

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM**  
**DALI**



**HİPERTANSİF TİP 2 DİYABETİK OLGULARDA**  
**TELMİSARTAN VE LOSARTANIN İNSÜLİN**  
**DUYARLILIĞI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**Yan Dal Uzmanlık Tezi**  
**Uzm. Dr. Okan Sefa BAKINER**  
**Ankara/2007**

## TEŐEKKÜR

Tüm üst ihtisas eğitimim boyunca, bana yardımlarını esirgemeyen, beni her konuda destekleyip gözeten başta Doç. Dr. Nilgün Güvener Demirağ ve Doç. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü olmak üzere , İç Hastalıkları ABD. Başkanımız Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e , sağladığı bilimsel imkanlardan dolayı Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal'a , her türlü yardımlarından dolayı Sayın merkez müdürümüz Dr. Turgut Noyan'a , birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum çalışma arkadaşlarıma ve hayatımı adadığım aileme sonsuz teşekkürler.

**Dr. Okan Sefa BAKINER**

## ÖZET

Son zamanlarda, bir anjiotensin reseptör blokörü olan telmisartanın renin-anjiotensin sistem inhibisyonundan bağımsız olarak parsiyel PPAR-gamma aktivitesi göstererek insülin duyarlılığını arttırdığı in-vitro deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bir başka anjiotensin reseptör blokörü olan losartanda böyle bir aktivite bulunamamıştır..

Çalışmamızda hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan ve sulfonilüre tedavisi ile metabolik kontrolü sağlanmış olan tip 2 diyabetik hastalarda telmisartan ve losartanın, metabolik parametreler ve insülin direnci üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya en az üç aydır telmisartan (n=10) yada losartan (n=10) alan , sulfonilüre tedavisi ile metabolik kontrolü sağlanmış yirmi tip 2 diyabetik hasta alındı.Gönüllü onayları alınan hastaların antropometrik ölçümleri alındı, açlık plazma glukozu, bazal insülin düzeyleri, lipid parametreleri,serum adiponektin düzeyleri belirlendi; HOMA-IR ve HOMA  $\beta$ 'ları hesaplandı. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp testi yapılarak insülin duyarlılığını yansıtan M değerleri bulundu. Sonrasında hastaların almış olduğu telmisartan yada losartan kesildi. Onbeş günlük ilaçtan temizlenme periyodunu takiben önceden losartan almış olan gruba (grup1) telmisartan (80mg/gün), önceden telmisartan almış gruba (grup 2) losartan (50 mg/gün) tedavisi başlandı. 12 hafta takip sonunda hastalara bahsedilen antropometrik ölçümler ve laboratuvar testleri ile hiperinsülinemik öglisemik klemp testi tekrarlandı. Independent samples T testi ile grupların başlangıç karakteristik özellikleri karşılaştırıldı. Sonrasında paired samples T testi kullanılarak her grubun bahsedilen ölçümlerinde çalışma başlangıcı ve bitimi arasındaki değişimin anlamlılığı belirlendi.

Çalışmayı 1. gruptan dokuz (yaş ortalaması 51,2±6,4 yıl), 2. gruptan sekiz (44,6±6,2 yıl), toplam 17 hasta tamamladı.Başlangıç karakteristik özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Çalışma bitiminde grup 1 'de kan basıncı,açlık plazma glukozu, glukozile hemoglobin,bazal insülin düzeyi, lipid parametreleri, serum adiponektin düzeyleri, HOMA-IR ve HOMA  $\beta$  ile hiperinsülinemik öglisemik testiyle hesaplanan M değerlerinde başlangıca göre anlamlı farklılık yokken vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinde istatistiksel anlamlı azalma tespit edildi (p=0,034).

Buna karşın grup 2' deki hastalarda vücut ağırlığı dahil bahsedilen hiçbir parametrede çalışma başlangıcı ve bitişi arasında fark yokken hiperinsüliemik-öglisemik klemp testiyle belirlenen insülin duyarlılığında anlamlı artış saptandı (p=0,028).

Bu bulgularla kısa süreli tedavide tip 2 diyabetik hastalarda kan basıncı, kan glukozu, glukozile hemoglobin, lipid parametreleri ve serum adiponektin düzeyleri üzerinde telmisartan (80 mg/gün) ve losartan (50 mg/gün) tedavisi arasında anlamlı farklılık olmadığı, buna karşın losartanın insülin duyarlılığını, telmisartan anlamlı kilo kaybı yaptığı halde bu ilaca göre daha belirgin düzelttiği sonucuna varıldı.

## **SUMMARY**

### **Telmisartan Versus Losartan: The Impact On Insulin Sensitivity Among Hypertensive Type 2 Diabetic Cases**

Angiotensin receptor blockers (ARB) are shown to increase insulin sensitivity via renin-angiotensin system (RAS) inhibition. Recently, telmisartan has been reported to increase insulin sensitivity, by acting as a partial (Peroxisome Proliferator Activator Receptor) PPAR-gamma agonist, regardless of its RAS inhibition, but losartan has no such activity. In this study, we compared the impact of telmisartan and losartan on insulin sensitivity among mild or moderately hypertensive type 2 diabetic cases whose glucose homeostasis were controlled (hbA1c<8) only with sulphonylureas.

Age-sex-weight matched 20 cases who had been on telmisartan (n=10) or losartan (n=10) at least for three months were included. Their anthropometric measurements were performed, blood pressures were recorded. Fasting venous blood samples were obtained for glucose, hbA1c, insulin, lipids and adiponectin. Peripheral insulin resistance was calculated using the formula; (Homeostasis Model Assessment) HOMA-IR. Euglycemic hyperinsulinemic clamp method defined by DeFronzo was performed in each subject and whole insulin sensitivity was derived from glucose disposal rate expressed as mg/kg/min and indicated as 'M' index. Thereafter, telmisartan and losartan were withdrawn within both groups.

A cross-over design was planned, following a wash-out period of 15 days, losartan group (Group 1) was given telmisartan 80mg/day, telmisartan group (Group 2) was administered losartan 50mg/day. After 12 weeks of therapy, all measurements, calculations and the clamp test were re-performed.

General features of the cases at inclusion were similar. Nine cases (90%) in Group 1 and 8 cases (80%) in Group 2 concluded the follow-up. In Group 1, among all follow-up parameters, only weight exhibited a significant decrease at final evaluation ( $p=0.034$ ). In Group 2, only M value was found to increase ( $p=0.028$ ).

Our findings indicated that among hypertensive type 2 diabetic cases, losartan caused a better improvement in whole insulin sensitivity and telmisartan resulted in a more weight loss. These results conflicted with the literature reporting partial PPAR-gamma agonism by telmisartan. However, euglycemic hyperinsulinemic clamp method; the gold standard method in assessing whole insulin sensitivity was used in any of these comparative studies. Additionally, none of them was performed in type 2 diabetic subjects. Depending on our findings, we propose that losartan ameliorates whole insulin sensitivity in short term, whereas telmisartan does not. Compared with partial PPAR-gamma agonism, tissue RAS inhibition may be more effective on insulin sensitivity and regarding this effect, losartan may be more potent than telmisartan.

Key Words: Telmisartan, Losartan, Insulin Resistance

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
Özet	ii
İngilizce özet	iv
İçindekiler dizini	vi
Kısaltmalar ve simgeler dizini	viii
Şekiller dizini	ix
Tablolar dizini	x
Giriş	1
Genel Bilgiler	1
1-İNSÜLİN DİRENCİ	1
1-1.Tanım:	1
1-2.Epidemiyoloji	1
1-3.Fizyopatoloji	2
1-4.İnsülin direnci tanı yöntemleri	7
1-5. Metabolik Sendromun (MS) bir komponenti olarak insülin direnci	9
2-İNSÜLİN DİRENCİ HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ	11
2-1.Postreseptör insülin sinyalizasyon değişiklikleri ve RAS aktivasyonu	12
2-2. Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ve sodyum retansiyonu	15
2-3. İnsülin direnci ve Natriüretik peptitler	15
2-4. Apelin	15
3-ANTİHİPERTANSİF TEDAVİNİN İNSÜLİN DİRENCİ ve DİYABET GELİŞİMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ	16
3-1.RAS İnhibisyonu-Yeni Diyabet Gelişimi ve İnsülin Direnci ile İlgili Klinik Çalışmalar	17

	<b>Sayfa</b>
4-RAS İNHİBİSYONUNUN ANTİDİYABETİK ETKİ MEKANİZMALARI	19
4-1. Kas Kan Akımında Düzeltme	19
4-2.Sempatik Aktivitenin Azalması	20
4-3.İyon Değişimleri	20
4-4.İnsülin Sinyalizasyonunda Düzeltme	20
4-5.Yağ dokusu, SYA ve Adiponektin Üzerine Olan Etkiler	20
4-6.Parsiyel PPAR-gamma Aktivitesi	21
4-7. RAS inhibisyonunun kas fibril yapısına etkisi	24
4-8. RAS inhibisyonunun insülin sekresyonuna etkisi	24
AMAÇ	26
HASTALAR ve YÖNTEM	27
BULGULAR	29
1.Vücut ağırlığı ve VKİ	29
2.Kan basıncı	29
3. Açlık Plazma Glukozu (APG) ve Glikozile	
Hemoglobin (HbA1c) düzeyleri	30
4.Lipid Profili	30
5. Adiponektin	30
6. İnsülin, HOMA-IR, ve M değeri	31
7.HOMA $\beta$	31
8.Serum kreatinin ve potasyum düzeyleri	31
TARTIŞMA	33
SONUÇ	41
KAYNAKLAR	42
EK 1	65



## Kısaltmalar ve Simgeler Dizini

ACEİ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
Ang II	Anjiotensin
ANP	Atrial natriüretik peptid
APG	Açlık plazma glukozu
ARB	Anjiotensin reseptör blokörleri
ATP	Adenozin Trifosfat
AT1R	Anjiotensin reseptörü 1
AT2R	Anjiotensin reseptörü 2
DKB	Diyastolik kan basıncı
GLUT	Glukoz transporter
HbA1c	Glikozile hemoglobin
HDL-K	Yüksek dansiteli lipoprotein
HECT	Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi
HOMA	Homeostasis model assessment
IL-6	İnterlökin 6
IRS	İnsulin reseptör substrat
IVGTT	İntravenöz glukoz tolerans testi
LDL-K	Düşük dansiteli lipoprotein
MAPK	Mitojen aktive edici protein kinaz
NO	Nitrik oksit
PDK 1	Fosfatidil inozitol bağımlı kinaz
PI	Fosfatidil İnozitol
PI3K	Fosfatidil inozitol 3 kinaz
PIP	Fosfatidil inozitol monofosfat
PPAR	Peroksizom prolifer edici aktivatör reseptörü
RAS	Renin- anjiotensin sistemi
ROÜ	Reaktif oksijen ürünleri
SKB	Sistolik kan basıncı
SYA	Serbest yağ asitleri
TNF	Tümör nekroze edici faktör
TZD	Tiazolidinedionlar
VKİ	Vücut kitle indeksi

## Şekiller Dizini

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1. İnsülin salgılanma mekanizması	3
Şekil 2.İnsülin sinyal yolları	3
Şekil 3.İnsülin aracılı GLUT-4 yerdeğişimi	5
Şekil 4. Ang II –PI3K etkileşimi	13
Şekil 5. AngII – RhoA proteini etkileşimi	13
Şekil 6. AngII – NO etkileşimi	14
Şekil 7. Parsiyel PPAR-gamma aktivitesi açısından ARB karşılaştırması	23

## Tablolar Dizini

	Sayfa
Tablo 1. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri	8
Tablo 2. Bireyin özellikleri ve ko-morbiditelerine göre HECT ile hesaplanan ortalama M değerleri	9
Tablo 3. ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri	10
Tablo 4. IDF metabolik sendrom tanı kriterleri	11
Tablo 5:RAS İnhibitörü ilaçların antidiyabetik etkilerini gösteren klinik çalışmalar	18
Tablo 6. Grup 1'deki hastaların çalışma başlangıcında ve bitimindeki özellikleri	32
Tablo 7. Grup 2'deki hastaların çalışma başlangıcında ve bitimindeki karakteristik özellikleri	32

## GİRİŞ

Tip 2 diyabet patogeneğinde insülin direncinin etkin bir rolü bulunmaktadır. Günümüzde insülin direnci ile hipertansiyon arasındaki karşılıklı etkileşim iyi bilinmektedir ve bu etkileşimde renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) önemli bir yeri olduğuna inanılmaktadır. RAS inhibisyonunun insülin direncini azalttığı ve yeni diyabet oluşumunu önlediğine dair kanıtlar bulunmaktadır. RAS inhibisyonu yapan bazı ilaçların bu inhibisyondan bağımsız ek mekanizmalarla insülin duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur. Halen bu durumun klinik uygulamadaki yararları araştırılmaktadır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **1-İNSÜLİN DİRENCİ**

#### **1-1.Tanım:**

İnsülin direnci, fizyolojik konsantrasyonlarda üretilen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması durumudur (1).İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinde sentez edilip salınması, portal sistem yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak, bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin , hormon etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, sonuçta organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır (2).

#### **1-2.Epidemiyoloji**

Nondiyabetik popülasyonun yaklaşık %20'sinde insülin duyarlılığının bozulduğu, bu oranın obez nondiyabetik olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (3,4).

İnsülin duyarlılığındaki bozulma glukoz, lipid metabolizması ve kan basıncı dengesinde bozulmalara sebep olur ki, metabolik sendrom bu durumun kaçınılmaz sonucudur (5,6). Ülkemizde 2004 yılında yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı kadınlarda %40.1, erkeklerde %25.2 ve toplamda %34.9 olarak tespit edilmiştir(7). NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre ABD 'de 47 milyon insan metabolik sendrom hastasıdır ve bunların %44'ü 50 yaş altındadır. Hastaların %80'ni ise tip 2 diyabet olguları oluşturmaktadır (8).

### **1-3.Fizyopatoloji**

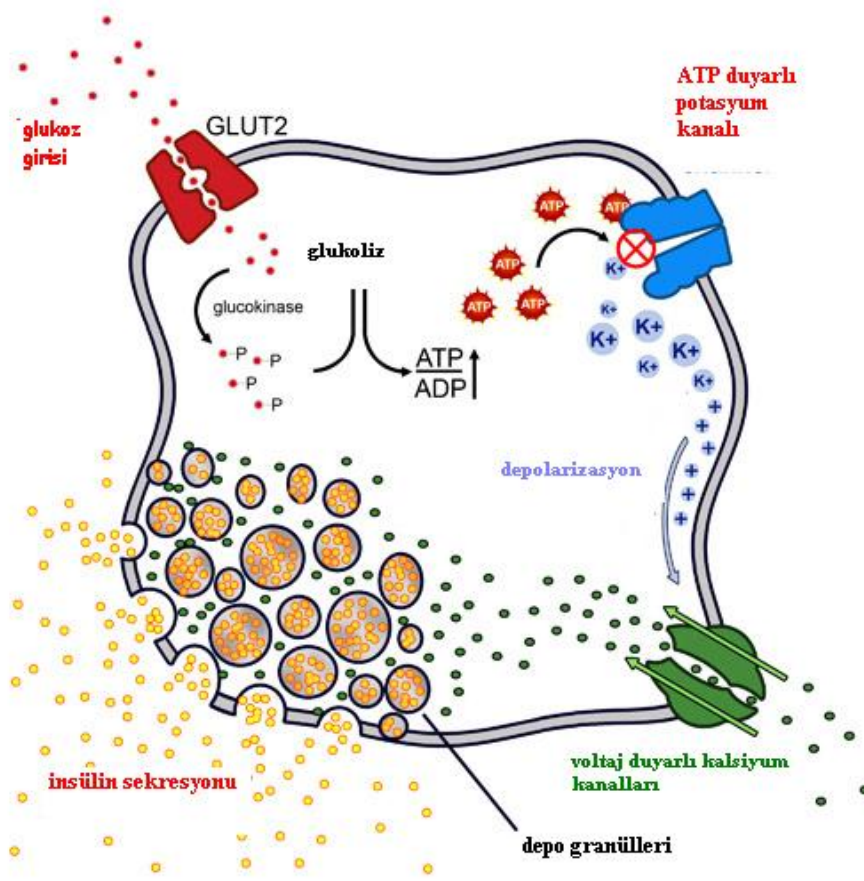
#### **İnsülin salınımı**

İnsülin, pankreas beta hücrelerinden salgılanan 51 aminoasitli anabolik peptid bir hormondur. Birbirine iki disülfid bağı ile bağlı 21 aminoasitli A zinciri ile 30 aminoasitli B zincirinden oluşur (9). İnsülin, ilk olarak düz endoplazmik retikulumun ribozomunda preproinsülin olarak sentezlenir. Preproinsülin golgi aparatında proinsüline dönüşerek salgı granülleri içerisinde depolanır. Uyaran etkisiyle salgı granülleri, hücre zarıyla füzyon oluşturarak; ekzositoz yoluyla depolanmış insülini, proinsülininden hidroliz yoluyla ayrılan C-peptidi ve bir miktarda proinsülini salgılar (10). Normalde bazal insülin salınımı, 9-14 dakikalık pulsatil salınımlar şeklinde olur (11). İnsülin sentezinin ve sekresyonunun majör düzenleyicisi glukozdur (12-13). Ortamda bulunan glukoz, GLUT-2 adı verilen özel taşıyıcılarla beta hücresine alınır ve burada glikolize olarak ortamdaki ATP miktarını artırır. Artmış ATP hücre membranında bulunan potasyum duyarlı ATP kanallarının kapanmasına neden olur ki, bu da hücrede potasyum geçirgenliğini azaltarak hücre membranının depolarizasyonuna sebep olur. Membran depolarizasyonu voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır ve hücre içine kalsiyum girişi olur. Artmış hücre içi kalsiyumu, salgı granülünün depoladığı insülini ekzositozla salınmasına neden olur (14-17). (Şekil 1)

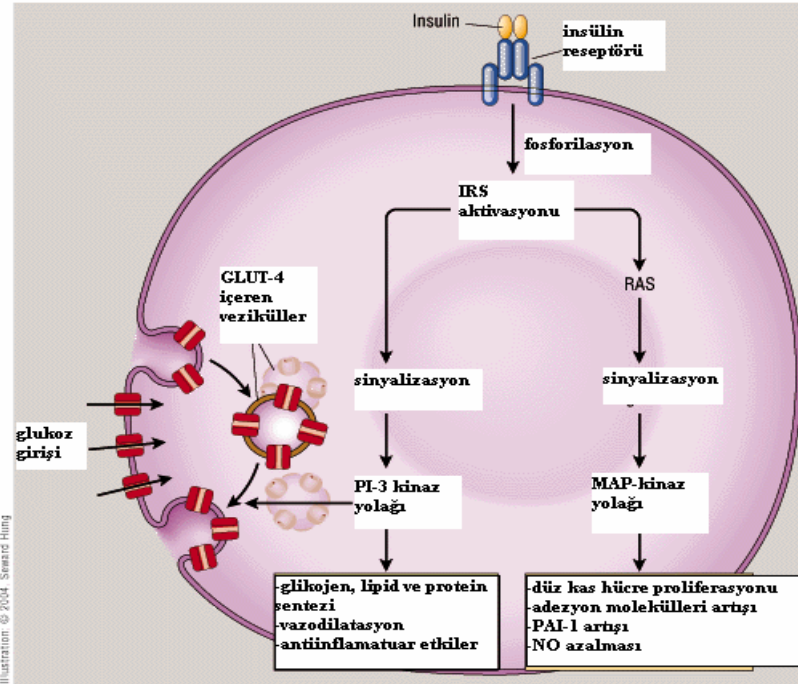
#### **İnsülin Sinyal Yolağı**

İnsülin, etkilerini hedef hücre membranındaki insülin reseptörleri üzerinden gösterir. İnsülin reseptörleri , ikisi ekstraselüler alfa subuniti ve ikisi transmembran beta subuniti olmak üzere heterotetramerik yapıda bulunur. İnsülin, alfa subunite bağlandığında, reseptörün beta subunitindeki intrinsik tirozin kinaz aktivitesini uyarır (18-20).

Tirozin kinaz aktivitesi ile beta subunitte yer alan tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu gerçekleşir. Bu durum insülin reseptör aktivasyonunun ilk basamağıdır (21-22). İnsülin reseptörünün aktivasyonu, reseptörle ilişkide bulunan ve insülin reseptör substratı (IRS) denilen bir seri proteinin serin-treonin grubunda fosforilasyona sebep olur ki bu durum, insülinin hangi etkiyi göstereceğini belirleyen sinyal yolaklarını harekete geçirir. Fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI 3 kinaz) yolağı ve mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolağı olmak üzere iki ana yolak vardır. PI 3 kinaz yolağı, glukozun hücre içine alınmasıyla ilgili kaskad sisteminden sorumluyken, MAPK yolağı protein sentezi ile ilgili genlerin ekspresyonundan sorumludur (23-25). (Şekil 2)



Şekil 1. İnsülin salgılanma mekanizması



Şekil 2. İnsülin sinyal yolları

Glukoz transportundan sorumlu olan yolakta aktive olmuş IRS proteinleri, intraselüler bir enzim olan PI 3 kinazla temasa geçerek aktivasyonu sağlar. Aktive PI3 kinaz, fosfatidil inozitol (PI) substratlarını fosforile ederek; PIP, PIP2 ve PIP3 oluşumunu sağlar (26). Bu moleküller fosfatidil inozitol bağımlı kinaz (PDK1) enzimine bağlanarak bu enzimi aktive eder ki, PDK1 protein kinaz B olarak da bilinen AKT fosforilasyonunu sağlar. Aktive olmuş AKT, sitozolde bulunan GLUT-4 adlı glukoz tanspot proteininin plazma membranına doğru yer değiştirmesini sağlar. Bu şekilde plazma membranına doğru yerdeğiştiren GLUT-4, glukozun hücre içine girişine olanak sağlar (27-39).

Metabolik aktif hücrelerde GLUT-4 yerdeğiştirmesi , PI-3 kinaz yolağı dışında da gerçekleşebilir. Bundan sorumlu bir diğer yolak da Cbl/CAP'dır. Cbl/CAP kompleksi, insülin reseptörleri ile temasta bulunan adaptör bir protein kompleksidir. İnsülin reseptör aktivasyonu, Cbl fosforilasyonuna yol açar ki, bu da GLUT-4 yerdeğişimini sağlayan TC-10 proteinini aktive eder. Bu şekilde PI-3 kinaz yolağından bağımsız olarak da GLUT-4 yerdeğişimi gerçekleşebilir. Her iki yolak değişik sinyal mediatörleri aracılığıyla birbiriyle ilişki içerisinde (40-42) (Şekil 3).

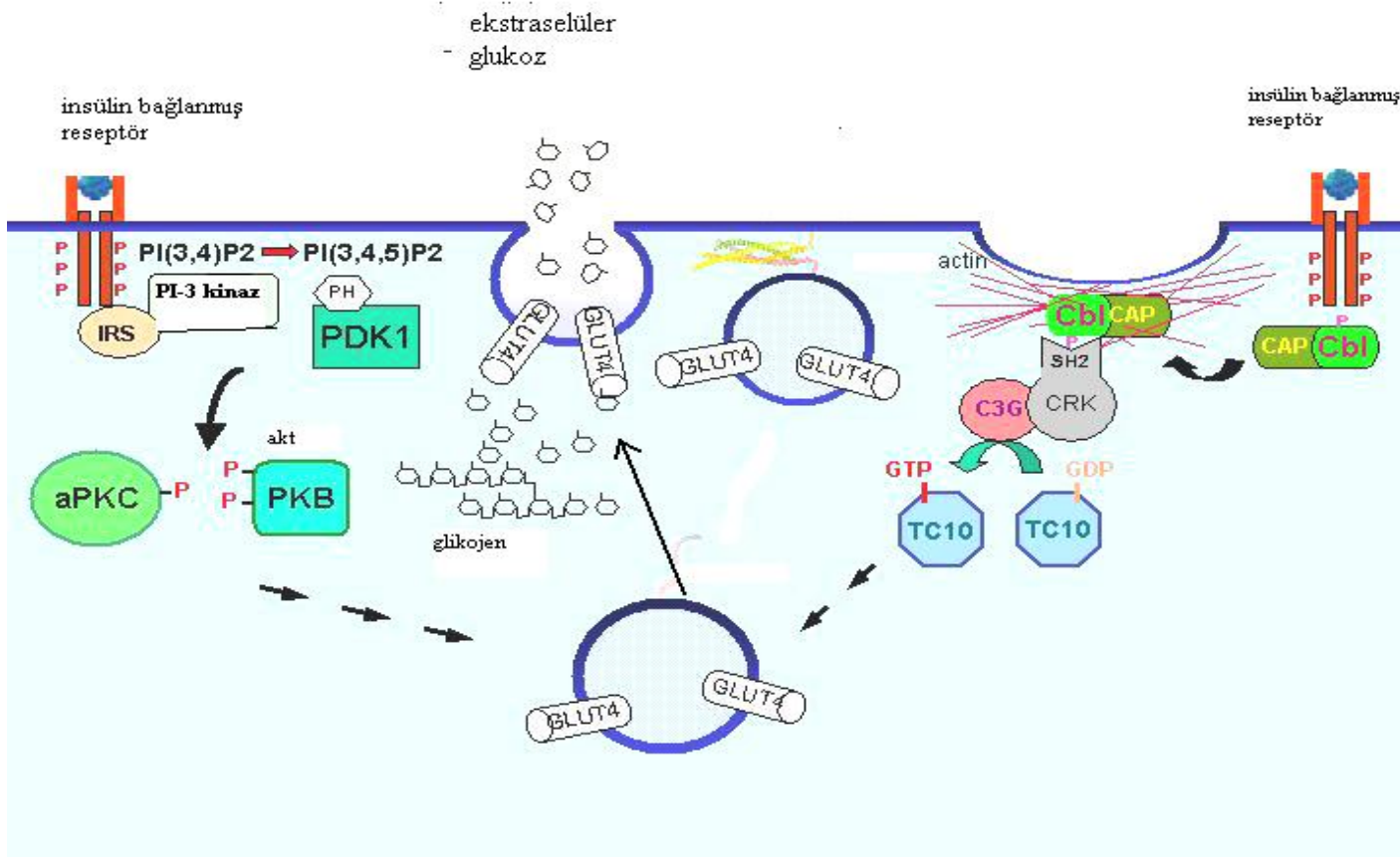
### **İnsülinin metabolik etkileri**

İnsülin ,metabolik etkilerini başlıca karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu üzerinde enerji depolanmasını arttırarak ve anabolizan etkiyle gösterir.

Glukoz metabolizmasına etkisi: Yağ ve kas dokusuna artmış glukoz transportu, karaciğer ve kasta glukojenezin artması, karaciğerde glukojenoliz ve glukoneojenezin inhibisyonu başlıca etkileridir (43-47). İnsülin, bu şekilde glukozun depolanmasına ve gerektiğinde enerji substratı olarak kullanılmasına olanak sağlar.

Yağ metabolizmasına etkisi:İnsülin damar çeperindeki lipoprotein lipazı stimule ederek dolaşımdaki trigliseridden zengin şilomikronların klerensini arttırır. Yine insülin, yağ dokusundaki lipoprotein lipazı aktive ederken, iskelet kasındakini inhibe eder. Bu durum, kas dokusundaki trigliseridlerin mobilizasyonunu ve yağ dokusunda serbestleşerek depolanmasını sağlar.(48). İnsülin yağ hücrelerindeki trigliseridlerin yağ asitlerini re-esterifiye eder.(49). Yine karaciğer ve yağ dokusundaki hormon sensitif lipazı inhibe ederek, lipolizi ve kana serbest yağ asidi serbestleşmesini önler.(50). Bu durum da insülinin yağ metabolizması üzerine mutlak etkisi trigliseridlerin depolanması ve lipolizin azalarak serbest yağ asitlerinin salınımının önlenmesi şeklinde olur.

Protein metabolizmasına etkisi: İnsülin, hepatositlere ve iskelet kasına aminoasit transportunu arttırır. Yine bu dokulardaki ribozomların sayısını ve translasyonel etkinliğini çoğaltır.



Şekil 3.İnsülin aracılı GLUT-4 yerdeğişimi



Glukoneojenezi inhibe ederek aminoasitlerin protein sentezinde substrat olarak kullanılmasına olanak sağlar. Bu etkiler protein sentezinin artışıyla sonuçlanır (51). İnsülin protein yıkımını da inhibe eder (52). Net etki, katabolizmanın önlenmesi ve protein sentezinin artmasıdır. Diğer etkileri: İnsülin endotel kaynaklı nitrik oksid üretimini arttırarak vazodilatasyona yol açar (53,54). Hiperinsülinemik durumlarda, MAPK yolağı etkisiyle vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu artar (55). Aynı şekilde, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) düzeyi artarak fibrinoliz inhibe olur (56).

### **İnsülin direnci mekanizmaları**

İnsülin reseptör mutasyonları, insülin gen mutasyonları ve dolaşımdaki insülin otoantikörleri insülin direncine neden olabilirse de, günümüzde insülin direncinin en yaygın sebebi olarak reseptör sonrası düzeyde meydana gelen moleküler-biyokimyasal anormallikler kabul edilmektedir (57-59). Yakın zamanda insülin direncinde MAPK yolağının korunduğu, hatta tip 2 diyabetiklerde aşırı aktive olduğu, ancak PI-3 kinaz yolağında insüline karşı cevabın bozulduğu gösterilmiştir (60). Artmış insülin sekresyonu, insülin direncini kompanse edebilir, ancak bu kompensasyon yeterince gerçekleşemezse tip 2 diyabet ortaya çıkar (61). Çalışmalar, obezite ve insülin direnci arasındaki yakın ilişkiyi ortaya koymuştur (62-65). Yağ dokusundan, insülin sinyalizasyonuna etkisi olan değişik proteinler ve metabolitler salınır. Yağ dokusundan salınan serbest yağ asitleri (SYA), tümör nekroze edici faktör alfa (TNF alfa), interlökin 6 (IL-6) ve rezistin insülin sinyal yolaklarında inhibisyon yaparken, adiponektin ve leptin bu yolakları etkinleştirir (66-68). Yağ dokusu kaynaklı artmış SYA, IRS-1 fosforilasyonunda ve PI-3 kinaz aktivasyonunda bozulmaya sebep olur. Yine SYA kasta intramiyoselüler trigliserid ve uzun zincirli yağ asidi açıl koenzim A birikimine yol açarlar ki bu da aynı yolak üzerinde olumsuz etkiler gösterir. SYA, keza glukoz-6-fosfataz gibi glukoneojenezde görev alan enzimleri indükleyerek hiperglisemiyi arttırır(69-75). Ayrıca yağ dokusundan salınan lipid metabolitleri protein kinaz C enzimini aktive ederek insülin reseptörü ve IRS'larda serin-treonin gruplarının fosforilasyonuna neden olur ki bu durum da insülin sinyalizasyonunu zayıflatır (76-82). Yağ dokusu kaynaklı bir molekül olan TNF alfa'nın tirozin kinaz inhibisyonuna, IRS-1'de serin fosforilasyonuna, IRS-1 ve GLUT-4'ün ekspresyonunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca TNF alfa'nın adiposit diferansiyasyonunu önlediği de gösterilmiştir. Diferansiye olmamış adipositlerden insülin direnci üzerine etkili mediyatörler fazla miktarda salgılanır (83-86).

Adipoz doku makrofajları obezitede artar ve fazla miktarda IL-6 ekspresyonu yapar (87). IL-6 primer insülin sinyalizasyonunu IRS-1'deki tirozin gruplarının fosforilasyonunu ve

PI-3 kinaz aktivitesini azaltarak bozar (88-90). TNF alfa ve IL-6 hepatik glukoneojenezi arttırarak hiperglisemiye neden olur (91).

Rezistin, adiposit kaynaklı bir diğer proteindir ve obezite ile ilişkili insülin direncinde artmış seviyelerde saptanmıştır. İnsülin direnci üzerine olan etki mekanizmaları tam netlik kazanmamıştır (92-94).

Tüm bu bahsedilen adipositokinlerin etkisiyle gerçekleşen insülin direnci neticesinde kompensatuvar hiperinsülinemi oluşur. Ancak bu durumda da insülin reseptör sayısında orta derecede bir azalma (down-regülasyon) oluşur ki, bu da insülin direncinin artmasına katkıda bulunur (95,96).

#### **1-4.İnsülin direnci tanı yöntemleri**

Genel amaç dokulardaki insülin duyarlılığını belirlemek ve beta hücre fonksiyonlarını değerlendirmektir. Tanısal metodları kolay anlaşılabilirliği bakımından üç ana kısımda toplamak mümkündür. 1) Sadece insülin direncini ölçen metodlar, 2) Sadece beta hücre fonksiyonlarını ölçen metodlar, 3) Her ikisini birlikte ölçen metodlar. İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonları ayrı ayrı ya da birlikte dinamik testlerle belirlenebilir. Ancak bu testler hem maliyetli, hemde zaman alıcı olduğundan genellikle araştırma amaçlı kullanılırlar. Homeostatik testlerle insülin direnci ve beta hücre fonksiyonlarını ancak birlikte değerlendirmek mümkün olabilir. Bir çok sınırlamalara rağmen bu yöntemler epidemiyolojik çalışmalarda ve günlük klinik kullanımda geleneksel yerlerini almışlardır (97). Tanısal metodların basit sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir. 1979 yılında DeFronzo tarafından geliştirilen hiperinsülinemik-öglisemik klemp testi (HECT) yöntemi halen insülin direnci tayininde altın standart olarak kabul edilmektedir (98). Dinamik bir test olup, sabit hızda insülin infüzyonu varlığında, kişiyi öglisemide tutmak için glukoz verilmesi esasına dayanır. Amaç hiperinsülinemi yaratarak hepatik glukoz çıkışını baskılamak, dışarıdan verilen glukozun dokular tarafından kullanılabilirliğini değerlendirebilmektir. Bu yöntemle, sabit hızdaki insülin infüzyonu altında kişiyi öglisemide tutabilmek için ne kadar çok glukoz gerekirse insülin direnci o kadar az, başka bir deyişle insülinin etkinliği o kadar fazladır. Test öncesi 3 gün standart diyet alan kişiye 12 saat açlık sonrası iki ayrı koldan damar yolu açılır. Bir koldan dekstroz ve insülin üçlü musluk yardımıyla aynı damar yolundan gönderilirken diğer kol özel bir kol ısıtıcısı içine konur. Bu şekilde ısınan ekstremitede kapillerler genişleyeceğinden, arteryel sistemden venöz sisteme hızlı kan geçişi sağlanarak venöz kan arteryelize olur. Bu koldan belli aralıklarla glukoz örneklemeleri yapılarak sabit dozda insülin infüzyonu altında kişiyi öglisemide tutmak için verilmesi gereken glukoz miktarı hesaplanır. Veriler insülinle sağlanan glukoz kullanımını verir ve ‘M’ değeri olarak adlandırılır. Bazı

vakalarda HECT ile sağlanan M değerleri (mg/kg/dk) Tablo 2’de verilmiştir. Bir başka yöntem ise HOMA-IR (homeostasis model assessment) indeksi hesabıdır. Özel bir hazırlık gerektirmeyişi, kolay ve ucuz olması, eğitilmiş personel gerektirmemesi nedeniyle HOMA-IR indeksi günlük klinik uygulamada sıklıkla kullanılan bir insülin direnci ölçüm yöntemidir (99). HOMA-IR: { Açlık Glukoz (mmol/l) X Açlık İnsülin ( $\mu$ U/ml) } / 22.5 formülü ile hesaplanır. İnsülin direncini gösteren sınır değer değişik popülasyon çalışmalarında 2,1-3,8 arasında değişmektedir (100-104) . İnsülinin pulsatil bir salgı kinetiğine sahip olması, rutin ölçüm yöntemlerinde insülin-proinsülinin birlikte ölçülmesi nedeniyle yanlış yorumlamalara yol açabilir (105,106).

Tablo 1. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri

<p>A-SADECE İNSÜLİN DİRENCİNİ ÖLÇEN DİNAMİK METODLAR</p> <p>1-Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)</p> <p>2-İnsülin Tolerans Testi (ITT)</p> <p>B-HEM İNSÜLİN DİRENCİNİ HEMDE BETA HÜCRE FONKSİYONUNU ÖLÇEN DİNAMİK METODLAR</p> <p>1-Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)</p> <p>2-Sık Aralıklı IVGTT (Minimal Model)</p> <p>3-Hiperglisemik Klemp Testi</p> <p>C-SADECE BETA HÜCRE FONKSİYONUNU ÖLÇEN DİNAMİK METODLAR</p> <p>1-Arginin Testi</p> <p>2-Kademeli Glukoz İnfüzyon Testi</p> <p>D-HEM İNSÜLİN DİRENCİNİ HEMDE BETA HÜCRE FONKSİYONUNU ÖLÇEN STATİK METODLAR</p> <p>I.Açlık Testleri</p> <p>1-Açlık Plazma İnsülini</p> <p>2-HOMA-IR</p> <p>3-QUICKI</p> <p>4-HOMA<math>\beta</math> (%)</p> <p>5-Açlık Plazma Glukoz-İnsülin Oranı</p> <p>6-McAuley İndeksi</p> <p>2-OGTT ile Belirlenen Testler</p> <p>Matsuda İndeksi, MCRest, Cederholm İndeksi, Gutt İndeksi, İnsülinojenik İndeks, Stumvoll İndeksi, Avignon İndeksi, Belfiore İndeksi</p>
---

Tablo 2. Bireyin özellikleri ve ko-morbiditelerine göre HECT ile hesaplanan ortalama M değerleri

Normal bireyler	4.7-8.7
Tip 2 DM	2.9
Üremi	3.4
Obezite	3.5
Tip 1 DM	4.3
İleri yaş	5.8
Maraton sporcusu	10
Halterci	10.3

### 1-5. Metabolik Sendromun (MS) bir komponenti olarak insülin direnci

Metabolik Sendromun santral obezite ve insülin direnci temelinde geliştiğine dair güçlü ipuçları bulunmaktadır (107). Muhtemel kilit nokta abdominal obezite gelişimi ve bunu takip eden insülin direncidir. İlk olarak 1988 yılında, Reaven, insülinin invivo etkisinin bozulması ile başlayan metabolik anomalilerin, kolesterolün klasik olarak bilinen tablosu dışında, farklı bir dislipidemi ve hipertansiyon ile birlikte kardiyovasküler olaylara yol açtığını göstermiş ve bu antiteyi “sendrom x” olarak tanımlamıştır. Trigliserid yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve insülin direnci ile birlikte artmış insülin değerlerini, sendromun bileşenleri olarak saymıştır (108). On yıl sonra; 1998’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon (> 160/90 mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin birarada olmasını insülin direnci sendromu adı ile tanımlamıştır (109). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program (NCEP) Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırlamıştır. Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (110). (Tablo 3) Açlık kan şekeri için önerilen 110 mg/dl sınır değeri, daha sonra Amerika

Diyabet Derneği'nin (ADA) önerdiği gibi 100mg/dl olarak uyarlanmıştır (111,112). 2005 yılı başlarında, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Metabolik Sendrom adı ile benzer kriterleri baz alarak tanı kılavuzu yayınlamıştır. IDF, temel olarak abdominal obeziteyi kriter almış ve ona eşlik edecek dört bileşenden ikisinin müspet olmasını tanı için yeterli saymıştır (113). (Tablo4) Ülkemizde, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu'nun metabolik sendrom tanısı için getirdiği kılavuz önerisinde ise; insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve aşikar diabetes mellitus tanılarında en az birine, aşağıda tanımlanan bulgulardan en az ikisinin eşlik etmesi gerekmektedir. Bu bulgular; hipertansiyon (sistolik 130, diastolik 85 mm/Hg üstü), dislipidemi (trigliserid 150 mg/dl üstü veya HDL-K düzeyinin erkeklerde 40 mg/dl altı, kadınlarda 50 mg/dl altı), abdominal obezite [vücut kitle indeksi (VKİ) 30kg/m<sup>2</sup> üstü veya bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88cm ve üstü olması], mikroalbuminüri varlığı (idrarda albumin atılımı 20 mcg/dakika veya albumin kreatinin oranı 30mg/gram üstü) olarak belirlenmiştir (114).

Tablo 3. ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri

**ATP III: Metabolik Sendrom**

Aşağıdaki kriterlerden en az üçünün olması

- Bel Çevresi: erkekler için > 102 cm ve kadınlar için > 88 cm
- Serum trigliserid  $\geq$  150 mg/dL
- HDL-C erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL
- Kan Basıncı  $\geq$  130/85 mm Hg
- Serum glukoz  $\geq$  100 mg/dL

Tablo 4. IDF metabolik sendrom tanı kriterleri

IDF metabolik sendrom tanı kriterleri*	
Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	$\geq 94$ cm
Kadın	$\geq 80$ cm
Trigliserid	$\geq 150$ mg/dL
HDL	
Erkek	$< 40$ mg/dL
Kadın	$< 50$ mg/dL
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg
Açlık plazma glukozu	$\geq 100$ mg/dL
*Abdominal obeziteye eşlik eden en az iki bileşenin olması	

## 2-İNSÜLİN DİRENCİ HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ

Hipertansiyon, insülin direnci ve hiperinsülinemi ilişkisi iyi bilinmektedir. Tedavisiz esansiyel hipertansif hastalarda açlık ve tokluk insülin düzeyleri normotansif kontrollerden yüksek bulunmuş ve vücut kitle indeksine göre düzeltme yapıldığında plazma insülin düzeyi ile kan basıncı arasında direkt bir ilişki bulunmuştur (115-123). Diğer taraftan esansiyel hipertansiyon-plazma insülin düzeyleri arasındaki bu ilişki sekonder hipertansiyonda saptanmamıştır (118). Bu durum insülin direnci-esansiyel hipertansiyon ilişkisinin genetik bir zemini olabileceğini düşündürmüştür (124,125). Çalışmalarda, kromozom 7q defektinde  $\beta 3$  adrenoseptör mutasyonu, hiperinsülinemi, hipertansiyon ve leptin defektleri saptanmıştır. Bir yağ asidi transporterleri olan CD-36 mutasyonunda da insülin direnci ve hipertansiyon eğilimi artar.(124,125). Ancak, bu genetik zemin, hipertansiyon-insülin direnci ilişkisinde çok küçük bir yer tutmaktadır. Asıl sorumlunun, insülinin postreseptör sinyal yollarındaki anormallikler ve diğer metabolik bozukluklar olduğu düşünülmektedir (118-121). Bu bozukluklar; hücre membran iyon değişimlerine, artmış sempatik sistem ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivitesine, azalmış atrial natriüretik peptid (ANP) düzeylerine, sodyum retansiyonu ve volüm artışına, neticede artmış sol ventrikül kitlesi ve kardiyak hiperaktiviteye sebep olurlar (119).

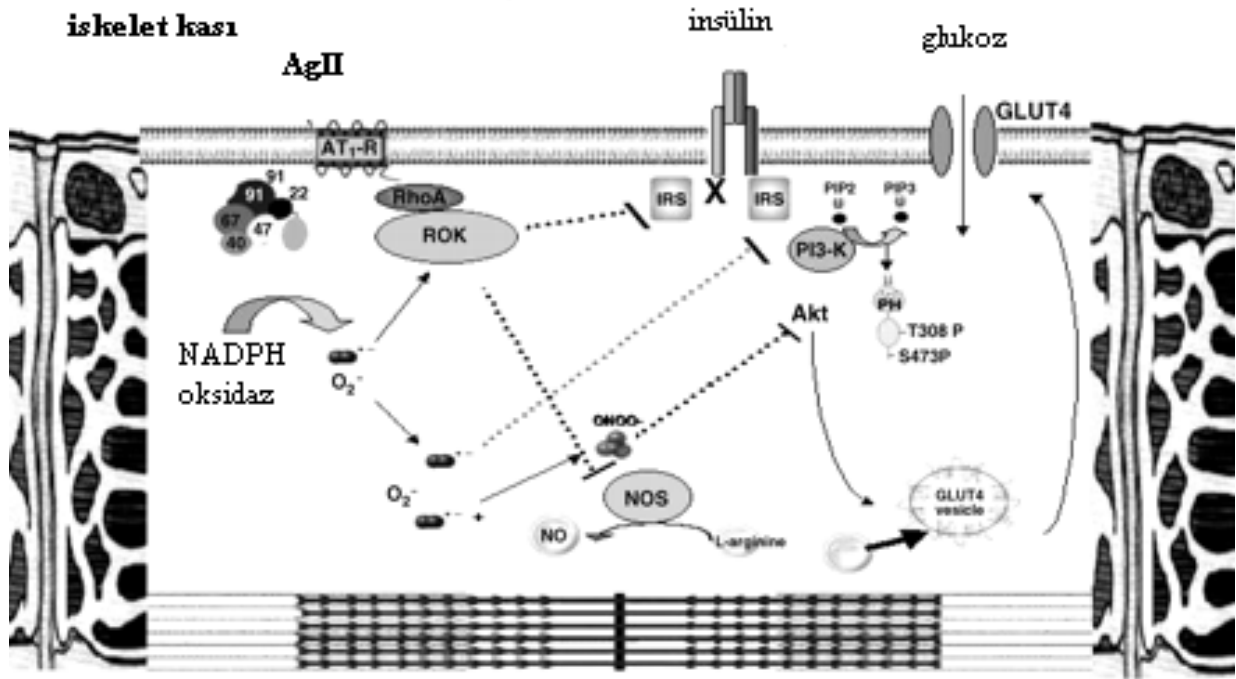
Önemli bir nokta, tek başına hiperinsülineminin kan basıncını olumsuz etkilemediğidir. Örneğin, insülinoma hastalarında hipertansiyon saptanmaz (126). İnsülin infüze edilen köpeklerde de kan basıncı yükselmesi saptanmamıştır (127). Bu durumda,

kronik insülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen kompensatuar hiperinsülineminin kan basıncı üzerine olumsuz etkiler yaratacağı düşünülebilir.

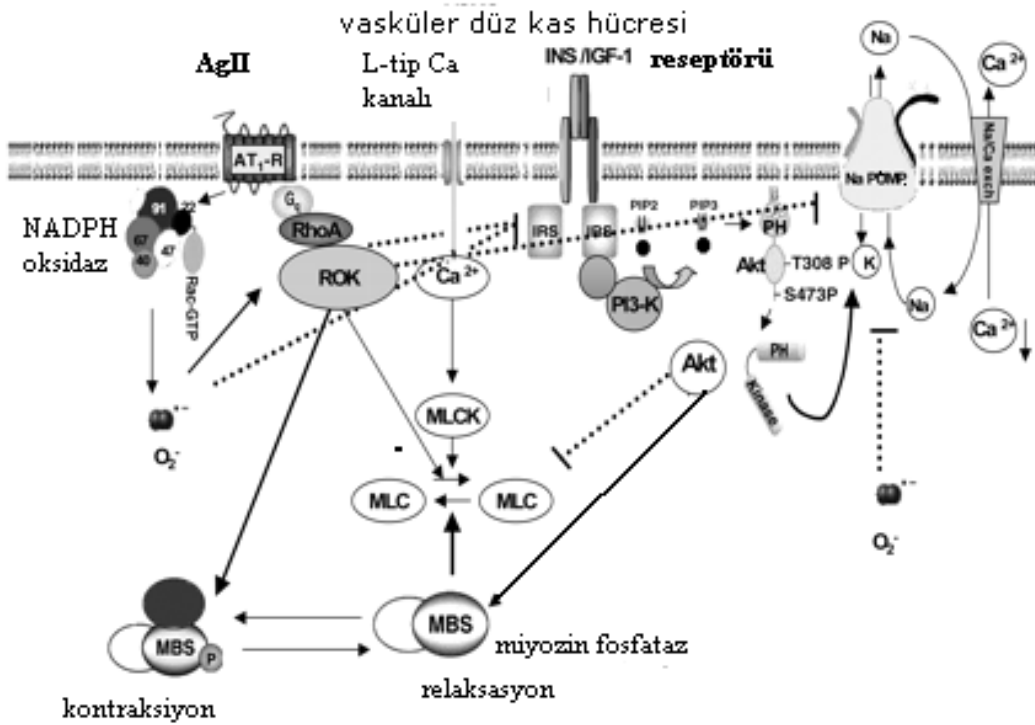
## **2-1.Postreseptör insülin sinyalizasyon değişiklikleri ve RAS aktivasyonu**

İnsülinin postreseptör PI3-kinazı aktive etmesi, endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) artışı ve vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstrüksiyona yol açan miyozin hafif zinciri aktivitesinin azalmasına neden olur. Bu durumda, vazodilatatör etki oluşur (128). İnsülin direncinde, PI-3 kinaz sinyalizasyonundaki bozulma nedeniyle, anılan normal cevap kaybolmuştur (129).

Ayrıca, insülin direncinde, postranskripsiyonal mekanizmalarla, anjiotensin reseptörü 1(AT1R) upregülasyonu ve anjiotensin II (Ang II) üretim ve etkinliğinde artış meydana gelir (128,130). Ang II'nin, insüline bağlı oluşan vazodilatasyonu ve glukoz transportunu inhibe ettiğini gösteren pek çok kanıt vardır (131-145).AngII, membrana bağlı NADPH oksidaz aktivasyonuna yol açarak, reaktif oksijen ürünlerini (ROÜ) artırır. Bu ürünler, endotel hücrelerince üretilen NO'ı peroksinitrat formuna çevirip biyoyararlanımını azaltır ve bu etki, AT1R blokajı ile inhibe olur(146-148). AngII infüzyonunun, endotel bağımlı vazorelaksasyonu azaltması ve bu etkinin ortama antioksidan bir ajan olan süperoksid dismutaz eklenmesi ile ortadan kalktığının görülmesi, bu hipotezi desteklemektedir (149). Yine AngII, miyozin hafif zincirinin kalsiyum duyarlılığını arttıran bir sinyal proteini olan RhoA'nın fosforilasyon yoluyla aktivitesini artırır. Bu durum, vasküler düz kas kontraksiyonuna ve vazokonstrüksiyona sebep olur (150)(Şekil 4,5). İnsülin ve AngII, bu yollarda kontrregulatuar moleküller olarak görev alır. Aynı karışıklık, glukoz tutulumu (uptake'i) için de söz konusudur. Kronik AngII infüzyonunun, rat soleus kasında insüline bağlı glukoz tutulumunu azalttığı gösterilmiştir. Sebep olarak invitro ortamda, AngII'nin insülin reseptöründe serin fosforilasyonunu arttırdığı, IRS-1'de serin fosforilasyonu yaparak insülinle uyarılan tirozin fosforilasyonunu inhibe etmesi,, intrinsik PI-3 kinaz yolağını baskılayarak GLUT-4 translokasyonunu ve glukoz tutulumunu azaltması gösterilmiştir (151-153). Bu etkilerden primer olarak AngII etkisiyle ROÜ'nin artışı sorumlu tutulmaktadır(154). Doku RAS aktivasyonunun, PI-3 kinaz yolağında inhibisyon yaptığı bilinen lokal TNF alfa artışına da yol açtığı bildirilmiştir (155). Bu durumda da glukoz tutulumu azalır (Şekil 6). Visseral adipoz dokuda RAS aktivitesinin bulunduğu ve parakrin etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Obezite ilişkili insülin direncinde doku RAS aktivitesinde artış olur (116,122). Yağ hücrelerinde AT1R stimülasyonu, adiposit hücre boyutunda artışa sebep olur ve bu hücrelerden insülin direncinde rol alan TNF alfa, sebest yağ asitleri, IL-6 gibi adipokinlerin salınımı artar (156).

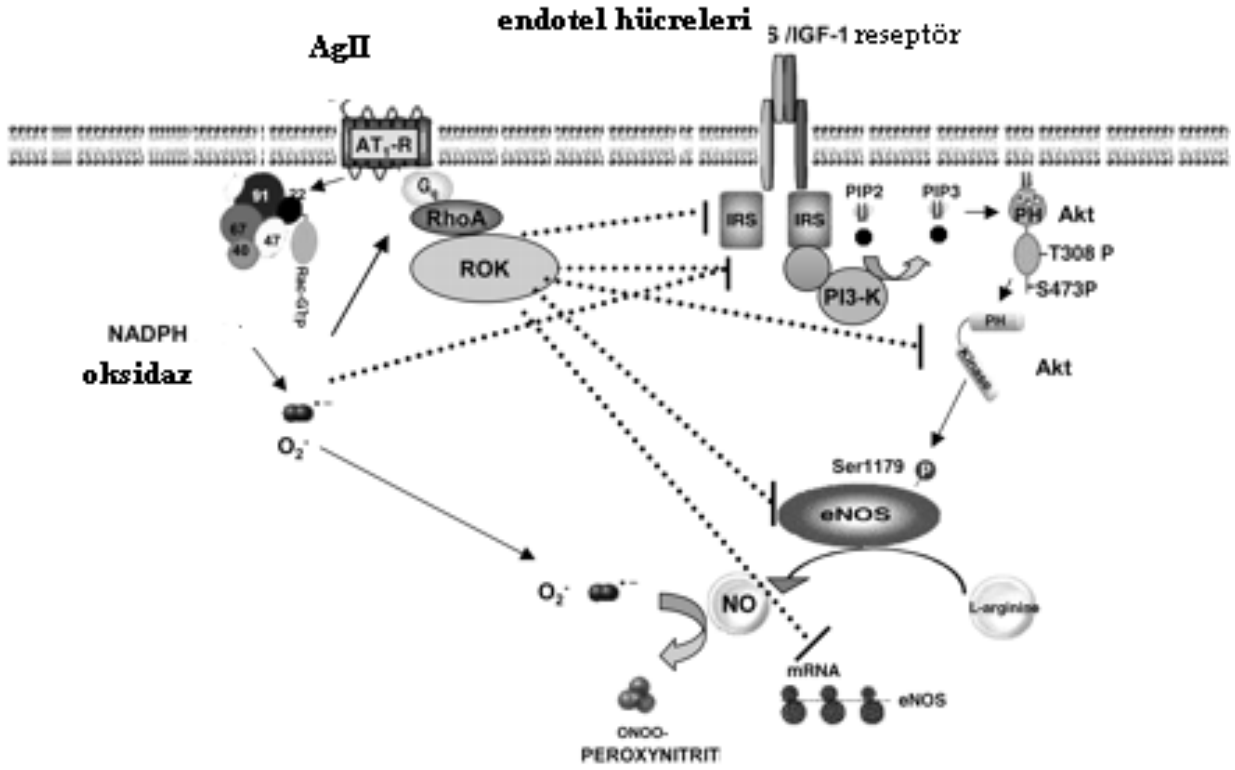


Şekil 4 Ang II –PI3K etkileşimi (Sowers JR *Insülin resistance and hypertension*Am J Physiol Heart Circ Physiol 286: H1597–H1602, 2004'den alınarak düzenlenmiştir).



Şekil 5 AngII – RhoA proteini etkileşimi (Sowers JR *Insülin resistance and hypertension*Am J Physiol Heart Circ Physiol 286: H1597–H1602, 2004'den alınarak düzenlenmiştir).





Şekil 6 AngII – NO etkileşimi (Sowers JR *Insulin resistance and hypertension* Am J Physiol Heart Circ Physiol 286: H1597–H1602, 2004’den alınarak düzenlenmiştir).

Sonuç olarak; insülin direnci-hiperinsülinemi-AT1R aracılı artmış doku RAS aktivitesi etkileşimleri sonrası, hipertansiyon ve glukoz metaboizmasında bozulma ortaya çıkar. Bahsedildiği üzere, RAS-insülin arasındaki kontrregülatuar ilişki, AT1R üzerinden gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda anjiotensin reseptör 2 (AT2R) aktivasyonunun kan basıncı ve insülin etkinliği üzerine olumlu etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Örneğin yağ dokusu hücrelerinde, AT2R stimülasyonu, preadipositlerin olgun adipositlere diferansiyasyonunu sağlar. Böylece daha küçük boyutlu olgun adipositlerden insülin direncinde etkili olan adipokinlerin salınımı azalır (157). Yine AT2R stimülasyonu, AT1R uyarısıyla oluşan MAPK yolağının aktivasyonunu zayıflatır, insülin tarafından uyarılan vasküler düz kas proliferasyonunu azaltır, ayrıca bu hücrelerde vazodilatatör etki gösteren bradikinin ve NO üretimini indükler (158-161). Bu açıdan AT1 ve AT2 reseptörlerinin; insülin duyarlılığı, glukoz metabolizması ve kan basıncı üzerine birbirine zıt etki yaptığı söylenebilir.

## **2-2. Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ve sodyum retansiyonu**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, obez ve hiperinsülinemik hastalarda sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmış olduğu tespit edilmiştir (115,117,162,163). Bu hastalarda, idrar norepinefrin atılımı ile insülin düzeyleri ve kan basıncı arasında pozitif ilişki saptanmıştır (162). Bir çalışmada, portal ven içerisine yapılan yağ asidi infüzyonunun rodentlerde sempatik sistem aktivitesini ve kan basıncını arttırdığı, bir başka çalışmada artmış sempatik aktivitenin renal sodyum tutulumuna yol açtığı saptanmıştır (164-165). Dahası, yüksek yağ içeriği ile beslenen köpeklerde sodyum retansiyonu ve hipertansiyon mevcutken, bunların böbrekleri denerve edildiğinde sodyum retansiyonunun belirgin azaldığı ve kan basıncının düzeldiği gözlenmiştir(166). Bu bulgularla, insülin direnci-obezi-hipertansiyon ilişkisine yeni bir sorumlu olarak, sempatik sistem hiperaktivitesi ve buna bağlı sodyum retansiyonu eklenmiştir. İnsülin sempatik aktiviteyi artırıcı etkisini, kısmen de santral sinir sistemi üzerinden gerçekleştirir. İnsülin, hipotalamusun ventromedial nükleusu ile ilişkili hücrelerde, glukoz tutulumu ve metabolizmasını artırarak, santral sinir sistemindeki sempatik akışı inhibisyonundan kurtarır. Hiperinsülinemik durumlarda, bu etki daha belirgin olur ve kardiyovasküler sistem ile böbrekler üzerindeki sempatik tonus artışı, hipertansiyona katkıda bulunur (167).

## **2-3. İnsülin direnci ve Natriüretik peptitler**

Natriüretik peptit sistemi baskın olarak kalp, beyin ve böbreklerde bulunur. Atrial natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP) ve C-tip natriüretik peptid (CNP)'i içerir. Spesifik reseptörler aracılığıyla natriüretik ve vazodilatör etkiler yaparak hipertansiyon gelişiminde koruyucu rol oynarlar (115). Obezite ve hiperinsülinemide ANP düzeylerinin düştüğü ve ANP etkisine natriüretik yanıtın azaldığı gözlenmiştir. Bu durum, sodyum ve sıvı retansiyonuna yol açarak hipertansiyona katkıda bulunur (168).

## **2-4. Apelin**

Apelin, yakın zamanda tanımlanmış, yağ dokusundan sentezlenip salgılanan bir adipositokindir. Kardiyovasküler sistemde NO aracılı vazorelaksasyonu artırıcı ve arteriyel kan basıncını düşürücü etkileri bulunmuştur. Ek olarak, miyokardiyal hipertrofiye yol açmadan potent ve uzun etkili kardiyak pozitif inotropik etki sağlar. Adipositlerden apelin sentezi insülin tarafından uyarılır.

İnsülin direnci-hiperinsülinemi durumunda, plazma apelin düzeyleri belirgin olarak yükselir. Hipertansif ratlarda apelin seviyeleri ile apelin reseptör ekspresyonunda azalma saptanmıştır. Yine periferik etkilerinin karşıtı olarak intraserebroventriküler apelin uygulanmasının, kan basıncını doza bağımlı olarak yükselttiği bulunmuştur (169). Halen

araştırma aşamasında olan bu adipositokinin insülin direnci- hipertansiyon ilişkisinde rolü olduğu açıktır, ancak kesin etki mekanizmasının net anlaşılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **3-ANTİHIPERTANSİF TEDAVİNİN İNSÜLİN DİRENCİ ve DİYABET GELİŞİMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Çeşitli popülasyonlarda yapılmış geniş prospektif çalışmalarda esansiyel hipertansiyonu olan hastaların, non-hipertansif bireylere göre tip 2 diyabet gelişimi açısından daha fazla risk altında bulunduğu saptanmıştır (170,171). Altı yıllık prospektif bir çalışmada, hipertansif hastalarda normotansiflere göre yeni diyabet gelişimi relatif riskinin 2,43 kat arttığı bulunmuştur (172). Antihipertansif ajanlar, tip 2 diyabet gelişimi üzerine negatif, nötral ya da pozitif metabolik etkiler gösterebilirler (173). Erken çalışmalar, beta blokör ve tiazid diüretiklerle yapılan tedavilerin insülin direncini ve plazma insülin seviyelerini arttırdığını, verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörlerinin ise metabolik açıdan nötral etkili olduğunu göstermiştir. Nifedipin, muhtemel sempatik stimulatör etkisinden dolayı bu nötral etkinin dışında tutulmaktadır (174). Prazosin gibi alfa blokerler, insülin sensitivitesini arttırmaktadır, ancak düşük etkinlikleri ve kardiyovasküler prognoz üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle ilk seçenek antihipertansif ilaçlar olarak kullanılmamaktadırlar (175). Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve Anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) gibi RAS inhibisyonu yapan ilaçlar, insülin direncini belirgin düşürmeleri ve antidiyabetik etkilerinden dolayı, günümüzde, diyabet gelişimi açısından metabolik pozitif etkileri olan popüler ajanlar olmuşlardır. Yakın zamanda yapılan altı yıllık prospektif bir çalışmada ACEİ, kalsiyum antagonistleri, beta blokör ya da diüretik antihipertansif alan hastalarda yeni diyabet gelişimi insidansı izlenmiş, beta blokerlerin yeni diyabet gelişimi relatif riskini %28 arttırdığı bulunmuştur (172).

Buna karşılık, meta-analizlerde RAS inhibisyonunun tip 2 diyabet gelişimi relatif riskini yaklaşık %22 azalttığı hesaplanmıştır. Bu koruyucu etki, metformin ve akarbozun yaptığı koruyucu etkiye yakındır (relatif risk azalması sırasıyla; %31 ve %25) (176-178). ACEİ ve ARB'nin RAS inhibisyonu üzerinden olan koruyucu etkileri benzer bulunmuştur (relatif risk azalması sırasıyla %23 ve %21) (179). Aynı çalışmada, 4-5 yıllık periyotta bir hastayı kurtarmak için tedavi verilmesi gereken hasta sayısının yaklaşık 45 hasta civarında olduğu hesaplanmıştır (179). Karşılaştırmalı çalışmaların değerlendirildiği anılan meta-analizde RAS inhibitörü ilaçların, diüretik ve beta blokörlere göre yeni diyabet gelişme relatif

riskini %23, plaseboya göre %27 ve amlodipin gibi metabolik nötral kabul edilen ajanlara göre ise %19 azalttığı gösterilmiştir (179).

### **3-1.RAS İnhibisyonu-Yeni Diyabet Gelişimi ve İnsülin Direnci ile İlgili Klinik Çalışmalar**

RAS inhibisyonunun glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerini gösteren bir çok kontrollü, karşılaştırmalı uzun dönem takip çalışması mevcuttur. Önemlileri tablo 5'te verilmiştir (180). Bu çalışmalardan çıkan sonuçlar genellikle alt-analiz sonuçlarıdır ve yeni diyabet gelişiminin primer sonlanım noktaları olmaması yanında başlangıç hasta seçimi ve diyabet tanısındaki farklılıklar gibi nedenlerle sık eleştiriler almaktadırlar. Ancak, bu çalışmaların hepsindeki ortak sonuç ACEİ yada ARB'nin yeni diyabet gelişimini önlemede tartışmasız üstün olduklarıdır. Yine de olabilecek spekülasyonlara son vermek amacıyla primer sonlanım noktaları yeni diyabet gelişimini önleme olan geniş araştırmalar başlatılmıştır. DREAM ("Diabetes REDuction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications"), NAVIGATOR ("Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research") ve ONTARGET ("Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") çalışmaları bunlara örnektir (181).

Tablo 5:RAS İnhibitörü ilaçların antidiyabetik etkilerini gösteren klinik çalışmalar

ÇALIŞMA	HASTALAR	HASTA SAYISI	SÜRE	İLAÇLAR	SONUÇ
UKPDS 39 (1998)	Tip 2 diyabetli Hipertansifler	1148	9 yıl	kaptopril-atenolol	Kaptopril tedavisi alanlarda HbA1C daha düşük (p=0.0044)
FACET (1998)	Tip 2 diyabetli Hipertansifler	380	3,5 yıl	fosinopril-amlodipin	HbA1C düzeyleri farksız
CAPP (1999)	Hipertansiyon	10985	6,1 yıl	kaptopril-diüretik ve β blokör	Kaptopril grubunda yeni diyabet gelişimi daha düşük (p=0,039)
HOPE (2000)	Yüksek riskli hastalar*	9297	4,5 yıl	ramipril-plasebo	Ramipril grubunda yeni diyabet gelişimi daha düşük (p<0,001)
ALLHAT (2002)	Hipertansiyon ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörü	33357	4,9 yıl	lisinopril-klortalidon-amlodipin	Lisinopril grubunda yeni diyabet gelişimi daha düşük (p<0,001)
LIFE (2002)	Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansifler	9193	>4 yıl	losartan-atenolol	Losartan grubunda yeni diyabet gelişimi daha düşük (p<0,001)
SOLVD (2003)	Yüksek riskli hastalar*	391	>3 yıl	enalapril-plasebo	Enalapril grubunda yeni diyabet gelişimi daha düşük (p<0,0001)
ANBP-2 (2003)	Yaşlı hipertansifler	6083	4,1 yıl	ACEİ- diüretikler	ACEİ grubunda yeni diyabet gelişimi daha düşük (p<0,001)
CHARM (2003)	Kalp yetmezliği	7599	37,7 ay	Candesartan-plasebo	Candesartan gurubunda yeni diyabet gelişimi daha düşük (p<0,02)
SCOPE (2003)	Yaşlı hipertansifler	4964	3,7 yıl	Candesartan-plasebo	Yeni diyabet gelişimi candesartan gurubunda %4,3,kontrol grubunda %5,3 (p=0,09)
CROSS (2003)	Obez hipertansifler	127	12 hafta	Candesartan-hidroklortiazid (HCT)	HCT insülin duyarlılığını azaltmışken, candesartan belirgin arttırmıştır (p<0,02)
ALPİNE (2003)	Hipertansiyon	392	1 yıl	Candesartan± felodipin-HCT±Atenolol	Candesartan± felodipin gurubunda yeni diyabet gelişimi belirgin düşük (p=0,03)
VALUE (2004)	Yüksek kardiyak riskli hipertansifler	15245	2-4 yıl	valsartan-amlodipin	Valsartan gurubunda yeni diyabet gelişimi belirgin düşük (p<0,0001)

\* Vasküler hastalık veya diyabete eşlik eden bir başka kardiyovasküler risk faktörü

Bahsedilen bu randomize kontrollü, geniş takip çalışmalarından biri olan DREAM çalışması henüz tamamlanmıştır (182). Bu çalışmada diyabeti ve kardiyovasküler hastalığı bulunmayan, bozulmuş glukoz toleransı yada bozulmuş açlık glukozu saptanmış 5269 hastada, ramipril ve rosiglitazonun yeni diyabet gelişimini önleme açısından karşılaştırmaları yapılmış olup 3 yıllık tedavi sonunda ramiprilin yeni diyabet gelişimini önlemediği, ancak plazma glukozunda belirgin düzelme yaptığı, buna karşın, rosiglitazonla yeni diyabet gelişiminde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Bu bulgularla, ramiprilin diyabet prevensiyonu için kullanımı önerilmemiştir.

Tüm bu geniş hasta katılımlı takip çalışmalarının dışında, RAS inhibisyonunun insülin direncini düzelttiği gözlemlenen deneysel çalışmalar da mevcuttur. Hayvan modellerinde RAS inhibisyonunun insülin direncini düzelttiği gözlemlenmiştir. Fruktozla beslenen hipertansif ratlarda delapril ve kandesartan'ın kararlı plazma glukoz düzeyini düşürdüğü, bir başka rat çalışmasında ise losartan'ın IVGTT'de kan glukoz ve plazma insülin profilini düzelttiği gösterilmiştir (183,184). Temokapril ve olmesartan'ın fruktozla beslenen ratlarda HECT'de glukoz infüzyon miktarını azalttığı bulunmuştur (185). Dahası, ACEİ ve ARB'nin sınırlı sayıda hipertansif hastada insülin duyarlılığını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (186,187).

## **4-RAS İNHİBİSYONUNUN ANTİDİYABETİK ETKİ MEKANİZMALARI**

### **4-1. Kas Kan Akımında Düzelme**

Kaptopril'in kan basıncını düşürücü etkisiyle, tüm vücutta insülin aracılı glukoz kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve bu durum iskelet kasında mikrodolaşımın düzelmesi sonucu glukoz kullanımının artışına bağlanmıştır (188). İskelet kaslarındaki vazodilatasyon ve artmış kan akımı, bu dokularda insülin aracılı glukoz kullanımını artırır (189). ACEİ, AngII inhibisyonu ve bradikinin artışı yaparak iskelet kasında mikrodolaşımı düzeltir (190,191). AngII inhibisyonu ve artmış bradikinin, endotel NO sentezinin artmasına ve NO aracılı vazodilatasyona sebep olur (192). ARB'de AT1R aracılığı ile AngII etkilerini antagonize ederken, artmış AT2R aktivitesi ile bradikinin ve NO yapımını indükler (161).

### **4-2.Sempatik Aktivitenin Azalması**

Normotansif tip 2 diyabetik hastalarda kaptopril tedavisinin, insülin aracılı glukoz kullanımını belirgin arttırarak plazma norepinefrin ve epinefrin düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (193).

Bir başka çalışmada, losartan verilen hipertansif diyabetik hastalarda,,HECT’nde saptanan glukoz kullanım miktarının %30 arttığı, buna karşın plazma norepinefrin düzeylerinin %40 azaldığı saptanmış ve losartanın insülin duyarlılığını düzeltici etkisi muhtemel sempatotik aktiviteye bağlanmıştır (194).

#### **4-3.İyon Değişimleri**

Potasyum, insülin sekresyonu ve aktivitesinde önemli rol oynar. Diüretik ve ACEİ’nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, insülin duyarlılığı ve serum potasyum seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş, ACEİ’nin insülin duyarlılığını artırıcı etkilerinin bir kısmından serum potasyum düzeyleri sorumlu tutulmuştur(195). Bir başka çalışmada, benzer durumun, serum magnezyum ve kalsiyum seviyeleri için de geçerli olduğu belirlenmiştir (196).

#### **4-4.İnsülin Sinyalizasyonunda Düzelmeye**

Bölüm II-1’de bahsedildiği üzere AngII, AT1R üzerinden insülin sinyalizasyonunda bozulmaya yol açar. Diyabetik rat kalp kasında AT1R blokajının GLUT-4 translokasyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir (197). İnsüline dirençli, obez Zucker ratlarda, ACE inhibitörünü takiben vazodilatasyondan bağımsız olarak, glukoz tutulumunun arttığı gözlemlenmiş ve bu durum insülin sinyalizasyonundaki düzelmeye bağlanmıştır (198). Bir başka rat çalışmasında, kaptoprilin karaciğer ve kas dokusunda, insülin reseptörü ve IRS-1 fosforilasyonunu arttırdığı ve PI-3 kinaz aktivitesinde artışa yol açtığı gözlemlenmiştir (199).

#### **4-5.Yağ dokusu, SYA ve Adiponektin Üzerine Olan Etkiler**

ACEİ’nin, insülin dirençli hayvan modellerinde, insülin sinyalizasyonunda olumsuz etkileri olduğu bilinen plazma SYA düzeylerini düşürdüğü gözlemlenmiştir (200). ACEİ’nin AngII etkilerini bloke ederek, ARB’nin ise AT1R blokajı ve AT2R hiperstimulasyonu yoluyla preadiposit diferansiyasyonunu sağladıkları gösterilmiştir (201). Bu şekilde, olgun küçük çaplı adipositlerden, insülin direncine olumsuz etkili sitokinlerin salınımının azalacağı bilinmektedir.

Adiponektin, adiposit kaynaklı bir adipositokindir. Diğer adiposit kaynaklı proteinlerin aksine obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve aterosklerotik durumlarda plazma seviyeleri azalır (202,203). Karşıt olarak, insülin duyarlılığının kilo kaybı yada insülin duyarlılaştırıcı ajanlarla artışına paralel olarak plazma adiponektin düzeyleri de artar (204,205).

Adiponektin gen polimorfizmlerinin obezite ve insülin direnciyle ilişkili olması ve obezlerde dışardan adiponektin uygulaması sonucu insülin direnci ve metabolik

parametrelerde düzelme olması, adiponektinin obezite ve insülin direncinde rolü olduğunu göstermiştir (204).

Yapılan çalışmalarda adiponektinin; karaciğerde SYA girişini azaltıp yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı ve hepatik glukoz çıkışını azalttığı, kas dokusunda glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı, damar duvarında adezyon moleküllerini azaltarak monosit adezyonunu inhibe ettiği, köpük hücresi oluşumunu azalttığı ve düz kas hücre proliferasyonunu önlediği, endotelde ise NO sentezini arttırdığı saptanmıştır (205,206). Bu etkiler, insülin reseptör fosforilasyonunun artışı, cAMP aracılı protein kinaz aktivitesinin artışı ve nükleer faktör kappa-beta yolağının modülasyonu ile olmaktadır (205,206). Bu şekilde, adiponektinin antidiyabetik ve antiaterojenik bir adipositokin olduğundan bahsedilebilir.

Yağ dokusunda AT1R inhibisyonunun, adiposit diferansiyasyonu sonucu adiponektin yapımını arttırdığı in-vitro olarak gösterilmiştir (207). ACEİ ve ARB ile yapılan bir çok klinik çalışmada, bu ajanların plazma adiponektin düzeylerini, insülin duyarlılaştırıcı ve antihipertansif etkinliğe paralel olarak arttırdığı gözlenmişken, buna karşıt çalışmalar da mevcuttur (208,209).

#### **4-6.Parsiyel PPAR-gamma Aktivitesi**

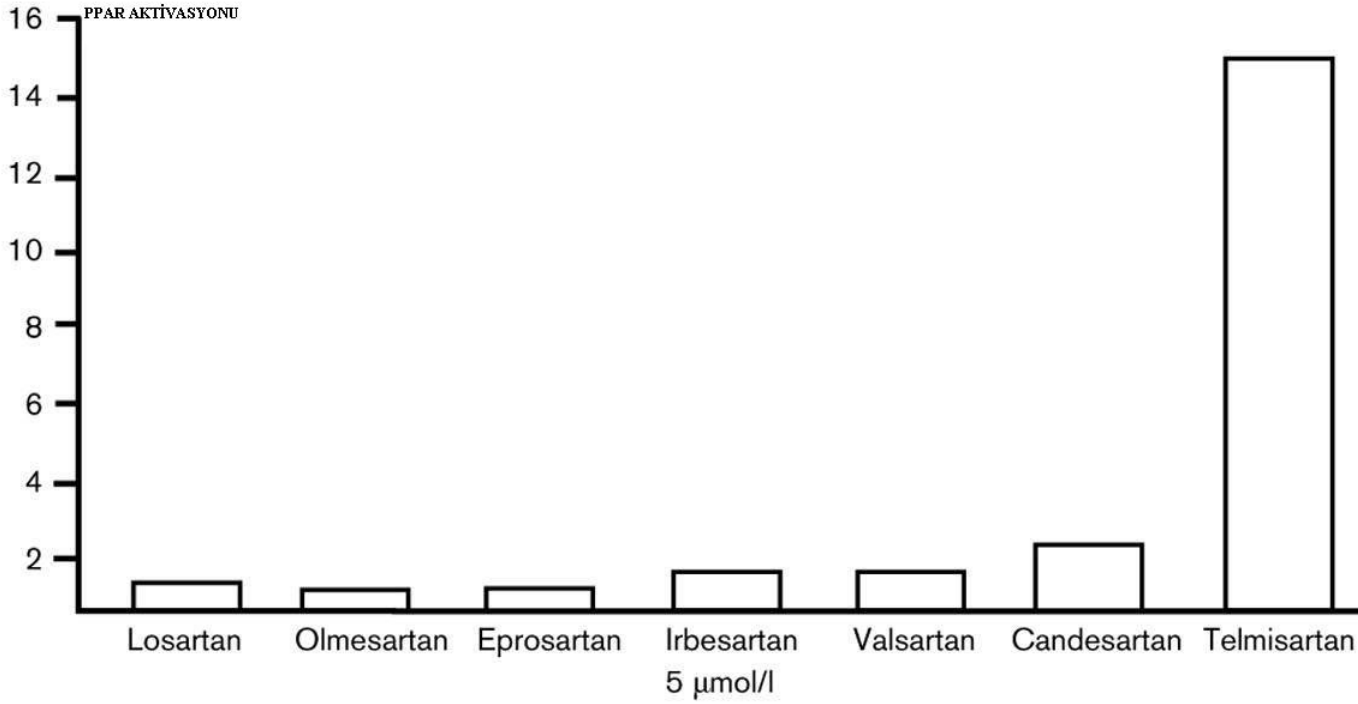
PPAR (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör)-gamma, nükleer reseptör ailesi olan PPAR'lerinin bir üyesi olup, PPAR alfa ve delta diğer izoformlardır. Tüm PPAR'lerin olduğu gibi PPAR-gamma'nın da doğal ligandı poliansatüre yağ asitleridir. Tiazolidinedionlar (TZD) ise sentetik PPAR-gamma ligandlarıdır. Bu reseptörlerin, uyarılmaları halinde, biyolojik etkinlikleri çoğunlukla yağ dokusu kısmen de iskelet kasları üzerinden olur. Yağ dokusunda preadipositlerin olgun adipositlere diferansiyasyonu sağlanır, lipidle dolu büyük matür adipositlerin apoptozisi hızlanır ve bu şekilde yağ dokusunda insüline duyarlı küçük adiposit sayısında artış olur. Yine adipositlerde GLUT-4 ekspresyonu ve glukoz tutulumu artar. Böylece, yağ dokusunda insüline duyarlılaştırıcı etki olur.

Diferansiye olmuş yağ hücrelerinden, SYA, TNF alfa, IL-6 ve rezistin gibi insülin direnci üzerine olumsuz etkileri olan sitokinlerin salınımı azalırken, insülin duyarlılaştırıcı adiponektin salınımı artar (210). Bu etkilere ek olarak, çalışmalarda TZD tarafından uyarılmış PPAR-gamma aktivasyonunun iskelet kaslarında PI-3 kinaz aktivitesini artırarak insülin aracılı glukoz kullanımını arttırdığı saptanmıştır (210).

Yakın zamanda, bazı ARB'nin antidiyabetik etkilerini PPAR-gamma agonizması yaparak gösterdiği bulunmuştur (211). AT1R'nün çıkarıldığı hücre modellerinde bu PPAR-gamma aktivitesinin devam ettiği bulunmuş, bundan dolayı bu etkinliğin RAS



inhibisyonundan bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır (212). ARB arasında, PPAR-gamma uyarıcı etkinin terapötik konsantrasyonlarda sadece telmisartanda bulunduğu, bunun dışında yüksek dozlarda kısmen irbesartanın ve daha az olarak da candesartanın benzer aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (213). Telmisartan, 1-5 mikromol/litre gibi terapötik dozlara uyan plazma konsantrasyonlarında PPAR-gamma uyarıcı etkisi olan tek sartandır. Buna karşın, irbesartan 10 mikromol/litre gibi terapötik dozun çok üzerindeki yüksek plazma konsantrasyonlarında, orta derecede PPAR-gamma aktivasyonu gösterir. Benzer durum çok daha düşük etkinlikle candesartan için de geçerlidir. Losartan ve diğer ARB'nin herhangi bir konsantrasyonda PPAR-gamma aktivitesi gözlemlenmemiştir (213,214) (Şekil 7). Buna karşın telmisartan dahil hiçbir sartanın PPAR-alfa ve delta üzerine etkisi bulunmamaktadır (213). Losartan ve diğer sartanlar, yapılarında bifenil tetrazol deriveleri içerirken, telmisartan'ın yapısında tetrazol derivesi yerine tek karboksilik asid gurubu bulunur. Bu yapısal farklılık telmisartan'a yüksek lipid çözünürlüğü kazandırarak, diğer sartanlardan on kat daha fazla bir dağılım hacmi sağlar (215,216). Bu farmakokinetik farklılık, telmisartanın PPAR-gamma aktivitesi gösteren diğer sartanlara göre neden terapötik dozlarda daha etkili olduğunu açıklar. Çalışmalarda telmisartanla, sentetik PPAR-gamma agonisti olan pioglitazon arasında önemli yapısal benzerlikler bulunmuş ve telmisartanın, PPAR-gamma sentetik ligandı gibi davrandığı düşünülmüştür (217). Ancak, yapılan moleküler incelemeler, telmisartanın tam PPAR-gamma agonistler ile aynı ligand bağlayıcı bölgeye bağlanmasına rağmen, bunlara oranla %70-75 daha az PPAR-gamma aktivasyonu yaptığını göstermiştir (214).



Şekil 7. Parsiyel PPAR-gamma aktivitesi açısından ARB karşılaştırması

*Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz T W. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR gamma-Modulating Activity. Hypertension. 2004;43:993-1002' den alınmıştır.*

TZD grubu tam agonistler, PPAR-gamma reseptör-ligand etkileşimi sırasında histidin rezidüleri ile etkileşime girerler ve reseptörde aktive edici heliks yapısına konformasyonel değişim olur. Telmisartan ise reseptör proteinleri ile kuvvetli hidrofobik etkileşime girerek farklı bir konformasyonel değişime yol açar (214). Bu durum, telmisartanın tam PPAR-gamma agonistlerine oranla daha düşük aktiviteye sahip olma sebebini açıklar.

Güçlü agonistlere göre daha düşük aktiviteye sahip olması, telmisartan için klinik bir dezavantaj gibi görülse de, güçlü agonistlerle görülen istenmeyen bazı durumların telmisartanda bulunmaması ve RAS inhibisyonu ile birlikte dual etki göstermesi, bu ajanı klinik uygulamada avantajlı hale getirmiştir.

Örneğin, yüksek yağ ve karbonhidratla beslenen insülin dirençli-obez rodent modellerinde hem TZD, hem de telmisartanın karbonhidrat ve lipid metabolizmasında düzelmeler yaptığı görülmüştür. Ancak TZD'nin bu modellerde vücutta yağ birikimini arttırdığı ve kilo artışına yol açtığı gözlemlenmişken, aksine telmisartanın enerji alımından bağımsız olarak, diyetle bağlı kilo artışını zayıflattığı gösterilmiştir (214,218). Bu durum, telmisartanın adiposit

diferansiyasyonu ve adipogenezin zayıf bir uyararı olmasından kaynaklanmaktadır (214). Temisartanın kilo artışı üzerine olan bu olumlu etkisi bir başka ARB olan losartanla gösterilememiş, bu nedenle bu etkinin RAS inhibisyonundan bağımsız olduğu bildirilmiştir (214). Adipogenez üzerine zayıf etkileri olmasına rağmen telmisartanın serum glukoz, insülin ve trigliserid seviyelerini düşürdüğü, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'i hafif arttırdığı, insülin duyarlılığını düzelttiği ve diyabetik hastalarda glikozile hemoglobin (HbA1C) düzeyini düşürdüğü değişik çalışmalarda saptanmıştır (214,219-222).

TZD grubu güçlü PPAR-gamma agonistlerinin sıvı retansiyonu yaparak intravasküler volümü artırmaları, özellikle ileri kalp yetmezliği olan tip 2 diyabetik hastalarda bu ilacın kullanımını kısıtlamaktadır. Bu ajanların insülinle birlikte kullanıldıklarında periferik ödem insidansının %3-7,5'lardan, %14,7-15,3'lere çıktığı saptanmıştır. Bu kombinasyonu kullanan hastalarda kalp yetmezliği relatif riskinin diğer oral hipoglisemik ajanlarla olan insülin kombinasyonlarına göre %60 arttığı bulunmuştur (223,224). TZD'lerin sıvı retansiyonu yapıcı etkisi, vasküler düz kas hücresi plazma membranındaki L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek periferik vazodilatasyon yapmasına ve buna refleks oluşan renal cevaba bağlanmıştır (225,226). Buna karşın, telmisartan'ın L-tipi kalsiyum kanalları üzerine etkisinin olmayışının yanında RAS inhibisyonu ile renal cevabı azaltması, sıvı retansiyonu ve ödemi önler (215). Telmisartan, PPAR-gamma üzerine göstermiş olduğu parsiyel agonistik etkisi ve klasik PPAR-gamma agonistlerinin yaptığı kilo artışı, sıvı retansiyonu ve ödeme sebep olmamaları nedeniyle günümüzde selektif PPAR-gamma modülatörü (SPPARM) olarak adlandırılmaktadır (218,227).

#### **4-7. RAS inhibisyonunun kas fibril yapısına etkisi**

Kaslarda tip 1 kas fibrilleri, tip 2 fibrillere oranla daha yüksek oksidatif metabolizmaya sahiptir. Yüksek fruktoz içerikli gıda verilerek insülin direnci oluşturulan rat modellerinde soleus kas biyopsilerinde tip 1 kas fibrillerinin kontrollere oranla daha düşük hacimde olduğu gözlemlenmiş ve ACEİ verildikten sonra bu fibril kompozisyonunun düzeldiği gözlemlenmiştir(228). İnsanda RAS inhibisyonunun böyle bir etki yapıp yapmadığı henüz bilinmemektedir.

#### **4-8. RAS inhibisyonunun insülin sekresyonuna etkisi**

Hipopotasemi ve hipomagnezeminin beta hücre fonksiyonlarında azalmayla birlikte seyrettiği gözlemlenmiş, bu iyonların eksikliğinin giderilmesi durumunda insülin sekresyonunda da düzelmeler olduğu gösterilmiştir (229-232). RAS inhibisyonunun, serum potasyum ve magnezyum iyonları üzerindeki iyonik dengeyi düzeltici etkisinin insülin sekresyonu üzerine olumlu katkıları olacağı düşünülmektedir (233).

İnsülin direnci durumlarında lokal artış gösteren AngII aktivitesi endokrin pankreastaki mikrosirkülasyonu bozarak insülin sekresyonunu azaltmaktadır (234). RAS inhibitörleri, AngII etkisiyle oluşan bozulmuş pankreatik beta hücre sirkülasyonunu düzelterek insülin salgısının düzelmesinde rol oynarlar (235).

## AMAC

RAS inhibisyonunun, glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerini gösteren bir çok kontrollü, karşılaştırmalı uzun dönem takip çalışması mevcuttur (180). Son zamanlarda bazı ARB'lerin insülin direnci üzerine olan etkilerini RAS inhibisyonu dışında, bu etkiden bağımsız bir başka mekanizmayla gösterdikleri bulunmuştur ki, bu da parsiyel PPAR-gamma aktivasyonudur. ARB'ler arasında, PPAR-gamma uyarıcı etkinin terapötik konsantrasyonlarda sadece telmisartanda bulunduğu gösterilmiştir (213). Losartanın herhangi bir konsantrasyonda PPAR-gamma aktivitesi gözlemlenmemiştir (213,214). Literatürde metabolik etkinlik açısından telmisartan ve losartanın karşılaştırıldığı iki deneysel ve klinik çalışma mevcuttur (214,219). Ancak bu çalışmaların birisi laboratuvar çalışması olup, diğeri ise non-diyabetik hipertansiflerde yapılan prospektif kontrollü klinik bir çalışmadır. Metabolik etkinlik parametreleri olarak plazma glukozu, HbA1c, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR hesaplamaları kullanılmıştır. Yaptığımız araştırmalarda, tip 2 diyabetik hastalarda losartan ve telmisartanın metabolik etkinliğini karşılaştıran ve metabolik etkinlik belirleyicisi olarak insülin duyarlılığını göstermede altın standart kabul edilen HECT'nin kullanıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiye dayanarak, tedavi gören tip 2 diyabetli hastalarda antihipertansif ajan olarak kullanılan telmisartan ve losartanın insülin direnci üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla, insülin direncini belirlemede HECT yönteminin kullanılması planlanmıştır. Bu şekilde terapötik dozlarda hem RAS inhibisyonu, hem de parsiyel PPAR-gamma agonizması üzerinden ikili etki gösteren telmisartanın, klinik uygulamada klasik ARB'lerden anlamlı üstünlük gösterip göstermediğini araştırılması hedeflenmiştir.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde 2005-2006 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya, yeni tanı almış, daha önce medikal tedavi görmemiş, hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan 20 tip 2 diyabetik hasta dahil edildi. Tip 2 diyabet tanısı için Amerikan Diyabet Birliğinin 2004 yılındaki klavuzu esas alınarak, en az iki farklı ölçümde açlık plazma glukozunun 126 mg/dl, rastgele ölçülen plazma glukozunun 200 mg/dl yada 75 gram glukozla yapılan standart oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl üzerinde olması şartı arandı. Hafif-orta şiddette hipertansiyon tanısı JNC VII kriterlerine göre, evre 1 hipertansiyonu kapsayan ve tedavi görmemiş hastalar için kullanıldı. (ortalama sistolik kan basınçları 140-159 mm/Hg, diyastolik kan basınçları 90-99 mm/Hg). Sigara içenler, kronik alkolizm sorunu olanlar, son 3 hafta içinde arteriyel kan basınçları ortalama 160/100 mm/Hg üzerinde olan kontrolsüz hipertansif olgular, tip 1 diyabetik hastalar, HbA1c >%8 olan diyabetikler, gebeler, tek böbreği olanlar ve malignite, herhangi bir endokrinopati, karaciğer ya da böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklar nedeni ile takipte olan hastalar ve 65 yaş üzeri olanlar çalışma dışı bırakıldı.

KA-05/256 proje numarası ile Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Etik Kurulu izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edilen hastalara gönüllü denek bilgilendirme formu okutularak onayları alındı. Çalışmayı kabul eden hastalara; açlık plazma glukozu, glukozile hemoglobin, kreatinin ve lipid parametreleri tetkik edildikten sonra, diyabetlerine yönelik sulfonilüre yada meglitinid grubu, insülin sekretogogu oral antidiyabetik monoterapi başlandı ve başlanacak antihipertansif tedavi yönünden olgular iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=10; 5 kadın, 5 erkek) 50 mg/gün losartan ve ikinci gruba (n=10; 3 kadın, 7 erkek) 80 mg/gün telmisartan başlandı. Her iki gruba uygun beslenme rejimleri önerildi ve aylık kontrollerle kan şekeri ve kan basıncı regülasyonları sağlandı. Üç aylık hazırlık dönemini takiben, çalışmanın başlangıcı kabul edilen üçüncü ayın sonunda, 3 günlük standart karbonhidratlı diyetle alınan hastalara 12 saatlik açlığı takiben sabah 08:00'de sorgulamaları ve fizik muayeneleri yapıldı, bel çevreleri ve vücut ağırlıkları ölçüldü, ön kol brakial venden alınan kan örneklerinde serum potasyum, kreatinin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserid düzeyleri, glukozile hemoglobin (HbA1c) düzeyi, açlık plazma glukozları ile bazal insülin düzeyleri ölçülüp {Açlık Glukoz (mmol/l) X Açlık İnsülin ( $\mu$ U/ml) } / 22.5 formülü ile HOMA-IR ve

HOMA-β % = 20 x Açlık insülini (μIU/ml) / Açlık glukoz (mmol/L) -3.5 formülü ile %HOMA-β değerleri hesaplandı. Alınan venöz kanın bir kısmı plazma adiponektin düzeyi bakılmak üzere, buzdolabında, -80 °C’de saklandı. Her hastaya hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) uygulanarak, hesaplanan M değerleri kaydedildi. HECT metodolojisi ek-1 de sunulmuştur. Takiben, her iki gruptaki hastaların kullanmakta olduğu telmisartan ve losartan grubu antihipertansiflere iki hafta süre ile ara verildi (arınma dönemi). Bu süreçte, akut gelişebilecek ciddi hipertansiyon riskine karşı, günlük kan basıncı takipleri alındı. Hiçbir hastada çalışmadan çıkarılmayı gerektirecek kan basıncı yükselmesi olmadı. İki haftalık ilaçsız periyodu tamamlayan hastalardan grup 1 (önceden losartan başlanmış olan grup)’e 3 ay süre ile 80 mg/gün dozunda telmisartan, grup 2 (önceden telmisartan başlanmış olan grup)’ye ise 50mg/gün losartan verilerek aylık kontrollere çağrıldı. Hastalara çalışma süresince beslenme ve fizik aktivite alışkanlıklarını değiştirmemeleri öğütüldü. Aylık kontrollerde hastaların günlük aldıkları ortalama kalori miktarı ve fiziksel aktivite düzenleri sorgulandı, evdeki kan basıncı ve kan şekeri takip çizelgeleri görüldü, muayenede vücut ağırlıkları ve bel çevreleri ölçüldü. Hiçbir hastada oral antidiyabetik veya antihipertansif ilaç dozunda değişiklik yapmaya gerek görülmedi. Üçüncü ayın sonunda, tüm hastalara yukarıda belirtilen antropometrik ölçümler ve biyokimyasal tetkikler tekrarlandı, serum adiponektin düzeyi için kan örnekleri alındı ve HECT yapılarak M değerleri kaydedildi.

Hastaların boy ve vücut ağırlıkları standart terazide ölçüldü. Biyokimya analizöründe (Roche modular DP) enzimatik kalorimetrik yöntemle plazma glukoz (glukoz oksidaz metodu), total kolesterol ve trigliserid; kinetik kalorimetrik yöntemle kreatinin, homojen enzimatik kalorimetrik yöntemle HDL kolesterol ve LDL kolesterol, iyon selektif elektrot yöntemi ile de potasyum düzeyleri çalışıldı. Plazma açlık insülin düzeyleri mikropartikül Enzim İmmunassey yöntemi ile (AxSYM Abbott Diagnostics Division) ve adiponektin düzeyleri ise enzim linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile (BioVendor Human Adiponectin Elisa, Tecan Sunrise) çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme için Windows SPSS 11.0 programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin <0,05 olması şartı arandı. Her iki grup hasta özellikleri ve bakılan parametrelerin ortalamaları *Descriptive analiz* ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırma *Independent Samples T test* kullanılarak yapıldı. Her bir grubun kendi içinde hasta özellikleri ve bakılan parametrelerinin, çalışma başı ve bitimindeki değişikliklerinin karşılaştırılması için *Paired Samples T test* kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya başlangıçta dahil edilen 20 hastadan üçü düzenli takiplere gelmemeleri sebebiyle çalışmadan çıkarıldığı için çalışmayı 1. gruptan dokuz (4 kadın, 5 erkek), 2. gruptan sekiz (1 kadın, 7 erkek), toplam 17 hasta tamamladı. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması  $51,2\pm 6,4$  yıl ve grup 2'deki hastaların yaş ortalaması ise  $44,6\pm 6,2$  yıl olarak saptandı. Her iki gruptaki hastaların başlangıç ve bitimindeki karakteristik özellikleri tablo 6 ve 7'de verilmiştir.

### 1.Vücut ağırlığı ve VKİ

Çalışmanın başında 1. gruptaki hastaların ortalama vücut ağırlıkları  $91,7\pm 17,4$  kg, 2.gruptaki hastaların ortalama vücut ağırlıkları  $89,8\pm 11,7$  kg olup her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.Yine ortalama VKİ grup 1'deki hastalar için  $33,41\pm 5,30$   $\text{kg/m}^2$  ve grup 2'deki hastalar için  $31,57\pm 4,29$   $\text{kg/m}^2$  olarak bulunmuş olup her iki grup arasında başlangıçta anlamlı farklılık yoktu.

Çalışma bitiminde losartan sonrası telmisartan'a geçilen 1. grup hastalarında ölçülen vücut ağırlığı  $90,71\pm 17,4$  kg ve VKİ  $33,1\pm 5,04$   $\text{kg/m}^2$  olarak bulundu ve başlangıca göre bu grup hastaların vücut ağırlıklarında ve dolayısı ile VKİ'nde istatistiksel anlamlı azalma tespit edildi ( $p=0.034$ ). 2. gruptaki hastaların ise, çalışma sonundaki ortalama vücut ağırlıkları  $90,6\pm 13,7$  kg ve VKİ  $31,84\pm 4,86$   $\text{kg/m}^2$  olarak ölçüldü. Bu grupta, başlangıca göre vücut ağırlığında ve VKİ'nde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

### 2.Kan basıncı

Başlangıç döneminde 1. gruptaki hastaların ortalama sistolik kan basıncı düzeyleri (SKB)  $124\pm 15$  mm/Hg , diyastolik kan basıncı düzeyleri (DKB) ise  $80\pm 3,0$  mm/Hg olarak belirlendi. Yine 2. gruptaki hastaların başlangıç SKB  $118\pm 10$  mm/Hg , DKB ise  $74\pm 6$  mm/Hg olup SKB çalışma başlangıcında her iki grupta farksız iken, 2. grubun ortalama DKB düzeyleri grup 1 hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,03$ ).



Çalışma sonunda 1. gruptaki hastalarda ortalama SKB  $125 \pm 13,2$  mm/Hg ve DKB  $77 \pm 8,7$  mm/Hg ; 2.gruptaki hastalarda ise ortalama SKB  $124 \pm 8,8$  mm/Hg ve DKB  $79,9 \pm 7,7$  mm/Hg olup, her iki grupta da inisyel ölçümlere göre istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı.

### **3. Açlık Plazma Glukozu (APG) ve Glikozile Hemoglobin (HbA1c) düzeyleri**

Çalışmanın başında 1. gruptaki hastaların ortalama APG düzeyleri  $129,4 \pm 26,1$  mg/dl, HbA1c düzeyleri ise  $7,1 \pm 1,1$  g/dl olup, 2. gruptaki hastalarda ise ortalama APG düzeyi  $130,9 \pm 31,7$  ve HbA1c düzeyi ise  $5,9 \pm 0,5$  g/dl olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında başlangıç APG düzeyleri arasında istatistiksel fark yok iken, grup 2’de ölçülen HbA1c düzeyleri diğer gruba göre anlamlı düşük saptandı ( $p=0,036$ ).

1.gruptaki hastalarda çalışma sonunda ortalama APG düzeyleri  $127,8 \pm 27,6$  mg/dl ve HbA1c düzeyleri  $7,06 \pm 0,83$  g/dl olup her iki parametrede de başlangıç ölçümlere göre anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Grup 2’deki hastalarda çalışma sonunda ölçülen ortalama APG düzeyleri  $121,7 \pm 25,7$  mg/dl ve ortalama HbA1c düzeyleri  $6,7 \pm 0,9$  g/dl bulunmuş olup bu grupta da her iki parametrede ilk ölçümlere göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

### **4.Lipid Profili**

Çalışma başında 1. gruptaki hastaların ortalama HDL kolesterol düzeyi  $42,3 \pm 6,7$  mg/dl, LDL kolesterol düzeyi  $98,9 \pm 45,4$  ve trigliserid düzeyleri  $149,9 \pm 63,0$  mg/dl; grup 2’deki hastaların ise ortalama HDL kolesterol düzeyleri  $44,6 \pm 10,0$  mg/dl, LDL kolesterol düzeyleri  $97,8 \pm 22,3$  ve trigliserid düzeyleri  $140,0 \pm 46,8$  mg/dl olarak ölçüldü. Her iki grubun başlangıç dönem lipid parametreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Grup 1’deki hastaların çalışma sonu ortalama HDL kolesterol düzeyleri  $44,1 \pm 8,2$  mg/dl, LDL kolesterol düzeyleri  $96,0 \pm 37,6$  mg/dl ve trigliserid düzeyleri  $154,3 \pm 63,3$  mg/dl olarak ölçüldü. Grup 2’deki hastaların ise çalışma sonu ortalama HDL kolesterol düzeyi  $45,7 \pm 5,28$  mg/dl , LDL kolesterol düzeyi  $97,5 \pm 29,08$  mg/dl ve trigliserid düzeyleri  $136,5 \pm 50,3$  mg/dl olarak belirlendi. Her iki grupta da lipid parametreleri açısından çalışma bitiminde başlangıca göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

### **5. Adiponektin**

Çalışma başlangıcında ortalama adiponektin düzeyi 1. gruptaki hastalarda  $7,4 \pm 2,2$  µcg/ml ve 2. gruptaki hastalarda  $7,7 \pm 2,8$  µcg/ml olup her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. Çalışma sonu ortalama adiponektin düzeyleri grup 1’deki hastalarda  $8,44 \pm 3,41$  µcg/ml

ve grup 2'deki hastalarda ise  $7,84 \pm 2,86$   $\mu\text{cg/ml}$  bulunmuş olup her iki grubun adiponektin düzeylerinde çalışma başlangıcına göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

#### **6. İnsülin, HOMA-IR, ve M değeri**

Çalışmanın başında 1. gruptaki hastalar için bazal insülin düzeyi ortalaması  $16,5 \pm 9,6$  uIU/ml, hesaplanan HOMA-IR değeri  $5,1 \pm 2,9$  ve HECT'de hesaplanan M değeri  $3,1 \pm 1,3$  olarak bulunurken, grup 2'deki hastalar için bazal insülin düzeyi  $13,2 \pm 7,1$  uIU/ml, HOMA-IR  $4,2 \pm 2,6$  ve hesaplanan M değeri  $2,3 \pm 1,1$  olarak bulundu. Her iki grupta da çalışma başlangıcında; açlık plazma insülini, HOMA-IR ve hesaplanan M değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Çalışma bitiminde grup1'deki hastaların ortalama açlık plazma insülin düzeyleri  $14,8 \pm 10,6$  uIU/ml, HOMA-IR  $4,62 \pm 3,16$  ve hesaplanan M değeri  $4,37 \pm 2,54$  olarak bulundu. İnsülin direncini yansıtan bu her üç parametrede de başlangıca göre anlamlı bir değişiklik bulunamadı.

Grup 2'deki hastaların ise çalışma sonunda ortalama açlık insülin düzeyleri  $10,8 \pm 5,54$  uIU/ml HOMA-IR  $3,42 \pm 2,32$  ve hesaplanan M değerleri  $4,26 \pm 1,95$  olarak bulundu. Bu gruptaki hastalarda açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerlerinde başlangıca göre hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bir azalma mevcuttu. Buna karşın, bu hastaların HECT sonrası hesaplanan M değerlerinde başlangıca göre istatistiksel anlamlı bir artış olduğu belirlendi ( $p=0,028$ ).

#### **7.HOMA $\beta$**

Çalışma başlangıcında grup 1'deki hastaların HOMA  $\beta$  değeri  $\% 49 \pm 32$  ve grup 2'deki hastaların ortalama HOMA  $\beta$  değerleri ise  $\% 38 \pm 19$  olup her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Çalışma sonunda 1. gruptaki hastaların ortalama HOMA  $\beta$  değerleri  $\% 44 \pm 35$  ve 2. gruptaki hastaların ortalama HOMA  $\beta$  değerleri ise  $\% 32 \pm 14$  olarak hesaplandı. Her iki grupta da çalışma başlangıcı ve sonu ortalama HOMA  $\beta$  değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişim saptanmadı.

#### **8.Serum kreatinin ve potasyum düzeyleri**

Takip süresince çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde tedavi değişikliği yaptıracak nitelikte serum kreatinin yada potasyum düzeyi değişikliği saptanmadı.

Tablo 6. Grup 1 (losartan'dan telmisartana geçilen grup)'deki hastaların çalışma başlangıcında ve bitimindeki özellikleri

PARAMETRE	ÇALIŞMA BAŞLANGICI	ÇALIŞMA SONU	P değeri*
Vücut Ağırlığı (kg)	91,7±17,4	90,71±16,53	0,034
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33,41±5,30	33,1±5,04	0,034
SKB (mm/Hg)	124±15	125,1±13,25	AD**
DKB (mm/Hg)	80±3,0	77± 8,7	AD
Açlık plazma glukoza (mg/dl)	129,4±46,1	127,8±27,69	AD
Açlık insülini (uIU/ml)	16,5±9,6	14,86±10,69	AD
HOMA-IR	5,1±2,9	4,62±3,16	AD
HOMA β %	49 ± 32	44 ± 35	AD
HbA1C (g/dl)	7,1±1,1	7,06±0,83	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	42,3±6,7	44,11±8,28	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	98,9±45,4	96,0±37,62	AD
Trigliserid (mg/dl)	149,9±63	154,33±63,33	AD
Adiponektin (mcg/ml)	7,4±2,2	8,44±3,41	AD
M değeri	3,1±1,3	4,37±2,54	AD

\*p değeri için istatistiki anlamlılık sınırı <0,05 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel metot olarak *Paired Samples T test* kullanılmıştır.

\*\*AD: anlamlı değil.

Tablo 7. Grup 2 (telmisartan'dan losartan'a geçilen grup)'deki hastaların çalışma başlangıcında ve bitimindeki karakteristik özellikleri

PARAMETRE	ÇALIŞMA BAŞLANGICI	ÇALIŞMA SONU	P değeri*
Vücut Ağırlığı (kg)	89,8±11,7	90,6±13,7	AD**
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31,57±4,29	31,84±4,86	AD
SKB (mm/Hg)	124±15	124,1±8,85	AD
DKB (mm/Hg)	74±6,0	79,9±7,7	AD
Açlık plazma glukoza (mg/dl)	130,9±31,7	121,75±25,74	AD
Açlık insülini (uIU/ml)	13,2±7,1	10,81±5,54	AD
HOMA-IR	4,2±2,6	3,42±2,32	AD
HOMA β	38±19	32±14	AD
HbA1C (g/dl)	5,9±0,5	6,27±0,95	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	44,6±10	45,75±5,28	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	97,8±22,3	97,5±29,08	AD
Trigliserid (mg/dl)	140±46,8	136,5±50,34	AD
Adiponektin (mcg/ml)	7,7±2,8	7,84±2,86	AD
M değeri	2,3±1,1	4,26±1,956	P=0,028

\*p değeri için istatistiki anlamlılık sınırı <0,05 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel metot olarak *Paired Samples T test* kullanılmıştır.

\*\*AD: anlamlı değil.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, telmisartandan losartana geçilen grupta, losartandan telmisartana geçilen gruba göre, HECT ile belirlenen insülin duyarlılığında belirgin düzelme saptandı. Buna karşın, telmisartana geçilen grupta diğer gruba kıyasla, vücut ağırlığında başlangıca göre anlamlı azalma tespit edildi. Her iki grupta da kan basıncı, açlık plazma glukozu, bazal insülin seviyeleri, HOMA-IR değerleri, serum lipid parametreleri ve adiponektin düzeyleri ile beta hücre fonksiyonunu yansıtan HOMA  $\beta$  değerleri arasında farklılık bulunamadı.

Son zamanlarda, bazı ARB'lerin insülin direnci üzerine olan etkilerini, RAS inhibisyonu dışında, bu etkiden bağımsız bir başka mekanizmayla gösterdikleri bulunmuştur ki, bu da parsiyel PPAR-gamma aktivasyonudur. ARB'ler arasında, PPAR-gamma uyarıcı etkinin terapötik konsantrasyonlarda sadece telmisartanda bulunduğu gösterilmiştir (213). Losartanın herhangi bir konsantrasyonda PPAR-gamma aktivitesi gözlemlenmemiştir (213,214). Telmisartanın serum glukoz, insülin ve trigliserid seviyelerini düşürdüğü, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'i hafif arttırdığı, insülin duyarlılığını düzelttiği ve diyabetik hastalarda glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyini düşürdüğü değişik çalışmalarda saptanmıştır (214,219-222). Bu konuda Derosa ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmanın birinde, hipertansif tip 2 diyabetli hastalarda, telmisartan (40mg/gün) ve eprosartan (600/gün) tedavisi, diğerinde ise telmisartan (40mg/gün) ve nifedipin GİTS (20mg/gün) tedavisi karşılaştırılmıştır. 12 aylık bir tedavinin sonunda, her iki çalışmada da telmisartan kolunda total ve LDL kolesterolde azalma gözlemlenmesine karşın, glukoz metabolizması üzerine belirgin bir etki farklılığı saptanmamıştır (220,236). Buna karşın, Honjo ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli 38 Japon hastada yaptıkları küçük bir çalışmada, telmisartan (20-40mg/gün) ile candesartanın (8 mg/gün) HbA1c üzerine etkileri araştırılmış ve 40 mg/gün telmisartan alan grupta HbA1c düzeyinde belirgin azalma saptanmıştır (221). Miura ve arkadaşları, sülfonilüre tedavisi alan ve antihipertansif olarak en az 6 ay candesartan (8 mg/gün) yada valsartan (80 mg/gün) kullanmış olan 18 tip 2 diyabetik hipertansif hastada, antihipertansif ilaçları 40mg/gün telmisartanla değiştirmiş ve 12 aylık izlemde hastaların açlık insülin ve trigliserid düzeylerinde belirgin azalma saptamıştır. Ancak, açlık plazma glukozu, HbA1C ve total kolesterol düzeylerinde istatistiksel anlamı olmayan hafif düşüşler gözlemlemişlerdir (222).

Nagel ve arkadaşlarının yaptığı, plasebo kontrollü, randomize prospektif bir çalışmada ise insülin direnci olan hipertansif hastalara, 12 hafta süreyle 40 mg/gün telmisartan verilmiş, belirtilen sürenin sonunda intravenöz glukoz tolerans testi ile hesaplanan insülin direncin de belirgin azalma bulunmuş, buna karşın plazma lipitlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir (237). Pershadsingh ve Kurtz'un birlikte yayınladıkları bir vaka çalışmasında, 52 yaşında bir metabolik sendrom hastasına 80 mg/gün telmisartan başladıktan 8 hafta sonra glukoz ve insülin seviyelerinde normal düzeylere gerileme gözlenmiş, hastada antihipertansif tedavi valsartan 160 mg/güne çevrildiğinde, açlık insülin ve glukoz düzeylerinde tekrar yükselmeler gözlenmiş, yeniden telmisartana geçildiğinde ise bu metabolik değişikliklerin normale döndüğü görülmüştür (238). Tüm bu çalışmaların sonunda telmisartanın insülin direnci ve diyabet gelişimi üzerinde anlamlı olumlu etkiler yaptığından söz edilmiştir.

Losartanın in-vitro gösterilebilmiş PPAR-gamma agonistik etkinliği olmamasına karşın (214) RAS inhibisyonu üzerinden insülin direncini düzelttiği ve diyabet gelişimini önlediğine dair bir çok çalışma mevcuttur. Bunların içinde en kapsamlısı ve iyi bilineni LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) klinik çalışmasıdır. Bu çalışmada, losartanın bir beta blokör olan atenolol'a kıyasla yeni diyabet gelişimini %25 azalttığı bulunmuş ve bu nedenle losartanın antidiyabetik etkinliğinden söz edilmiştir. Fakat, bu çalışmaya, bir beta blokör olan atenololün diyabetojenik etkisinden dolayı kuşkuyla yaklaşılmaktadır (239). İn-vitro olarak losartanın fruktozla beslenen ratlarda IVGTT'de kan glukoz ve plazma insülin profilini düzelttiğinin gösterilmesi, losartanın antidiyabetik etkinliği olduğuna dair bilgileri desteklemiştir (184). Bu değerli veriyi, Paolisso ve arkadaşları, 1997'de yayınladıkları insülin direnci olan hipertansif hastalarda losartanın HECT'de insülin duyarlılığını düzelttiğini gösteren çalışmaları ile pekiştirmiştir (187). Buna karşın, Fogari ve arkadaşları, 1998 ve 2001'de yaptıkları iki ayrı çalışma sonucunda, losartanın insülin direnci üzerine çok az etkili yada etkisiz olduğunu savunmuşlardır (240,241). Losartanın RAS inhibisyonu üzerinden insülin direnci üzerine etkisi ile ilgili birbiriyle uyuşmayan bu sonuçlar, çalışmalarda kullanılan metodolojilerdeki farklılıklara bağlı olabilir.

Örneğin, farklı popülasyonlarda (sağlıklı olgular, non-diyabetik hipertansifler, yada diyabetik hastalar gibi) insülin duyarlılığını ölçen farklı metodlar kullanılması, farklı sayıda olgularla çalışılması ve ilacın farklı dozlarda, farklı sürelerde verilmesi çelişkili sonuçları açıklayabilir. Non-diyabetik ve hipertansif insülin rezistansı olan hastalarda, insülin duyarlılığını belirlemede altın standart kabul edilen HECT kullanılarak yapılan dokuz ayrı

çalışmayı inceleyen bir meta-analizde, ARB'lerle insülin duyarlılığında belirgin düzelme ancak dört çalışmada gösterilebilmiş, diğerlerinde anlamlı bir değişim gösterilememiştir(181). Yine de losartanın insülin direnci üzerindeki olumlu etkinliğini in-vitro ve in-vivo gösteren çalışmalar çoğunluktadır. Örneğin Kasper ve arkadaşları, bir çalışmada, laboratuvar ortamında yakılan ratlarda oluşan insülin direncinin losartanla düzeldiğini göstermiştir, yine Park ve arkadaşları, tip 2 diyabetik hipertansif hastalarda 6 aylık losartan tedavisinin insülin direncinde anlamlı düzelme yaptığını saptamışlar, Hsieh, Paolisso ve Moan'ın yaptıkları farklı deneysel ve klinik çalışmalar da bu bulguları desteklemiştir (187,242-245).

Literatürde metabolik etkinlik açısından telmisartan ve losartanın karşılaştırıldığı iki deneysel ve klinik çalışma mevcuttur. Benson ve arkadaşları, 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmalarında, yüksek karbonhidrat diyetine alınan ratlarda telmisartan ve losartanın metabolik etkinliklerini karşılaştırmışlar, 5 haftalık tedavinin sonunda telmisartan grubunda serum glukoz, insülin ve trigliserid düzeylerinin losartan ve kontrol grubuna göre belirgin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Anılan çalışmada telmisartanın ratların vücut ağırlığında, losartan ve kontrol grubuna göre %10'luk bir azalma yaptığı tespit edilmiştir (214). Vitale ve arkadaşlarının 2005'te yayınladıkları randomize bir çalışmada, yeni tanı konmuş hipertansiyonu ve metabolik sendromu olan 40 hastaya 3 ay süreyle 80 mg/gün telmisartan veya 50 mg/gün losartan verilmiş olup telmisartan kullananlarda açlık glukoz, insülin ve HOMA skorlarının losartan kullananlara göre belirgin düştüğü saptanmıştır (219). Bizim çalışmamızda, önceden losartan veya telmisartan tedavisi alan, metabolik kontrolü iyi olan tip 2 diyabetik hastaların HECT yöntemi ile insülin duyarlılıkları belirlenmiş, hasta gruplarında telmisartan ve losartanın birbiri ile değişimi sonrası kontrol HECT'lerinde losartana geçilen grupta telmisartana geçilenlere göre insülin duyarlılığında anlamlı artış saptanmıştır (p=0.028). Bu sonuç kısa dönemde losartanın insülin direnci üzerine telmisartana göre daha etkin olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamız, Benson ve Vitale'nin yukarıda bahsedilmiş olan karşılaştırma çalışmalarından ilginç olarak farklı sonuçlanmıştır. Bu durumun bir kaç sebebi olabilir. Benson ve grubunun çalışması, herşeyden önce bir rat çalışması olup laboratuvar ortamında deneysel şartlarda yapılmıştır. Bu açıdan değerli bir çalışma olmakla birlikte hiç bir zaman birebir kliniğe tam olarak uyarlanması mümkün değildir. Çünkü klinikte izlenen hastalar, yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları, almakta oldukları diğer tedaviler açısından belirli bir heterojeniteye sahiptirler. Yine insan ve ratların, metabolik açıdan tam olarak örtüşmesi söz konusu değildir. Ayrıca çalışmada kullanılmış olan ratlar diyabetik değildir ve yorumlar yalnızca insülin ve glukoz düzeylerine göre yapılmıştır. Normal fizyolojide insülinin pulsatil bir salgı kinetiğine sahip olması (246) ve rutin ölçüm

yöntemlerinde insülin-proinsülinin birlikte ölçülmesi (247) nedeniyle insülin duyarlılığının belirlenmesinde yanılmalara neden olabileceğinden, bu yöntem çok kullanışlı görünmemektedir. Vitale ve arkadaşları ise Benson'dan farklı olarak çalışmalarını laboratuvar hayvanlarında değil, hipertansif, metabolik sendromu olan hastalarda yürüterek günlük klinik uygulamalarla daha çok örtüşebilecek bir şekilde yapmışlardır. Ancak bu çalışmada da insülin duyarlılığının belirlenmesinde yine bazal insülin ölçümleri ve buna dayalı metotla saptanan HOMA-IR yöntemi kullanılmış olup yukarıda bahsedildiği şekilde çalışmanın güvenilirliğini azaltmaktadır. Ek olarak, Vitale ve grubu çalışmayı nondiyabetik popülasyonda yapmıştır. Bu nedenle diyabetik hastalara birebir uyarlanamaz. Bu iki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda diyabetik hasta popülasyonu kullanılmış ve insülin duyarlılığı halen tüm dünyada altın standart olarak kabul edilen HECT yöntemi ile belirlenmiştir (98). Sonuçlarımız, önceki iki çalışmadan farklı çıkmakla beraber, kullanılan yöntem açısından güvenilir bir çalışma durumundadır. Her iki grup hastamızda da çalışma sonu açlık plazma insülin düzeyi, açlık plazma glukozu ve hesaplanan HOMA-IR değerlerinde, çalışmanın başlangıcına göre anlamlı bir değişim olmamasına karşın, losartana geçilen grupta HECT'le hesaplanan insülin duyarlılığında anlamlı düzelleme saptanması, bu savımızı desteklemektedir.

Çalışmaya alınan hastaların çalışma öncesi demografik, klinik ve laboratuvar karakteristikleri arasında her iki grupta anlamlı fark bulunmaması grup homojenizasyonun iyi bir örneğidir. İzlem süresince hastaların beslenme ve fizik aktivite alışkanlıkları ile almış oldukları antidiyabetik tedavide bir değişiklik yapılmaması çalışmanın sonucuna etkili olabilecek faktörleri ortadan kaldırmaktadır. Buna rağmen, telmisartana geçilen grupta başlangıca göre istatistiksel anlamlı kilo kaybı ve VKİ azalması gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bu sonuç literatürle uyumludur (214,218). Telmisartanın yapmış olduğu ağırlık azalmasının losartanla gösterilememesi, bu durumun RAS inhibisyonundan bağımsız olduğunu düşündürmektedir (214). Bu etkinin mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber, telmisartanın adiposit diferansiyasyonu ve adipogenezin zayıf bir uyararı olmasına bağlanmıştır (214). Asıl önemli nokta, çalışmamızda losartana geçilen grupta , telmisartan grubunda olduğundan farklı olarak kilo kaybı gözlenmemesine rağmen, HECT'de belirlenen insülin duyarlılığında başlangıca göre belirgin düzelleme saptanmış olmasıdır. Bu durum, losartanın yol açtığı insülin duyarlılığı artışının, kilo kaybından bağımsız olduğunu göstermektedir. Telmisartanla kilo kaybı olmasına rağmen, losartanın insülin direnci üzerine telmisartandan daha anlamlı bir olumlu etki oluşturması, losartanın bu konuda daha potent olduğunu düşündürebilir. Telmisartanın hem RAS inhibisyonu, hemde parsiyel PPAR-

gamma agonizması üzerinden ikili etki göstermesine (218), losartana göre daha iyi bir dağılım hacmi olmasına (215,216) ve çalışmamızda her iki ilacın antihipertansif etki gücü arasında belirgin bir fark bulunmamasına rağmen, insülin direnci kırıcı mekanizması yalnızca RAS inhibisyonu yoluyla olduğuna inanılan losartanın, diyabetik hastalarımızda, telmisartandan daha belirgin insülin duyarlılığı artışı yaptığının saptanması ilginçtir. Bu sonuç bize iki spekülasyonlu açıklama düşündürülebilir: Birincisi, RAS inhibisyonu, parsiyel PPAR-gamma aktivitesine göre insülin duyarlılığı üzerinde daha belirleyici olabilir. İkincisi, losartanın doku düzeyinde RAS inhibitör etkisi telmisartandan daha potent olabilir. Bu soruların cevaplanabilmesi için in vitro deneysel karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yakın zamanda tamamlanmış olan randomize, kontrollü ve geniş prospektif bir çalışma olan DREAM, bu görüşlerimizi çürütüyor gibi görünmektedir (182). Bu çalışmada, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda bir RAS inhibitörü ajan olan Ramipril ve tam bir PPAR-gamma agonisti olan rosiglitazon karşılaştırılmış, rosiglitazon alanlarda yeni diyabet gelişiminde %60 üzerinde bir azalma saptanmış iken, benzer etkinlik ramiprille gösterilememiştir. Bu durum, PPAR-gamma agonizmasının insülin direnci üzerine etkinliğinin, RAS inhibisyonuna göre bir zaferle sonuçlandırıldığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlarla bizim düşüncelerimiz bir kaç noktada birbirinden ayrılmaktadır. Her şeyden önce DREAM’da yeni diyabet oluşumu ölçüt alınmıştır ki, bu noktada insülin duyarlılığının yanında pankreatik insülin sekresyonu da işin içine girmektedir. Glitazonlarla pankreas beta hücre rezervinin korunduğu in-vitro koşullarda gösterilmiştir (248). Rosiglitazon, telmisartana göre tam PPAR-gama agonistidir ki, telmisartanın yaptığı PPAR-gamma etkisi bu ilaçların %25’i kadardır (214). Ayrıca ramiprille, losartanın doku RAS inhibisyonu üzerine etki gücünün aynı olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bu bakımdan DREAM sonuçları kendi ortaya attığımız görüşler için bir ölçüt olamaz.

Çalışmamızda tartışmaya açık bir konu verilen telmisartanın dozu ve süresi olabilir. Çalışmalar, telmisartanın diğer sartanlardan farklı olarak geniş dağılım hacmine sahip olması nedeniyle, klinikte kullanılan terapötik dozların PPAR-gamma etkisinin görülmesi için yeterli plazma seviyesine ulaştığını göstermiştir. Bu bulgu, telmisartanın terapötik dozun üzerine çıkıldığında PPAR-gamma etkinliği gösteren irbesartan ve candesartandan farkını açıklar (213-216). Bu durumda, klinikte kullandığımız 80 mg/gün telmisartanın yeterli PPAR-gamma etkinliği göstermiş olması gerekir. Yapılan çalışmalarda telmisartanın metabolik etkinliğini 12 hafta gibi kısa sürede gösterebildiği kanıtlanmıştır (221,237,238). Literatür verileri, kullandığımız dozun ve sürenin yeterli olduğunu düşündürmektedir.



Sonuçlarımızı etkileyebilecek bir önemli nokta, çalışma hastalarında olası CD-36 gen mutasyonu varlığı olabilir. CD-36 adipositlerde ve kas hücrelerinde serbest yağ asidi girişini sağlayan bir yağ asidi taşıyıcısıdır ve PPAR-gamma ligandlarının iyi bilinen bir hedefidir. CD-36 eksikliğinin laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda karbonhidrat ve lipid metabolizmasında bozulmaya yol açtığı bilinmektedir (249-252). Miyaoka ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarla diyabetik hastalarda CD-36 eksikliğinin azımsanmayacak sıklıkta olduğunu göstermişlerdir (253). Li ve arkadaşları ise CD-36 gen delesyonu oluşturdukları ratlarda, telmisartanın wild tip ratlarla karşılaştırıldığında, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkisiz olduğunu saptamışlardır (254). Hastalarımızda, CD-36 gen mutasyonunun incelenmesi telmisartanın, losartana kıyasla insülin duyarlılığı üzerine daha az etkili olmasının nedenine ışık tutabilir. Ancak bahsedilen klinik ve laboratuvar çalışmalarında CD-36 eksikliği olanlarda insülin direnci dışında, plazma glukozu ve lipid parametrelerinde de bozulmalar mevcuttur. Eğer bizim hastalarımızda böyle bir genetik sorun olsaydı, Li'nin çalışmasında olduğu gibi lipid profilinde ve glukozda da telmisartana cevapsızlıkla sonuçlanması gerekirdi. Oysa, bizim çalışmamızda, hem telmisartan, hemde losartan alan grupta lipid parametreleri ve açlık plazma glukoz düzeyinde başlangıca göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu da dolaylı da olsa hastalarımızda CD-36 gen mutasyonunun olmadığına işaret edebilir. Yine de kesin bir yorum için genetik analizin yapılması gerekir.

Çalışmamızda her iki ilacın da lipid profili üzerine birbirine belirgin bir üstünlüğünü saptanmamıştır. Hem losartana geçilen grupta, hem de telmisartana geçilen grupta plazma LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde çalışma başlangıcına göre anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. Bu da, bize telmisartanın ikili etkisinin yalnızca RAS inhibisyonu yapan losartana kıyasla lipidler üzerine ek bir avantaj sağlamadığını göstermektedir. Her iki ilacın da lipid metabolizması üzerine olumlu etkilerinin olduğu değişik çalışmalarda bir çok kez gösterilmiştir (236,255-259).Benson ve Vitale çalışmalarında losartan ve telmisartan karşılaştırmalarını yaparlarken lipid parametrelerini de değerlendirmişlerdir (214,219). Benson çalışmasında telmisartanın laboratuvar hayvanlarında trigliserid düzeylerini losartandan daha belirgin düşürdüğünü saptamıştır. Vitale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın ise metodolojisinde, lipid parametrelerinin değerlendirildiği belirtilmesine karşın, bulgular kısmında tedavi sonrası karşılaştırmalı sonuçlara yer verilmemiştir. Bu açıdan bizim çalışmamızın, diyabetik hastalarda, telmisartan ve losartanın insülin duyarlılığına olan etkilerinin yanısıra, lipid parametrelerine olan etkilerini de karşılaştıran literatürdeki ilk çalışma olduğunda söyleyebiliriz. Ancak bu karşılaştırmada

daha kesin görüşlere sahip olabilmek için daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, her iki ilacın adiposit diferansiyasyonu ve adipogenez üzerine olan etkilerini karşılaştırabilmek amacıyla serum adiponektin konsantrasyonları ölçülmüştür. Gruplar arasında çalışma başında adiponektin düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Çalışma bitiminde her iki grupta da başlangıca göre anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Önceki çalışmalarda, bir çok kez telmisartanın ve diğer ARB'lerin adiponektin düzeyleri üzerine olan etkileri irdelenmiştir. Miura ve arkadaşları, valsartan veya candesartan kullanan hipertansif tip 2 diyabetli hastalarda, tedaviye eklenen telmisartanın serum adiponektin düzeyleri üzerine belirgin olumlu etki gösterdiğini saptamıştır (222). Yine Nagel ve arkadaşları, fazla kilosu ve insülin direnci olan 20 hastada yaptıkları plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada, 12 hafta süreyle verilen 40 mg/gün telmisartanın serum adiponektin düzeyinde anlamlı artış yaptığını belirtmişlerdir (237). Bir başka çalışmada, Fujimoto ve arkadaşları diferansiye 3T3-L1 adipositlerde telmisartanın adiponektin m-RNA düzeylerini arttırdığını saptamışlar, aynı etkiyi valsartanla gösterememişlerdir (260). Buna karşın, Benndorf ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 37 non-diyabetik ve esansiyel hipertansiyonu olan hastanın bir kısmını telmisartana, bir kısmını nisoldipine, bir kısmını ise her iki ilacın kombinasyonuna randomize etmişler ve 6 haftalık takibin sonunda, telmisartanın serum adiponektin düzeyleri üzerine olumlu etkisi olmadığını belirtmişlerdir (209). Erbe ve arkadaşları da çalışmalarında telmisartan tedavisini adiponektin seviyeleri üzerine etkisiz bulmuşlardır (213). Aynı şekilde losartanın serum adiponektin düzeyleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Park ve arkadaşları çalışmalarında, tip 2 diyabeti olan 60 hipertansif hastada 6 aylık 50 mg/gün losartan tedavisi sonrası adiponektin düzeylerinde anlamlı yükselme tespit etmişlerdir (234). Yine Furuhashi ve arkadaşları, ARB verdikleri insülin direnci olan (n=12) ve olmayan (n=18) hipertansif hastalarda, 2 haftalık bir tedaviden sonra bile serum adiponektin düzeylerinde belirgin artış saptamışlardır (208). Benzer şekilde, Koh ve arkadaşları da çalışmalarıyla bu bulguları desteklemişlerdir (261). Oysa, Erbe ve arkadaşları, losartan dahil hiçbir ARB'nin serum adiponektin seviyeleri üzerine olumlu etkisini gösterememişlerdir (213). Sonuç olarak, literatürde, telmisartan ve losartanın serum adiponektin seviyeleri üzerine etkileri ile ilgili çelişkili yayınlar gözlenmektedir.

Yaptığımız taramada, losartan ve telmisartanın adiponektin düzeylerine karşılaştırmalı etkilerini inceleyen tek çalışmanın Erbe ve arkadaşlarına ait olduğu bulunmuş ve her iki ilaçla da belirgin etkinlik olmadığı izlenmiştir (213). Bizim çalışmamızdaki hastaların ARB başlanmadan önceki adiponektin düzeyleri bilinmediğinden, her iki ilacında bu konudaki etkinliğini incelenememiştir. İlaç değişimi sonrası, 3. ayda yapılan ölçümlerde, değişim öncesi ölçümlere göre, serum adiponektin düzeylerinde belirli bir değişiklik saptanamamıştır. Bu bulgumuz, bize ne telmisartanın ne de losartanın, adiponektin düzeyine etkinlik bakımından birbirine üstün olmadığını göstermektedir. Telmisartanın adiposit farklılaşması ve adipogenez üzerine zayıf etkisi olduğunu, bu nedenle güçlü PPAR-gamma agonistleri gibi vücut ağırlığında artışa yol açmadığı daha önce Benson ve arkadaşları tarafından ifade edilmiştir (214). Bu zayıf etkinliğin adiposit farklılaşmasının bir belirteci olan adiponektinin sentezini fazla etkilememesi beklenir. Bu nedenle, telmisartan- adiponektin ilişkisinin losartanda olduğu gibi daha çok RAS inhibisyonu üzerinden olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Yapılan çalışmalarda, AT1R blokajı ile adiposit diferansiyasyonunda ve adiponektin sentezinde artış meydana geldiği deneysel olarak gösterilmiştir (207). Bu yaklaşım, iki ilaç arasında adiponektin düzeyleri üzerine etki açısından fark olmamasının nedenini açıklayabilir. Ancak kesin bilgiye ulaşabilmek için in-vitro karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

1. Metabolik kontrolü iyi, hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda, kısmi PPAR-gamma agonistik etki gösteren bir AT1R blokörü olan telmisartanın, PPAR-gamma üzerine etkisi bulunmayan losartanla metabolik etkinliklerini karşılaştırdığımızda, losartanın insülin direncini telmisartana göre daha fazla düşürdüğü tespit edilmiştir.
2. Her iki ilacın, açlık plazma glukozu, glikozile hemoglobin, antihipertansif güçleri, lipid parametrelerine ve serum adiponektin düzeyleri üzerine olan etkinlikleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
3. Telmisartan'ın vücut ağırlığı ve VKİ üzerine losartana göre anlamlı olumlu etkileri saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1-Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. J Clin Endocrinol Metab. 73: 691-696, 1991
- 2-Karşıdağ K. İnsulin direnci ve tip II diyabet Cilt 1.35-38, 2004
- 3-Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indicates obtained from oral glucose testing;comparison with the euglysemic insülin clamp. Diabetes Care 22: 1462-1470,1999
- 4-Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G., On behalf of the European Group for the study of insulin resistance (EGIR):İnsulin resistance and hypersecretion in obesity. J.Clin.Invest. 100: 1166-73,1997
- 5-Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 37: 1595-1607, 1988
- 6-DeFronzo RA, Ferrannini MD. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 14: 173-194, 1991
- 7- Türkiye Metabolik Sendrom Derneği. 2. Metabolik Sendrom Sempozyumu. 24-26 Mart 2005.İstanbul (METSAR, TEMD çalışmaları sunum)
- 8-American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Grundy SM, Hansen B, Smith Jr SC et al; Circulation 109:551–556,2004
9. Steiner DF, Cunningham DD, Spiegelman S, Aten B Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. Science 157:697-700, 1967
10. Steiner DF, Clark JL, Nolan C, Rubenstein AH, Margoliash E, Aten B, Oyer PE Proinsulin and the biosynthesis of insulin. Recent Prog. Horm. Res. 25:207-282, 1969
- 11-Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ Ensinnck JW, Brown AC, Chideckel EW, Palmer J, Kalnasy L. Insulin, glucagon and glucose exhibit synchronous sustained oscillations in fasting monkeys.Science 195:177, 1977
12. Valverde I, Garcia-Morales P, Ghiglione M, Malaisse WJ The stimulus-secretion coupling of glucose induced insulin release LIII. Calcium dependency of the cyclic AMP response to nutrient secretagogues. Hormon Metab Res 15:62-68,1983

13. Steiner DF Insulin today. *Diabetes* 26:322-340,1976
14. Ashcroft FM, Rorsman P ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels: a link between  $\beta$ -cell metabolism and insulin secretion. *Biochem Soc Trans* 18:109, 1990
15. Seino S, Iwanaga T, Nagashima K, Miki T Diverse roles for KATP channels learned from Kir6.2 genetically engineered mice. *Diabetes* 49:311, 2000
16. Katz B, Miledi R The effect of calcium on acetylcholine release from motor nerve terminals. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 161:496, 1965
17. Douglas WW Stimulus secretion coupling: the concept and clues from chromaffin and other cells. *Br J Pharmacol* 34:453, 1968
18. Rosen OM, Herrera R, Olowe Y, Petruzzelli M, Cobb MH Phosphorylation activates the insulin receptor tyrosine protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:3237-3240,1983
19. Yu KT, Czech MP Tyrosine phosphorylation of the insulin receptor beta subunit activates the receptor-associated tyrosine kinase activity. *J Biol Chem* 259:5277-86,1984
20. Ellis L, Morgan DO, Clauser E, Roth RA, Rutter WJ A Membrane-Anchored Cytoplasmic Domain of the Human Insulin Receptor Mediates a Constitutively Elevated Insulin-Independent Uptake of 2-Deoxyglucose. *Mol Endocrinol* 1:15-24,1987
21. Luo RZ, Beniac DR, Fernandes A, Yip CC, Ottensmeyer FP Quaternary structure of the insulin-insulin receptor complex. *Science* 285:1077-80,1999
22. Ottensmeyer FP, Beniac DR, Luo RZ, Yip CC Mechanism of transmembrane signaling: insulin binding and the insulin receptor. *Biochemistry* 39:12103-12,2000
23. Avruch J Insulin signal transduction through protein kinase cascades. *Mol Cell Biochem* 182:31-48,1998
24. Czech MP, Corvera S Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem* 274:1865-8, 1999
25. Farese RV Insulin-sensitive phospholipid signaling systems and glucose transport. Update II. *Exp Biol Med (Maywood)* 226:283-95, 2001
26. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 333:471-90, 1998
27. Ueki K, Yamamoto-Honda R, Kaburagi Y, Yamauchi T, Tobe K, Burgering BM, Coffey PJ, Komuro I, Akanuma Y, Yazaki Y, Kadowaki T Potential role of protein kinase B in insulin-induced glucose transport, glycogen synthesis, and protein synthesis. *J Biol Chem* 273:5315-22, 1998

28. Okada T, Sakuma L, Fukui Y, Hazeki O, Ui M Blockage of chemotactic peptide-induced stimulation of neutrophils by wortmannin as a result of selective inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 269:3563-7, 1994
29. Clarke JF, Young PW, Yonezawa K, Kasuga M, Holman GD Inhibition of the translocation of GLUT1 and GLUT4 in 3T3-L1 cells by the phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, wortmannin. *Biochem J* 300:631-5, 1994
30. Kanai F, Ito K, Todaka M, Hayashi H, Kamohara S, Ishii K, Okada T, Hazeki O, Ui M, Ebina Y Insulin-stimulated GLUT4 translocation is relevant to the phosphorylation of IRS-1 and the activity of PI3-kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 195:762-8, 1993
31. Cheatham B, Vlahos CJ, Cheatham L, Wang L, Blenis J, Kahn CR Phosphatidylinositol 3-kinase activation is required for insulin stimulation of pp70 S6 kinase, DNA synthesis, and glucose transporter translocation. *Mol Cell Biol* 14:4902-11, 1994
32. Katagiri H, Asano T, Ishihara H, Inukai K, Shibasaki Y, Kikuchi M, Yazaki Y, Oka Y Overexpression of catalytic subunit p110 $\alpha$  of phosphatidylinositol 3-kinase increases glucose transport activity with translocation of glucose transporters in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 271:16987-90, 1996
33. Martin SS, Haruta T, Morris AJ, Klippel A, Williams LT, Olefsky JM Activated phosphatidylinositol 3-kinase is sufficient to mediate actin rearrangement and GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 271:17605-8, 1996
34. Kohn AD, Summers SA, Birnbaum MJ, Roth RA Expression of a constitutively active Akt Ser/Thr kinase in 3T3-L1 adipocytes stimulates glucose uptake and glucose transporter 4 translocation. *J Biol Chem* 271:31372-8, 1996
35. Calera MR, Martinez C, Liu H, Jack AK, Birnbaum MJ, Pilch PF Insulin increases the association of Akt-2 with Glut4-containing vesicles. *J Biol Chem* 273:7201-4, 1998
36. Sakaue H, Ogawa W, Takata M, Kuroda S, Kotani K, Matsumoto M, Sakaue M, Nishio S, Ueno H, Kasuga M Phosphoinositide 3-kinase is required for insulin-induced but not for growth hormone- or hyperosmolarity-induced glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 11:1552-62, 1997
37. Sharma PM, Egawa K, Huang Y, Martin JL, Huvar I, Boss GR, Olefsky JM Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase activity by adenovirus-mediated gene transfer and its effect on insulin action. *J Biol Chem* 273:18528-37, 1998
38. Hajduch E, Litherland GJ, Hundal HS Protein kinase B (PKB/Akt)--a key regulator of glucose transport? *FEBS Lett* 492:199-203, 2001

39. Cho H, Thorvaldsen JL, Chu Q, Feng F, Birnbaum MJ Akt1/pkbalph is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice. *J Biol Chem* 276:38349-52, 2001
40. Baumann CA, Ribon V, Kanzaki M, Thurmond DC, Mora S, Shigematsu S, Bickel PE, Pessin JE, Saltiel AR CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. *Nature* 407:202-7, 2000
41. Ribon V, Printen JA, Hoffman NG, Kay BK, Saltiel AR A novel, multifunctional c-Cbl binding protein in insulin receptor signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol* 18:872-9, 1998
42. Chiang SH, Baumann CA, Kanzaki M, Thurmond DC, Watson RT, Neudauer CL, Macara IG, Pessin JE, Saltiel AR Insulin-stimulated GLUT4 translocation requires the CAP-dependent activation of TC10. *Nature* 410:944-8,2001.
43. Sindelar DK, Balcom JH, Chu CA, Neal DW; Cherrington AD. A comparison of the effects of selective increases in peripheral or portal insulin on hepatic glucose production in the conscious dog. *Diabetes* ;45(11):1594-604,1996
44. Philippe, J. Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 88:7224, 1991
45. Kahn BB Lilly lecture. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes* 1996 Nov;45(11):1644-54, 1995
46. Mandarino LJ, Printz RL, Cusi KA, Kinchington P, O'Doherty RM, Osawa H, Sewell C, Consoli A, Granner DK, DeFronzo RA. Regulation of hexokinase II and glycogen synthase mRNA, protein, and activity in human muscle. *Am J Physiol* ;269(4 Pt 1):E701-8, 1995
47. Hue L; Rider MH. Role of fructose 2,6-bisphosphate in the control of glycolysis in mammalian tissues. *Biochem J* Jul 15;245(2):313-24,1987
48. Farese RV Jr, Yost TJ, Eckel RH. Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal-weight humans. *Metabolism* ;40(2):214-6, 1991
49. Vaughan, M, Steinberg, D. Glyceride biosynthesis, glyceride breakdown, and glycogen breakdown in adipose tissue: mechanism and regulation. In: Renold, AE, Cahill, GF (eds). *Handbook of physiology, adipose tissue*, vol 24. Washington, DC: American Physiological Society, p. 239, 1965
50. Stralfors P, Bjorgell P, Belfrage P. Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase in intact adipocytes: identification of phosphorylated sites and effects on the phosphorylation by lipolytic hormones and insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* Jun;81(11):3317-21,1984
51. Jefferson, LS. Lilly Lecture: role of insulin in the regulation of protein synthesis. *Diabetes* 1980; 29:487, 1979



52. Flakoll PJ, Kulaylat M, Frexes-Steed M, Hourani H; Brown LL, Hill JO, Abumrad NN. Amino acids augment insulin's suppression of whole body proteolysis. *Am J Physiol* Dec; (6 Pt 1):E839-47; 257, 1989
53. Abrahamson, DI, Schkloven, N, Margolis, MN, Mirski, IA. Influence of massive doses of insulin on peripheral blood flow in man. *Am J Physiol*; 128:124, 1939.
54. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* Sep;94(3):1172-9, 1994
55. Banskota NK, Taub R, Zellner K, King GL. Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol* Aug;3(8):1183-90, 1989
56. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* Feb;47(2):290-3, 1998
57. Accili D, Nakae J, Kim JJ, Park BC, Rother KI Targeted gene mutations define the roles of insulin and IGF-I receptors in mouse embryonic development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12:475-85,1999
58. Taylor SI Lilly lecture: molecular mechanisms of insulin resistance, lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* 41:1473-1490,1992
59. Almind K, Bjorbaek C, Vestergaard H Hansen T, Echwald S, Pedersen O., Amino acid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 342: 828-832, 1993
60. Wang CCL, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanism of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 53(11):2735-2740,2004
61. White MF: Insulin signaling in health and disease. *Science* 302:1710-1711,2003
62. Kahn BB, Flier JS Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 106:473-81,2000
63. Spiegelman BM, Flier JS Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 104:531-43, 2001
64. Reaven GM Role of insulin resistance in the pathophysiology of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 9 Suppl 1:5-12,1993
65. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414:782-7, 2001

66. Rosen ED, Spiegelman BM: Tumor necrosis factor- $\alpha$  as a mediator of the insulin resistance of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diab* 6:170-176;1999
67. Nawrocki AR, Scherer PE: The delicate balance between fat and muscle: Adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 4:281-289,2004
68. Boden G: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46:3-10,1997
69. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 103:253-9, 1999
70. Massillon D, Barzilai N, Hawkins M, Prus-Wertheimer D, Rossetti L Induction of hepatic glucose-6-phosphatase gene expression by lipid infusion. *Diabetes* 46:153-7, 1997
71. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M, Shulman GI Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 42:113-6, 1999
72. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, Vanzulli A, Testolin G, Pozza G, Del Maschio A, Luzi L Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 48:1600-6, 1999
73. Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, Maerker E, Matthaei S, Schick F, Claussen CD, Haring HU Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 48:1113-9, 1999
74. Ruderman NB, Saha AK, Vavvas D, Witters LA Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance. *Am J Physiol* 276:E1-E18, 1999
75. Virkamaki A, Korshennikova E, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Goto T, Halavaara J, Hakkinen AM, Yki-Jarvinen H Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle. *Diabetes* 50:2337-43, 2001
76. De Fea K, Roth RA Modulation of insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation and function by mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* 272:31400-6, 1997
77. De Fea K, Roth RA Protein kinase C modulation of insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation requires serine 612. *Biochemistry* 36:12939-47, 1997

78. Delahaye L, Mothe-Satney I, Myers MG, White MF, Van Obberghen E Interaction of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) with phosphatidylinositol 3-kinase: effect of substitution of serine for alanine in potential IRS-1 serine phosphorylation sites. *Endocrinology* 139:4911-9, 1998
79. Qiao LY, Goldberg JL, Russell JC, Sun XJ Identification of enhanced serine kinase activity in insulin resistance. *J Biol Chem* 274:10625-32,1999
80. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF Phosphorylation of SER307 in IRS-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem* 276:17171-17176,2001
81. Ravichandran LV, Esposito DL, Chen J, Quon MJ Protein Kinase C-zeta Phosphorylates Insulin Receptor Substrate-1 and Impairs Its Ability to Activate Phosphatidylinositol 3-Kinase in Response to Insulin. *J Biol Chem* 276:3543-3549,2001
82. Rui L, Aguirre V, Kim JK, Shulman GI, Lee A, Corbould A, Dunaif A, White MF Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest* 107:181-9,2001
83. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-a- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271:665-668,1996
84. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A Tumor necrosis factor-a suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* 268:26055-26058,1993
85. Stephens JM, Lee J, Pilch PF Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 272:971-6, 1997
86. Zhang B, Berger J, Hu E, Szalkowski D, White-Carrington S, Spiegelman BM, Moller DE Negative regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression contributes to the antiadipogenic effects of tumor necrosis factor-alpha. *Mol Endocrinol* 10:1457-66,1996
87. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr., Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796-1808, 2003
88. Senn JJ, Klover PJ, Novak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 51:3391-3393, 2002

89. Senn JJ, Klover PJ, Novak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6 dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem.*278:13740-13746, 2003
90. Rotter V, Nagaev I, Smith U: Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- alpha, over expressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.*278:45777-45784,2003
91. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4167-4170,1997
92. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-12, 2001
93. Stepan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, Enders GH, Silberg DG, Wen X, Wu GD, Lazar MA A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:502-6, 2001
94. Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver WR, Jr., Willson TM, Kliewer SA, Hotamisligil GS Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 276:25651-3, 2001
95. Olefsky JM Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese subjects. *J Clin Invest* 57:1165-1172,1976
96. Caro JF, Itoop O, Pories WJ, Meelheim D, Flickinger EG, Thomas F, Jenquin M, Silverman JF, Khazanie PG, Sinha MK Studies on the mechanism of insulin resistance in the liver from humans with noninsulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 78:249-258,1986
97. Bakıner O, Gökçel A, Güvener N. İnsülin direnci tanı yöntemleri (derleme) *Diabet Bilimi Cilt 3 Sayı 6 Kasım* Sf:238-244,2006
98. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979
99. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*;28:412,1985
100. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin.* 117:530-533, 2001

101. American Diabetes Association. Task Force on Standardization of the Insulin Assay (Task Force Report). *Diabetes*. 45: 242-246, 1996
102. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*.23: 171-175, 2000
103. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*.151: 190-198, 2000
104. Bonora E, Zavaroni I, Alpi O, Pezzarossa A, Bruschi F, Guerra L, Dall'Aglio E, Coscelli C, Butturini U. Insulin and C-peptide responses to 75gr oral glucose load in the healthy man. *Diabetes Metab*. 12: 143-148, 1986
105. Chevenne D, Trivin F, Porquet D. Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab*.25: 459-476, 1999
106. Mykkanen L, Haffner S, Hales C, Ronnema T, Laakso M. The relation of proinsulin, insulin, and proinsulin-to-insulin ratio to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. *Diabetes*. 46: 1990-1995, 1997
107. Metabolic Syndrome: Treating the Parts. Not the Sum. From the 65th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego 2005. [www.cme.yale.edu/diabetes/2005/ADA2-June12-SanDiego.pdf](http://www.cme.yale.edu/diabetes/2005/ADA2-June12-SanDiego.pdf)
108. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*; 37:1595-607, 1988
109. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of aWHOconsultation. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: *Diabet Med* 15:539 –553, 1998
110. James I. Cleeman, MD. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*,;Vol 285: No. 19, 2001
111. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 26: 3160–3167, 2003
112. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome: American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract*;9:236-52,2003

113. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Professor Sir George Alberti, [www.idf.org](http://www.idf.org) 2005
114. Türkiye Metabolik Sendrom Derneği. 2. Metabolik Sendrom Sempozyumu. 24-26 Mart 2005. İstanbul (METSAR, TEMD çalışmaları sunum)
115. El-Atat F, Aneja A, McFarlane S, Sowers J: Obesity and Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32: 823–854, 2003
116. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM: Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 324: 127–137, 2002
117. Zhang R, Reisin E: Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal systems. *Am J Hypertens* 13: 1308–1314, 2000
118. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L: Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 334: 374–381, 1996
119. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED: Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: An update. *Hypertension* 37: 1053–1059, 2001
120. Grunfeld B, Balzaret M, Romo M, Gimenez M, Gutman R: Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 23[Suppl 1]: I12–I15, 1994
121. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD: Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97: 2601–2610, 1996
122. Fukuda N, Satoh C, Hu WY, Nakayama M, Kishioka H, Kanmatsuse K: Endogenous angiotensin II suppresses insulin signaling in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 19: 1651–1658, 2001
123. El-Atat FA, McFarlane SI, Sowers JR: Cardiometabolic syndrome: pathophysiology and treatment. *Curr Hypertens Rep.* 5(5):393-401. 2003
124. Cheng LS, Davis RC, Raffel LJ, Xiang AH, Wang N, Quinones M, Wen PZ, Toscano E, Diaz J, Pressman S, Henderson PC, Azen SP, Hsueh WA, Buchanan TA, Rotter JI: Coincident linkage of fasting plasma insulin and blood pressure to chromosome 7q in hypertensive hispanic families. *Circulation* 104: 1255–1260, 2001
125. Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K, Nozaki S, Yamashita S, Matsuzawa Y: CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet* 357: 686–687, 2001

126. Vettor R, Mazzonetto P, Macor C, Scandellari C, Federspil G: Effect of endogenous organic hyperinsulinemia on blood pressure and serum triglycerides. *Eur J Clin Invest* 24: 350–354, 1994
127. Hall JE, Brands MW, Mizelle HL, Gaillard CA, Hildebrandt DA: Chronic intrarenal hyperinsulinemia does not cause hypertension. *Am J Physiol* 260: F663–F669, 1991.
128. Sowers JR: Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H1597–H1602, 2004
129. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, and Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97: 2601–2610, 1996.
130. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR: Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 713–718, 2001
131. Begum N, Duddy N, Sandu O, Reinzie J, and Ragolia L. Regulation of myosin bound protein phosphatase by insulin in vascular smooth muscle cells. Evaluation of the role of Rho kinase and PI3-kinase dependent signaling pathways. *Mol Endocrinol* 14: 1365–1376, 2000
132. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Giuliani E, De Siati L, Cicogna S, and Santucci A. Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt sensitive hypertension. Influence of dietary sodium load and depletion. *Hypertension* 32: 862–868, 1998.
133. Fukuda N, Satoh C, Hu WY, Nakayama M, Kishioka H, and Kanmatsuse K. Endogenous angiotensin II suppresses insulin signaling in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 19: 1651–1658, 2001.
134. Hayashi K, Saga H, Chimori Y, Kimura K, Yamanaka Y, and Sobue K. Differentiated phenotype of smooth muscle cells depends on signaling pathways through insulin-like growth factor and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 273: 28860–28867, 1998.
135. Isenovic E, Meng Y, Divald A, Milivojevic N, and Sowers JR. Role of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in angiotensin II and insulinlike growth factor-1 modulation of nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 19: 287–291, 2002.
136. Isenovic ER, Divald A, Milivojevic N, Grgurevic T, Fisher SE, and Sowers JR. Interactive effects of insulin-like growth factor-1 and  $\beta$ -estradiol on endothelial nitric oxide synthase activity in rat aortic endothelial cells. *Metabolism* 52: 482–487, 2003.

137. Isenovic ER, Meng Y, Jamali N, Milivojevic N, and Sowers JR. Ang II attenuates IGF-1-stimulated Na<sub>2</sub>K<sub>2</sub>-ATPase activity via PI3-K/Akt pathway in vascular smooth muscle cells. *Int J Mol Med* 12: 1–12, 2003.
138. Isenovic E, Muniyappa R, and Sowers JR. Role of PI3-kinase in isoproterenol and IGF-1 induced eNOS activity. *Biochem Biophys Res Commun* 285: 954–958, 2001.
139. Li D, Sweeney G, Wang Q, and Klip A. Participation of PI3-K and atypical PKC in Na<sub>2</sub>K<sub>2</sub>-pump stimulation by IGF-1 in VSMC. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 276: H2109–H2116, 1999.
140. Montagnani M, Chen H, Bavi VA, and Quon MJ. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca<sup>2+</sup> but requires phosphorylation by Akt at Ser 1179. *J Biol Chem* 276: 30392–30398, 2001.
141. Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, Esposito DL, and Quon MJ. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol* 16: 1931–1942, 2002.
142. Sowers JR and Haffner S. Treatment of cardiovascular and renal risk factors in the diabetic hypertensive. *Hypertension* 40: 781–788, 2002.
143. Standley PR, Rose K, and Sowers JR. Increased basal arterial smooth muscle glucose transport in the Zucker rat. *Am J Hypertens* 8: 48–52, 1995.
144. Walsh MF, Ali S, and Sowers JR. Vascular insulin/insulin-like growth factor-1 resistance in female obese Zucker rats. *Metabolism* 50: 607–612, 2001.
145. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, and Quon MJ. Roles for insulin receptor, PI3-kinase and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 101: 1539–1545, 2000.
146. Gorlach A, Brandes RP, Nguyen K, Amidi M, Dehghani F, and Buse R. Agp91 phox containing NADPH oxidase selectively expressed in endothelial cells is a major source of oxygen radical generation in the arterial wall. *Circ Res* 87: 26–32, 2000.
147. Pagano PJ, Clark JK, and Quinn MT. Localization of a constitutively active, phagocyte-like NADPH oxidase in rabbit aortic adventitia: enhancement by angiotensin 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 14438–14488, 1997.



148. Pueyo ME, Arnal JF, Rami J, and Michel JB. Angiotensin II stimulates the production of NO and peroxynitrate in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 275: C214–C220, 1998.
149. Cifuentes ME, Rey FE, Carretero OA, and Pagano P. Upregulation of p67(phox) and ggp91(phox) in aortas from angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H2234–H2240, 2000.
150. Kitazawa T, Eto M, Woodsome TP, and Brautigan DL. Agonists trigger G protein-mediated activation of the CPI-17 inhibitor phosphoprotein of myosin light chain phosphatase to enhance vascular smooth muscle contractility. *J Biol Chem* 275: 9897–9900, 2000.
151. Ogihara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Onishi Y, Fujishiro M, Katagiri H, Fukushima Y, Kikuchi M, Noguchi N, Aburatani H, Komuro I, Fujita T Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 40: 872-879, 2002
152. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie JL, Feener EP Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. *J Clin Invest* 100: 2158-2169, 1997
153. Shiuchi T, Iwai M, Li HS, Wu L, Min LJ, Li JM, Okumura M, Cui TX, Horiuchi M Angiotensin II type-1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension* 43: 1003-1010,2004
154. Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Maegawa H, Maeno Y, Kanazawa A, Kojima H, Haneda M, Hidaka H, Yasuda H, Kikkawa R . Endothelium-specific activation of NAD(P)H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. *Am J Physiol* 277: E976-E983.; 1999
155. Togashi N, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Shimamoto K The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *J Hyperten* 18: 1905-1910; 2000
156. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. *Diabetes* 51: 1699-1707;2002
157. Wu L, Iwai M, Nakagami H, Li Z, Chen R, Suzuki J, Akishita M, de Gasparo M, Horiuchi M Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation* 104: 2716-2721; 2001

158. Suzuki J, Iwai M, Nakagami H, Wu L, Chen R, Sugaya T, Hamada M, Hiwada K, Horiuchi M Role of angiotensin II-regulated apoptosis through distinct AT1 and AT2 receptors in neointimal formation. *Circulation* 106: 847-853.;2002
159. Iwai M, Chen R, Li Z, Shiuchi T, Suzuki J, Ide A, Tsuda M, Okumura M, Min LJ, Mogi M, Horiuchi M Deletion of angiotensin II type 2 receptor exaggerated atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Circulation* 112: 1636-1643;2005
160. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 94: 2511-2515;1994
161. Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, Kurihara H, Murasawa S, Takai S, Miyazaki M, Nozawa Y, Ozono R, Nakagawa K, Miwa T, Kawada N, Mori Y, Shibasaki Y, Tanaka Y, Fujiyama S, Koyama Y, Fujiyama A, Takahashi H, Iwasaka T Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 104: 925-935; 1999
162. Ward KD, Sparrow D, Landsberg L, Young JB, Weiss ST: The influence of obesity, insulin, and sympathetic nervous system activity on blood pressure [abstract]. *Clin Res* 41: 168A–168A, 1993
163. Tuck ML, Sowers J, Dornfield L, Kledzik G, Maxwell M: The effect of weight reduction on blood pressure plasma renin activity and plasma aldosterone level in obese patients. *N Engl J Med* 304: 930–933, 1981
164. Grekin, R.J., Vollmer, A.P., and Sider, R.S. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension*. 26:193–198;1995
165. Morse, S.A., Zhang, R., Thakur, V., and Reisin, E.. Hypertension and the metabolic syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 330:303–310; 2005
166. Hall JE: Hyperinsulinemia: a link between obesity and hypertension? *Kidney Int* 43: 1402–1417, 1993
167. Landsberg L, Young JB: Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 9[Suppl 2]: 63–68, 1985
168. Nannipieri M, Seghieri G, Catalano C, Prontera T, Baldi S, Ferrannini E: Defective regulation and action of atrial natriuretic peptide in type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 34: 265–270, 2002
169. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity ? *Med Sci Monit*.;12(6):112-119,2006

170. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL., for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 342, 905-12; 2000
171. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 118, 273-8,1993
172. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL., for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 342, 905-12; 2000
173. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care*, , 27, 247-55,2004.
174. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care*; 14 (Suppl. 4): 39-47,1991.
175. ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*; 88: 1967-1975,2000.
177. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of
176. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, , 346, 393-403,2002.  
diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*; 26, 977-980,2003
178. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, , 359, 2072-7, 2002
179. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30:487-496
180. Ando K, Fujita T. Anti-diabetic effect of blockade of the renin-angiotensin system. *Diabetes, Obesity and Metabolism*;8:396-403,2006
181. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*; 64, 2537-65, 2004
182. Inglefinger JR, Solomon CG and DREAM trial investigators. "Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes". *N Engl J Med*;355,2006

183. Iimura O, Shimamoto K, Matsuda K, Masuda A, Takizawa H, Higashiura K, Miyazaki Y, Hirata A, Ura N, Nakagawa M., Effects of angiotensin receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor on insulin sensitivity in fructose-fed hypertensive rats and essential hypertensives. *Am J Hypertens*; 8: 353–357, 1995
184. Iyer SN, Katovich MJ. Effect of acute and chronic losartan treatment to glucose tolerance and insulin sensitivity in fructose-fed rats. *Am J Hypertens*; 9: 662–668, 1996
185. Higashiura K, Ura N, Takada T, Li Y, Torii T, Togashi N, Takada M, Takizawa H, Shimamoto K. The effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2000; 13: 290–297.
186. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, Facchini A, Mancia G, CROSS Study: comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–1769.
187. Paolisso G, Tagliamonte MR, Gambardella A, Manzella D, Gualdiero P, Varricchio G, Verza M, Varricchio M.. Losartan mediated improvement in insulin action is mainly due to an increase in non-oxidative glucose metabolism and blood flow in insulin-resistant hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 307–312.
188. Pollare TG, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*; 321, 868-73 , 1989
189. Kodama J, Katayama S, Tanaka K, Itabashi A, Kawazu S, Ishii J. Effect of captopril on glucose concentration. Possible role of augmented post-prandial forearm blood flow. *Diabetes Care* 13; 1109-11, 1990.
190. Erdos EG, Deddish PA, Marcic BM. Potentiating of bradykinin action by ACE inhibitors. *Trends Endocrinol Metab*; 10, 223-9, 1999
191. Gavras I, Gavras H. Metabolic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition: the role of bradykinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*; 9, 323-8, 2002
192. Tomiyama H, Kushiro T, Abeta H, Ishii T, Takahashi A, Furukawa L, Asagami T, Hino T, Saito F, Otsuka Y, Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Hypertension*, 23, 450-5.; 1994
193. Di Mattia G, Ferri C, Laurenti O, Cassone-Faldetta M, Piccoli A, Santucci A. Circulating catecholamines and metabolic effects of captopril in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 19, 226-30, 1996

194. Moan A, Risanger T, Eide I, Kjeldsen SE. The effect of angiotensin II receptor blockade on insulin sensitivity and sympathetic nervous system activity in primary hypertension. *Blood Press*, 3, 185-8.;1994
195. Hunter SJ, Harper R, Ennis CN, Crothers E, Sheridan B, Johnston GD, Atkinson AB, Bell PM. Effect of combination therapy with an angiotensin converting enzyme inhibitor and thiazide diuretic on insulin action in essential hypertension. *J Hypertens*; 16, 103-9; 1998
196. Haenni A, Berglund L, Reneland R, Andersson PE, Lind L, Lithell H. The alterations in insulin sensitivity during angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment are related to changes in the calcium/magnesium balance. *Am J Hypertens*;10, 145-51,1997
197. Hoenack C, Roesen P. Inhibition of angiotensin type 1 receptor prevents decline of glucose transporter (GLUT4) in diabetic rat heart. *Diabetes*, , 45, S82-7; 1996
198. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Youngblood EB, Schmit MB, Dietze GJ. ACE inhibition and glucose transport in insulin resistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol*, , 277, R332-6, 1999
199. Jacob S, Henriksen EJ, Fogt DL, Dietze GJ. Effects of trandolapril and verapamil on glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism*; 45, 535-41,1996
200. Dal Ponte DB, Fogt DL, Jacob S, Henriksen EJ. Interaction of captopril and verapamil on glucose tolerance and insulin action in an animal model of insulin resistance. *Metabolism*; 47, 982-7, 1998
201. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*; 45, 3-10. 1997
202. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*.;100: 2473–2476,1999.
203. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*.;86:1930–1935, 2001
204. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*.;43:1318–1323, 2004
205. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 26:2442–2450, 2003

206. Diez JJ, Iglesias P The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 148:293–300, 2003
207. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiera F, Sharma AM The adipose-tissue renin-angiotensin- aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 35:807–825 ,2003
208. Marenao Tanaka, Norihito Moniwa, Daisuke Yoshida and Kazuaki Shimamoto Masato Furuhashi, Nobuyuki Ura, Katsuhiko Higashiura, Hideyuki Murakami. Blockade of the Renin-Angiotensin System Increases Adiponectin Concentrations in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension*;42;76-81,2003
209. Benndorf AR, Rudolph T, Appel D, Schwedhelm E, Maas R, Schulze F, Silberhorn E, Bfger RH. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. *Metabolism Clinical and Experimental* 55; 1159– 1164,2006
210. Kota1BP, Huang TH, Roufogalis BD..An overview on biological mechanisms of PPARs .*Pharmacological Research* 51; 85–94,2005
211. Pershadsingh, H. A., Benson, S. C., Ho, C. I., & Kurtz, T. W. (2003). Identification of PPAR-gamma Activators That Do Not Promote Fluid Retention and Edema: Implications for Treating Insulin Resistant Hypertension and the Metabolic Syndrome. In Symposium on the Role of Nuclear Receptors in Cardiovascular Disease (p. 29) [abstract].
212. Schupp, M., Janke, J., Clasen, R., Unger, T., & Kintscher, U.. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation*, 109, 2054–2057;2004
213. Erbe DV , Gartrell K, Zhang Y, Suri V, Kirincich SJ, Will S, Perreault M, Wang S, Tobin JF. Molecular activation of PPAR gamma by angiotensin II type 1-receptor antagonists. *Vascular Pharmacology* Sep;45(3):154-62. 2006
214. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz T W. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR gamma–Modulating Activity. *Hypertension*. 2004;43:993-1002
215. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin angiotensin system. *J Hypertens*;22:2253-2261,2004
216. Israili, Z.H. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 14 (Suppl. 1), S73–S86, 2000

217. Pershadsingh HA, Benson SC, Ho CI, Avery MA, Kurtz TW. Identification of PPAR- $\alpha$  activators that do not promote fluid retention and edema: implications for treating insulin resistant hypertension and the metabolic syndrome. In: Proceedings of the Endocrine Society Symposium on Nuclear Receptors in Cardiovascular Disease, Hot Topics in Endocrinology. San Diego, Calif.: Abstract 29, 2003
218. Berger JP, Petro AE, Macnaul KL, Kelly LJ, Zhang BB, Richards K, Elbrecht A, Johnson BA, Zhou G, Doebber TW, Biswas C, Parikh M, Sharma N, Tanen MR, Thompson GM, Ventre J, Adams AD, Mosley R, Surwit RS, Moller DE. Distinct properties and advantages of a novel peroxisome proliferator activated protein ( $\gamma$ ) selective modulator. *Mol Endocrinol*; 17:662-676,2003
219. Vitale, C., Mercurio, G., Castiglioni, C., Cornoldi, A., Tulli, A., Fini, M., Volterrani M, Rosano GM. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*, 4, 6 (8 p.),2005.
220. Derosa, G., Ragonesi, P. D., 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, doubleblind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertension Research*; 27, 264–457, 2004
221. Honjo, S., Nichi, Y., Wada, Y., Hamamoto, Y., & Koshiyam, a. H.. Possible beneficial effect of telmisartan on glycemic control in diabetic subjects. *Diabetes Care*, 28, 498,2005
222. Miura, Y., Yamamoto, N., Tsunekawa, S., Taguchi, S., Eguchi, Y., Ozaki, N., Oiso Y. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: Metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care*, 28,757–758, 2005
223. Delea, T. E., Edelsberg, J. S., Hagiwara, M., Oster, G., & Phillips, L. S.. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Care*, 26, 2983–2989, 2003
224. Mudaliar, S., Chang, A. R., & Henry, R. R.. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: Incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocrinology Practice*, 9, 406–416,2003
225. Pershadsingh, H. A., Szollosi, J., Benson, S., Hyun, W. C., Feuerstein, B. G., & Kurtz, T.W. Effects of ciglitazone on blood pressure and intracellular calcium metabolism. *Hypertension*, 21,1020–1023,1993
226. Messerli, F. H. Vasodilatory edema: A common side effect of antihypertensive therapy. *Current Cardiology Reports*; 4, 479–482,2002

- 227.Rangwala SM, Lazar MA. The dawn of the SPPARM's? Science: Signal Transduction knowledge environment; PE :9,2002
- 228.Ura N, Higashiura K, Shimamoto K. The mechanisms of insulin sensitivity improving effects of angiotensin converting enzyme inhibitor. Immunopharmacology; 44, 153-9, 1999
- 229.Rowe JW, Tobin JD, Rose RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. Metabolism; 29, 498-502 , 1980
- 230.Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, Andres R.,. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. Diabetes;32, 106-11, 1983
- 231.Paolisso G, Passariello N, Pizza G, Marrazzo G, Giunta R, Sgambato S, Varricchio M, D'Onofrio F. Dietary magnesium supplements improve B-cell response to glucose and arginine in elderly noninsulin dependent diabetic patients. Acta Endocrinol;121, 16-20, 1989
- 232.Paolisso G, Sgambato S, Pizza G, Passariello N, Varricchio M, D'Onofrio F. Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. Diabetes Care;12, 265-9, 1989
- 233.Haenni A, Andersson PE, Lind L, Berne C, Lithell H., Electrolyte changes and metabolic effects of lisinopril/bendrofluazide treatment: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. Am J Hypertens, 1994, 7, 615-22.
- 234.Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. Diabetologia; 41, 127-33, 1998
- 235.Santoro D, Natali A, Palombo C, Brandi LS, Piatti M, Ghione S, Ferrannini E.. Effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in essential hypertension. Hypertension, , 20, 181-91. 1992
- 236 .Derosa G, Cicero AF,Bertone G, Piccinni MN, Fogari E, Ciccarelli L, Fogari R Coparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism , and the lipid profile in patients tip 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomised, double-blind study. Clinical Therapeutics,26, 1228-1236;2004
- 237.Nagel J, Tietz AB, Göke B, Parhofer KG. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic , insulin-resistant subjects. Metab Clin and Experimental 55 ; 1149-54,2006
238. Pershadsingh, H. A,Kurtz, T.W. Insulin-sensitizing effects of telmisartan:implications for threatening insulin resistant hypertension and cardiovascular disease. Diabetes Care 27; 1015,2004



239. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*; 359, 995-1003, 2002
240. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P. Comparative effects of lisinopril and losartan on insulin sensitivity in the treatment of non diabetic hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol*; 46:467-471, 1998
241. Fogari R, Zoppi A, Preti P, Fogari E, Malamani G, Mugellini A. Differential effects of ACE-inhibition and angiotensin II antagonism on fibrinolysis and insulin sensitivity in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*; 14:921-926, 2001
242. Kasper OS, Castle MS, Daley BJ, Enderson BL, Karistad MD. Blockade Of the Renin-Angiotensin System Improves Insulin Sensitivity in Thermal Injury. *Shock* ; 26;5:485-488, 2006
243. Park H, Hasegawa G, Obayashi H, Fujinami A, Ohta M, Hara H, Adachi T, Tamaki S, Nakajima Y, Kimura F, Ogata M, Fukui M, Yoshikawa T, Nakamura N. Relationship between insulin resistance and inflammatory markers and anti-inflammatory effect of losartan in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Clinica Chimica Acta*; 374 :129-134, 2006
244. Hsieh PS. Reversal of fructose-induced hypertension and insulin resistance by chronic losartan treatment is independent of AT2 receptor activation in rats. *J Hypert*; 23;2209-2217, 2005
245. Moan A, Hoieggen A, Nordby G, Eide IK, Kjeldsen SE. Effects of losartan on insulin sensitivity in severe hypertension: connections through sympathetic nervous system activity? *J Hum Hypertens*; 9 (5):45-50, 1995
246. Chevenne D, Trivin F, Porquet D. Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab*. 25: 459-476, 1999
247. Mykkanen L, Haffner S, Hales C, Ronnema T, Laakso M. The relation of proinsulin, insulin, and proinsulin-to-insulin ratio to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. *Diabetes*. 46: 1990-1995, 1997
248. Ishida H, Takizawa M, Ozawa S, Nakamichi Y, Yamaguchi S, Katsuta H, Tanaka T, Maruyama M, Katahira H, Yoshimoto K, Itagaki E, Nagamatsu S. Pioglitazone improves insulin secretory capacity and prevents the loss of beta-cell mass in obese diabetic db/db mice: Possible protection of beta cells from oxidative stress. *Metabolism*; Apr; 53(4):488-94, 2004
249. Pravenec M, Landa V, Zidek V, Musilova A, Kren V, Kazdova L, Aitman TJ, Glazier AM, Ibrahimi A, Abumrad NA, Qi N, Wang JM, St Lezin EM, Kurtz TW. Transgenic rescue of defective Cd36 ameliorates insulin resistance in spontaneously hypertensive rats. *Nat Genet* 27:156-158, 2001

250. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM PPAR $\gamma$  promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 93;241–252,1998
251. Febbraio M, Abumrad NA, Hajjar DP, Sharma K, Cheng W, Pearce SF, Silverstein RL A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. *J Biol Chem* 274;19055–19062,1999
252. Nicholson AC, Hajjar DP CD36, oxidized LDL and PPAR  $\gamma$ : pathological interactions in macrophages and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 41;139–146,2004
253. Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K, Nozaki S, Yamashita S, Matsuzawa Y CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet* 357;686–687,2001
254. Yong-Qi Li . Hui Ji . Yi-Hua Zhang . Da-Yong Ding . Xiao-Lei Ye. Metabolic effects of telmisartan in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 373; 264–270,2006
255. Kyvelou SM, Vyssoulis GP, Karpanou EA, Adamopoulos DN, Zervoudaki AI, Pietri PG, Stefanadis CI. Effects of antihypertensive treatment with angiotensin II receptor blockers on lipid profile: an open multi-drug comparison trial. *Hellenic J Cardiol.*; Jan-Feb;47(1):21-8, 2006
256. Cabassi A, Coghi P, Govoni P, Barouhiel E, Speroni E, Cavazzini S, Cantoni AM, Scandroglio R, Fiaccadori E. Sympathetic modulation by carvedilol and losartan reduces angiotensin II-mediated lipolysis in subcutaneous and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* May;90(5):2888-97; 2005
257. Lerch M, Teuscher AU, Beissner P, Schneider M, Shaw SG, Weidmann P. Effects of angiotensin II-receptor blockade with losartan on insulin sensitivity, lipid profile, and endothelin in normotensive offspring of hypertensive parents. *J Cardiovasc Pharmacol.* Apr;31(4):576-80, 1998
258. el-Batran SA, el-Shenawy SM, Nofal SM, Abdel-Salam OM, Arbid MS. Studies on the glycemic and lipidemic effect of monopril and losartan in normal and diabetic rats. *Pharmacol Res.* Aug;50(2):131-6, 2004
259. Negro R, Formoso G, Hassan H. The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients. *J Endocrinol Invest.* Dec;29(11):957-61,2006.
260. Fujimoto, M., Masuzaki, H., Tanaka, T., Yasue, S., Tomita, T., Okazawa, K.. An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters*, 576, 492–497,2004.

261. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Seo YH, Kang MH, Ahn TH, Choi IS, Shin EK. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic hypertensive patients. *Circulation.*;110:3687-3692,2004

## EK 1.

### ÖGLİSEMİK HİPERİNSÜLİNEMİK KLEMP TEKNİĞİ

İnsülin sensitivitesini saptamak için altın standart olan bu test verilen sabit hızda insüline karşı kişiyi öglisemide tutmak için ne kadar glukoz verilmesi gerektiği mantığına dayanır. Ne kadar çok glukoz gerekirse verilen insülin o kadar etkili, yani insülin rezistansı o kadar az demektir. Ne kadar az glukoz gerekirse de insülin etkisi az yani insülin rezistansı o kadar fazla demektir. Burada hiperinsülinemi etkisiyle hepatik glukoz çıkışının da baskılanması amaçlanmaktadır. Bu durumda öglisemide idrarla glukoz kayıplarının olmadığı da kabul edilirse verilen glukoz miktarı bireyin glukoz kullanımını verecektir.

#### GEREKEN MALZEMELER:

- 1) Kol ısıtıcı (Özel malzemeden yapılmış, otomatik olarak içerisinde sıcaklığı 40-75 °C'de tutabilen-termostatlı, tercihen içi görünen)
- 2) Kan şeker ölçüm cihazı (En geç 30 sn'de sonuç verebilen güvenilir bir alet olmalı)
- 3) Kronometre (olmazsa saniyeli bir saat)
- 4) İnsülin ve glukoz vermek için 2 adet infüzyon pompası (biri hassas olmalı ve örneğin 87.1 cc/saat hızında verebilmeli; diğeri daha kaba olabilir )
- 5) Bu cihazların setleri (2 adet)
- 6) Hesap makinesi
- 7) 2 adet 150 cc'lik mediflex izotonik NaCl (Biri insülinli sıvı için, diğeri setler tıkanmasın diye kullanılacak)
- 8) 3 musluklu 20'lik anjioket 2 adet (Yoksa normal anjioket ve 3'lü musluk)
- 9) Bol enjektör (2 cc'lik bol; 5 ve 10 cc'lik)
- 10) Kristalize insülin ve insülin enjektörü
- 11) % 20 Dextroz 500 cc (1 adet)
- 12) Heparin
- 13) Flaster

## TESTİN YAPILIŞI:

1-Bu test için hasta aç olmalıdır (10-12 saat açlık). Hastaya mesanesini boşaltması söylenir. Diabetik hastalarda şeker düzeyinin normale yakın olması istenir. 24 saat önce orta etkili, 48 saat önce OAD'lerin kesilmelidir. KŞ regülasyonu için gerekirse önceden glukoz+insülin infüzyonu başlanabilir. İşlemden yarım saat önce kesilmelidir. KŞ > 140 mg/dl ise teste başlanmaması önerilir. Akut hastalık, mens dönemi, sigara içimi gibi durumlarda test ertelenmelidir. Teste sabah 8'de başlanabilir. Test öncesi 3 gün hastaların 200 gr Kh içeren % 55 karbohidrat, % 30 yağ, % 15 proteinden oluşan diyet almaları önerilir.

2-Hastaların damarları kolay bulunabilir olmalıdır. Çünkü test boyunca damar yolunda çıkabilecek problemler testin boşa gitmesine neden olabilir.

3-Isıtıcı kabin çalıştırılır ve derecesi 60<sup>0</sup> C'e ayarlanır. Diğer işlemler yapılırken kabin ısınır.

4-Damar yolu iki ayrı koldan açılır [Biri aynı anda gidecek insülin ve dextroz infüzyonu için antekübital venden (buraya 3'lü musluk takılmalı), diğeri cihaz içinde kalan yerden yani elin dorsal venlerinden biri veya burada da antekübital venden]

5-Damar yolu açıldıktan sonra izotonik NaCl ile (heparinli) pıhtılaşma ve tıkanma önlenir.

6-Kol ısıtıcı içine sokulur ve örneklerin alınacağı venin arteryalize olması için 30-60 dakika beklenir. Isınan ekstremitede kapillerler genişler ve arteryel sistemden gelen kan hızla venöz sisteme geçer. Venden alınan kan örnekleri eşzamanlı arteryel kan örnekleri ile karşılaştırıldığında aralarında fark olmadığı görülecektir. Bu sırada hastanın kolunun yanmamasına dikkat edilir. Kola doğrudan ısıtıcıdan sıcak hava akımı gelirse daha çabuk yanabilir, sıcak hava yönü yukarı doğru olmalı veya önünde bir set olmalıdır.

7-Bu sırada insülinli sıvı hazırlanır. 150 cc mediflex saline içine 45 ünite kristalize insülin konur (2 ünite enjektör payı ilave edilir, toplam 47 ünite olur). Böylece 300 □Ü/ml konsantrasyonda insülinli sıvı hazırlanmış olur. Bu sıvının içine her 50 ml için 2 ml olmak üzere 6 ml hastanın kendi kanı konur, bu insülinin plastik yüzeye yapışmasını azaltacaktır. Torba ters yüz edilir ve karışması sağlanır. Üzerine ‘‘insülin’’ yazılı etiket yapıştırılır.

8-Venöz kanın arteryelize olması için yeterli süre (30-60 dak) beklendikten sonra hastanın kolu cihazdan çıkarılarak kan alınır. Burada önceden tıkanmasın diye heparinli veya saf izotonik saline kullanılmışsa bir miktar kan boşa atılır. İkinci numunedan kan şekeri ölçülür. Bu kan şekeri test boyunca sabit tutulmaya (öglisemi) çalışılacak şeker düzeyidir. Hastanın kolu tekrar ısıtıcıya sokulur.

9-Bundan sonraki aşama hastaya insülin infüzyonu vermektir. Hangi dozda verileceğine önceden hazır olan formlara bakılarak karar verilir. Bu form her bireye göre teste başlamadan önce hazırlanmalıdır. Burada vücut yüzeyi kullanılacaktır. Vücut yüzeyi hassas olarak hesaplanmalı veya cetvellerden bulunmalıdır. İnsülin hızı hesaplama şekli aşağıda gösterilmiştir. İlk 10 dakika için her dakika verilecek insülin miktarı ml/saat olarak hesaplanır ve formun boşluğuna yazılır. İlk 10 dakika her dakikada doz azaltılarak 40 □Ü/m<sup>2</sup>/dak hızına düşülecek ve bu hızda sabit verilmeye devam edilecektir.

**NOT:**

Verilecek insülin için formül:

İnsülin dozu (ml/saat)= k (insülin sabitesi, tablodan) x m<sup>2</sup> (vücut yüzeyi) / 5

Çıkan sonuç küsürlü ise üst tam sayıya tamamlanır. Örneğin 54.4 ml/saat çıkarsa 55 ml/saat olarak alınır.

10-Testin 4. dakikasından itibaren % 20 Dextroz infüzyonuna başlanacaktır. 2 mg/kg/dak olarak başlanır, ilk 6 dakika aynı hızda insülinle beraber verilir. (yani ilk 10 dakikanın 4-10. dakikalarında). 11. dakikada 2,5 mg/kg/dakikaya çıkılacaktır. 11.dakika sonunda kol dışarı çıkarılır ve tekrar kan şekeri ölçülüp çıkan sonuca göre bu daha da arttırılabilecektir. Amaç bazal kan şekerinden maksimum  $\pm$ %10 sapma ile şeker düzeyini sabit tutmaktır. Bunun için şeker düşme eğiliminde ise dextroz dozu arttırılacak, yükselme eğiliminde ise azaltılacaktır.

**Tablo:** Öglisemik hiperinsülinemik klemp metodunda ilk 10 dakikada verilecek insülin ve glukoz miktarları

	<b>İnsülin infüzyonu (<math>\square</math>U/m<sup>2</sup>/dak)</b>	<b>İnsülin infüzyonu (ml/saat)</b>	<b>Glukoz infüzyonu (mg/kg/dak)</b>	<b>% 20 Dekstroz hızı (ml/saat)</b>
<b>0-1.dakika</b>	127.6		-	-
<b>1-2.dakika</b>	113.6		-	-
<b>2-3.dakika</b>	101.2		-	-
<b>3-4.dakika</b>	90.2		-	-
<b>4-5.dakika</b>	80.2		2.0	
<b>5-6.dakika</b>	71.4		2.0	
<b>6-7.dakika</b>	63.6		2.0	
<b>7-8.dakika</b>	56.8		2.0	
<b>8-9.dakika</b>	50.4		2.0	
<b>9-10.dakika</b>	45.0		2.0	
<b>10-11.dakika</b>	40.0		2.0	
<b>11.dakikadan itibaren</b>			2.5	

11-Dextroz hızı özel formüle göre hesaplanabileceği gibi, manuel metod denilen kananate göre de ayarlanabilir. Bu yöntem daha çok tercih edilmektedir. Burada yapan hekimin tecrübesi rol oynar. Kan şekeri her 10 dakikada bir ölçülür ve dextroz hızı buna göre ayarlanır. Burada o sırada vakit kaybetmemek için önceden 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, .....5.5, 6, 6.5,.....9.5,10,10.5... mg/kg/dak ya karşılık gelecek dextroz hızları hesaplanmış ve kağıdın boş bir bölümüne yazılmış olmalıdır.



NOT:

Verilecek glukoz için normal hesaplama yolu :

Örneğin 2 mg/kg/dak için hasta örneğin 97 kg ise

$$2 \times 97 = 194 \text{ mg/dak} = 11640 \text{ mg/saat}$$

100 cc'de 20000 mg glukoz varsa (% 20 Dextroz)

X cc'de 11640 mg

X=58.2 ml yani 58 ml/saat hızında verilirse 2 mg/kg/dak verilmiş olur.

Aynı işlem 2.5 mg/kg/dak için

$$2.5 \times 97 = 242.5 \text{ mg/dak} = 14550 \text{ mg/saat}$$

100 cc'de 20000 mg glukoz varsa

x cc 14550 mg

X= 72.75 = yaklaşık 73 ml/saat hızında verilmelidir.

Burada pratik olarak bu hesaplamaları yapmadan şöyle bir yol vardır:

2 mg/kg/dak glukoz için  $\text{kg} \times 3(\text{sabit sayı}) / 5 = \dots \text{ ml/saat}$  hızında % 20 dextroz formülü kullanılır. Diğer miktarlar da bundan rahatça bulunabilir. Örneğin yukarıdaki 97 kg'lık kişi için  $97 \times 3 / 5 = 58.2 \text{ ml/saat}$  bulunur. Sonra bu değer 4'e bölünürse 0.5 mg/kg/dak ya denk gelen 14.55 ml/saat bulunmuş olur. Sonra bu değer hep kendisi ile toplanarak, 0.5 mg/kg/daklık aralıklı liste çıkarılmış olur.

Yani

0.5 mg/kg/dak	→	14.55 ml/saat
1 mg/kg/dak	→	29.1
1.5 mg/kg/dak	→	43.65
2 mg/kg/dak	→	58.2
2.5 mg/kg/dak	→	72.75
3 mg/kg/dak	→	

.....

.....

.....

Her bir değere karşılık gelen değer hesaplanır.

12-Her 10 dakikada bir kol dışarı çıkarılır ve kan şekeri ölçülür. Kan şekeri ve bu sırada ayarlanan dextroz hızı forma aksatılmadan işlenir.

13- Test süresi 120 dakikadır. Ancak 110.dakika kan şekeri sonucuna göre verilecek dextroz hızına karar verildikten sonra test sonlandırılabilir. Çünkü hesaplamalarda buraya kadar olanlar kullanılacaktır. İnsülin infüzyonu bu arada kesilir ve dextroza yaklaşık 10 dakika daha devam edilir (Bu arada dextroz hızı arttırılabilir). Daha sonra hastanın iyi bir yemek yemesi istenir.

### **SONUÇLARIN HESAPLANMASI:**

Test sonrası her 20 dakikalık interval için verilmiş glukoz miktarı mg/kg/dakika biriminden hesaplanır.

Formda bulunan saptanan glisemi ve giden glukoz infüzyonu bölümlerine bakılır.

11. ve 120. dakika değerlendirmeye alınmaz. Aşağıda bir örnek verilmektedir.

<u>Dakikalar</u>	<u>Glisemi</u>	
20.dakika	113-G1	(Bu eşleşme değerlendirmeye alınmaz)
30.	102-G2	
40.	92-G1	Alınır.
50.	101-G2	
60.	116-G1	Alınır.
70.	123-G2	
80.	120-G1	(Bu eşleşme değerlendirmeye alınmaz)
90.	120-G2	
100.	110-G1	Alınır.
110.	120-G2	

Burada önce sırayla ikili eşleştirmeler yapılır(20-30, 40-50 gibi). Sonra G1 ve G2 değerlerine bakılır (G1= 1.glisemi değeri, G2 2.glisemi değeri). G1 G2'den büyükse değerlendirmeye alınmaz. G2'nin G1'den büyük olduğu eşleşmelerde bu sapmaların test sonuçlarını etkilememesi için gerekli düzeltme yapılır, bunun için şu formül kullanılır:

$(G2-G1) \times 0.095$  her biri için hesaplanır. Çıkan sonuçlar toplanır. Örneğin yukarıdaki örnekte

$$(101-92) \times 0.095 = 0.855$$

$$(123-116) \times 0.095 = 0.665$$

$$(120-110) \times 0.095 = 0.95$$

$$+ \frac{\quad}{\quad}$$

$$2.47$$

Bu 2.47 değeri "B" olarak yazılır.

Giden glukoz infüzyonu kısmına geçilir. Aynı eşleşmeler burada da yapılır. Birinci ve ikinci değerler toplanır ve ikiye bölünür. Bulunan değerler 1 mg/kg/dak 'ya karşılık gelen değere bölünür. Tüm değerler her ikili için bulunduktan sonra toplanır ve "A" elde edilir.

	<u>Giden</u>			
	<u>dextroz inf hızı</u>			
<u>Dakikalar</u>	<u>(ml/saat)</u>			
20.dakika	87	$\frac{87+101}{2} = \dots/\dots$	(1 mg/kg/dak'ya karşılık gelen dextroz hızı)=	.....
30.	101	2		
40.	144	$\frac{144+188}{2} =$	"	=.....
50.	188	2		
60.	217	$\frac{217+203}{2} =$	"	=.....
70.	203	2		
80.	188	$\frac{188 + 180}{2} =$	"	=.....
90.	180	2		
100.	180	$\frac{180+180}{2} =$	"	=.....
110.	180	2		+ _____
				A=.....

Daha sonra A'dan B çıkarılır ve çıkan sonuç 5'e bölünür. Bu sonuç mg/kg/dak (M) olarak sabit dozda insülin verilen kişiyi öglisemide tutmak için gereken glukoz miktarını yani verilen insülinle sağlanan glukoz kullanımını verir.

$$A - B = \dots, \quad \dots / 5 = M \text{ (mg/kg/dak)}$$

Hastanın adı soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Boy:

Ağırlık:

Vücut yüzeyi:

Tarih:

Vaka grubu:

Bazal glisemi:

	İnsülin infüzyonu ( $\square$ U/m <sup>2</sup> /dak)	İnsülin infüzyonu (ml/saat)	Glukoz infüzyonu (mg/kg/dak)	% 20 Dekstroz hızı (ml/saat)
0-1.dakika	127.6		-	-
1-2.dakika	113.6		-	-
2-3.dakika	101.2		-	-
3-4.dakika	90.2		-	-
4-5.dakika	80.2		2.0	
5-6.dakika	71.4		2.0	
6-7.dakika	63.6		2.0	
7-8.dakika	56.8		2.0	
8-9.dakika	50.4		2.0	
9-10.dakika	45.0		2.0	
10-11.dakika	40.0		2.0	
11.dakikadan itibaren			2.5 (Çıkan glukozu göre değişebilir)	

	Ölçülen Glisemi	Verilecek % 20 Dekstroz (ml/saat)	
11.dakika			→ Bu değer kullanılmayacak
20.dakika			
30.dakika			
40.dakika			
50.dakika			
60.dakika			
70.dakika			
80.dakika			
90.dakika			
100.dakika			
110.dakika			
120.dakika			→ Bu değer kullanılmayacak

