırıldığında gurup-A ve gurup-B arasında hs-CRP' deki azalma açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. Gurup-B ve kontrol gurubu arasında hs-CRP' deki azalma açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. Gurup-A ve kontrol gurubu arasında, hs-CRP' deki azalma açısından gurup-A lehine istatistiksel anlamlı bir fark saptandı (p=0,005, Grafik-3).

HOMA-IR index ile bakılan insülin direnci tedavinin sonunda kontrol gurubunda $4,69 \pm 0,33$ 'ten $4,03 \pm 0,28$ 'e, gurup-A da $4,59 \pm 0,36$ 'dan $3,24 \pm 0,36$ 'ya, gurup-B de $5,08 \pm 0,39$ 'dan $3,80 \pm 0,27$ 'ye indi. Kontrol gurubunda (p=0,043), gurup-A da (p=0,002) ve gurup-B de (p=0,003) HOMA-IR'nın tedavinin sonunda, tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı. Guruplar HOMA-IR'ındaki değişim açısından karşılaştırıldığında, guruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark olmadığı bulundu (Tablo-4, Tablo-5, Grafik-4).



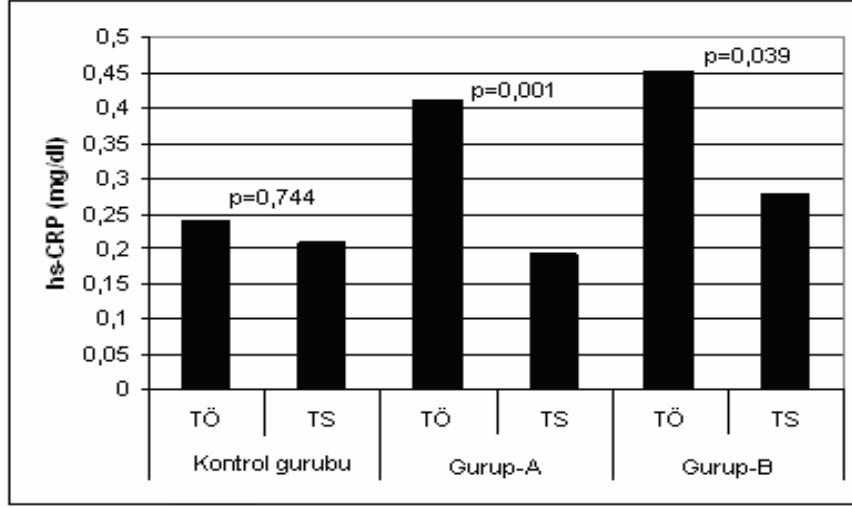
SKB: Sistolik kan basıncı, TÖ: tedaviden önce TS: tedaviden sonra

Grafik-1: Gurupların, tedavi öncesi ve sonrası ortalama sistolik kan basınçlarındaki değişimleri.



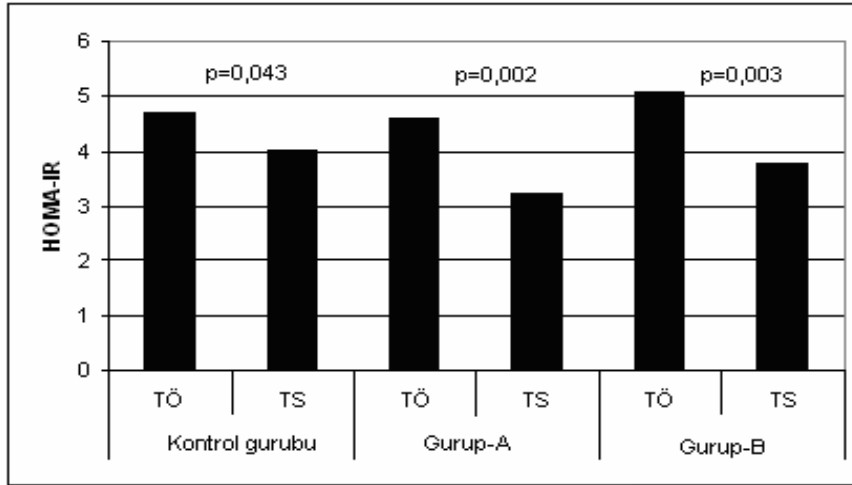
DKB: Diyastolik kan basıncı, TÖ: tedaviden önce, TS: tedaviden sonra.

Grafik-2: Gurupların, tedavi öncesi ve sonrası ortalama diyastolik kan basınçlarındaki değişimleri.



hs-CRP: Yüksek duyarlıklı CRP, TÖ: tedaviden önce, TS: tedaviden sonra.

Grafik-3: Gurupların, tedavi öncesi ve sonrası hs-CRP değışimleri.



HOMA-IR: Homeostatik model değeriendirme-İnsülin direnci,
TÖ: tedaviden önce, TS: tedaviden sonra.

Grafik- 4: Gurupların, tedavi öncesi ve sonrası İnsülin direncindeki değışimleri.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip 2 diyabet sık görülen kronik seyirli bir hastalıktır ve tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %60'ında hipertansiyon bulunmaktadır (86). İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması nedeni ile tip 2 diyabet insidans ve prevalansında ciddi anlamda artış olurken, bozulmuş insülin salgılanması ya da insülin direnci tip 2 diyabet gelişiminin altında yatan temel sebep olarak ön plana çıkmaktadır (1, 5). Hipertansiyon, diyabetlilerdeki komplikasyonlarda major bir risk faktörüdür ve etkili kan basıncı kontrolü tedavinin en önemli bileşenlerinden biridir. Yapılan çalışmalar hipertansiyonu olan hastaların %50'sinde insülin direnci ve hiperinsülinemi olduğunu göstermiştir (87).

Tip 2 diyabetin ve hipertansiyonun tedavisinde diyet ve egzersiz önemli yer tutmaktadır. Çoğu hasta için kilo verme ve artmış fiziksel aktivite ile insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemide iyileşme kaydedilmekte ve kardiyovasküler hastalık azalmaktadır. Diyabet Önleme Programı (DPP: The Diabetes Prevention Program), gerçekleştirilmesi mümkün yaşam tarzı değişikliklerinin (vücut ağırlığının %7'sinin kaybı ve haftada 150 dakika orta derecede egzersiz), bozulmuş glikoz toleransının tip 2 diyabete dönüşmesini %58 oranında belirgin biçimde geciktirebileceğini göstermiştir. Diyetle kısıtlama ve egzersiz insülin duyarlılığını arttırmakta, glisemik kontrol, lipid profili, kan basıncında iyileşmelerle birlikte genel kardiyovasküler sağlığa yol açmaktadır (87). Yapılan çalışmalar, düzenli egzersiz ve diyet yapan olguların vücut ağırlığında, BKİ, vücut yağ yüzdelerinde anlamlı azalmaların olduğunu göstermiştir. Vücut ağırlığında anlamlı azalma olan olguların lipid parametrelerinde de anlamlı iyileşmelerin olduğu gözlenmiştir (88–90). Çalışmamızda düzenli diyet ve egzersiz planlanan kontrol grubunda vücut ağırlığı, BKİ, bel/kalça oranında tedavi öncesine göre anlamlı azalmalar saptandı. Telmisartan ve irbesartan tedavilerinin metabolik etkilerini değerlendiren çalışmalarda, bu tedavilerin BKİ ve vücut ağırlığı üzerinde önemli bir değişiklik yapmadığı ama olumsuz

yönde de etkilemediği yönünde sonuçlar bulunmuştur (91–92). Çalışmamızın sonunda telmisartan ve irbesartan kullanan guruplarda da kontrol gurubu ile benzer şekilde tedavi öncesine göre vücut ağırlığı, BKİ, bel/kalça oranında anlamlı azalmalar saptandı.

Amerikan Diyabet Birliği ve Ulusal Birleşik Komite 7 (*Joint National Committee: JNC 7*) kılavuzlarına göre diyabetiklerde kan basıncı hedefleri sistolik 130 mmHg ve diyastolik 80 mmHg'den düşüktür (93). *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) çalışması, sistolik kan basıncında her 10 mmHg'lik azalmanın, diyabetle ilişkili tüm komplikasyonlarda %12, mikrovasküler komplikasyonlarda %13, miyokard enfarktüsünde %12 risk azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (94). Çalışmamızda, kontrol gurubu da dâhil olmak üzere hem 80mg telmisartan kullanan gurupta hem de 300 mg irbesartan kullanan gurupta ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı tedavi öncesine göre anlamlı derecede azaldı (Grafik 1–2). Telmisartan ve irbesartan kullanan guruplar arasında kan basıncı azalması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında, telmisartan kullanan gurup, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı azalması açısından istatistiksel olarak daha etkili bulundu. Kontrol gurubunda kan basıncı tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma gösterdi ancak son değerler JNC 7 hedeflerine ulaşmadı. Telmisartan ve irbesartan kullanan guruplarda tedavi sonundaki değerler kontrol gurubuna göre daha aşağı düzeylerde bulunsa da JNC 7 de hedeflenen değerlerin altına inmedi.

Bu çalışma, diyet ve egzersizin kan basıncını kontrol altına almada temel tedavi yaklaşımlarından birisi olduğunu ancak diyabetli hastalarda hedef değerlere ulaşmada yetersiz kalabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde antihipertansif tedavi alan guruplarda da hedef değerlere ulaşamaması, diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda istenilen kan basıncı hedeflerine ulaşmada kombinasyon tedavilerinin de akılda bulundurulması gerektiğini göstermesi açısından önemlidir.

Yapılan alışmalar diyet ve egzersizin diyabetin önlenmesinde ve tedavisinde çok etkin olduğunu göstermiştir. Tip 2 diyabetli 129 hastada, düzenli egzersiz ve diyetin hastaların kullandıkları ilaç dozlarında azalma ve bazı hastalarda ilaç alımının sonlanması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95). Başka bir çalışmada diyabetli hastalarda yaşam biçimi değişikliğinin açlık serum insülin, glikoz ve TG düzeylerinde azalma ile sonuçlandığı saptanmıştır (95). Telmisartan ve irbesartan ile yapılan klinik çalışmalar da 12 haftalık tedavinin açlık kan glikozu, A1c üzerinde olumlu etkilerinin olduğu yönünde bulgular göstermektedir (91–92, 96, 98). Çalışmamızın sonunda kontrol gurubunda açlık kan glikozu, tokluk kan glikozu ve A1c düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte tedavi öncesine göre azaldığı saptandı. İrbesartan kullanan gurupta açlık kan glikozunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, tokluk kan glikozu ve A1c de istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma görüldü. Telmisartan kullanan gurupta tedavi sonunda açlık kan glikozu, tokluk kan glikozu ve A1c düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü. Guruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmamakla beraber telmisartan tedavisinin açlık kan glikozu, tokluk kan glikozu, A1c düzeylerini daha etkili düşürdüğü saptandı. Telmisartan gurubundaki bu etkinin, karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde de etkili olan PPARγ'yı aktive etmede irbesartana göre daha duyarlı olması sonucu olabileceği dşnld (71).

Düzenli diyet ve egzersizin özellikle kilo kaybı olan olgularda HDL kolesterolde artma, TG, total ve LDL kolesterolde azalma şeklinde olumlu etkileri olduğunu bildiren çalışmalar vardır (88–90). İrbesartan ile ilgili literatür bilgilerine bakıldığında 12 haftalık tedavinin bazı çalışmalarda vücut ağırlığı ve TG zerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülürken bazı çalışmalarda ise serum TG, LDL-kolesterol, total kolesterol düzeyleri ve vücut ağırlığının iyileşme yaptığı saptanmıştır (96, 98). Telmisartan ile ilgili literatür bilgilerine bakıldığında, yapılan iki ayrı çalışmada telmisartan, eprosartan (12 ay) ve nifedipin (12 hafta) ile karşılaştırılmış ve tedavinin sonunda telmisartan tedavisi alanlarda serum total kolesterol ve LDL kolesterolde iyileşme

gözlenmiştir (91, 92). Başka bir çalışmada, valsartan veya kandesartan ile 6 aydır tedavi edilen hipertansiyonlu ve tip 2 diyabetli 18 hasta, 12 hafta için 40 mg/gün telmisartan tedavisine geçirilmiş ve telmisartan tedavisinin trigliserid düzeylerini anlamlı bir şekilde azaltırken, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte total kolesterol ve HDL kolesterolde hafif bir iyileşme yaptığı görülmüştür (97). Thiazolidinedionlar ile yapılan klinik çalışmalara bakıldığında PPAR- γ aktivasyonu yapan ilaçların lipid metabolizmasına olan etkilerinin HDL kolesterolde artma, trigliserid düzeyinde anlamlı olmayan değişiklikler ve LDL ve total kolesterolde başlangıçta artma ve sonradan azalma şeklinde değişikliklerden oluştuğu gözlenmektedir (99–100). Çalışmanın sonunda lipid parametrelerine olan etkilere bakıldığında, telmisartan kullanan guruptaki anlamlı HDL kolesterol artışı hariç genel olarak tüm guruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişikliklerin olmadığı görüldü. Çalışmamızda tedavinin sonunda her üç gurupta da istatistiksel olarak anlamlı bir kilo azalması olmasına rağmen hastalar henüz ideal kilolarına ulaşmamıştı. Çalışma süresinin kısalığı ve hastaların ideal kiloya ulaşmamasının lipid metabolizması üzerindeki olumlu etkilerin ortaya çıkışını engellediği düşünülmekle beraber bulgularımız literatür bulgularını destekler nitelikteydi.

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, hs-CRP düzeyleri ile myokard infarktüsü, inme, ani kalp ölümü ve periferik damar hastalığı arasında bir ilişki göstermiştir. Elde edilen veriler hs-CRP ölçümlerinin metabolik sendromlu bireylerde yüksek bir kardiyovasküler olay riski gösterdiğini saptamıştır (101). Günümüzde hs-CRP düşürülmesinin kardiyovasküler riski azalttığını gösteren hiçbir prospektif veri yoktur. Ancak büyük ölçekli statin çalışmalarındaki verilerin analizi, tedavi ile risk azalmasının başlangıç hs-CRP düzeyleri yüksek olan hastalar arasında daha fazla olduğunu ileri sürmektedir (101).

Diyet ve egzersizin serum CRP düzeyi üzerine olan etkilerini inceleyen oldukça fazla yayın bulunmaktadır. Obez erişkinlerde yapılan bir çalışmada,

3 aylık yaşam tarzı değişikliğinin anlamlı bir şekilde hs-CRP azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (102). Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı için risk faktörlerine sahip, hormon replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda yaşam tarzı değişikliklerinin CRP düzeyini belirgin biçimde düşürdüğü gösterilirken, başka bir çalışmada obez kadınlarda 12 haftalık düşük yağlı ve 1400 kalorilik diyetle CRP düzeyinin gerilediği bildirilmiştir (95). İrbesartan ve telmisartan tedavilerinin de inflamasyon belirteci olan CRP üzerine olan etkilerini inceleyen değişik çalışmalar vardır. Tip 2 diyabetli 20 hastanın incelendiği bir çalışmada 300 mg irbesartan tedavisinin CRP seviyesinde anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (103). Başka bir çalışmada, koroner arter hastalığı olan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, 3 ay süre ile 300 mg irbesartan tedavisinin serum hs-CRP düzeyini anlamlı bir şekilde azalttığı bulunmuştur (104). Telmisartan tedavisi ile de benzer sonuçlar bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, valsartan veya kandesartan ile 6 aydır tedavi edilen hipertansiyonlu ve tip 2 diyabetli 18 hastada, 12 hafta için 40 mg/gün telmisartan tedavisine geçilmiş ve tedavinin bitiminde hs-CRP düzeyinde anlamlı azalmalar kaydedilmiştir (97). Bir başka çalışmada, hipertansiyonu ve koroner arter hastalığı olan hastalara 12 hafta boyunca 40 mg/gün telmisartan verilmiş ve tedavi sonunda hs-CRP düzeyinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (105). Çalışmamızda hs-CRP düzeyleri telmisartan ve irbesartan kullanan guruplarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı. Telmisartan kullanan gurupta, hs-CRP $0,411 \pm 0,04$ mg/dl'den $0,191 \pm 0,04$ mg/dl'ye geriledi ($p=0,001$). İrbesartan kullanan gurupta, $0,451 \pm 0,08$ mg/dl'den $0,279 \pm 0,06$ mg/dl'ye geriledi ($p=0,039$). Çalışma sonunda kontrol gurubunda hs-CRP düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalma saptandı. 6 haftalık kısa dönem telmisartan ve irbesartan tedavisi ile hs-CRP düzeyindeki azalmalar literatür bulgularını destekler nitelikteydi.

Birçok çalışma, insülin direnci patogenezinin çoğunlukla diyetsel faktörlere ve aktivite düzeylerine bağlı olduğunu açıkça göstermiştir (95). İnsülin direncinin kırılmasında egzersizin yararı konusunda çalışmalar vardır.

Yapılan bir çalışmada, egzersizin iskelet kasında GLUT-4 reseptörlerinin plazma membranına taşınması yoluyla glikoz transportunu arttırdığı gösterilmiştir (106). *The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS)* çalışması da, egzersizin insülin aktivitesi üzerine olumlu etkilerini doğrulamıştır (107). 1069 orta yaşlı erkekte yapılan bir araştırmada, haftada bir saatten az orta yoğunlukta boş zaman fiziksel aktivitesi yapanların, haftada üç saatten fazla bu egzersizleri yapanlara göre insülin direnci ve metabolik sendroma %60 daha fazla yakalanabildikleri gösterilmiştir (95). Diyabeti ve insülin direnci olan hastalarda kombine fiziksel tedavi ve diyet yaklaşımının glikoz, insülin, kan basıncı ve trigliserid düzeylerinde azalmalara neden olduğu gösterilmiştir (95). Yapılan çalışmalar, insülin direncinin kas ve karaciğerde dolaşan serbest yağ asitleri ve intrasellüler lipid içeriği ile ilişkili olduğunu ispatlamıştır. Yapılan bir çalışmada iki haftalık diyet ve egzersizin kas içi lipid birikimini azaltıp, kasta insülin etkisi ile olan glikoz alımını arttırdığı gibi, karaciğer lipid içeriğini de önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Üstelik total vücut yağında az bir değişime rağmen bu metabolik etkiler oluşmuş ve açlık serbest yağ asidi düzeylerinden bağımsız olarak gözlenmiştir (108).

Uzun süre yüksek serbest yağ asitleri düzeylerine maruz kalınması insülin direnci gelişmesinde merkezi bir rol oynamaktadır ve bu düzeylerin azaltılması yeni tedavi hedefleri olarak görülmektedir. Bu nedenle, lipid ve karbonhidrat metabolizmasında, inflamasyonda ve damar tonusunda rol alan ve pek çok genin ekspresyonunu düzenleyen nükleer transkripsiyon faktörlerinden PPAR γ agonisti ilaçlara olan ilgi artmıştır. Yapılan çalışmalarla parsiyel PPAR γ agonistik etkileri olduğu gösterilen irbesartan ve telmisartan da bu özellikleri ile dikkat çekmektedir. İrbesartanın insülin direncine etkisi için çok fazla klinik kanıt yoktur. Bununla beraber yapılan bir çalışmada irbesartanın, insülin dirençli sıçanlara uygulanması, kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde serum insülin düzeyini azaltırken, adiponektin düzeylerini arttırmış ve insülin direncini azaltmıştır (98). Telmisartanın metabolik etkileri ile ilgili literatürde çok daha fazla çalışma

bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada 10 hafta süre ile 80mg/gün dozunda verilen telmisartanın metabolik sendromlu, diyabetik olmayan bireyde glikoz, insülin ve trigliserid düzeylerini düşürdüğü ve insülin direncini azalttığını gösterilmiştir. Hastanın ilacı in vitro olarak PPAR γ 'yı aktive etmede başarısız bir ARB olan valsartana geçtiğinde düzelmiş metabolik etkilerin geri döndüğü gözlenmiştir (109). Başka bir çalışmada, yeni tanı konmuş hipertansiyonlu ve metabolik sendromlu 40 hasta, 80 mg/gün telmisartan ve 50 mg/gün losartana 3 ay boyunca randomize edilmiş ve açlık glikozu, plazma insülin, HOMA-IR skorunun losartan gurubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış bulunduğu saptanmıştır (110). Valsartan veya kandesartan ile 6 ay tedavi edilen hipertansiyonlu ve tip 2 diyabetli 18 hastanın incelendiği bir çalışmada, 12 hafta için 40 mg/gün telmisartan tedavisine geçilmiş ve telmisartan tedavisinin açlık insülin ve trigliserid düzeylerini anlamlı bir şekilde azalttığı gözlenmiştir (97).

Çalışmanın sonunda her 3 grupta da görülen insülin direncindeki olumlu gelişme, çalışma süresinin kısalığına rağmen literatür bulguları ile uyumlu olarak bulundu. Tedavinin sonunda telmisartan ve irbesartan kullanan guruplarda HOMA-IR değerlerinin guruplar arası istatistiksel anlamlı bir farkı saptanmadı. Çalışmamızda, insülin direncine etki bakımından telmisartan, irbesartan ve diyet-egzersiz tedavilerinin birbirine üstünlüğü olmadığı bulundu (Tablo-5, Grafik-4).

Sonuç olarak çalışmamızda, telmisartan ve irbesartan ile tedavi edilen guruplarda kan basıncının etkili şekilde düştüğü, insülin direncinin olumlu yönde etkilendiği, inflamasyon belirteci hs-CRP'nin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu etkilerde hs-CRP'deki azalma hariç kontrol gurubuna istatistiksel bir üstünlük sağlanamamıştır. Genel olarak lipid ve glikoz metabolizması üzerine olan etkiler incelendiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Glikoz metabolizmasına olan etkilere bakıldığında, telmisartan kullanan gurubun diğer guruplara kıyasla başlangıç değerlerini daha etkili düşürdüğü

gözlenmiştir. Lipid metabolizmasına olan etkilerde ise telmisartan kullanan gruptaki anlamlı HDL kolesterol artışı dikkat çekmiştir. Diğer lipid parametrelerinin genel olarak her üç grupta da tedavi öncesine göre anlamlı olmayan değişiklikleri gözlenmiştir. Çalışma süresinin kısa olmasına rağmen bulgularımızın literatür bulgularını destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, telmisartan ve irbesartanın kısa dönemde metabolik parametreler üzerine olumlu etkilerinin olduğu, ateroskleroz gelişiminde önemli bir belirleyici olan hs-CRP düzeyini ise istatistiksel açıdan anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır. Bu bulgularla telmisartan ve irbesartanın hipertansiyon tedavisinin yanı sıra, ateroskleroz gelişimini engellemede önemli rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak bu verilerin daha fazla hastanın katıldığı, uzun süreli çalışmaların sonuçları ile desteklenmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Songer TJ, Zimmet PZ. Epidemiology of type 2 diabetes: an international perspective. *Pharmacoeconomics* 1995; 8: 1–11.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
3. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endoc Rev.* 1998; 19: 499–503.
4. Chaour M, Therouks P, Gilfix BM. True fasting serum insulin resistance syndrome and coronary heart disease. *Canon Artery. Dis.* 1997; 8: 683–688.
5. Laakso M. İnsulin resistance and coronary heart disease. *Curr. Opin Lipidol.* 1996; 7: 217–226.
6. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of type 2 diabetes. Prospective studies of Pima Indians. *N. Engl. J Med.* 1993; 329: 1988–1993.
7. Chaix C, Durand-Zeleski I. Impact économique des stratégies de prise en charge du diabète gestationnel. *Diabète Metab.* 1997; 23: 40–47.
8. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soreldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 909–915.
9. Altuntaş Y. İnsülin Direnci ve Ölçüm Metodları. Kitap: Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. İstanbul 2001; 839–852.
10. Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr, Olefsky JM. İnsulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation human adipocytes from control, obese and type 2 diabetes subjects. *Diabetes* 1996; 39: 250–258.
11. Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, Reichart D. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin dependent diabetes and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 471–477.
12. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferannini E. Pathogenesis of type 2 diabetes in: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H,

International textbook of Diabetes mellitus. John Wiley Sons Ltd. 1997: 31; 635–689.

13. Zierath JR, Galuska D, Nolte LA, Thore A, Kristensen JS. Effects of glyseamia on glucose transport in isolated skeletal muscla from patients with type 2 diabetes: İn vitro revelal of muscular insulin resistance. *Diabetologia* 1994; 37: 270–277.
14. Karşıdağ K. İntrasellüler glikoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve klinik önemi. Kitap: *Diabetolojiye Giriş*. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıadağ K, Altuntaş Y. Fatih ofset. İstanbul 1996; 79–86.
15. Gulli G, Ferranini E, Stern M, De Fronzo RA. The metabolic profile type 2 diabetes is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American type 2 diabetes parents. *Diabetes* 1992; 41: 1575–1586.
16. Bell PM. Clinical significance of insulin resistance. *Diabetic Med.* 1996; 13: 504–509.
17. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
18. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia* 1995; 38: 378–388.
19. Yki-Jarvinen H, Williams G. İnsulin resistance in type 2 diabetes. İn: Pickup JC, Williams G, Eds. *Textbook of diabetes*. Black well science ltd. Osney Mead, Oxford, UK. 1997; 20: 21–24.
20. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC. et al. Effect of insulin on oxidative and non-oxidative pathways of free fatty acid metabolizm in human obesity. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: 79–84.
21. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19: 391–395.
22. Howard BV. Lipoprotein metabolizm in diabetes. *Cur. Opin. Lipidol* 1994; 5: 216–220.
23. Korugan Ü, Altuntaş Y, Hekim N. Can insulin mediated supression of FFA and glycerol be used to evalute th lipolytic activity during insulin tolerance test. *Diabetologia* 1997; 40: A245.
24. Zhou Y-P, Grill VE. Long term exposure of rat pancreatic islets to faty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J. Clin. Invest* 1994; 93: 870–876.
25. Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in

- adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
26. Lekka HM, Leaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpuolalo E, Tuomilehto J. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
 27. Executive summary of the Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
 28. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Gurubu Metabolik Sendrom Kılavuzu 2005.
 29. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287: 425–431.
 30. Onat A. Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 1998; 26: 425–431.
 31. OnatA, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 2002; 30: 8–15.
 32. Kozan Ö ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005.
 33. Szalai JA. The biological functions of C-reactive protein. *Vascul. Pharmacol.* 2002; 39: 105–107.
 34. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure and function *Mol Immunol.* 2001; 38: 18–197.
 35. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-Reactive Protein methods Implications for Clinical and Epidemiological Applications *Clin Chem.* 2000; 46: 461–468.
 36. Khuseyinova N, Imhof A, Trischler G, Rothenbacher D, Hutchinson W.L, Pepys M.B, Koenig W. Determination of C-Reactive Protein: Comparasion of Three High-Sensitivity Immunoassays *Clin. Chem.* 2003; 49: 1691–1695.
 37. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.

38. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression on of tumor necrosis factor-alpha: drect role in obesity linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
39. Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and cardiovascular events. *Thromb. Haemost.* 1997; 78: 656–660.
40. Haverkare F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462–466.
41. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship or C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the cardiovascular health study and the rural health promotion poject. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 1121–1127.
42. Ridker PM, Buring JE, Cook NE, Ritai N. C-reactive protein the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follw-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
43. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Ritai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
44. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
45. Yudkin JS, Stehouver CD, Emeis U, Coppack SW. C-reactive protein in healty subjects. Associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Aeterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 972–978.
46. Won-Young Lee, Jeong-Sik Park, Sang-Young Noh, Eun- Jung Rhee, Ki-Chul Sung, Bum- Sao Kim, Jin-Ho Kang. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *International Journal of Cardiology* 2004; 97: 101–106.
47. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.* 1999; 20: 649–688.
48. Wakino S, Law RE, Hsueh WA. Vasculer protective effects by activation of nuclear receptor PPAR-gama. *J. Diabetes Complications* 2002; 16: 46–49.
49. Tenebaum A, Fisman E, Motro M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on PPAR. *Cardiovascular Diabetology* 2003; 2: 4.

50. Vosper H, Khoudoli G, Graham T, Palmer C. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidaemia, and atherosclerosis. *Pharmacol. Ther.* 2002; 95: 47–62.
51. Barbier O, Tora IP, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 717–726.
52. Duez H, Chao YS, Hernandez M, et al. Reduction of atherosclerosis by the peroxisome proliferator activated receptor alpha agonist fenofibrate in mice. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 48051–48057.
53. Dubois M, Pattau F, Kerr-Conte J, et al. Expression of peroxisome proliferator activated receptor gamma in normal human pancreatic islet cells. *Diabetologia* 2000; 43: 1165–1169.
54. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 2210–2219.
55. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094–2099.
56. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 72–75.
57. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1784–1792.
58. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Ann Rev. Med* 2002; 53: 409–435.
59. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, Insulin resistance and the metabolic syndrome. *AM. J. Cardiol.* 1999; 83: 25–29.
60. Hall JE, Brands MW, Zappe DH, Alonso GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertension: Causes, consequences or merely correlations? *Proc. Soc. Exp. Bld. Med.* 1995; 208: 317–329.
61. Hall JE. Hyperinsulinemia: A link between obesity and hypertension? *Kidney Int.* 1993; 43: 1402–1417.
62. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, et al. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 62: 1302–1304.

63. Haffner SM. Epidemiology of hypertension and insulin resistance syndrome. *J. Hypertens.* 1997; 15: 25–30.
64. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, Stern MP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992; 20: 38–45.
65. Julius S, Gudbrandson T, Jemerson K, Anderson A. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J. Hypertens.* 1991; 9: 983–986.
66. Krentz YK: Fortnightly Review: Insulin resistance. *BMJ* 1996; 313: 1385–1389.
67. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities- The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Eng. J. Med.* 1996; 344: 378–381.
68. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, Diabetes Mellitus and insulin resistance. The role of intracellular magnesium. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 346–355.
69. Ogihara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sakoda H, Anai M. et al. Angiotensin II induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 2002; 40: 872–879.
70. McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR. Mechanisms by which angiotensin converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 30–37.
71. Theodore W. Kurtz, Michal Pravenec. A review. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension* 2004; 22: 2253–2261.
72. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care* 2004; 27: 247–255.
73. Jenke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luff FC, Sharma AM. Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. *Diabetes* 2002; 51: 1699–1707.
74. Schiling P, Loffler G. Effects of angiotensin II on adipose conversion and expression of genes of the renin-angiotensin system in human preadipocytes. *Horm. Metab. Res.* 2001; 33: 189–195.
75. Henriksen EJ, Jacop S, Kinnick TR, Teachey MK, Krekler M. Selective angiotensin II receptor antagonist reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension* 2001; 38: 884–890.

76. Chabrashvili T, Kitiyakara C, Blau J. et al. Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285:117–124.
77. Lindholm LH, İbsen H, Borc-Johnsen K, Olsen MH, Dahiof B. et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J. Hypertens.* 2002; 20(9): 1879–1886.
78. Julius S, Kjeldsen SE, Webwer M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 19: 363(9426): 2022–2031.
79. Prisant LM. Preventing type II diabetes mellitus. *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 44(4): 406–413. Review.
80. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CL, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43(5): 993–1002.
81. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity. *Circulation* 2004; 109: 2054–2057.
82. Zhang L, Ma Y, Zhang J, Cheng J et al. A new cellular signaling mechanism for angiotensin II activation of NF- κ B: An I κ B-independent, RSK-mediated phosphorylation of p65. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1148–1153.
83. Li X, Meng Y, Yang XS, Wang WW, et al. Effects of angiotensin II and aldosterone on NF- κ B binding activity in hepatic stellate cells. Article in Chinese. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 374–380.
84. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–1495.
85. Malloy MJ, Kane JP. Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Greenspan FS, Gardner DG (eds). *Basic Clinical Endocrinology*, McGraw-Hill Companies San Francisco, 2004; 766–793.
86. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 593–602.
87. Daniel E. Rosenberg, Jabbour SA, Goldstein BJ. Insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk: approaches to treatment. A review. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 642–653.

88. Williams PT, Krauss RM, Stefanick ML, Vranizan KM, Wood PD. Effects of low-fat diet, calorie restriction, and running on lipoprotein subfraction concentrations in moderately overweight men. *Metabolism* 1994; 43: 655–663.
89. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 461–466.
90. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 397–401.
91. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertension Research* 2004; 27: 457–464.
92. Derosa G, Cicero AFG, Piccinni MN, Fogari E, et al. Comparison of the effect of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: A 12 month, randomised, double-blind study. *Clinical Therapeutics* 2004; 26: 1228–1236.
93. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560–2572.
94. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 412–419.
95. Roberts CK, Bernard RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. *Review. J. Appl. Physiol.* 2005; 98: 3–30.
96. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. The effect of irbesartan in reducing cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetic patients: an observational study in 16,600 patients in primary care. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1625–1631.
97. Miura Y, Yamamoto N, Tsurekawa S, Taguchi S, Ozaki N. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care* 2005; 28: 757–758.

98. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Krikow M. PPAR γ -activating angiotensin type-1receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension* 2005; 46: 137–143.
99. Viberti GC. Rosiglitazone: potential beneficial impact on cardiovascular disease. *Review. Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 128–134.
100. Lebovitz HE, Dole JF, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 280–288.
101. Paul M. Ridker. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Review. Am. J. Cardiol.* 2003; 29: 17K–22K.
102. Jae SY, Fernhall B, Heffernan KS, Jeong M, Chun EM, Lee SH, Park WH. Effects of lifestyle modifications on C-reactive protein: contribution of weight loss and improved aerobic capacity. *Metabolism* 2006; 55: 825–831.
103. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 111: 2518–2524.
104. Schieffer B, Bunte C, Witte J, Hoepfer K, et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 362–368.
105. Link A, Lenz M, Legner D, Bohm M, Nickening G. Telmisartan inhibits beta2-integrin MAC-1 expression in human T-lymphocytes. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1891-1898.
106. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J. et al. Exercise and insulin cause GLUT-4translocation in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: 733–741.
107. Mayer-Dawis EJ, Monaco JH, Hoen HM. et. al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1998; 279: 669–674.
108. Yoshiyumi Tamura, Yasushi Tanaka, Fumihiko Sato, Hirotaka Watada. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 3191–3196.
109. Pershad Singh HA, Kurtz TW. Insulin-sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin-resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 27: 1015.

110. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Corroldi A, Tulli A. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005; 15: 4–6.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yetişmemde büyük emeği geçen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. şazi İmamoğlu ve tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hocalarıma,

Sabrı, ilgisi ve yardımlarıyla tezimi tamamlamamda katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim tez danışmanın Sayın Prof. Dr. Ercan Tuncel'e,

İlgilerinden ve katkılarında dolayı Endokrinoloji Bilim Dalı hocalarım Sayın Prof. Dr. Erdiñç Ertürk ve Sayın Doç. Dr. Canan Ersoy'a,

Birlikte alıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve tezimle ilgili yardımlarından dolayı nefroloji, farmakoloji, mikrobiyoloji laboratuvarları çalışanlarına,

Yoğun asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim sevgili aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

17.04.1974 yılında Gümüşhane'nin Kelkit ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kelkit'te tamamlayıp 1992 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesine girdim. 1998–2001 yılları arasında Kelkit Devlet Hastanesinde 3 yıl pratisyen hekim olarak çalıştım. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Asistanlığını kazandım. Halen Uludağ Üniversitesi tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak hekimlik hayatıma devam etmekteyim.