



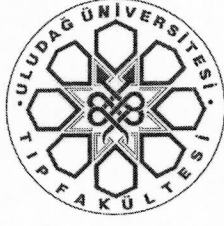
T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

METABOLİK SENDROMU BULUNAN HİPERTANSİF HASTALARDA
TELMİSARTAN TEDAVİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ,
METABOLİK PARAMETRELER İLE SERUM ADİPONEKTİN VE
TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR – ALFA DÜZEYLERİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Uzman Dr. D. Sinem KÜÇÜKSARAÇ KIYICI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA 2009



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

METABOLİK SENDROMU BULUNAN HİPERTANSİF HASTALARDA
TELMİSARTAN TEDAVİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ,
METABOLİK PARAMETRELER İLE SERUM ADİPONEKTİN VE
TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR – ALFA DÜZEYLERİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Uzman Dr. D. Sinem KÜÇÜKSARAÇ KIYICI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ercan TUNCEL

BURSA 2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	i
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem.....	9
Bulgular	13
Tartışma ve Sonuç	18
Kaynaklar	28
Teşekkür	39
Özgeçmiş.....	40

ÖZET

Çalışmamızda diyet ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak 8 haftalık 80 mg/gün dozunda telmisartan (Pritor / GlaxoSmithKline) kullanımının metabolik sendromlu hipertansif hastalarda vücut yağ oranı, arteriyel kan basıncı, insülin direnci, glukoz ve lipid metabolizmaları, serum adiponektin ve TNF- α düzeyleri üzerine olan etkileri araştırıldı.

Çalışmaya 18'i telmisartan, 18'i kontrol gurubu olmak üzere metabolik sendrom ve hipertansiyon tanısı bulunan toplam 36 hasta alındı. Çalışma sonunda bazal ölçümlere göre her iki gurubun beden kitle indekslerinde, vücut yağ oranlarında ve bel çevrelerinde anlamlı azalma olduğu saptandı. Her iki gurup karşılaştırıldığında telmisartan gurubunda, sistolik ve ortalama kan basıncındaki düşmenin sadece yaşam tarzı değişiklikleri uygulanan kontrol gurubuna göre daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,003$). Telmisartan gurubunda kontrol gurubuna göre serum insülin düzeyinde ve HOMA ile belirlenen insülin direncinde anlamlı azalma saptanırken (sırasıyla $p=0,040$ ve $p=0,034$) her iki gurubun lipid profilinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Serum adiponektin düzeylerinde telmisartan gurubunda $\% 19,1 \pm 41,7$ bir artış gözlenmesine rağmen kontrol gurubuna göre istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Serum TNF- α düzeyleri açısından da her iki gurup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç olarak metabolik sendromlu hipertansif hastalarda telmisartan kullanımının yaşam tarzı değişikliğine göre insülin direnci ve glukoz metabolizması üzerine olumlu katkısı olduğu görüldü. Telmisartan kullanımı ile insülin direncinde anlamlı azalma sağlanmış olmasına rağmen adiponektin ve TNF- α düzeylerinde değişiklik gözlenmemiş olması, telmisartan tedavisinin insülin direnci üzerine erken dönemde saptanan etkilerinin PPAR- γ aktivasyonu dışında başka mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir. Telmisartan tedavisinin sekiz hafta gibi kısa bir sürede insülin direncinde azalma sağlamış olması metabolik sendromun bir parçası

olarak karşımıza çıkan hipertansiyon tedavisinde telmisartan kullanımını iyi bir seçenek haline getirmektedir.

Anahtar kelimeler: Telmisartan, metabolik sendrom, insülin direnci, adiponektin, TNF- α

SUMMARY

The Effect of Telmisartan Treatment on Insulin Resistance, Metabolic Parameters and Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor- α Levels in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome

In present study, we investigated the effect of 80 mg/day telmisartan usage (Pritor / GlaxoSmithKline) for 8 weeks in addition to life style changes such as diet and exercise on percentages of body fat, arterial blood pressure, insulin resistance, glucose and lipid metabolism, serum adiponectin and TNF- α levels in hypertensive patients with metabolic syndrome.

A total of 36 hypertensive patients with metabolic syndrome were enrolled the study and randomized to telmisartan (n=18) and control (n=18) groups. There was significant decrease in body mass indexes, percentages of body fat and waist circumferences according to baseline measurements in both groups at the end of the study. There was a more pronounced decrease in systolic and diastolic blood pressure in telmisartan group compared with control group in which only life style changes were applied (p=0.0001 and p=0.003, respectively). In comparison to control group, serum insulin level and insulin resistance assessed by HOMA-IR were decreased significantly in telmisartan group (p=0,040 and p=0,034, respectively), while there was no statistically significant change in lipid profiles of groups. Serum adiponectin level was increased $19.1 \pm 41.7\%$ in telmisartan group but it was not statistically significant compared with control group. There was also no significant change in serum TNF- α level in both groups.

In conclusion, it has been observed that telmisartan treatment had favorable effects on insulin resistance and glucose metabolism compared with life style changes. Amelioration of insulin resistance with telmisartan treatment, while there was no change in serum adiponectin and TNF- α levels, indicates that the early effect of telmisartan therapy on insulin resistance is caused by mechanisms other than PPAR-gamma activation.

The fundamental effect of short term telmisartan treatment such as 8 weeks on insulin resistance makes telmisartan a good therapeutic option for hypertensive patients with metabolic syndrome.

Key words: Telmisartan, metabolic syndrome, insulin resistance, adiponectin, TNF- α .

GİRİŞ

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, hiperürisemi, abdominal obezite, hiperkoagulopati, fibrinolitik sistemde defektler, yağlı karaciğer, hiperandrojenizm ve artmış koroner kalp hastalığı gibi medikal durumları içermektedir (1). Günümüzde insülin direnci ve hiperinsülineminin metabolik sendrom gelişiminde ana rolü oynadığı pek çok araştırmacı tarafından kabul görmektedir (2–5). İlk kez *Reaven* tarafından 1988’de tanımlanmış olup, literatürde Sendrom X, İnsülin Direnci Sendromu, Ölümcül Dörtlü, Dismetabolik Sendrom gibi pek çok isimlendirilmeyle anılmaktadır (1, 6). Yirminci yüzyılda endüstrileşmenin yol açtığı aşırı beslenme ve fiziksel aktivitede azalma batılı yaşam stilini benimseyen toplumlarda metabolik sendrom görülme sıklığında artışa yol açmış olup günümüzde ciddi bir epidemi halini almıştır. Metabolik sendrom görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre % 23,7 iken, ülkemizde 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin % 28’inde, kadınların % 45’inde metabolik sendrom bulunduğu bildirilmektedir. Metabolik sendrom görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte olup, 30–39 yaş gurubunda % 10 iken, 60–69 yaş gurubunda % 45’lere çıkmaktadır (7, 8). Metabolik sendromu oluşturan komponentlerin her biri kardiyovasküler risk faktörleri olup ateroskleroz ve buna bağlı mortalite riskini 2 ila 4 kat arttırdığı bilinmektedir. Metabolik sendromlu bireylerde tip 2 diyabet gelişim riskinin ise 5 kat arttığı saptanmıştır (9–11). Ateroskleroz ve ilişkili hastalıkların en önemli mortalite nedeni olduğu günümüzde metabolik sendromlu bireylerin tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Metabolik sendrom tanı kriterleri ilk olarak 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiştir (12). Daha sonra farklı örgütler farklı kriterler koymuşlardır (13–15). Bunlardan en basit olduğu için en yaygın olarak kullanılanı Ulusal Kolesterol Programı–Erişkin Tedavisi Paneli (NCEP–ATP

III) tarafından koyulan kriterlerdir (15). Yaygın kullanım alanı bulmasına rağmen insülin direnci ve hiperinsülinemiye yer verilmemiş olması nedeni ile eleştirilmektedir (1). Ulusal Kolesterol Programı–Erişkin Tedavisi Paneli kılavuzları hastanın tanımlanabilir beş klinik risk faktörünün üç ya da daha fazlasına sahip olması durumunda metabolik sendrom tanısının konabileceğini bildirmektedir. Bu beş faktör şunlardır:

1. Abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
2. Trigliserid düzeyi \geq 150 mg/dl
3. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi erkeklerde < 40mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl
4. Kan basıncı \geq 130/85 mmHg
5. Açlık kan glukozu > 110 mg/dl

İnsülin Direnci

İnsülin direnci metabolik sendrom adı verilen metabolik ve hemodinamik bozukluklara yol açan patolojik bir durumdur. Eksojen veya endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik cevap olarak da tanımlanır. İnsülin direnci normal ya da artmış glukoz düzeyi olan hastalarda, pankreastan insülin salınımı artışı ile kompanse edilmeye çalışılmaktadır. Sonuçta ortaya çıkan hiperinsülinemi birçok hastalığın patogeneğinde ve klinik seyrinde önemli rol oynamaktadır (16, 17). İnsülin karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını etkilerken, büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi gibi mitojenik etkileri de bulunan bir hormondur. İnsülinin etkisini gösterebilmesi için hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması gerekmektedir. İnsülin reseptörleri tirozin kinaz reseptör ailesinin üyesidirler. İnsülin reseptörü 2 alfa ve 2 beta alt birimden oluşur. Alfa alt birimine ligandın bağlanması reseptörde konfirmasyonel bir değişime neden olarak beta alt birimindeki intrinsik tirozin kinaz aktivitesini uyarır. Reseptörün bu alanının tirozin kinaz etkinliği göstermesi insülinin etkili

olabilmesi için gereklidir. İnsülin reseptörünün insülin tarafından aktivasyonu sonrası bazı sellüler düzenleyici ve adaptör proteinler fosforilasyon–defosforilasyona uğrayarak hücre içi sinyalizasyonunu idare ederler. İnsülin direnci, moleküler düzeyde bozulmuş insülin reseptör sinyal yolağı sonucu oluşmaktadır. Prereseptör, reseptör ve postreseptör düzeyde insülin direnci gelişebilmekle birlikte sıklıkla postreseptör düzeyde defekt söz konusudur (18, 19). İnsülin direnci gelişimi sonucu hepatik glukoz outputu artar, glukozun periferik alınımları azalır. Yağ dokusunda lipogenez duraklar buna karşılık, lipoliz hızlanır. Lipoliz sonucu artan non–esterifeye yağ asitleri insülin direncinin çok daha şiddetlenmesine yol açarak bir kısır döngü başlatır. Serbest yağ asitlerinin miktarının artması yalnızca insülin direncinin miktarını arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda kan basıncı artışına, HDL'nin baskılanmasına ve trigliserid düzeyinin artışına da katkıda bulunmaktadır. İnsülin direnci ve sonrasında artan serbest yağ asidi artışı bozulmuş glukoz toleransına ek olarak proinflamatuvar ve protrombotik durumların oluşmasına da katkıda bulunur (18–22).

İnsülin Direnci ve Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör – Gamma

Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör – gamma (PPAR– γ) adipositlerin farklılaşması ve çok sayıda adiposit geninin düzenlenmesi açısından ana öneme sahip olduğu düşünülen, ligand aktivasyonlu bir transkripsiyon faktörüdür. Adiposit, düz kas hücresi ve makrofajlar gibi pek çok hücrenin çekirdeğinde bulunmaktadır. PPAR– γ agonistlerinin karbonhidrat ve lipid metabolizmasında görevli bazı anahtar proteinlerin transkripsiyonlarını değiştirmek yoluyla periferik insülin direncini ve kan glukozunu düşürdüğü saptanmıştır (23). PPAR– γ bağımlı mekanizmalar tarafından regüle edilen genlerden birisi de insülin duyarlılığı üzerine önemli etkileri bulunduğu saptanan adiponektin genidir (24, 25). PPAR– γ agonistlerinin kullanımının adiponektin düzeyini arttırdığı ve makrofajlardan tümör nekrozis faktör – alfa (TNF– α) sekresyonunu inhibe ettiği saptanmıştır

(26). PPAR- γ 'nin uyarılmasının bir miktar kan basıncı düşürücü etkisinin de olduğu bilinmektedir (27).

İnsülin Direnci ve Tümör Nekrozis Faktör – Alfa

Obezite; insülinin periferik glukoz ve yağ asidi ütilizasyonu üzerine olan etkilerine direnç oluşmasına neden olur. Bu etkinin oluşmasında adipoz dokudan salgılanan bazı faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Adipoz dokudan pro-inflammatuar mediyatörlerin salınımı; hiperinsülinemi, hiperglisemi, endotelial disfonksiyon, anormal lipid profili, hipertansiyon ve vasküler inflamasyona sebep olarak tip 2 diyabet ve ateroskleroz gelişimine zemin hazırlar. TNF- α adiposit ve makrofajlarca üretilen önemli bir sitokindir (28–30). İlk kez Hotamışlıgil ve ark. tarafından obezitede adipositlerden kaynaklanan TNF- α 'nın inflamasyon ve insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (31). İnsülin direnci olan durumlarda ve endotel disfonksiyonunda kandaki düzeyi artmış bulunmaktadır. TNF- α düzeyindeki bu artış C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 artışıyla birliktelik göstermektedir (30). TNF- α 'nın etkisinin moleküler temeli tam olarak ortaya konmamıştır. Başlıca etkisi insülin reseptöründe postreseptör düzeyde bir bozukluk oluşturmasıdır (32). TNF- α tarafından nükleer faktör-kappa β (NF- $\kappa\beta$)'nin uyarılması adezyon molekülleri ekspresyonunu ve nitrik oksit yapımını arttırmaktadır. TNF- α ve adiponektinin metabolik etkileri birbirinin aksi yönündedir ve esas olarak NF- $\kappa\beta$ mekanizması üzerinden etkilerini oluştururlar (29, 33, 34).

İnsülin Direnci ve Adiponektin

Adiponektin de adipoz dokudan salgılanan bir sitokin olup insülin direnci karşıtı bir rol oynamaktadır (29, 35). Rekombinant adiponektin uygulanan farelerde insülin duyarlılığının arttığı, karaciğerden glukoz çıkışının azaldığı ve glukoneogenez enzimi olan fosfoenolpürivat karboksikinas aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Adiponektin uygulaması

hücre enerji durumunun algılayıcısı olan adenozin monofosfatça aktive edilen kinaz (AMPK) ve insülin etkisinde ana rol oynayan öğelerden olan protein kinaz B (Akt) aktivitesinde artış sağlamıştır (36). Ek olarak antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik özellikleri vardır. Adiponektin nitrik oksid üretimini stimüle etmekte, endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve NF- κ B stimülasyonunun inhibisyonu yoluyla inflammatuar sitokin üretimini azaltmaktadır (37). Adiponektin ile inkübe edilen makrofajların lipopolisakkarid ile stimülasyon sonrası TNF- α üretimlerinde ve fagositoz aktivitelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (38).

İnsanlarda plazma adiponektin düzeyi ile beden kitle indeksi, vücut yağ oranı, bel/kalça oranı, açlık insülin düzeyi, ve plazma trigliserid düzeyi arasında negatif bir korelasyon bulunurken, adiponektin ve HDL-kolesterol düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardır (39). Obezitede, esansiyel hipertansiyonda ve tip 2 diyabette adiponektin düzeylerinin azaldığı saptanmış olup, düşük adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (40–42) Diyabetik ve obez hastalarda diyet ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasının adiponektin düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir (43–44). Kullanılmakta olan bazı antihipertansif ve lipid düşürücü ilaçların da adiponektin düzeyleri üzerine etkileri mevcuttur (45, 46). Temokapril ve kandesartan tedavilerinin adipoziteyi etkilemeksizin insülin sensitivitesini ve adiponektin düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir (45). PPAR- α ve PPAR- γ agonistlerinin kullanımının insülin direnci bulunan insan ve farelerde vücut ağırlığını etkilemeksizin adiponektin düzeylerini yükselttiği, 3T3-L1 adipositlerde adiponektin ekspresyon ve sekresyonunu doz ve zaman bağımlı olarak arttırdığı saptanmıştır (25, 47).

İnsülin Direnci ve Hipertansiyon

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi ile hipertansiyon arasında ilişki bulunduğu pek çok çalışmada gösterilmiş olup, hipertansif hastaların % 50'sinde insülin direnci olduğu saptanmıştır (48–51). Hiperinsülinemi ve

insülin direncinin kan basıncı üzerine olan etkilerini, renal sodyum geri emilimini arttırmak, sempatik sinir sistemini uyarmak, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu uyarmak, intrasellüler sodyum ve kalsiyum düzeyini arttırmak yoluyla oluşturduğu saptanmıştır (48, 52). Ek olarak hiperinsülineminin oksidatif stresi arttırarak endotel disfonksiyonuna sebep olduğu ve bu şekilde de hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Endotelin hasarlanması sonucu nitrik oksit ve prostaglandinler gibi vazodilatatörlerin endotelden salgılanması bozulmakta, vazokonstrüksiyon ve koagülasyona sebep olan faktörlerin salınımı artmaktadır. Dengenin bozulması vazospazm, tromboz ve ateroskleroz ile sonuçlanmaktadır (53–55).

İnsülin direnci, hipertansiyon ilişkisinde üzerinde durulan konulardan birisi de renin–anjiyotensin sistemidir (RAS). Anjiyotensin II (AII) RAS'deki kan hacmi, arteryal basınç, kardiyak ve vasküler fonksiyonları regüle eden en önemli peptiddir. Başlıca etkilerini AT1 ve AT2 olarak adlandırılan reseptörleri üzerinden gösterir. AT1 reseptörünün uyarılması vazokonstrüksiyon ve vasküler proliferasyona sebep olurken, AT2 reseptörünün uyarılması vazodilatasyon ve proliferasyonun önlenmesi yönünde etki etmektedir (56, 57). AII'nin karaciğer'in yanı sıra beyaz yağ dokusunda da üretildiği gözlenmiştir. Yağ dokusunda lokal olarak üretilen AII'nin adipozit proliferasyon ve diferansiyonuna sebep olduğu saptanmıştır (57–60). Yapılan çalışmalar AII'nin gerek hipertansiyon, gerek insülin direnci gelişiminde rol oynadığını göstermiştir. Farelere kronik AII infüzyonunun öglisemik–hiperinsülinemik klemptekniğiyle ölçülen periferik glukoz kullanımını ve insülin ile indüklenen glukoz uptake'ini azalttığı, adiposit ve kas hücrelerinde GLUT–4 translokasyonunu ile hepatositlerde glikojen sentez enziminin aktivasyonunu bozduğu saptanmıştır. AII'nin hücre içi insülin sinyalizasyonunu bozarak ve oksidatif stresi arttırarak insülin direnci oluşturduğu düşünülmektedir (61, 62). AII'nin, AT1 reseptörü ile ilişkili Janus kinase 2 (JAK2) tarafından insülin reseptör substrat–1 (IRS–1)'in fosforilasyonu sonucu insülin ile indüklenen fosfotidilinositol (PI)3–kinaz

aktivasyonunu azalttığı ve bu şekilde insülin etkisini zayıflattığı gösterilmiştir (63, 64).

Metabolik sendromda ciddi kardiyovasküler hastalık riski artışı bulunması nedeniyle, metabolik sendromu oluşturan her bir medikal durumun agresif bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir (9). Hipertansiyon metabolik sendromun önemli komponentlerinden birisidir. Her ne kadar kan basıncının düşürülmesinde diyet ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri önem taşımaktaysa da çoğu hastada hedef kan basıncına ulaşmak için farmakolojik yaklaşımlara ihtiyaç vardır (65). Metabolik sendromlu hipertansif bireylerin tedavisinde insülin direnci ve dislipidemi üzerine yararlı etkileri bulunan antihipertansiflerin kullanılması klinik pratikte büyük önem taşımaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) RAS sistemi blokajı sonucu kan basıncını düşürücü etkilerinin yanı sıra insülin direnci üzerine olumlu etkilerinin bulunması nedeniyle metabolik sendromlu hipertansif hastalarda ilk sırada seçilmesi gereken ajanlar olarak karşımıza çıkmaktadırlar (66, 67).

Renoprotektif özellikleri ve düşük yan etki profilleri ARB'lerin hipertansiyon tedavisindeki önemini arttırmaktadır. ARB'ler arasında yan etki oluşumu açısından büyük fark bulunmamakla beraber; etkinlik olarak telmisartan ve olmesartan medoxsomil gibi yeni ARB'lerin, valsartan ve losartan gibi eski ARB'lere göre özellikle diastolik kan basıncını düşürmede daha etkin olduğu gözlenmektedir (68–71). Telmisartan ile yapılmış randomize prospektif çalışmalar tek doz olarak sabah alınan telmisartanın kan basıncı üzerine olan etkisinin 24 saat sürdüğünü ve doz öncesi son 6 saatte de etkin kan basıncı kontrolü sağladığını göstermektedir (72). Telmisartan'ın yaşlı, tip 2 diyabetik, metabolik sendromlu ve renal yetmezliği olan özellikli hasta guruplarında da etkin kan basıncı kontrolü sağlamanın yanı sıra iyi tolere edildiği saptanmıştır (73, 74).

Yakın zamanda bir ARB olan telmisartan'ın tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmakta olan pioglitazon ile yapısal benzerliği olduğu gözlenmiş olup, yapılan çalışmalarda telmisartan'ın ve daha yüksek dozlarda irbesartan'ın parsiyel PPAR- γ agonisti gibi etki gösterdiği saptanmıştır (75–78). Gerek

RAS blokajı gerekse de PPAR- γ aktivasyonu gibi iki farklı mekanizma üzerinden etkinlik göstermesi nedeniyle telmisartan kullanımı metabolik sendromlu hipertansif bireylerin tedavisinde daha fazla katkı sağlayabilir gibi gözükmektedir.

Bu çalışmada metabolik sendromu bulunan hipertansif hastalarda 8 haftalık telmisartan tedavisinin kontrol gurubuyla karşılaştırmalı olarak kan basıncı, lipid düzeyleri, insülin direnci, TNF- α ve adiponektin düzeyleri üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuruda bulunup takibe alınan, metabolik sendromu bulunan hipertansif hastalarda prospektif ve açık etiketli olarak yapıldı. ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısının konulması için hastalarda aşağıda belirtilen kriterlerden en az üçünün bulunması şartı arandı.

1. Açlık kan glukozu >110 mg/dl
2. Trigliserid > 150 mg/dl
3. Bel çevresi kadınlarda > 88 cm, erkeklerde > 102 cm.
4. HDL kolesterol kadınlarda < 50 mg/dl, erkeklerde < 40 mg/dl
5. Kan basıncı > 130/85 mmHg

Metabolik sendrom tanısı konulan hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı:

1. 18–70 yaş arası olması
2. Yüksek kan basıncı korunma, teşhis, değerlendirme ve tedavisi üzerine birleşik ulusal komitenin yedinci (JNC VII) raporuna göre yeni saptanmış ya da önceye ait hipertansiyon tanısının olması
3. Kan basıncı kontrolü amaçlı ilaç kullanımının olmaması
4. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmıyor olması
5. Tip 2 Diabetes Mellitus dışında karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkileyebilecek ek hastalığının bulunmaması
6. Karaciğer ve böbrek yetersizliğinin bulunmaması
7. Diyabetik nefropati, bilateral renal arter stenozu, kalp yetmezliği, aritmi, koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı gibi hastalıklarının bulunmaması
8. Kadın hastalar için bilinen gebelik durumunun bulunmaması
9. Bilinen neoplastik hastalığı olmaması
10. Sigara ve alkol kullanımının olmaması

Çalışmaya yukarıda belirtilen kriterlere uyan 18'i (4 erkek /14 kadın) çalışma gurubu, 18'i de (3 erkek/15 kadın) kontrol gurubu olmak üzere metabolik sendrom ve hipertansiyon tanısı bulunan toplam 36 hasta alındı. Çalışma usul ve esas açısından Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelenerek 23 Mayıs 2006 tarih ve 2006–12/18 sayılı kararı ile onaylandı. Çalışmaya alınan tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olurları alındı.

On iki saatlik açlığı takiben sabah hastaların boy, kilo, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi belirlendi ve beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. On dakika dinlendirildikten sonra hastaların sağ kolundan oturur pozisyonunda iki dakika arayla 2 kez kan basıncı ölçümü yapıldı. Kan basıncı ölçümünün ortalaması alınarak, bu değer kaydedildi. Ortalama kan basıncı, diyastolik kan basıncı + nabız basıncı/3 formülü ile hesaplandı. Hastalardan 0., 5., ve 10 dakikalarda üç kez kan örneği alınarak serum glukoz ve insülin düzeyi ölçümü yapıldı. Üç değerın ortalaması alındı. İnsülin direnci Homeostatik Model Değerlendirme–İnsülin Direnci (HOMA–IR) yöntemi kullanılarak, aşağıdaki matematiksel formül ile hesaplandı.

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Açlık insülin (mIU/ml)} \times \text{Açlık glukoz (mmol/L)}}{22.5}$$

Ayrıca hastaların 0. dakikada alınan kan örneklerinden serum total kolesterol (T kol), trigliserid (TG), HDL kolesterol (HDL kol), kreatinin, AST ve ALT düzeyleri belirlendi. TG düzeyi 400 mg/dl'nin altında olan hastalar için LDL kolesterol (LDL kol) düzeyleri Friedewald formulüne [$\text{LDL kol} = \text{T kol} - (\text{HDL kol} + \text{TG}/5)$] göre hesaplandı. Adiponektin ve TNF- α ölçümü için alınan kan örnekleri santrifüje edilerek serumlar ayrıldı. Çalışma sonuna kadar tüm örnekler –80 derece derin dondurucuda saklandı.

Çalışma gurubuna ve kontrol gurubuna alınan tüm hastalara diyet ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri önerildi. Tüm hastaların diyet tedavisi aynı diyetisyen tarafından düzenlendi. Hastalara düşük sodyum içerikli ve günlük 500 kcal enerji açığı oluşturacak şekilde toplam kalori

ihtiyacının % 55'i karbonhidrat, % 15'i protein ve % 30'u yağıdan karşılanan bir diyet planı yapıldı. Egzersiz olarak gün aşırı 30 dakikalık yürüyüş önerildi. Çalışma grubuna dahil edilen hastalara ek olarak 80 mg/gün dozunda telmisartan (Pritor tablet / GlaxoSmithKline) tedavisi başlandı. Hastalardan ilacı sabahları aç olarak alması istenildi. Her iki gruba alınan hastalar 8 hafta süre ile kendilerine önerilen tedavi planlarını uyguladılar. Sekiz haftanın sonunda hastalar tekrar değerlendirildi ve çalışmanın başlangıcında yapılan tetkik ve ölçümler tekrarlandı.

Laboratuvar Yöntemleri

Alınan kan örneklerinden serum glukoz, kreatinin, T kol, TG, HDL kol, AST ve ALT düzeyleri otoanalizör (*Aeroset System Operations Manual, Abbot Laboratories. Illinois, ABD*), serum insülin düzeyleri chemiluminescence enzyme immunoassay (Immulate 2000) ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Adiponektin ve TNF- α ölçümleri Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Serum adiponektin (Linco research, St. Charles, USA) ve TNF- α Ultrasensitive (BioSource, California, USA) düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Bu ELISA kitleri ile saptanabilir en düşük düzeyler; adiponektin için 0,78 ng/ml, TNF- α için ise 0,09 pg/ml idi. Tüm intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları; adiponektin için sırasıyla % 7,4 ve % 5,6, TNF- α için % 5,9 ve % 8,5'tu.

İstatistiksel Analiz

Klinik değişkenler için X^2 testi kullanıldı. Gruplar arasındaki ve grup içi karşılaştırmaların istatistiksel analizinde normal dağılım gösteren parametreler için "Student's *t*" testi ile "paired t test" kullanılırken, normal dağılmayan parametreler için ise "Mann-Whitney U testi" ile "Wilcoxon signed-rank" testi kullanıldı. Korelasyon analizi "Pearson's coefficient" testi kullanılarak yapıldı. Verilerin istatistiksel analizi "SPSS for Windows, Version

11.5." ile yapıldı. Veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak gösterilirken $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo-1.'de çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi demografik ve biyokimyasal verileri özetlenmiştir. Çalışmada yer alan kontrol gurubundaki 18 hastanın (14 kadın, 4 erkek) yaş ortalamaları $44,5 \pm 9,8$ (aralık 30–57) yıl, telmisartan gurubundaki 18 (15 kadın, 3 erkek) hastanın yaş ortalamaları $44,8 \pm 6,7$ (aralık 34–61) yıl idi.

Tablo-1: Hastaların tedavi öncesi demografik ve biyokimyasal verileri.

	Kontrol gurubu	Telmisartan gurubu	p
Hasta sayısı (n)	18	18	AD
Cinsiyet (K/E)	14/4	15/3	AD
Yaş (Yıl)	$44,5 \pm 9,8$	$44,8 \pm 6,7$	AD
BKİ (kg/m^2)	$37,5 \pm 6,7$	$37,7 \pm 5,3$	AD
Yağ oranı (%)	$41,4 \pm 7,1$	$44,0 \pm 6,9$	AD
Bel çevresi (cm)	$104,6 \pm 10,1$	$104,6 \pm 5,7$	AD
SKB (mmHg)	$155,2 \pm 12,4$	$162,2 \pm 12,6$	AD
DKB (mmHg)	$95,0 \pm 5,9$	$98,8 \pm 8,3$	AD
OKB (mmHg)	$115,0 \pm 6,3$	$120 \pm 7,2$	0,037
AKŞ (mg/dl)	$93,6 \pm 12,6$	$109,8 \pm 30,6$	AD
İnsülin (mU/L)	$12,7 \pm 6,2$	$15,4 \pm 8,9$	AD
HOMA-IR	$2,9 \pm 1,3$	$4,6 \pm 4,7$	AD
T kol (mg/dl)	$198,3 \pm 36,3$	$212,5 \pm 52,1$	AD
LDL kol (mg/dl)	$128,6 \pm 30,9$	$133,9 \pm 45,0$	AD
HDL kol (mg/dl)	$42,7 \pm 7,8$	$45,6 \pm 7,1$	AD
TG (mg/dl)	$134,8 \pm 43,6$	$164,3 \pm 69,7$	AD
AST (IU/ml)	$23,1 \pm 9,5$	$22,3 \pm 10,7$	AD
ALT (IU/ml)	$24,8 \pm 15,9$	$21,2 \pm 12,0$	AD
Adiponektin (ng/ml)	$17,8 \pm 9,4$	$17,0 \pm 6,3$	AD
TNF- α (pg/ml)	$1,3 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,5$	0,005

BKİ; beden kitle indeksi, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, OKB; ortlama kan basıncı, AKŞ; açlık kan şekeri, T kol; total kolesterol, LDL kol; LDL kolesterol, HDL kol; HDL kolesterol, TG; trigliserid, HOMA-IR; Homeostatik model değerlendirme insülin direnci, TNF- α ; tümör nekrosis faktör-aİfa, AD; anlamlı değil.

Her iki gurubun cinsiyet dağılımları, yaşları, BKİ'leri, bel çevresi ve vücut yağ oranları, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Tedavi öncesi ortalama kan basıncı telmisartan gurubunda $120 \pm 7,2$ mmHg, kontrol gurubunda ise $115,0 \pm 6,3$ mmHg olup, telmisartan gurubunda kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,037$). Gruplar arasında tedavi öncesi biyokimyasal değerler ve HOMA-IR açısından fark saptanmaz iken kontrol gurubunda ortalama serum TNF- α düzeyi telmisartan gurubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,005$).

Tablo-2: Kontrol gurubu ve telmisartan gurubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası demografik ve biyokimyasal değerleri

	Kontrol gurubu			Telmisartan gurubu		
	0. hafta	8. hafta	p	0. hafta	8. hafta	p
BKİ (kg/m²)	37,5 \pm 6,7	36,1 \pm 6,9	0,002	37,7 \pm 5,3	37,0 \pm 5,7	0,008
Yağ oranı (%)	41,4 \pm 7,1	39,9 \pm 8,0	0,022	44,0 \pm 6,9	42,9 \pm 7,2	0,009
Bel Ç. (cm)	104,6 \pm 10,1	101,4 \pm 12,0	0,013	104,6 \pm 5,7	102,3 \pm 11,0	0,023
SKB (mmHg)	155,2 \pm 12,4	145,5 \pm 17,3	0,033	162,2 \pm 12,6	130,5 \pm 12,4	0,0001
DKB (mmHg)	95,0 \pm 5,9	90,0 \pm 8,4	AD	98,8 \pm 8,3	88,3 \pm 6,8	0,0001
OKB (mmHg)	115,0 \pm 6,3	108,5 \pm 10,6	0,028	120 \pm 7,2	102,4 \pm 7,7	0,0001
AKŞ (mg/dl)	93,6 \pm 12,6	95,4 \pm 12,6	AD	109,8 \pm 30,6	102,6 \pm 16,2	AD
İnsülin (mU/l)	12,7 \pm 6,2	13,9 \pm 8,3	AD	15,4 \pm 8,9	11,4 \pm 6,5	0,001
HOMA-IR	2,9 \pm 1,3	3,3 \pm 2,1	AD	4,6 \pm 4,7	3,0 \pm 2,2	0,001
T kol (mg/dl)	198,3 \pm 36,3	203,7 \pm 35,6	AD	212,5 \pm 52,1	207,2 \pm 40,2	AD
LDL kol (mg/dl)	128,6 \pm 30,9	129,3 \pm 29,7	AD	133,9 \pm 45,0	132,6 \pm 30,0	AD
HDL kol (mg/dl)	42,7 \pm 7,8	42,8 \pm 8,1	AD	45,6 \pm 7,1	46,5 \pm 6,1	AD
TG (mg/dl)	134,8 \pm 43,6	157,4 \pm 75,3	AD	164,3 \pm 69,7	140,4 \pm 64,0	AD
AST (IU/ml)	23,1 \pm 9,5	20,7 \pm 9,0	0,004	22,3 \pm 10,7	20,6 \pm 5,2	AD
ALT (IU/ml)	24,8 \pm 15,9	19,1 \pm 9,3	0,017	21,2 \pm 12,0	20,1 \pm 8,2	AD
Adiponektin (ng/ml)	17,8 \pm 9,4	18,9 \pm 14,5	AD	17,0 \pm 6,3	19,1 \pm 5,1	AD
TNF-α (pg/ml)	1,3 \pm 0,4	1,3 \pm 0,6	AD	0,8 \pm 0,5	0,7 \pm 0,5	AD

BKİ; beden kitle indeksi, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, OKB; ortalama kan basıncı, AKŞ; açlık kan şekeri, T kol; total kolesterol, LDL kol; LDL kolesterol, HDL kol; HDL kolesterol, TG; trigliserid, HOMA-IR; Homeostatik model değerlendirme insülin direnci, TNF- α ; tümör nekrozis faktör-alfa, AD; anlamlı değil.

Sekiz haftalık tedavi sonrası bazal ölçüm değerlerine göre hem kontrol gurubunda hem de telmisartan gurubundaki hastaların BKİ'leri (sırasıyla, $p=0,002$ ve $p=0,008$), vücut yağ oranları (sırasıyla, $p=0,022$ ve $p=0,009$), bel çevresi (sırasıyla, $p=0,013$ ve $p=0,023$), sistolik kan basıncı (sırasıyla $p=0,033$ ve $p=0,0001$) ve ortalama kan basıncı (sırasıyla $p=0,028$ ve $p=0,0001$) değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptandı. Telmisartan gurubunda diyastolik kan basıncı, serum insülin düzeyi ve HOMA-IR değerlerinde istatistiksel anlamlı düşme varken (sırasıyla, $p=0,0001$, $p=0,001$ ve $p=0,001$) kontrol gurubunda tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Serum insülin düzeyi ile BKİ arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r= 337$, $p= 0,04$). Her iki grupta bazal değerlere kıyasla tedavi sonrası ölçülen diğer biyokimyasal parametreler ile serum adiponektin ve TNF- α düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo-2).

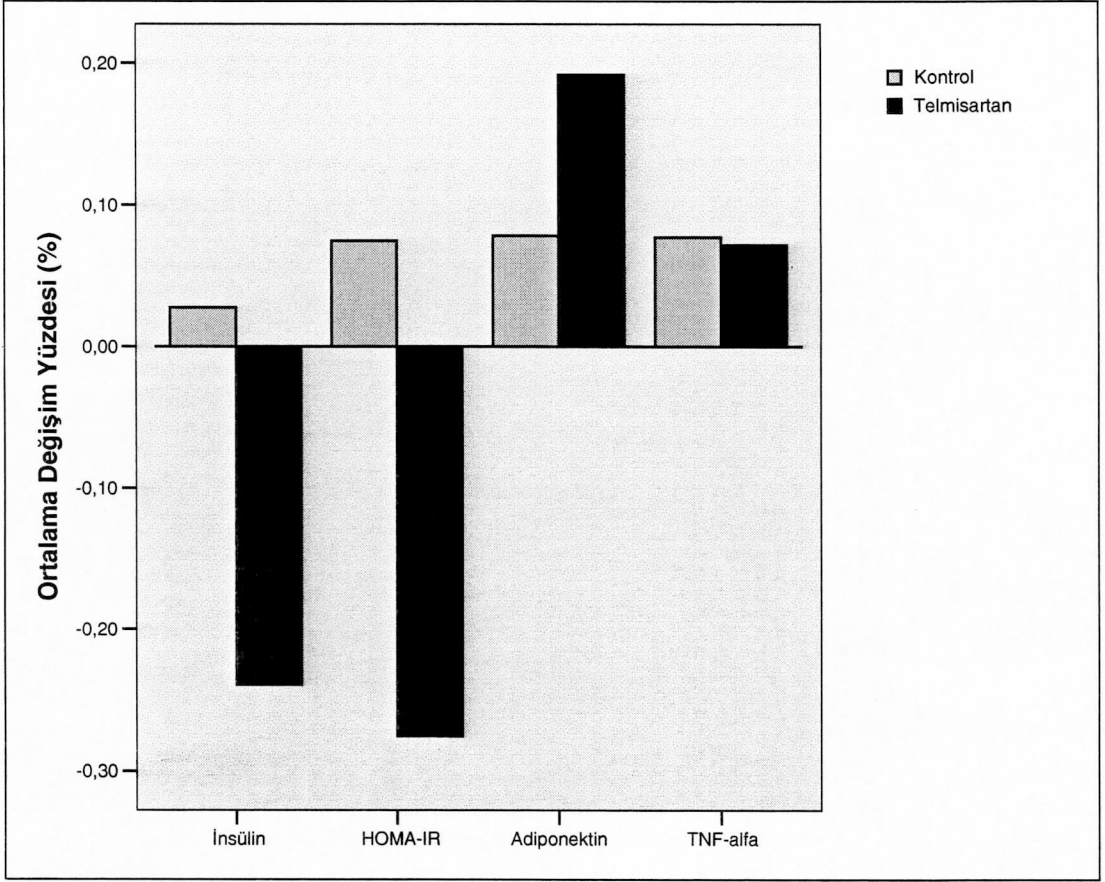
Tablo-3'de kontrol ve telmisartan gurubundaki hastaların çalışmada ölçülen parametrelerinin tedavi sonrası yüzde değişim değerleri özetlenmiştir. Her iki gurubun tedavi sonrası bazal değerlere göre yüzde değişim değerleri karşılaştırıldığında BKİ, vücut yağ oranı ve bel çevresi ölçümleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Telmisartan gurubunda sistolik kan basıncında $\% -19,3 \pm 6,9$ 'luk düşüşe karşın kontrol gurubunda $\% -5,9 \pm 11,8$ oranında bir düşüş saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,0001$). Benzer şekilde ortalama kan basıncında da kontrol gurubuna göre telmisartan gurubunda daha anlamlı düşüş olduğu saptandı (sırasıyla $\% -5,5 \pm 10,1$ ve $\% -14,5 \pm 5,9$; $p=0,003$). Açlık kan şekeri ve lipid düzeylerindeki değişim açısından gruplar arasında fark yoktu. Telmisartan gurubunda kontrol gurubuna göre serum insülin düzeyi (sırasıyla, $\% -23,9 \pm 21,5$ ve $\% 19,4 \pm 83,4$; $p=0,040$) ve HOMA-IR (sırasıyla $\% -27,5 \pm 22,5$ ve $\% 25,8 \pm 98,8$; $p=0,034$) ölçümünde anlamlı düşüş olduğu görüldü. Grupların bazal adiponektin düzeyleri arasında fark yok iken, bazal TNF- α düzeyinin kontrol gurubuna kıyasla telmisartan gurubunda daha düşük olduğu bulundu ($p= 0,005$). Ancak 8 haftanın sonunda her iki grup karşılaştırıldığında serum

adiponektin ve TNF- α düzeylerindeki yüzde değişim düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Şekil-1).

Tablo-3. Kontrol gurubu ve telmisartan gurubundaki hastaların tedavi sonrası demografik ve biyokimyasal verilerinin yüzde değişim değerlerinin karşılaştırılması.

% değişim	Kontrol gurubu	Telmisartan gurubu	p
BKİ	-3,6 \pm 4,2	-2,0 \pm 2,8	AD
Yağ oranı	-4,1 \pm 6,9	-2,5 \pm 3,7	AD
Bel çevresi	-3,2 \pm 4,9	-2,2 \pm 7,2	AD
SKB	-5,9 \pm 11,8	-19,3 \pm 6,9	0,0001
DKB	-4,8 \pm 11,5	-10,1 \pm 9,2	AD
OKB	-5,5 \pm 10,1	-14,5 \pm 5,9	0,003
AKŞ	1,4 \pm 17,5	-4,5 \pm 13,8	AD
İnsülin	19,4 \pm 83,4	-23,9 \pm 21,5	0,040
HOMA-IR	25,8 \pm 98,8	-27,5 \pm 22,5	0,034
T kol	4,3 \pm 19,3	-0,7 \pm 13,9	AD
LDL kol	4,0 \pm 29,6	3,5 \pm 21,8	AD
HDL kol	0,6 \pm 9,1	2,6 \pm 11,0	AD
TG	21,1 \pm 60,8	-9,7 \pm 32,2	AD
AST	-9,2 \pm 13,3	2,3 \pm 34,2	AD
ALT	-15,2 \pm 23,3	12,8 \pm 51,2	0,045
Adiponektin	7,8 \pm 54,3	19,1 \pm 41,7	AD
TNF- α	3,3 \pm 38,8	7,1 \pm 86,9	AD

BKİ; beden kitle indeksi, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, OKB; ortalama kan basıncı, AKŞ; açlık kan şekeri, T. kol; total kolesterol, LDL kol; LDL kolesterol, HDL kol; HDL kolesterol, TG; trigliserid, HOMA-IR; Homeostatik model değerlendirme insülin direnci, TNF- α ; tümör nekrozis faktör-alfa, AD; anlamlı değil, YDD; yüzde değişim değeri.



Şekil-1: Kontrol ve telmisartan gurubunda tedavi sonrası serum insülin düzeyi, HOMA-IR ile belirlenen insülin direnci, serum adiponektin ve TNF-alfa düzeylerinde gözlenen ortalama değişim yüzdeleri.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipertansiyon karşımıza sıklıkla karbonhidrat ve lipid metabolizmasının bozukluğu ile karakterize olan metabolik sendromun bir parçası olarak çıkmaktadır. Gerek metabolik sendrom gerekse de hipertansiyon patogeneğinde insülin direncinin rol oynadığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (2–5). Metabolik sendromlu bireylerde ateroskleroz ve tip 2 diyabet gelişim sıklığı artmış olup, her iki hastalık da ciddi mortalite ve morbidite nedeni olduğu için bu hastaların uygun şekilde tedavisi önem taşımaktadır (9–11).

Bu çalışmada diyet ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak 8 haftalık 80 mg/gün dozunda telmisartan kullanımının metabolik sendromlu hipertansif hastalarda arteryal kan basıncı, insülin direnci, glukoz ve lipid metabolizmaları, serum adiponektin ve TNF- α düzeyleri üzerine olan etkileri araştırıldı. Elde edilen sonuçlar sadece yaşam tarzı değişiklikleri önerilen kontrol gurubundan elde edilen verilerle karşılaştırıldı. Sekiz haftanın sonunda her iki gurubun bazal ölçümlere göre beden kitle indekslerinde, vücut yağ oranlarında ve bel çevrelerinde anlamlı azalma olduğu saptandı. Her iki gurup karşılaştırıldığında ise BKİ, vücut yağ oranı ve bel çevresindeki değişim açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Guruplar kan basıncı kontrolü açısından incelendiğinde, kontrol gurubunda sistolik ve ortalama kan basıncında, telmisartan gurubunda ise sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncında bazal ölçümlere göre istatistiksel anlamlı düşme olduğu saptandı. Ancak telmisartan gurubunda, sistolik ve ortalama kan basıncındaki düşmenin sadece yaşam tarzı değişiklikleri uygulanan kontrol gurubuna göre daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,003$). Yaşam tarzı değişiklikleri hipertansiyon tedavisinde çok önemli olup hipertansiyon tedavisinin vazgeçilmezidir (79). Yaşam tarzı değişiklikleri kan basıncını düşürürken, antihipertansif ilaçların etkinliğini arttırmakta ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır. Birçok hastada 1600 kcal'lik bir "*Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)*" (hipertansiyonu

durdurmada diyet yaklaşımları) diyetinin etkisi tek ilaç kullanımına eşdeğer bulunmuştur (80, 81). Fazla kilolu hastalarda 4,5 kg'lık bir kilo azalmasının kan basıncında anlamlı düşme sağladığı gösterilmiştir (82). Literatür bilgisi ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da yaşam tarzı değişiklikleri önerilen gurupta kilo kontrolü ile birlikte sistolik ve ortalama kan basıncı düzeylerinde anlamlı düşme elde edildi (sırasıyla $p=0,033$ ve $p=0,028$). Ancak kontrol gurubunda ulaşılan kan basıncı düzeyleri JNC-7 kılavuzunda (65) önerilen hedef değerlerin üzerinde bulundu. Beklenildiği şekilde yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak telmisartan tedavisi almakta olan hastalarda ise kan basıncı kontrolünün daha iyi olduğu ve gerek sistolik gerekse de diastolik kan basıncının JNC-7 kılavuzunda (65) önerilen hedef değerlere ulaştığı saptandı.

Metabolik sendromlu hipertansif bireylerde kan basıncı kontrolünün yanı sıra kullanılan antihipertansif ajanın glukoz ve lipid metabolizması ve hastalığın patogeneğinde yer alan inflamatuvar sitokinler üzerine de olumlu etkilerinin bulunması kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması açısından önem arz etmektedir. Buna rağmen hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olan tiyazid diüretikler ve beta blokerler gibi klasik antihipertansiflerin glukoz ve lipid metabolizması üzerine olumsuz etkileri bulunmakta olup bu ilaçların hipertansiyon tedavisinde kullanılması metabolik sendromu şiddetlendirebilmektedir. Yine beta bloker ve tiyazid diüretik kullanımı ile tip 2 diyabet gelişim riskinin diğer antihipertansiflere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (83-89). Pek çok büyük ölçekli çalışmada diğer antihipertansiflere göre özellikle ACE inhibitörlerinin ve ARB kullanımının glukoz metabolizması ve tip 2 diyabet gelişimi üzerine olumlu etkilerinin bulunduğu saptanmıştır (86-89). Laboratuvar ve klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar All'nin, insülin sinyalizasyonunda bozukluğa yol açmak, oksidatif stressi arttırmak, doku kan akımını azaltmak gibi pek çok mekanizma üzerinden glukoz metabolizmasını etkilediğini göstermektedir (90). Bu nedenle RAS sisteminin blokajının glukoz metabolizması ve insülin direnci üzerine olumlu etkilerinin bulunması beklenen bir sonuçtur. Yapılan son çalışmalarda aslında bir ARB olan telmisartan'ın ve kısmen irbesartan'ın

RAS sistemine ek olarak PPAR- γ aktivasyonu yoluyla metabolik sendrom üzerine olumlu katkılar sağlayabileceğini göstermiştir (76–78).

Çalışmamızda telmisartanın glukoz metabolizması üzerine olan etkileri de incelendi. Sekiz haftalık telmisartan kullanımının serum insülin düzeyini ve HOMA-IR ile hesaplanan insülin direncini istatistiksel olarak azalttığını saptadık. Telmisartan gurubunda serum glukoz düzeylerinde azalma gözlenmesine rağmen kontrol gurubuna göre istatistiksel anlamlı fark gözlemedik. Hipertansif hastalarda AT1 reseptör blokajının insülin sensitivitesini artırarak tip 2 diyabet gelişim insidansını azaltabileceği hipotezini destekleyen bulguların pek çoğu çalışmalarda indirekt metodlar kullanılarak elde edilmiştir (86–89, 91, 92). Örneğin kardiyovasküler sonlanım noktaları açısından losartan'ın etkilerinin incelendiği *“Losartan Intervention for endpoint”* (LIFE) çalışmasında (89) losartan bir β bloker olan atenolol ile karşılaştırıldığında tip 2 diyabet gelişim insidansı losartan gurubunda % 25 daha az bulunmuştur. Bu sonucun alınmasında losartanın antidiyabetik etkinliğinden başka β -blokerlerin bilinen diyabetojenik özelliklerinin de etkisinin olabileceği göz ardı edilmemelidir. *“Valsartan antihypertensive long term use evaluation”* (VALUE) (91) çalışmasında ise amlodipin ile valsartan karşılaştırıldığında yeni başlayan diyabet oranı valsartan gurubunda daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada da LIFE (89) çalışmasında olduğu gibi bir plasebo gurubu bulunmamaktadır. Plasebo kontrollü kandesartan kullanımı ile gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen sonuçlar ise oldukça çelişkilidir. *“Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) preserved”* (92) çalışmasında tip 2 diyabet gelişim riski düşük bulunurken, CHARM Alternative (93) ve CHARM Added (94) çalışmalarında tip 2 diyabet gelişim riskinde azalma gösterilememiştir. AT1 blokajının glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerinin bulunduğu düşünülmesine rağmen bugüne değin plasebo kontrollü büyük klinik çalışmalarla dökümanite edilememiştir. Hem AT1 blokajı hem de PPAR- γ aktivasyonu gibi çift etkisi bulunduğu gösterilen telmisartanla elde edilen sonuçlar, büyük klinik çalışmalarla kanıtlanmamış olmakla birlikte metabolik parametreler üzerine olumlu etkilerinin bulunduğu yönündedir (95–98).

Derosa ve ark.'nın (98) tip 2 diyabetik hipertansif hastalarda plasebo kontrollü olarak telmisartan ve eprosartanın etkilerini inceleyen çalışmalarında 12 aylık telmisartan tedavisinin BKİ, plazma glukoz, plazma insülin ve HOMA-IR'i değiştirmediği saptanmıştır. Ancak bu çalışmada 40 mg/gün dozunda telmisartan kullanılmış olup bizim çalışmamızda kullanılan dozdan dūřüktür. Metabolik sendromlu hipertansif hastalarda losartan ve telmisartan kullanımını karşılaştıran Bahadır ve ark.'nın (99) alışmasında telmisartan kullanımının açlık kan glukozunu dūřürmesine rağmen HOMA-IR'i değiştirmediği saptanmıştır. Bu çalışmaya katılan hastaların ortalama HOMA-IR düzeyleri $1,8 \pm 0,6$ olup bizim hastaların $3,8 \pm 3,5$ olan HOMA-IR'si ile karşılaştırıldığında oldukça dūřüktür. Bahadır ve ark.'nın çalışmasında (99) bu nedenle telmisartan'ın insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi gözlenememiş olabilir. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde insülin direnci bulunan hipertansif bireylerde 12 haftalık 80 mg/gün telmisartan tedavisi ile plaseboyu HOMA-IR düzeyi açısından karşılaştıran bir başka çalışmada telmisartan gurubunda serum glukoz ve HOMA-IR değerlerinde anlamlı dūřme olduğu gözlenmiştir (100). Hipertansif hastalarda telmisartan tedavisinin kalsiyum kanal blokerlerinden nisoldipin ve amlodipin ile karşılaştırıldığı iki kűçük çaplı çalışmada ise, telmisartanın kalsiyum kanal blokerlerine göre glukoz metabolizması üzerine ve HOMA-IR ile belirlenen insülin direnci üzerine daha olumlu etkileri bulunduğu saptanmıştır (101, 102). Telmisartan'ın ARB olan losartan, valsartan ile karşılaştırıldığı çalışmalarda bu iki ajanın kullanımı ile HOMA-IR'de iyileşme gözlenmez iken, telmisartanın diğer ARB'lere göre HOMA-IR indeksini anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır (95, 96). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde telmisartan'ın glukoz metabolizması üzerine olan etkileri RAS blokajından kaynaklanan bir gurup etkisinden çok PPAR-γ aktivasyonundan kaynaklanıyor gibi gözűkmektedir.

Beden kitle indeksi, bel çevresi ve vűcut yaę yűzdesi ile insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon olduęu pek çok çalıřmada gösterilmiřtir (103-105). Bu nedenle BKİ, bel çevresi ve vűcut yaę yűzdesinde dūřme saęlanmasının insülin direnci üzerine olumlu katkısı olacaęı açıktır. Bizim

çalışmamızda da serum insülin düzeyi ile BKİ arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r = 0,337$, $p = 0,04$). Çalışmamızda yer alan her iki gurubun da BKİ, bel çevresi ve vücut yağ oranında azalma olmasına rağmen sadece telmisartan gurubunda serum insülin düzeyi ve HOMA-IR indeksinde istatistiksel anlamlı düşme saptandı. Bu da insülin direnci üzerine saptamış olduğumuz etkinin kilo kaybından değil telmisartanın insülin direnci üzerine olan etkinliğinden kaynaklandığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda dahil olmak üzere tüm çalışmalar küçük hasta guruplarından oluşmaktaysa da çalışmalardan elde edilen sonuçlar telmisartan kullanımının glukoz metabolizması ve insülin direnci üzerine olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir (95, 96, 100–102).

Çalışmamızda telmisartan gurubunda kontrol gurubuna göre istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamakla birlikte, T kol düzeyinde $\% -0,7 \pm 13,9$ 'luk bir düşüş ve HDL kol düzeyinde ise $\% 2,6 \pm 11,0$ 'lık bir artış gözlemlendi. TG düzeylerinde ise $\% -9,7 \pm 32,2$ 'lik istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşme vardı ($p=0,06$). Telmisartan'ın güvenilirliğinin incelendiği açık etiketli, gözleme dayalı olarak yapılan bir çalışmada 19 870 hasta taranmış ve telmisartanın TG ve T kol düzeyleri üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (97). Uzun dönem eprosartan ve telmisartan kullanımını inceleyen 12 aylık bir başka çalışmada, telmisartan tedavisi ile TG, T kol ve LDL kol düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir azalma olduğu ve telmisartan tedavisinin lipid profili üzerine olumlu katkısı bulunduğu bildirilmiştir (98). Dokuz ile oniki hafta arasında değişen sürelerde telmisartan kullanımının etkinliğini, plasebo ve farklı antihipertansiflerle karşılaştıran çalışmaların çoğunda ise lipid profilinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (95, 100, 102, 106). İrbesartan, daha yüksek ilaç konsantrasyonlarında olmakla birlikte, telmisartan'dan sonra en çok PPAR- γ aktivasyonunu indükleme yetisine sahip olan ARB'dür (76). Tip 2 diyabetik hastalarda rosiglitazon ile kombine edilmiş olarak irbesartan ve telmisartan'ın etkilerinin değerlendirildiği 12 aylık bir başka çalışma da ise her iki ARB'nin eşit oranda T kol ve LDL kol'de düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (107). PPAR- γ aktivasyonunun lipid profilinde iyileşmeye yol açması beklenmesine rağmen,

bizim çalışmamızda ve telmisartan'ın lipid düşürücü etkisinin gözlenmediği diğer çalışmalardaki temel sorun ilaç kullanım süresinin kısalığı olabilir (95, 100, 102, 106). Çünkü telmisartan'ın lipid profilinde olumlu değişikliklerin gözleendiği bildirilen çalışmaların çoğu 6 ay ve daha uzun süreli çalışmalardır (98, 107). Bizim çalışmamızda lipid profilinde anlamlı bir değişiklik görülmemesinin nedenlerinden birisi de hastaların başlangıç lipid değerlerinin çok yüksek olmayışı ve küçük hasta popülasyonu içermesi olabilir.

PPAR- γ karbonhidrat ve lipid metabolizmasında rol oynayan ve insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 diyabet hastalığında terapötik hedeflerden biri olan nükleer bir reseptördür (108–111). İnsan genetik çalışmaları PPAR- γ genindeki mutasyonların ciddi hiperinsülinemi ve metabolik sendrom gelişimine sebep olduğunun saptanması, PPAR- γ 'yı glukoz ve lipid metabolizması bozukluklarının tedavisinde ana hedeflerden birisi haline getirmiştir (112). Son yıllarda birçok yayında PPAR- γ agonistlerinin adipositlerden kaynaklanan adipositokinlerin disregülasyonu gibi pek çok fonksiyonel anormalliği giderme potansiyeline sahip olduğu gösterilmektedir (113, 114). Metabolik etkileri göz önüne alındığında telmisartan'ın in vitro yapılan araştırmalarda selektif PPAR- γ modülasyonunu sağlamak gibi benzersiz bir özelliği mevcuttur (76, 77). Bu nedenle diğer PPAR- γ agonistlerinde olduğu gibi telmisartan kullanımının adiposit kaynaklı ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileri olan adipositokinlerin prototipi adiponektinin yapım ve sekresyonunu artırması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda serum adiponektin düzeylerinde kontrol gurubunda % 7,8 \pm 54,3'lük bir artışa karşın telmisartan gurubunda % 19,1 \pm 41,7 bir artış gözlenmesine rağmen istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. İn vitro deneylerde ve hayvan çalışmalarında telmisartan tedavisinin adiponektin düzeyleri üzerine etkisi bulunduğu gösterilmiştir (115–118). Fujimoto ve ark'ı (75) tarafından telmisartan kullanımının doza bağımlı olarak 3T3-L1 differansiye ve undiferansiye adipositlerde adiponektin mRNA'sını arttırdığı saptanmıştır. Clasen ve ark'ı (115) telmisartan'ın adiposit kültüründe muhtemelen PPAR- γ reseptörlerinin katıldığı bir mekanizma üzerinden adiponektin eksikliğini azalttığını göstermişlerdir. Araki ve ark'ı diyet ile

indüklenen obez farelerde, telmisartan tedavisinin viseral adipoz dokuyu, kas ve karaciğerin trigliserid içeriğini azalttığını, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye düzelttiğini ve telmisartan tedavisi ile obez farelerde gözlenen bu değişikliklerin adipoz dokudaki adiponektin mRNA'sı ve buna eşlik eden serum adiponektin düzeylerindeki artıştan kaynaklandığını saptamışlardır (117). Telmisartanın adiponektin düzeyleri üzerine olan etkinliğinin PPAR- γ aktivasyonu üzerinden değil ARB tarafından AT1 reseptör blokajını takiben AII tarafından AT2 reseptörlerinin uyarılması sonucu gerçekleştiğini öne süren araştırmacılar da vardır (116, 119). Hangi mekanizma üzerinden olursa olsun in vitro ve hayvan çalışmaları telmisartan tedavisinin adiponektin düzeylerini iyileştirdiği ve metabolik etkilerinin bir kısmını adiponektin sentez ve sekreyonunu arttırmak yoluyla gerçekleştirdiğini göstermektedir.

Klinik olarak telmisartan tedavisinin adiponektin düzeyleri üzerine olan etkisi bu kadar net olarak ortaya konulabilmiş değildir. Klinik çalışmaların bir kısmında telmisartan tedavisinin glisemik kontrol ve insülin sensitivitesini bizim çalışmamızda da olduğu gibi adiponektin düzeyini değiştirmeksizin iyileştirdiği gözlenmiştir (102, 106). Tip 2 diyabetik hipertansif hastalarda 20 mg/gün olmesartan ve 40 mg/gün telmisartan tedavisinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise telmisartan'ın insülin direnci ve adiponektin düzeyleri açısından olmesartana üstünlüğü gösterilememiştir (120). Ancak telmisartan tedavisinin insülin direncini iyileştirirken serum adiponektin düzeylerini arttırdığını gösteren yayınlar da vardır (96, 100, 101, 121, 122). Çalışmalarda adiponektin düzeylerinde artış gözlenememesinin nedeni bizim çalışmamızda da olduğu gibi kısa kullanım süresi (102, 106) veya Nakayama ve ark.'nın çalışmasında (120) olduğu gibi ilacın önerilen optimal dozundan daha düşük dozda kullanılması olabilir. Adiponektin düzeyinde artış saptanan çalışmalarda bu etki en erken 3. ayda sağlanmıştır. Bunun yanı sıra in vitro çalışmalarda telmisartanın doku düzeyinde PPAR- γ aktivasyonuna neden olan optimal dozu 80 mg/gün olarak saptanmıştır (76, 123). Ancak bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda telmisartan tedavisinin adiponektin düzeylerinde ciddi bir artış meydana getirmeksizin glukoz metabolizması

üzerine olumlu etkilerinin gözlenmesi telmisartan tedavisinin insülin direnci üzerine olan etkilerinin adiponektin dışı başka mekanizmalar üzerinden olduğu izlenimini uyandırmaktadır.

Metabolik sendrom ve insülin direnci üzerine önemli rolü bulunan bir diğer sitokin de TNF- α 'dır (31, 114). Adipositlerde TNF- α ekspresyonunun adiponektin tarafından inhibe edildiği gösterilmiş olup, adiponektinin antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik olumlu etkilerinin bir bölümünü TNF- α inhibisyonu yoluyla gerçekleştirdiğine inanılmaktadır (37, 38). TNF- α 'nın insülin direnci üzerine olan etkilerinin moleküler mekanizması tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. Başlıca etkisinin insülin reseptöründe post-reseptör düzeyde bir bozukluk oluşturmasıdır (32). Bu bakımdan adiponektinin tersi bir rol oynamaktadır. Hipertansif fare modellerinden tuza duyarlı olanlarda hipertansiyon gelişiminde TNF- α 'nın önemli rol oynadığı saptanmıştır (125). TNF- α ve aterosklerotik hastalık ilişkisi ise uzun zamandır bilinmektedir (126-128). Bu nedenle metabolik sendromlu hipertansif bireylerde kullanılan antihipertansif tedavinin TNF- α sentez ve sekresyonu üzerine olumlu etkilerinin bulunması önemlidir. Telmisartan TNF- α düzeyleri üzerine olan etkilerini inceleyen çok çalışma bulunmamaktadır. Togashi ve ark'ı (129) hipertansif sıçanlarda telmisartan tedavisinin iskelet kasında TNF- α üretimini azaltarak insülin direnci üzerine olumlu katkı sağladığını göstermişlerdir. Derosa ve ark. (130) tip 2 diyabetik metabolik sendromlu hastalarda rosiglitazon + irbesartan ile rosiglitazon + telmisartan tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında telmisartan gurubunda 6. ayda, irbesartan gurubunda ise 12. ayda TNF- α düzeylerinde anlamlı düşme elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada irbesartana göre telmisartan gurubunda TNF- α düzeyindeki azalmanın istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise TNF- α düzeylerinde her iki grupta anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak her iki çalışma karşılaştırıldığında Derosa ve ark'nın (130) çalışmasında bazal TNF- α düzeylerinin bizim çalışmaya göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Her iki çalışmada da metabolik sendromlu hastalar incelenmekteyse de Derosa ve ark'nın (130) çalışmasındaki hastaların eş

zamanlı aşikar tip 2 diyabetinin olması nedeniyle inflamatuvar aktivitenin daha fazla olmasını beklemek yanlış olmaz. Ek olarak yine aynı çalışmada hastalar telmisartan tedavisinin yanı sıra inflamatuvar belirteçler üzerine etkisi olduğu bilinen bir PPAR- γ agonisti olan rosiglitazon tedavisi almaktadırlar. Bizim çalışmamızda Derosa ve ark'nın aksine TNF- α düzeylerinde anlamlı düşme gözlemleyemeyişimizin bir nedeni de bu olabilir. Telmisartan tedavisinin TNF- α düzeyleri üzerine olan etkisinin daha net ortaya konabilmesi açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hasta guruplarından birisi sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile takip edilmekte olduğundan hastaları optimal olmayan kan basıncı kontrolünün getirebileceği risklerden korumak adına çalışma süresinin 8 hafta ile sınırlandırılmış olması ve çalışmanın küçük bir hasta popülasyonunda gerçekleştirilmiş olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Literatür incelendiğinde de telmisartanın glukoz ve lipid metabolizması üzerine olan etkilerinin net olarak ortaya konabilmesi için daha uzun soluklu ve daha geniş hasta popülasyonu içeren çalışmaların yapılması gerektiği görülmektedir. Büyük klinik çalışmaların sonuçları telmisartanın yüksek riskli hipertansif hastalarda insülin direncini iyileştirme ve bu yolla diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişmesini azaltmada rol oynayıp oynamadığına ilişkin daha net bilgiler edinmemizi sağlayacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda metabolik sendromlu hipertansif hastalarda 8 haftalık 80 mg/gün telmisartan kullanımının iyi kan basıncı kontrolünün yanı sıra serum insülin düzeyinde ve HOMA-IR ile hesaplanan insülin direncinde istatistiksel anlamlı azalma sağladığını saptadık. Telmisartan kullanımı ile serum lipid, adiponektin ve TNF- α düzeylerinde ise istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptamadık. Telmisartan kullanımı ile insülin direncinde anlamlı azalma sağlanmış olmasına rağmen adiponektin ve TNF- α düzeylerinde değişiklik gözlenmemiş olması, telmisartan tedavisinin insülin direnci üzerine erken dönemde saptanan etkilerinin PPAR- γ aktivasyonu dışında AT1 reseptör blokajı gibi başka mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir. Telmisartan tedavisinin sekiz hafta gibi kısa bir sürede dahi beden kitle indeksi, vücut yağ oranı ve bel çevresinden

bağımsız olarak insülin direncinde azalma sağlamış olması metabolik sendromun bir parçası olarak karşımıza çıkan hipertansiyon tedavisinde telmisartan kullanımını iyi bir seçenek haline getirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289–304.
2. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416–22.
3. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin–resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715–22.
4. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, Davis CE, Heiss G. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Metabolism* 1996; 45: 699–706.
5. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594–600.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
7. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–9.
8. Onat A, V. Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsuçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 8–15
9. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–9.
10. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, Tichet J, Eschwège E; D.E.S.I.R. Study Group. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 526–32.
11. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C–reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414–9.
12. World Health Organization: Definition, Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of WHO Consultation. Geneva, World Health Org; 1999.

13. Hills SA, Balkau B, Coppack SW, Dekker JM, Mari A, Natali A, Walker M, Ferrannini E; EGIR–RISC Study Group. The EGIR–RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and objectives. *Diabetologia* 2004; 47: 566–70.
14. International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 14 April 2005: www.idf.org/webdata/docs/Metac-syndrome-def.pdf.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Adults*. *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
16. Genuth S, Brownlee MA, Kler LH, Samols E, Saudek CD, Sherwin R. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998; 21: 310.
17. Roth LD, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24: 588–97.
18. C. Ronald Kahn, Alan R. Saltiel. The molecular mechanism of insulin action and the regulation of glucose and lipid metabolism. In: Kahn CD, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14. edition. LWW; 2005. 145–56.
19. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate–1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin. *Diabetes*. 2006; 55: 2392–7.
20. DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non–insulin–dependent) and type 1 (insulin–dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1982; 23: 313–9.
21. Kraegen EW, Cooney GJ. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 235–41.
22. Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 90: 19–26.
23. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart JC, Glineur C, Staels B. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator–activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717–26.
24. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE. Induction of adipocyte complement–related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002; 143: 998–1007.
25. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands

- increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094–9.
26. Boyle PJ. What are the effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists on adiponectin, tumor necrosis factor- α , and other cytokines in insulin resistance? *Clin Cardiol* 2004; 27: 1–6.
 27. Meehan WP, Jeng YY, Yang D, Chan TM, Nadler JL, Scott S, Rude RK, Hsueh WA. Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect. Buchanan TA, *J Clin Invest* 1995; 96: 354–60.
 28. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 447–52.
 29. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355–65.
 30. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1978–85.
 31. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271–8.
 32. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 53–5.
 33. Landry, D.B., Couper, L.L., Bryant, S.R. & Lindner, V. Activation of the NF- κ B and I κ B system in smooth muscle cells after rat arterial injury. Induction of vascular cell adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1. *American Journal of Pathology* 1997; 151: 1085–95.
 34. Iademarco, MF, McQuillan JJ, Dean DC. Vascular cell adhesion molecule 1: contrasting transcriptional control mechanisms in muscle and endothelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1993; 90: 3943–47.
 35. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442–50.
 36. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941–6.
 37. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296–301.
 38. 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* 1999; 100: 2473–6.
 39. 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* 2001; 86: 1930–5.
40. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
 41. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595–9.
 42. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 72–5.
 43. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440–6.
 44. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003; 11: 1048–54.
 45. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, Yoshida D, Shimamoto K. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76–81.
 46. Koh KK, Han SH, Quon MJ, Yeal Ahn J, Shin EK. Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1419–24.
 47. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 2968–74.
 48. Hall JE. Hyperinsulinemia: a link between obesity and hypertension? *Kidney Int* 1993; 43: 1402–17.
 49. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1457–62.
 50. Player MS, Mainous AG 3rd, Diaz VA, Everett CJ. Prehypertension and insulin resistance in a nationally representative adult population. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 424–9.
 51. Segura J, Ruilope LM. Obesity, essential hypertension and renin-angiotensin system. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1151–5.
 52. Cohen JD. Overview of physiology, vascular biology, and mechanisms of hypertension. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 6–8.

53. Miller AW, Tulbert C, Puskar M, Busija DW. Enhanced endothelin activity prevents vasodilation to insulin in insulin resistance. *Hypertension* 2002; 40: 78–82.
54. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Piccoli A, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Salvetti M, De Ciuceis C, Tiberio GA, Giulini SM, Sleiman I, Monteduro C, Rosei EA. Endothelial dysfunction in small resistance arteries of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001; 19: 913–9.
55. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 2007; 28: 463–91.
56. Weir MR, Dzau VJ. The renin–angiotensin–aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999; 12: 205–13.
57. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin–angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003; 24: 261–71.
58. Engeli S, Sharma AM. Role of adipose tissue for cardiovascular–renal regulation in health and disease. *Horm Metab Res* 2000; 32: 485–99.
59. Massiéra F, Bloch–Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard–Boulangé A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001; 15: 2727–9.
60. Ailhaud G, Fukamizu A, Massiera F, Negrel R, Saint–Marc P, Teboul M. Angiotensinogen, angiotensin II and adipose tissue development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 33–5.
61. 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* 2002; 40: 872–9.
62. Juan CC, Chien Y, Wu LY, Yang WM, Chang CL, Lai YH, Ho PH, Kwok CF, Ho LT. Angiotensin II enhances insulin sensitivity in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2005; 146: 2246–54.
63. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ, Kahn CR. Cross–talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 12490–5.
64. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie JL, Feener EP. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in insulin/angiotensin II crosstalk. *J Clin Invest* 1997; 100: 2158–69.
65. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.

66. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2261–6.
67. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin–Angiotensin system. *Drugs* 2004; 64: 2537–65.
68. Nishimura T, Hashimoto J, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Totsune K, Imai Y. Efficacy and duration of action of the four selective angiotensin II subtype 1 receptor blockers, losartan, candesartan, valsartan and telmisartan, in patients with essential hypertension determined by home blood pressure measurements. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27: 477–89.
69. Smith DH, Cramer MJ, Neutel JM, Hettiarachchi R, Koval S. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. *Blood Press Monit* 2003; 8: 111–7.
70. Bakris G. Comparison of telmisartan vs. valsartan in the treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 26–31.
71. Smith DH. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension. *Drugs* 2008; 68: 1207–25.
72. Rosario BH, Hendra TJ. Telmisartan in the treatment of hypertension. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 485–92.
73. Schumacher H, Mancia G. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: a retrospective analysis of 50 studies. *Blood Press Suppl* 2008; 1: 32–40.
74. Battershill AJ, Scott LJ. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006; 66: 51–83.
75. Fujimoto M, Masuzaki H, Tanaka T, Yasue S, Tomita T, Okazawa K, Fujikura J, Chusho H, Ebihara K, Hayashi T, Hosoda K, Nakao K. An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT4 protein expression in 3T3–L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2004; 576: 492–7.
76. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; 109: 2054–7.
77. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.
78. Erbe DV, Gartrell K, Zhang YL, Suri V, Kirincich SJ, Will S, Perreault M, Wang S, Tobin JF. Molecular activation of PPARgamma by angiotensin II type 1-receptor antagonists. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 154–62.
79. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288: 1882–8.

80. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10.
81. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin PH, Svetkey LP, Stedman SW, Young DR; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; 289: 2083–93.
82. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 544–9.
83. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol* 1996; 77: 12–6.
84. Schmitz G, Stumpe KO, Herrmann W, Weidinger G. Effects of bunazosin and atenolol on serum lipids and apolipoproteins in a randomised trial. *Blood Press* 1996; 5: 354–9.
85. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203–9.
86. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmäki K, Dahlöf B, de Faire U, Mörlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
87. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
88. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
89. Dahlöf 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* 2002; 359: 995–1003.
90. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253–61.

91. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004 Jun 19;363(9426):2022–31.
92. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM–Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
93. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left–ventricular systolic function intolerant to angiotensin–converting–enzyme inhibitors: the CHARM–Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
94. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left–ventricular systolic function taking angiotensin–converting–enzyme inhibitors: the CHARM–Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–71.
95. 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. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 6.
96. 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* 2005; 28: 757–8.
97. Michel MC, Bohner H, Köster J, Schafers R, Heemann U. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension: an open–label observational study. *Drug Saf* 2004; 27: 335–44.
98. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double–blind, placebo–controlled 12–month study. *Hypertens Res* 2004; 27: 457–64.
99. Bahadir O, Uzunlulu M, Oguz A, Bahadir MA. Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2007; 30: 49–53.
100. Nagel JM, Tietz AB, Göke B, Parhofer KG. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin–resistant subjects. *Metabolism* 2006; 55: 1149–54.
101. Negro R, Hassan H. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 243–6.

102. Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, Schwedhelm E, Maas R, Schulze F, Silberhorn E, Böger RH. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. *Metabolism* 2006; 55: 1159–64.
103. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24: 460–4.
104. dos Santos RE, Aldrighi JM, Lanz JR, Ferezin PC, Marone MM. Relationship of body fat distribution by waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasonography to insulin resistance by homeostasis model assessment and lipid profile in obese and non-obese postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 295–301.
105. Toft I, Bona KH, Jenssen T. Insulin resistance in hypertension is associated with body fat rather than blood pressure. *Hypertension* 1998; 32: 115–22.
106. Usui I, Fujisaka S, Yamazaki K, Takano A, Murakami S, Yamazaki Y, Urakaze M, Hachiya H, Takata M, Senda S, Iwata M, Satoh A, Sasaoka T, Ak ND, Temaru R, Kobayashi M. Telmisartan reduced blood pressure and HOMA-IR with increasing plasma leptin level in hypertensive and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 210–4.
107. Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, Salvadeo SA, Ragonesi PD, Ferrari I, Gravina A, Fassi R, Fogari R. Metabolic effects of telmisartan and irbesartan in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome treated with rosiglitazone. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 261–8.
108. Picard F, Auwerx J. PPAR (gamma) and glucose homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 167–97.
109. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 3–9.
110. Schiffrin EL, Amiri F, Benkirane K, Iglarz M, Diep QN. Peroxisome proliferator-activated receptors: vascular and cardiac effects in hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 664–8.
111. Wakino S, Law RE, Hsueh WA. Vascular protective effects by activation of nuclear receptor PPARgamma. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 46–9.
112. Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M, Williams RL, Umpleby AM, Thomas EL, Bell JD, Dixon AK, Dunne F, Boiani R, Cinti S, Vidal-Puig A, Karpe F, Chatterjee VK, O'Rahilly S. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 2003; 52: 910–7.
113. Miyazaki Y, DeFronzo RA. Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1204–11.

114. Barac A, Campia U, Matuskey LA, Lu L, Panza JA. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation with pioglitazone on plasma adipokines in nondiabetic patients with either hypercholesterolemia or hypertension. *Am J Cardiol* 2008; 101: 980–5.
115. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, Sprang C, Clemenz M, Krikov M, Thöne-Reineke C, Unger T, Kintscher U. PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension* 2005; 46: 137–43.
116. Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K. Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 356: 1024–30.
117. Araki K, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H. Telmisartan prevents obesity and increases the expression of uncoupling protein 1 in diet-induced obese mice. *Hypertension* 2006 ; 48: 51–7.
118. Kajioka T, Miura K, Kitahara Y, Yamagishi S. Potential utility of combination therapy with nateglinide and telmisartan for metabolic derangements in Zucker Fatty rats. *Horm Metab Res* 2007; 39: 889–93.
119. Kamari Y, Harari A, Shaish A, Peleg E, Sharabi Y, Harats D, Grossman E. Effect of telmisartan, angiotensin II receptor antagonist, on metabolic profile in fructose-induced hypertensive, hyperinsulinemic, hyperlipidemic rats. *Hypertens Res* 2008; 31:135–40.
120. Nakayama S, Watada H, Mita T, Ikeda F, Shimizu T, Uchino H, Fujitani Y, Hirose T, Kawamori R. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31: 7–13.
121. 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* 2006; 29: 957–61.
122. Yano Y, Hoshide S, Ishikawa J, Noguchi C, Tukui D, Takanori H, Tada M, Kanemaru Y, Yano A, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. The differential effects of angiotensin II type 1 receptor blockers on microalbuminuria in relation to low-grade inflammation in metabolic hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20: 565–72.
123. Israilli ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 73–86.
124. You T, Nicklas BJ, Ding J, Penninx BW, Goodpaster BH, Bauer DC, Tylavsky FA, Harris TB, Kritchevsky SB. The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 414–9.
125. Sriramula S, Haque M, Majid DS, Francis J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt

- appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2008; 51: 1345–51.
- 126.** Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis ZS. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 9–12.
- 127.** Boyle JJ. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3: 63–8.
- 128.** Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res* 2008; 79: 360–76.
- 129.** 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 Hypertens* 2000; 18: 1605–10.
- 130.** Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F, Salvadeo SA, Ferrari I, Gravina A, Fogari R. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin–resistance, leptin and tumor necrosis factor–alpha. *Hypertens Res* 2006; 29: 849–56.

TEŞEKKÜR

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yan Dal ihtisasım boyunca yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda çalışan değerli hocalarıma; başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Şazi İmamoğlu olmak üzere, Prof. Dr. Ercan Tuncel, Prof. Dr. Erdinç Ertürk ve Doç. Dr. Canan Ersoy'a çok teşekkür ederim. Tez danışmanım olan Prof. Dr. Ercan Tuncel'e tez çalışmam süresince göstermiş olduğu destek, katkı ve sabır için ayrıca teşekkür ediyorum. Son olarak her zaman sevgi ve desteklerini gördüğüm tüm çalışma arkadaşlarıma, aileme ve eşime sonsuz teşekkürler...

ÖZGEÇMİŞ

15-06-1974 yılında İzmir'de doğdum. Orta öğrenimimi İzmir 60. Yıl Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1992 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 1998 yılında mezun oldum. 1999 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. 24-12-2003 tarihinde "Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda diyabetik nefropati gelişiminde serum monosit kemotaktik protein-1 düzeyinin ve monosit adezyon moleküllerinin rolü" isimli uzmanlık tezimi vererek İç Hastalıkları uzmanı olmaya hak kazandım. 24-03-2004 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal ihtisasına başladım. 15-09-2005 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitü'sünde Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji doktora programına başladım. 13-07-2007 tarihinde doktora yeterlilik sınavını geçerek tez çalışmasına geçmeye hak kazandım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda uzman doktor olarak görev yapmaktayım. Evliyim, 18 aylık bir kızım var ve İngilizce bilmekteyim.

Uzman Dr. D. Sinem KÜÇÜKSARAÇ KIYICI